

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

ISSN 1680-1466

eISSN 2524-0439

Індекс 74172

Ендокринологія

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



ТОМ 26

№1

2021

ПРОГРАМА ПІДТРИМКИ ПАЦІЄНТІВ

РОЗУМНИЙ СТАРТ

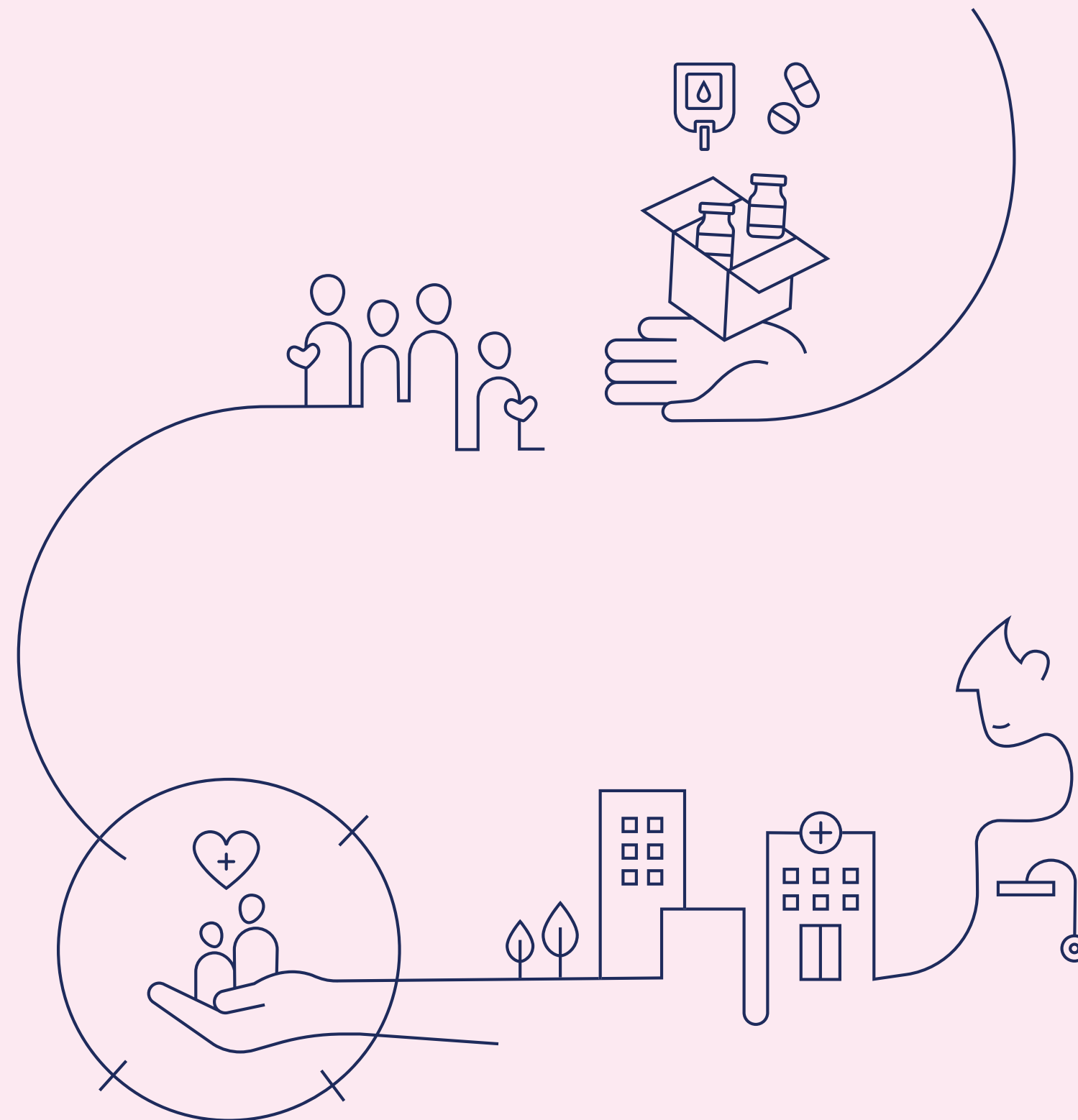
*Запитайте у вашого медичного
представника Ново Нордіск.*



* Ново Нордіск®.

ТОВ «Ново Нордіск Україна»,
вулиця Болсуновська, будинок 13-15,
01014, Київ, Україна,
тел.: (044) 389 44 00,
факс: (044) 389 44 01

UKR.TR.RYZ.14.12.2020



ВІТАГАМА® D₃ 5600

1 таблетка на тиждень!

- ✓ Нормалізує метаболічну функцію організму²
- ✓ Підтримує функцію кісток та м'язів²
- ✓ Позитивно впливає на імунну систему²

ВІТАГАМА® D₃ 5600

Дієтична добавка до раціону харчування
Як додаткове джерело вітаміну D₃

50 таблеток = 33,6 г (г)

НОВИНКА!



НІМЕЦЬКА
ЯКІСТЬ



1. Листок-вкладиш до використання для споживача Вітагама® D₃ 5600.

2. В. Поворозник, П. Плутовські «Дефіцит та недостатність вітаміну D: епідеміологія, діагностика та лікування».

СКОРОЧЕНА ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ВИКОРИСТАННЯ ВІТАГАМА® D₃ 5600. Дієтична добавка до раціону харчування, яка містить 5600 міжнародних одиниць (IU) вітаміну D₃ (холекальциферол). 50 таблеток. **Склад:** 1 таблетка містить 5600 міжнародних одиниць (IU) вітаміну D₃ (холекальциферол). **Рекомендації до застосування:** рекомендується в якості дієтичної добавки до раціону харчування як додаткове джерело вітаміну D₃. Перед застосуванням рекомендується проконсультуватися з лікарем. **Протипоказання:** не застосовувати при індивідуальній непереносимості будь-якого з компонентів добавки, алергічній реакції. Продукт не призначений для діагностики, лікування або профілактики захворювань. Також не застосовується при гіпермагніємії, гіперкальціурії та при гіпервітамінозі D₃. **Спосіб застосування та рекомендована добова доза: дорослим:** приймають 1 таблетку раз на тиждень. Вітагама® D₃ 5600 споживається під час будь-якого прийому їжі з достатньою кількістю води, без розжовування. Тривалість прийому залежить від рівня вітаміну D у крові. Не перевищувати зазначену рекомендовану кількість (порцію) для щоденного споживання. Дієтичні добавки не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування. Вагітні жінки або жінки, які годують груддю, люди похилого віку або будь-яка особа з будь-яким захворюванням перед вживанням цього продукту повинні проконсультуватися з лікарем. ДІЄТИЧНА ДОБАВКА. НЕ Є ЛІКАРСЬКИМ ЗАСОБОМ.



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

Дізнайтеся більше на сайті
vitagamma.com.ua

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

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

Ендокринологія

ENDOKRYNOLOGIA

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

2021

TOM 26, № 1

VOLUME 26, No. 1

Науково-практичний медичний журнал
Scientific medical journal

Заснований у квітні 1996 р.
Founded in April 1996

Виходить 4 рази на рік
Frequency — 4 times a year



Загальнодержавна реферативна база даних «Україніка наукова»

УРЖ «Джерело»

Київ
Kyiv

© ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», 2021

© ТОВ «Видавничий дім Медкнига», 2021

Ендокринологія

2021 Том 26, № 1

DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-1

Засновник: Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка Національної академії медичних наук України»
Свідоцтво про державну реєстрацію КВ № 14099-3070 ПР від 17.06.2008
Наказом Міністерства освіти і науки України від 02.07.2020 р. № 886 журнал внесено до Переліку наукових фахових видань України (медичні науки)

Наказом Міністерства освіти і науки України від 24.09.2020 р. № 1188 журнал внесено до Переліку наукових фахових видань України (біологічні науки)

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

ТРОНЬКО М.Д. [головний редактор]
КВАЧЕНЮК А.М., СОКОЛОВА Л.К. [заступники головного редактора з клінічної ендокринології]
КОВЗУН О.І. [заступник головного редактора з експериментальної ендокринології]
ПАСТЕР І.П. [відповідальний редактор]
Богданова Т.І., Болгов М.Ю., Большова О.В., Вендзилевич Ю.М., Власенко М.В., Караченцев Ю.І., Коваленко А.Є., Корпачев В.В., Кравченко В.І., Луцицький Є.В., Науменко В.Г., Орленко В.Л., Полторак В.В., Попова В.В., Пушкарєв В.М., Резніков О.Г., Скрипник Н.В., Спринчук Н.А., Товкай О.А., Урбанович А.М., Халангот М.Д., Мельниченко Г.О. (Російська Федерація), Шестакова М.В. (Російська Федерація), Dagogo-Jack S. (Сполучені Штати Америки), Yamashita S. (Японія)

АДРЕСА РЕДАКЦІЇ:

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

Повнотекстову версію журналу представлено на сайті
<http://www.endokrynologia.com.ua> eISSN 2524-0439

Електронні копії опублікованих статей передаються до Національної бібліотеки ім. В.В. Вернадського для вільного доступу в режимі on-line

Затверджено до друку Вченою радою Державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка Національної академії медичних наук України» від 04.03.2021 (протокол № 2)

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

Видавець: ТОВ «Видавничий дім Медкнига», www.medknyha.com.ua
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи в державний реєстр видавців видавничої продукції ДК №3066 від 20.12.2007
Керівник проекту — О.П. Влас, тел. (066) 785-11-56
Відділ маркетингу — Т.Г. Овчаренко, тел (066) 753-81-78, (067) 847-85-05
Адреса: вул. Кирилівська, 160, м. Київ, 04124, Україна
Тел.: (044) 587-81-07

Підписано до друку 15.03.2021. Наклад 4000 прим.
Обсяг до 12 ум. др. арк., 24 обл.-вид. арк. Зам. № 199
© ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», 2021
© ТОВ «Видавничий дім Медкнига», 2021

ENDOKRYNOLOGIA

2021 Volume 26, No. 1

DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-1

Founder: State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»
Registration Certificate KB № 14099-3070 ПР from 17.06.2008
According to the Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine dated 02.07.2020 N 886, the journal is entered into the List of specific scientific publishings of Ukraine (medical sciences)
According to the Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine dated 24.09.2020 N 1188, the journal is entered into the List of specific scientific publishings of Ukraine (biological sciences)

EDITORIAL BOARD:

TRONKO M.D. [editor-in-chief]
KVACHENYUK A.M., SOKOLOVA L.K. [deputy editors of the clinical endocrinology]
KOVZUN O.I. [deputy editor of the experimental endocrinology]
PASTEUR I.P. [executive editor]
Bogdanova T.I., Bolgov M.Yu., Bolshova O.V., Karachentsev Yu.I., Khalangot M.D., Korpachev V.V., Kovalenko A.Ye., Kravchenko V.I., Luchytyskyi Ye.V., Naumenko V.H., Orlenko V.L., Poltorak V.V., Popova V.V., Pushkarev V.M., Reznikov O.G., Skrypnyk N.V., Sprynchuk N.A., Tovkai O.A., Urbanovych A.M., Vendzilovich Yu.M., Vlasenko M.V., Dagogo-Jack S. (United States of America), Melnichenko G.A. (Russian Federation), Shestakova M.V. (Russian Federation), Yamashita S. (Japan)

EDITORIAL ADDRESS:

SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»,
Vyshgorodska str., 69, Kyiv, 04114, Ukraine
Tel.: +380 (44) 430-36-94, fax: +380 (44) 428-19-96
E-mail: endokrynologia.journal@gmail.com

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

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

Approved for publication on the resolution of Scientific Council of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (04 March 2021, Protocol N 2)

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

Publisher: «Publishing house MEDKNYHA» LLC, www.medknyha.com.ua
Publishing entity certificate ДК № 3066 dated 20/12/2007
Project Manager — O.P. Vlas, tel. +38 (066) 785-11-56
Marketing Department — T.G. Ovcharenko, tel. +380 (66) 753-81-78, +380 (67) 847-85-05
Address: Kyrylivs'ka str., 160, Kyiv, 04124, Ukraine
Tel.: +380 (44) 587-81-07


For printing on 15.03.2021. Circulation 4000 copies.
Printer's sheet to 12, standard publisher's signature. Order № 199
© SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 2021
© «Publishing house MEDKNYHA» LLC, 2021

Айгліп®

Vildagliptin

МИСТЕЦТВО ЦІНУВАТИ ЧАС



 Глюкозозалежна регуляція вуглеводного обміну¹

 Мінімальний ризик гіпоглікемії²

 Протективний вплив на функцію β-клітин³



Витяг з інструкції для медичного застосування препарату Айгліп®

Склад: діюча речовина: вільдагліптин; 1 таблетка містить вільдагліптину 50 мг. **Лікарська форма:** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Гіпоглікемічні синтетичні та інші засоби. Інгібітори дипептидилпептидази-4. **Показання.** Лікування дорослих пацієнтів з цукровим діабетом типу II. Як монотерапія, у складі подвійної пероральної терапії у комбінації з: метформіном, сульфонілсечовиною, тіазолідидіоном, у складі потрійної пероральної терапії в комбінації з: сульфонілсечовиною та метформіном, у комбінації з інсуліном (з метформіном або без), коли дієта та фізичні вправи разом зі стабільною дозою інсуліну не забезпечують адекватного глікемічного контролю. **Протипоказання.** Відомо гіперчутливість до вільдагліптину або до будь-якої допоміжної речовини. Застосування у період вагітності та годування груддю. Дітям та підлітком віком до 18 років застосування препарату Айгліп® не рекомендується. **Спосіб застосування та дози** рекомендована добова доза вільдагліптину становить 100 мг, яку розділяють на два прийоми: 50 мг вранці та 50 мг ввечері. **Побічні реакції.** Більшість побічних реакцій, що виникали при прийомі вільдагліптину, були легкими за характером та тимчасовими і не вимагали припинення лікування. Повний перелік побічних ефектів можна знайти в інструкції до медичного застосування препарату. **Особливості застосування.** Препарат не слід застосовувати для лікування пацієнтів з діабетом типу I або діабетичним кетозацидозом. Досвід застосування препарату для лікування пацієнтів з помірними або тяжкими порушеннями функції нирок, а також пацієнтів із ННТС на гемодіалізі обмежений. Порушення функції печінки Айгліп® не рекомендований для застосування пацієнтам із порушеннями функції печінки, у тому числі пацієнтам, у яких до лікування рівень АЛТ або АСТ більше ніж у 3 рази

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

Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування можна знайти в інструкції до медичного застосування препарату Айгліп®. Реклама лікарського засобу. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з єдиної тематики.

1. El-Ouaghli A, Rehring E, Holst JJ, et al. The dipeptidyl peptidase 4 inhibitor vildagliptin does not accentuate glibenclamide-induced hypoglycemia but reduces glucose-induced glucagon-like peptide 1 and gastric inhibitory polypeptide secretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Nov;92(11):4165-71. doi: 10.1210/jc.2006-1932. 2. Fonseca V, Schweizer A, Albrecht D. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007; 50: 1148-1155. Garber A.J., Foley J.E., Banerji M.A. et al. Eff ects of vildagliptin on glucose control in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with a sulphonylurea. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:1047-1056. 3. *Eur J Pharmacol.* 2011 Jan 15;650(2-3):703-7. doi: 10.1016/j.ejphar.2010.10.062. *Epub* 2010 Nov 9. The DPP-4 inhibitor vildagliptin increases pancreatic beta cell mass in neonatal rats. *Duttaroy A1, Voelker F, Merriam K, Zhang X, Ren X, Subramanian K, Hughes TE, Burkey BF.* *UKP/PIPOMO/01/2020/Айгліп/11/001*

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



Айглімет

vildagliptin+metformin

МИСТЕЦТВО ЦІНУВАТИ ЧАС



Вплив на декілька патофізіологічних механізмів*

Терапевтично оптимальна комбінація дозувань

Надійний комплаєнс



*Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Айглімет.

Витяг з інструкції для медичного застосування препарату АЙГЛІМЕТ®

Склад. Діючі речовини: вільдагліптин, метформіну гідрохлорид. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Протидіабетичні препарати. Комбінація пероральних гіпоглікемізуючих препаратів. Код АТХ А10В D08. **Показання.** Айглімет показаний для лікування пацієнтів із цукровим діабетом II типу: дорослих пацієнтів, у яких належний контроль рівня глюкози не може бути забезпечений пероральним прийомом метформіну як монопрепарату у максимальних переносимих дозах, або у пацієнтів, які вже отримували лікування комбінацією вільдагліптину та метформіну у вигляді окремих препаратів; у комбінації зі сульфонілсечовиною (трикомпонентна комбінована терапія) як додатковий до дієти та вправ засіб при лікуванні пацієнтів, стан яких не контролюється належним чином при застосуванні метформіну та сульфонілсечовини; для проведення трикомпонентної комбінованої терапії з інсуліном як додатковий до дієти та вправ засіб для покращення контролю рівня глюкози при лікуванні пацієнтів, у яких застосування стабільної дози інсуліну та метформіну як монотерапії не забезпечує належного контролю рівня глюкози. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до вільдагліптину, або метформіну гідрохлориду, або до будь-яких інших компонентів препарату. Діти. Айглімет не рекомендується застосовувати для лікування дітей та підлітків (віком до 18 років).

Побічні реакції. Більшість випадків були легкими та зникли при продовженні застосування вільдагліптину та метформіну, повний перелік побічних дій можна знайти в інструкції до медичного застосування препарату. **Особливості застосування.** Айглімет не замінює інсулін для інсулінзалежних пацієнтів. Препарат не слід застосовувати у пацієнтів з діабетом I типу. **Умови зберігання.** Даний лікарський засіб не потребує спеціальних умов зберігання. Упаковка. По 7 таблеток у блистері, по 4 блистери у паці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р.П.** №UA/18279/01/01 (наказ МОЗ України від 04 вересня 2020 р. №2032), **Р.П.** №UA/18310/01/01 (наказ МОЗ УКРАЇНИ від 17 вересня 2020 р. №2119). **Виробник.** АТ «Фармак» (первинне та вторинне пакування, маркування, випуск серії з продукції in bulk фірми-виробника «Оман Фармасьютикал Продактс Компані ЛЛС», Оман).

Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування можна знайти в інструкції із медичного застосування препарату АЙГЛІМЕТ. Реклама лікарського засобу. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

УКР/ПРОМО/12/2020/АЙМ/Л/001

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



ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 5 Ефективність застосування амінофенілмасляної кислоти в лікуванні хронічної судинної патології головного мозку в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу

Тронько М.Д., Черська М.С., Гайова О.А., Кухарчук Х.М., Гур'янов В.Г., Амєтова Г.М.

- 21 Взаємозв'язок стану системи гормон росту/ростові чинники, рівнів вітаміну D та показників зросту в дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку

Большова О.В., Музь Н.М., Кваченюк Д.А., Ризничук М.О.

- 31 Набута соматотропна недостатність у дорослих: діагностика та лікування

Терехова Г.М., Федько Т.В., Клочкова В.М.

- 42 Вплив негазового ацидозу і алкалозу на стан необмеженого протеолізу крові та тканин

Перепелиця Ю.В., Міхньов В.А., Кришталь Н.В., Трофимова І.М.

- 49 Гістологічні та каріометричні зміни медіально-преоптичного ядра гіпоталамуса самців щурів, експонованих до низьких доз дибутилфталату під час внутрішньоутробного розвитку

Полякова Л.І., Резніков О.Г.

ORIGINAL PAPERS

- 5 Efficacy of aminophenylbutyric acid in the treatment of chronic vascular pathology of the brain in patients with type2 diabetes

Tronko M.D., Cherska M.S., Haiova O.A., Kukharchuk Kh.M., Guryanov V.H., Ametova H.M.

- 21 Relationship between growth hormone / growth factors system, vitamin D level and growth values in short children born SGA

Bolshova O.V., Muz N.M., Kvachenjuk D.A., Ryznychuk M.O.

- 31 Acquired somatotropic deficiency in adults: diagnosis and treatment

Terekhova G.M., Fedko T.V., Klochkova V.M.

- 42 Influence of non-gaseous acidosis and alkalosis on the of unlimited proteolysis of blood and tissues

Perepelytsia Yu.V., Mikhnev V.A., Krishtal M.V., Trofimova I.M.

- 49 Histological and karyometric changes in the medial-preoptic nucleus of the male rat hypothalamus exposed to low doses of dibutyl phthalate during fetal development

Polyakova L.I., Reznikov A.G.

ОГЛЯДИ

- 59 Значення йоду для організму, найбільш вагомі його дослідження та перспективи запровадження йодної профілактики в Україні

Тронько М.Д., Кравченко В.І.

- 75 Особливості перебігу анемічного синдрому у хворих на цукровий діабет

Урбанович А.М., Дунець Ю.В.

ЛЕКЦІЯ

- 82 Внутрішньоклітинні механізми дії гормонів. Сучасний погляд на проблему і перспективи

Тронько М.Д., Ковзун О.І., Пушкарєв В.В., Пушкарєв В.М.

REVIEWS

- 59 The importance of iodine for the body, its most important research and prospects of introduction for iodine prevention in Ukraine

Tronko M.D., Kravchenko V.I.

- 75 Peculiarities of the course of anemic syndrome in patients with diabetes mellitus

Urbanovych A.M., Dunets Yu.V.

LECTURE

- 82 Intracellular mechanisms of hormone action. A contemporary look at the problem and perspectives

Tronko M.D., Kovzun O.I., Pushkarev V.V., Pushkarev V.M.

Глюкофаж® Глюкофаж® XR

Метформіну гідрохлорид

Профілактика
ЦД 2 типу



Багатогранність ефектів у терапії ЦД 2 типу

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



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

Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Глюкофаж®, Глюкофаж® XR.

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

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

1. Garber AJ, et al. Am J Med 1997;103(6):6491-7. 2. Fujjoka K, et al. Clin Ther. 2003 Feb;25(2):515-29. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Глюкофаж. Р. п. МОЗ України; №UA/3994/01/01, №UA/3994/01/02, №UA/3994/01/03. 4. Інструкція для медичного застосування препарату Глюкофаж XR: №UA/3994/02/01, №UA/3994/02/02. 5. UKPDS Group. Lancet 1998; 352: 854-865. 6. Blonde L, et al. Submitted to Curr Med Res Opin, November 2003. 7. Diabetes Prevention Program Research Group. N Engl J Med, 2002; 346:393-403.
RUS-Cis/gluip/0520/0037, UA-GLUC-PIM-092019-026

Еутирокс®

Левотироксин натрію



Оптимальний підбір дози до індивідуальних потреб

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



Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Еутирокс®

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

пітливість, м'язова слабкість та судоми, підвищення температури тіла, розлади менструального циклу (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. П. МОЗ України:** №UA/8388/01/01, №UA/8388/01/02, №UA/8388/01/03, №UA/8388/01/04, №UA/8388/01/05, №UA/8388/01/06. **Виробник.** Мерк КГаА, Німеччина/Merck KGaA, Germany. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «Асіно Україна», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Асіно Україна» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

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

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

DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-1.5

Ефективність застосування амінофенілмасляної кислоти в лікуванні хронічної судинної патології головного мозку в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу

М.Д. Тронько¹,
М.С. Черська¹,
О.А. Гайова¹,
Х.М. Кухарчук¹,
В.Г. Гур'янов²,
Г.М. Амєтова¹

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

²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Резюме. Церебральний атеросклероз (ЦА) — дисфункція мозку, що виникає внаслідок дифузного і/або дрібно-вогнищевого пошкодження мозкової тканини в умовах недостатності церебрального кровопостачання і повільно прогресує протягом тривалого часу. **Метою** нашого дослідження є комплексний аналіз ефективності та оцінка безпеки курсового приймання амінофенілмасляної кислоти (АФМК) у пацієнтів із ЦА і цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2) як ад'ювантного до базової терапії, який використовується в Україні відповідно до стандартів ведення пацієнтів із цією патологією за схемою: по 1 табл. (250 мг) 2 рази на день протягом місяця. Це клінічне дослідження проводилося як наглядове (неінтервенційне), відкрите, контрольоване, рандомізоване, проспективне дослідження, в якому АФМК призначалася відповідно до зареєстрованих показань. У дослідженні взяли участь 26 пацієнтів (середній вік становив 43 ± 6 років) — 5 чоловіків та 21 жінка, які отримували лікування в Державній установі «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» з приводу ЦД2 в стадії субкомпенсації, який супроводжувався ЦА. Встановлено, що в пацієнтів із ЦА і ЦД2 під впливом курсового лікування АФМК активізуються когнітивні функції (підвищується рівень уваги та покращується пам'ять), поліпшується емоційна сфера (знижується рівень тривоги) і спостерігається відносна вазоактивна дія на церебральну гемодинаміку (знижується периферичний опір в окремих судинах каротидного і вертебро-базиллярного басейнів). За даними спектрального та часового аналізу варіабельності ритму серця (ВРС) АФМК гармонізує симпато-парасимпатичний баланс у пацієнтів із ЦА і ЦД2. Позитивний вплив АФМК на нейропсихологічні функції, церебральний кровотік і ВРС дає підґрунтя рекомендувати цей препарат у схему комплексного лікування пацієнтів із ЦА і ЦД2.

Ключові слова: церебральний атеросклероз, цукровий діабет 2-го типу, амінофенілмасляна кислота, церебральний кровотік, варіабельність ритму серця.

© М.Д. Тронько, М.С. Черська, О.А. Гайова, Х.М. Кухарчук, В.Г. Гур'янов,
Г.М. Амєтова

Оригінальні дослідження

Хронічна недостатність мозкового кровообігу — дисфункція мозку, що виникає внаслідок дифузного і/або дрібно-вогнищевого пошкодження мозкової тканини в умовах недостатності церебрального кровопостачання і повільно прогресує протягом тривалого часу. В Україні та інших країнах пострадянського простору хронічна недостатність мозкового кровообігу відома більше під терміном «дисциркуляторна енцефалопатія», який у 70-х роках минулого століття був запропонований неврологами Е.В. Шмідтом і Г.А. Максудовим для позначення хронічної недостатності мозкового кровообігу, що прогресує [1]. За кордоном цей термін не використовують. Завдяки розвитку ангіоневрології, впровадження в практику таких методів нейровізуалізації, як комп'ютерна та магнітно-резонансна томографія, стало можливим прижиттєве дослідження мозку.

Найбільш частою причиною ураження судин мозку є ЦА, як генералізований процес, що прогресує, з частим тромботичним та оклюзійним ураженнями, що приводять до ішемічного інсульту [2].

У патогенезі хронічної недостатності мозкового кровообігу виділяють 2 основних варіанти залежно від характеру пошкодження та переважної локалізації [3]. Перший варіант дисциркуляторної енцефалопатії — лейкоенцефалопатичний, або субкортикальний бісвангерівський, для якого характерне дифузне двостороннє ураження білої речовини; другий варіант — лакунарний, з наявністю множинних лакунарних вогнищ. Однак на практиці зустрічаються й змішані варіанти.

Окрім ішемії, важливу роль у розвитку множинних дрібних інфарктів і кіст на тлі дифузного ураження білої речовини відіграють повторні епізоди церебральних гіпертонічних кризів. При гіпертонічній ангіоенцефалопатії лакуни можуть бути виявлені в білій речовині лобової та тім'яної часток, шкаралупі, мосту, таламусі та хвостатому ядрі. На фоні оклюзії дрібних судин мозку найчастіше зустрічається лакунарний варіант.

Провідну роль у патогенезі дифузного ураження білої речовини відіграють повторні епізоди падіння системної гемодинаміки — гіпотензії. Причиною низького артеріального тиску (АТ) можуть бути неадекватна

антигіпертензивна терапія, зниження серцевого викиду, надсадний кашель, оперативні втручання або ортостатична артеріальна гіпотензія внаслідок вегетативно-судинної недостатності. Навіть незначне зниження АТ може призвести до ішемії в кінцевих зонах суміжного кровопостачання. Такі зони часто бувають клінічно «німими» навіть при розвитку інфарктів, що приводить у результаті до формування мультиінфарктного стану.

Механізми компенсації в умовах хронічної гіпоперфузії можуть виснажуватися, тому енергетичне забезпечення мозку стає недостатнім. У результаті розвиваються функціональні розлади, а згодом і необоротне морфологічне пошкодження. При хронічній гіпоперфузії мозку спостерігається уповільнення швидкості кровотоку в судинах мозку, зменшення вмісту кисню та глюкози в крові, оксидантний стрес, зрушення метаболізму глюкози в сторону анаеробного гліколізу, лактатацидоз, гіперосмолярність, капілярний стаз, схильність до тромбоутворення, деполяризація клітинних мембран, активація мікроглії, що починає синтезувати нейротоксини та поряд з іншими патофізіологічними процесами приводить до загибелі клітин. Гранулярну атрофію коркових відділів часто виявляють у пацієнтів із церебральною мікроангіопатією.

Мультифокальний патологічний стан мозку приводить до порушення зв'язків між корковими й підкорковими структурами та до формування так званих синдромів роз'єднання. Зниження швидкості мозкового кровотоку в поєднанні з гіпоксією спричинює розвиток енергетичного дефіциту та оксидантного стресу. Останній є одним з основних механізмів пошкодження клітин при ішемії мозку. На фоні ішемії в результаті розвитку цитотоксичної гіпоксії активується патологічний шлях утилізації кисню з утворенням вільних радикалів, які своєю чергою вражають клітинні мембрани та приводять до мітохондріальної дисфункції.

У пацієнтів із хронічною недостатністю мозкового кровообігу спостерігаються порушення в емоційній сфері, поліморфні рухові розлади, зниження пам'яті та здатності до навчання. Надалі це приводить до значного обмеження можливостей соціальної адаптації пацієнта. Враховуючи вище викладене виникає гостра потреба в проведенні ранньої діагностики

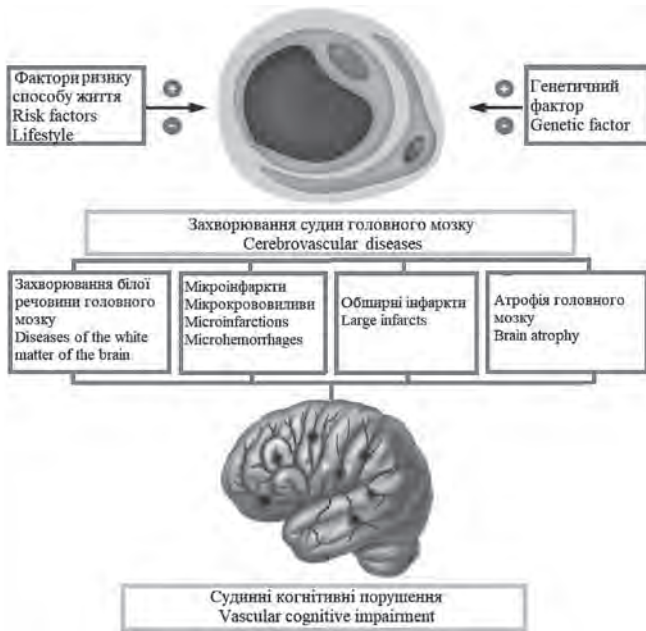


Рис. 1. Васкулярні когнітивні порушення та деменція [4].

Fig. 1. Vascular cognitive disorders and dementia [4].

захворювання ще до того, як сформується виражений неврологічний дефіцит [4] (**рис. 1**).

Діагностика хронічної ішемії мозку включає аналіз анамнестичних даних, неврологічних і нейропсихологічних симптомів, детальне кардіологічне дослідження зі застосуванням електрокардіографії, ехокардіографії, холтеровського моніторингу; виключення соматичної патології, а також параклінічні методи: магнітно-резонансну томографію або комп'ютерну томографію головного мозку, ультразвукову доплерографію, дуплексне ультразвукове сканування, транскраніальну доплерографію, визначення реологічних і коагуляційних характеристик крові, а також визначення вмісту загального холестерину, ліпопротеїдів низької щільності, ліпопротеїдів високої щільності, ліпопротеїдів дуже низької щільності та глюкози.

Підтвердженням діагнозу хронічної ішемії мозку за даними магнітно-резонансної томографії або комп'ютерної томографії є ознаки лейкоареоза, лакунарних і більших ішемічних вогнищ, атрофічних коркових процесів і розширення шлуночків мозку [5]. Магнітно-резонансна томографія, особливо проведена в T2-режимі, є більш чутливим методом діагностики дифузних і вогнищевих змін у півкулях головного мозку, особливо, при стовбуровій локалізації процесу.

Велика увага приділяється вивченню патофізіологічних та патогенетичних механізмів, що пояснюють виникнення тривожно-депресивних розладів у пацієнтів із хронічною ішемією мозку. Однією з головних причин виникнення подібних розладів у пацієнтів із хронічною ішемією мозку є порушення гемодинаміки [6]. Інший механізм пов'язаний із наростанням вісцероендокринних і обмінних зрушень із протилежною зміною вегетативної спрямованості (ваготонія-симпатикотонія). Патогенетично дані порушення пов'язані не лише з функціональним дефіцитом серотонінергічної системи та складної дисрегуляції норадренергічної системи, але і з первинним атеросклеротичним, стенозуювальним і оклюзійним процесами в мозкових і магістральних судинах шиї.

Фармакотерапія таких пацієнтів спрямована на [7]:

- лікування основних етіологічних чинників розвитку патології;
- лікування атеросклерозу і гіпертонічної хвороби;
- поліпшення мозкового кровообігу;
- поліпшення метаболізму мозку та реалізацію нейропротекторної і нейротрофічної дії.

З огляду на те, що більша частина пацієнтів із ЦА — це особи похилого та старечого віку, необхідно проводити адекватну терапію супутніх соматичних захворювань, що має суттєвий вплив на їх нервово-психічний статус. У цій ситуації особливу увагу слід звернути на АФМК, яка має досить своєрідну дію на гамма-аміномасляну кислоту (ГАМК) — вона зв'язується в головному мозку тільки з ГАМК(Б)-рецепторами, активує їх і, таким чином, стимулює ГАМКергічну медіацію.

Відомо, що ГАМК(Б)-рецептори опосередковують «тривалі» ГАМК-залежні реакції в центральній нервовій системі (на відміну від «швидкого» компонента, що визначається активацією ГАМК(А)-рецепторів), запускають складні процеси взаємодії різних нейромедіаторних систем (зокрема, ГАМК та холінергічної), що беруть участь у формуванні різних типів пам'яті. Також, через ГАМК опосередкований ще один важливий компонент дії АФМК — активація синтезу ацетилхоліну, що регулюється в тому числі через ГАМКергічні інтернейрони [4, 8] (**рис. 2**).

Оригінальні дослідження

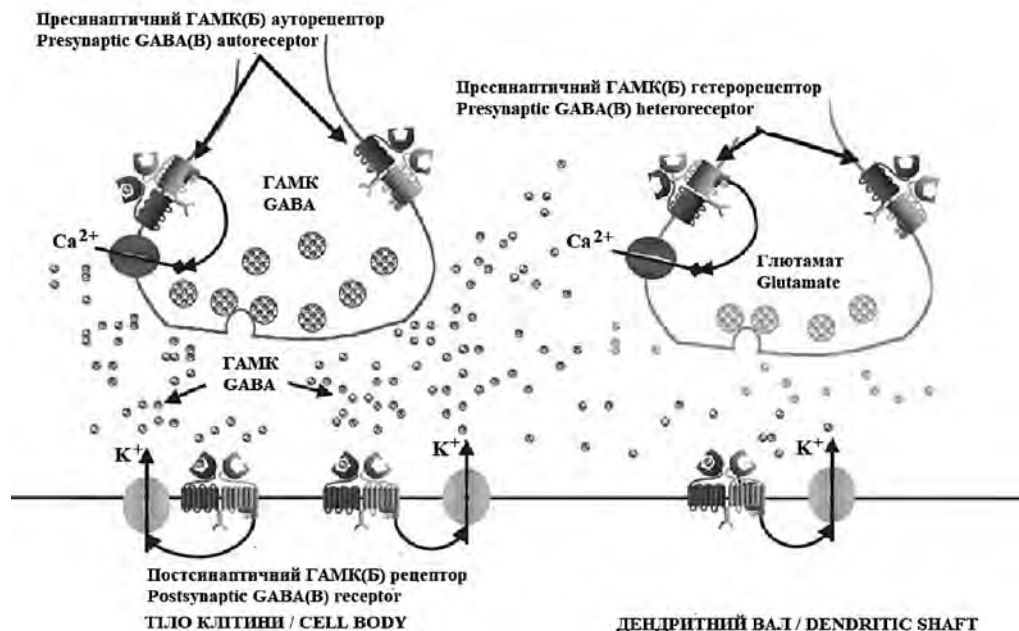


Рис. 2. Локалізація ГАМК(Б) рецепторів відносно синаптичних ділянок [4].

Fig. 2. Localization of gamma amino butyric acid B receptors with regard to synaptic sites [4].

Унікальність АФМК пояснюється наявністю в її молекулі бета-фенілетиламіна — речовини, що служить природним фізіологічним модулятором дофамінергічної нейромедіації [9]. Таким чином, з хімічної точки зору АФМК є похідною не тільки ГАМК, а й бета-фенілетиламіна — стимулятора центрів головного мозку. Бета-фенілетиламін активує вивільнення дофаміну в синапсах і гальмує його зворотне захоплення — тим самим підсилює дофамінергічний вплив. У результаті АФМК, на відміну від інших нейротропних засобів, впливає на дофамінергічні процеси в мозку не шляхом штучної екзогенної стимуляції, а найбільш фізіологічним способом — через механізми ендогенної модуляції дофамінових D_2 -рецепторів, долучених до регуляції когнітивної сфери.

Найважливішим компонентом когнітивної антиастенічної дії АФМК є її антигіпоксичні властивості. Як відомо, порушення когнітивної сфери супроводжуються ослабленням енергозабезпечення нейронів внаслідок порушень утилізації кисню. АФМК проявляє яскраво виражену антигіпоксичну дію, нормалізує співвідношення аеробних й анаеробних процесів і підвищує рівні макроергічних фосфатів у різних структурах центральної нервової системи, що клінічно проявляється як у психоенергуючій, так і в комплексній

мнемотропній дії, а саме — в її сприятливому впливі на всі типи пам'яті та концентрацію уваги, підвищення фізичної й розумової працездатності. АФМК володіє унікальними механізмами дії та поєднаною ноотропною, анксиолітичною, вегетостабілізуючою, антиастенічною та анальгетичною діями. У зв'язку з цим, вона широко використовується в різних галузях медицини [8].

Приймання препарату приводить до ослаблення вираженості перцептивно-гностичних розладів, зниження стомлюваності, сприяє загальному підвищенню працездатності, а також покращує регіонарний мозковий кровотік [9]. Нарешті, абсолютно винятковою властивістю для ноотропного препарату є анальгетичний ефект АФМК, особливо якщо згадати про частоту і вираженість больового синдрому практично при всіх формах психосоматики, який, очевидно, реалізується через вплив на нейромедіаторні процеси, долучені до проведення больових імпульсів (активація ГАМК і опіатергічних систем у центральній нервовій системі, підвищення утворення енкефалінів, зниження активності структур таламуса — своєрідного підкіркового «колектора» больових відчуттів (спіноталамічні провідникові шляхи)). Терапевтичний потенціал АФМК проявляється в істотному підвищенні розумової і фізичної

працездатності, перш за все на тлі симптомів фізичної і психічної астенії, зменшенні відчуттів напруги і страху, емоційної лабільності, вираженості симптомів фізичної й психічної астенії та, у цілому, у підвищенні інтересу до життя.

Мета роботи — комплексний аналіз ефективності та оцінка безпеки курсового приймання АФМК у пацієнтів із ЦА і ЦД2 як ад'ювантного до базової терапії, яка використовується в Україні відповідно до стандартів ведення пацієнтів із цією патологією за схемою: по 1 табл. (250 мг) 2 рази на день протягом місяця.

Матеріал і методи

Це клінічне дослідження проводилося як наглядове (не інтервенційне), відкрите, контрольоване, рандомізоване, проспективне дослідження, в якому АФМК призначався відповідно до зареєстрованих показань. У дослідженні не проводилися додаткові моніторингові процедури, а обстеження пацієнтів виконувалося в рамках звичайної рутинної медичної практики.

У дослідженні взяли участь 26 пацієнтів (середній вік становив 43 ± 6 роки) — 5 чоловіків та 21 жінка, які отримували лікування в Державній установі «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» з приводу ЦД2 в стадії субкомпенсації, який супроводжувався ЦА. Діагноз «ЦА» формулювався відповідно до класифікації атеросклерозу Всесвітньої організації охорони здоров'я від 2015 р. та підтверджувався даними лабораторних та інструментальних досліджень (ліпідограма і ультразвукова доплерографія церебральних артерій).

Участь у дослідженні приймали пацієнти, які відповідають таким критеріям включення: чоловіки й жінки у віці від 30 до 70 рр. із діагнозом ЦА; які не отримують на поточний момент ніяких лікарських засобів, що входять до фармакотерапевтичної групи з кодом Анатомо-терапевтично-хімічної класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я N06BX — психостимулювальні та ноотропні засоби, алкоголю, наркотиків; стан яких буде залишатися прогнозовано стабільним протягом усього періоду участі в дослідженні; готовність

і здатність виконувати вимоги протоколу дослідження; підписана інформована згода на участь у дослідженні; для жінок репродуктивного віку — негативний тест на вагітність і згода використовувати адекватні методи контрацепції протягом усього дослідження (може бути застосовано для жінок репродуктивного віку, які беруть участь у дослідженні, чоловіків та їх партнерок).

У дослідження не включали пацієнтів із нестабільною стенокардією, ревматичними вадами серця, усіма формами фібриляції передсердь, нескоригованим АТ > 160/90 мм рт. ст., зниженням фракції викиду < 40% за даними двомірної ехокардіографії, клінічно вираженою серцевою недостатністю, перенесеними інфарктом міокарда, інсультом і/або ревазуляризацією, значно вираженими порушеннями функції нирок і печінки, з наркотичною або алкогольною залежністю, перенесеними гострими запальними захворюваннями протягом попереднього місяця.

Дослідження передбачало 2 візити пацієнта до лікаря.

Оцінка лікарем-дослідником ефективності лікування пацієнтів, які отримували АФМК, проводилася на підставі суб'єктивних даних, що повідомлялися пацієнтом, показників інструментальних досліджень і об'єктивних даних, отриманих дослідником, а також даних «Щоденника пацієнта». Для оцінки динаміки зменшення частоти симптомів проводився аналіз змін їх частоти у відсотках щодо показника до лікування, взятому за 100%.

Також враховувалися частота виникнення і характер побічних реакцій. Надалі обчислювали відсоток пацієнтів, у яких переносимість лікування АФМК була оцінена як:

- «добра переносимість»;
- «задовільна переносимість»;
- «незадовільна переносимість».

Пацієнти, які взяли участь у дослідженні, були розподілені методом рандомізації на 2 групи по 13 осіб:

1 група — контрольна;

2 група — дослідна, в якій пацієнтам призначали АФМК по 1 табл. 2 рази на добу протягом 4 тижнів.

Пацієнтам, дозволялося приймати препарати, які вони постійно використовували для лікування супутніх захворювань у незмінній дозі.

Оригінальні дослідження

Для всіх пацієнтів проводилося:

- попередня оцінка відповідності критеріям включення/невключення;
- реєстрація демографічних даних;
- реєстрація інформації про історію хвороби та супутні захворювання;
- реєстрація інформації про приймання засобів супутньої терапії;
- об'єктивний огляд пацієнта, що включає аускультацию серця і легень, огляд шкіри і слизових, пальпацію живота, вимірювання частоти серцевих скорочень і АТ;
- неврологічне обстеження;
- оцінка суб'єктивних скарг;
- заповнення «Щоденника пацієнта» для оцінки можливих побічних проявів і/або побічних реакцій;
- визначення когнітивного статусу пацієнта за допомогою Короткої шкали оцінки психічного статусу (Mini-mental state examination, MMSE) та Монреальської шкали оцінки когнітивних функцій (Montreal Cognitive Assessment, MoCA);
- визначення рівня тривоги та депресії за допомогою госпітальної шкали тривоги та депресії (The Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS);
- оцінка розумової працездатності, яка визначається за допомогою таблиці Шульте;
- оцінка процесів запам'ятовування за допомогою методики запам'ятовування десяти слів за А.Р. Лурія;
- ультразвукова доплерографія судин голови й шиї – дослідження мозкового кровотоку екстра- та інтракраніальних відділів магістральних артерій голови та шиї на приладі «Aplio XG» («Toshiba», Японія);
- дослідження варіабельності ритму серця (BPC) на діагностичному комплексі «Cardio» (СТОВ «МЗС», Україна).

Дослідження BPC проводили з використанням статистичного аналізу тимчасової області та спектрального аналізу короткої (п'ятихвилинної) послідовності електрокардіографічних інтервалів R-R у стані спокою. Визначали наступні показники часового аналізу: стандартне відхилення інтервалів N-N і стандартне відхилення різниць тривалості сусідніх інтервалів R-R. При виконанні спектрального аналізу визначали: загальну потужність спектра ритму серця (TP, мс²), потужності

в діапазонах <0,04 Гц (VLF, мс²), 0,04-0,15 Гц (LF, мс²) і 0,15-0,40 Гц (HF, мс²), а також співвідношення LF/HF. Спектральні складові LF і HF аналізували як в абсолютних значеннях, так і в похідних від них нормалізованих одиницях (н.о.), які автоматично розраховувалися за формулами: $LF_n = LF / (TP - VLF) \times 100\%$ і $HF_n = HF / (TP - VLF) \times 100\%$. Також визначали структуру спектра у відсотковому співвідношенні складових: %VLF, %LF і %HF.

Пацієнтам проводилося комплексне дослідження, що включає дуплексне сканування магістральних артерій голови та шиї без попередньої підготовки пацієнта на приладі «Aplio XG» («Toshiba», Японія) лінійним датчиком, який працює в частотному діапазоні 7,0-10,0 МГц у положенні пацієнта лежачи на спині і сидячи.

Досліджувалися наступні гемодинамічні параметри: лінійна систолічна швидкість кровотоку, індекс пульсаційності, індекс периферичного опору. Індекс периферичного опору (індекс Пурселя) характеризує стан периферичного опору в досліджуваному судинному басейні [5]. В артеріях із низьким периферичним опором він являє собою відношення різниці максимальної (пікової) систолічної та максимальної кінцевої діастолічної швидкостей до максимальної (пікової) систолічної швидкості кровотоку. Цей показник характеризує стан опору кровотоку дистальніше місця вимірювання. Індекс пульсаційності (індекс Гослінга) в артеріях із низьким периферичним опором є відношенням різниці максимальних систолічної та діастолічної швидкостей кровотоку до усередненої за часом максимальної швидкості кровотоку і показує пружно-еластичні властивості артерій, із віком, як правило, має тенденцію до зниження.

При оцінці стану кровообігу в артеріях Вілізієвого кола за допомогою транскраніального дуплексного сканування враховувалися наступні параметри: варіанти анатомічної будови артерій; частота оклюзійного ураження артерій; функціональний стан артерій і ступінь перебудови гемодинаміки в артеріях Вілізієвого кола на стороні інфаркту і протилежному боці.

Нейропсихологічне тестування. Когнітивні порушення оцінювали за допомогою шкали MMSE і MoCA. За шкалою MMSE,

що складається з 6 пунктів, оцінювали орієнтацію в часі й місці, концентрацію уваги та рахунок, сприйняття, пам'ять і мовні функції [10]. Відсутність когнітивного дефіциту відповідала 30 балам, легкі когнітивні порушення — 27-26 балам, помірні когнітивні порушення — 25-24 балам, деменція легкого ступеня — 23-20 балам, деменція помірного ступеня — 19-11 балам і важка деменція — 10 балам і менше.

За допомогою МоСА оцінювали увагу і концентрацію, виконавчі функції, пам'ять, мову, зорово-конструктивні навички, абстрактне мислення, рахунок і орієнтацію. Час для проведення тесту МоСА становило 10 хв, відсутність когнітивних порушень оцінювали у 26 балів і більше.

Для найбільш загального уявлення про наявність у пацієнтів тривожно-депресивних станів використовується HADS, яка була розроблена A.S. Zigmond і R.P. Snaith у 1983 р. для виявлення та оцінки важкості тривоги та депресії [11]. Переваги цієї шкали полягають у простоті застосування й опрацюванні отриманих даних. Заповнення шкали не потребує тривалого часу і не викликає труднощів у пацієнтів. Відповідаючи на запитання шкали HADS, пацієнт обирає ту відповідь, яка найкраще характеризує його стан на цей момент [12]. Ця шкала складається з 14 тверджень, із двох частин: I частина — оцінка рівня тривоги, II частина — оцінка рівня депресії. Для інтерпретації оцінюються бали по кожній частині окремо. Сума балів від 0 до 7 свідчить про відсутність ознак тривоги/депресії, 8-10 балів — про субклінічне вираження тривоги/депресії та 11 і більше балів — про клінічно виражену тривогу/депресію.

Суть методики Шульте полягає в тому, що пацієнту по черзі представляються 5 таблиць із цифрами від 1 до 25, розташованими у випадковому порядку [5]. Пацієнт повинен показати та назвати всі цифри в послідовності від 1 до 25. При цьому реєструється час, витрачений на кожну таблицю. Час виконання завдання, завдяки спеціальній таблиці з урахуванням віку пацієнта, переводиться в шкальну оцінку в балах: від 1 до 5. Оцінюється такий показник (по А.Ю. Козиревій) як ефективність роботи, що розраховується як середнє арифметичних балів по кожній таблиці. При ефективності

роботи 3 і вище балів увага була розцінена як достатня, при показнику менше ніж 3 бали — як недостатня.

У методиці Лурії пацієнту зачитували ряд із 10 простих слів. По закінченню зачитування запитували слова, які запам'яталися з подальшою їх фіксацією в протоколі. Далі дослідження повторюється без інструкцій 4 рази поспіль, а п'ятий раз пацієнт був опитаний через 10 хв, після чого слова повторювалися знову; шосте опитування було здійснено через годину.

Статистичні методи. При аналізі результатів для кількісних показників проводилася перевірка розподілу на нормальність із використанням критерію Шапіро-Уїлка. Для представлення даних у випадку нормального закону розподілу розраховано середнє значення показника (M) та стандартне його відхилення (SD), у випадку закону розподілу, відмінного від нормального медіанне значення (Me) та міжквартильний інтервал (QI-QIII).

Для порівняння двох груп використано параметричний критерій Стьюдента або непараметричний критерій Манна-Уїтні. Для порівняння кількісних ознак до та після лікування використано критерій Стьюдента для пов'язаних вибірок або непараметричний критерій Вілкоксона. Для порівняння якісних ознак у двох групах використано критерій χ^2 квадрат.

До початку дослідження було отримано позитивне рішення Комісії з медичної етики ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» та інформовані згоди від усіх обстежених.

Результати та обговорення

Відповідно до прийнятих критеріїв нами проведена оцінка ефективності комплексного лікування пацієнтів із ЦА і ЦД2. Аналізовані групи було порівнянно за віком, статтю та рівнями систолічного артеріального тиску (АТ), діастолічного АТ і пульсового АТ.

Аналіз отриманих даних показав, що у 20 пацієнтів (77%) ефективність комплексної терапії з застосуванням АФМК була оцінена як «висока» і тільки в 6 пацієнтів (23%) — як «помірна». Випадків відсутності чи низької ефективності комплексної терапії з застосуванням АФМК зафіксовано не було (**табл. 1**).

Оригінальні дослідження

Таблиця 1. Оцінка ефективності терапії АФМК у пацієнтів із ЦА і ЦД2

Table 1. Evaluation of the effectiveness of therapy with the γ -aminophenylbutyric acid (GABA) in patients with cerebral atherosclerosis (CA) and type 2 diabetes (T2D)

Ефективність терапії The effectiveness of therapy	Кількість пацієнтів Number of patients	
	абс. / abs.	%
Висока / High	20	76,9
Помірна / Moderate	6	23,1
Низька / Low	–	–
Відсутність / Absence	–	–

Аналогічно була проведена оцінка переносимості комплексного лікування пацієнтів із ЦА і ЦД2 за допомогою АФМК, яка була оцінена як «добра» в усій вибірці (табл. 2).

Таблиця 2. Оцінка переносимості терапії АФМК у пацієнтів із ЦА і ЦД2

Table 2. Assessment of tolerability of GABA therapy in patients with CA and T2D

Переносимість терапії Tolerability of therapy	Кількість пацієнтів Number of patients	
	абс. / abs.	%
Хороша / Good	26	100,0
Задовільна / Satisfactory	0	0
Незадовільна / Unsatisfactory	0	0

Оцінка безпечності комплексного лікування пацієнтів протягом усього періоду зафіксувала 1 побічну реакцію (алергічну), що свідчить про безпечність АФМК.

Психометрична діагностика порушень когнітивних функцій показала, що в пацієнтів із ЦА і ЦД2 на тлі курсового застосування АФМК вірогідно збільшувалася кількість балів за шкалою MMSE порівняно з 1-ою групою: до лікування в 1-й і 2-й групах було отримано $23,8 \pm 3,12$ і $24,73 \pm 3,1$ балів відповідно, після лікування — $24,3 \pm 3,56$ і $28,09 \pm 2,88$ балів відповідно (рис. 3).

Психометрична діагностика порушень когнітивних функцій показала, що в пацієнтів із ЦА і ЦД2 на тлі курсового застосування АФМК вірогідно збільшувалася кількість балів за шкалою MoCA порівняно з 1-ою групою: до лікування в 1-й і 2-й групах показники становили $25,31 \pm 1,83$ і $23,82 \pm 1,67$ балів відповідно; після лікування — $24,70 \pm 2,79$ і $26,40 \pm 4,42$ балів відповідно (рис. 4).

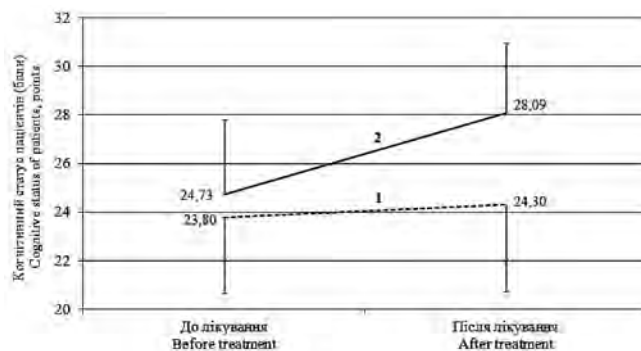


Рис. 3. Зміна когнітивного статусу пацієнтів із ЦА і ЦД2 при лікуванні АФМК за шкалою MMSE (бали).

Примітка: 1 — контроль, 2 — приймання АФМК.

Fig. 3. Change of cognitive status of patients with CA and T2D during GABA therapy in MMSE scale (points).

Note: 1 — control, 2 — GABA therapy.

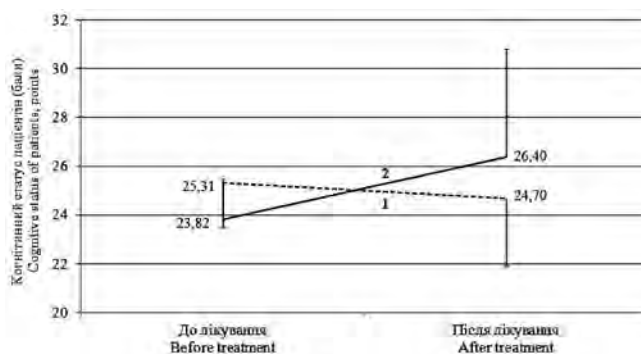


Рис. 4. Зміна когнітивного статусу пацієнтів із ЦА і ЦД2 при лікуванні АФМК за шкалою MoCA (бали).

Примітка: 1 — контроль, 2 — приймання АФМК.

Fig. 4. Change of cognitive status of patients with CA and T2D during GABA therapy in MoCA scale (points).

Note: 1 — control, 2 — GABA therapy.

Оцінка когнітивних розладів за шкалою MMSE показала, що в дослідженні взяли участь пацієнти, які на момент включення мали деменцію легкого ступеня (16%), помірні (48%) і легкі (20%) когнітивні розлади; у 16% були відсутні будь-які когнітивні порушення; вірогідної різниці в контрольній групі за місяць не встановлено (рис. 5).

Оцінка когнітивних розладів за шкалою MMSE в пацієнтів 2-ї групи показала, що кількість пацієнтів із деменцією легкого ступеня зменшилася до 0, а з помірними когнітивними розладами — у 5 разів; кількість пацієнтів із легкими когнітивними розладами збільшилася майже в 3 рази, певною мірою внаслідок зменшення пацієнтів в інших, більш «тяжких», групах (рис. 6).

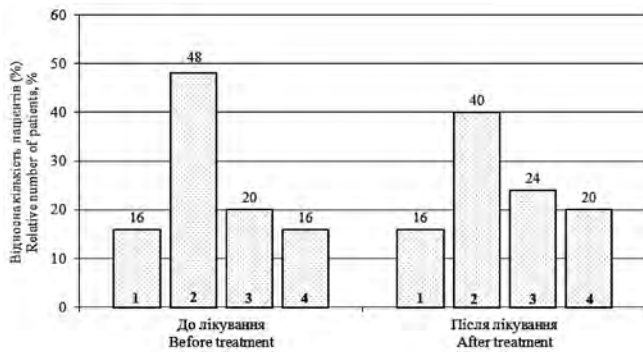


Рис. 5. Зміни відносної кількості пацієнтів із ЦА і ЦД2 контрольної групи з різним рівнем когнітивних порушень за шкалою MMSE (%).

Примітка: 1 — деменція легкого ступеня, 2 — помірні когнітивні розлади, 3 — легкі когнітивні розлади, 4 — відсутність когнітивних розладів.

Fig. 5. Changes in the relative number of patients with CA and T2D of control group with different levels of cognitive disorders by the MMSE score, %.

Note: 1 — mild dementia, 2 — moderate cognitive disorders, 3 — mild cognitive disorders, 4 — no cognitive disorders.

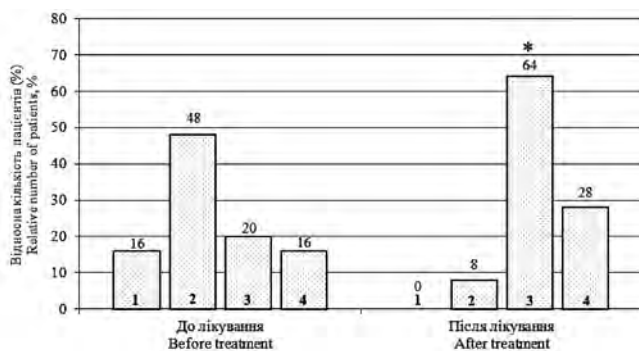


Рис. 6. Зміни відносної кількості пацієнтів із ЦА і ЦД2 з різним рівнем когнітивних порушень при лікуванні АФМК за шкалою MMSE (%).

Примітка: 1 — деменція легкого ступеня, 2 — помірні когнітивні розлади, 3 — легкі когнітивні розлади, 4 — відсутність когнітивних розладів; * — різниця вірогідна по відношенню до відповідного показника до лікування ($p < 0,05$).

Fig. 6. Changes in the relative number of patients with CA and T2D with different levels of cognitive disorders during GABA therapy by the MMSE score, %.

Note: 1 — mild dementia, 2 — moderate cognitive disorders, 3 — mild cognitive disorders, 4 — no cognitive disorders; * — the difference is probable in relation to the corresponding indicators before treatment ($p < 0,05$).

Нами також встановлено, що під впливом АФМК поліпшилася короточасна пам'ять, яку було визначено за допомогою тесту Лурія: загальна кількість балів до лікування в 1-й і 2-й групах становила $7,6 \pm 0,97$ і $6,82 \pm 0,94$ балів відповідно, після лікування — $6,1 \pm 0,81$ і $8,91 \pm 1,14$ балів відповідно (рис. 7).

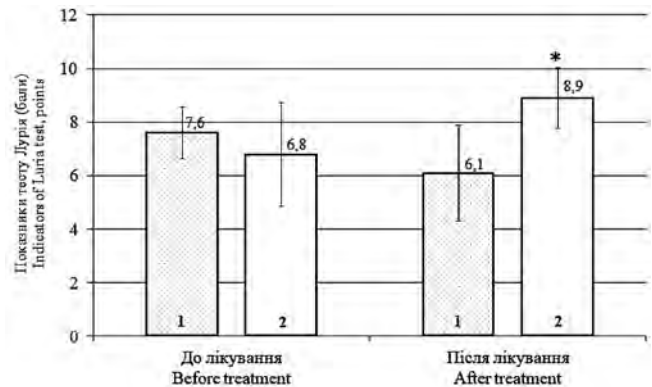


Рис. 7. Зміни показників тесту Лурія в пацієнтів із ЦА і ЦД2 при лікуванні АФМК (бали).

Примітка: 1 — контроль, 2 — приймання АФМК, * — різниця вірогідна по відношенню до контролю після лікування ($p < 0,05$).

Fig. 7. Changes in the Luria test parameters in patients with CA and T2D during GABA therapy, points.

Note: 1 — control, 2 — GABA therapy, * — the difference is probable in relation to the control after treatment ($p < 0,05$).

Також за допомогою тесту Лурія ми визначили, що під впливом АФМК покращилися показники короточасної та довготривалої пам'яті в пацієнтів 2-ї групи: загальна кількість балів до лікування в обсязі першого та відстроченого відтворення становила $5,7 \pm 0,3$ і $6,2 \pm 0,4$ балів відповідно, після лікування — $6,9 \pm 0,4$ і $8,8 \pm 0,6$ балів відповідно (рис. 8).

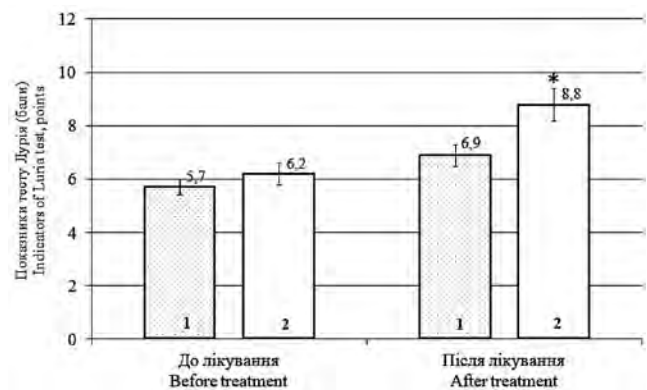


Рис. 8. Зміни показників тесту Лурія (обсяг першого та відстроченого відтворення) у пацієнтів із ЦА і ЦД2 при лікуванні АФМК (бали).

Примітка: 1 — обсяг першого відтворення, 2 — обсяг відстроченого відтворення, * — різниця вірогідна по відношенню до контролю після лікування ($p < 0,05$).

Fig. 8. Changes in Luria test parameters (volume of the first and delayed reproduction) in patients with CA and T2D during GABA therapy, points.

Note: 1 — the volume of first reproduction, 2 — delayed reproduction volume, * — the difference is probable in relation to the control after treatment ($p < 0,05$).

Оригінальні дослідження

Враховуючи тісний зв'язок когнітивного дефіциту з розвитком депресії/тривоги, усім пацієнтам було запропоновано заповнити шкалу HADS, за якою визначали наявність тривоги або депресії. Результати наведено в **табл. 3**.

Таблиця 3. Зміна рівня тривоги та депресії в пацієнтів із ЦА і ЦД2 при лікуванні АФМК за шкалою HADS (бали).

Table 3. Changes in the level anxiety and depression in patients with CA and T2D during GABA therapy with HADS score, points.

Показники Indicators	Групи Groups	До лікування Before treatment	Після лікування After treatment
Тривога (бали) Anxiety, points	1 2	9,20±2,25 9,82±1,69	8,30±1,95 5,09±1,44*
Депресія (бали) Depression, points	1 2	7,80±1,66 7,64±2,16	6,60±2,44 7,18±2,32

Примітка. * — різниця вірогідна по відношенню відповідного показника до лікування ($p < 0,05$).

Note. * — the difference is probable in relation to the corresponding indicators before treatment ($p < 0,05$).

Встановлено, що в пацієнтів 2-ї групи вірогідно зменшилася кількість балів за шкалою HADS.

Оцінка загального рівня уваги, а також швидкості її перемикавання, стійкості і виснаженості проводилася за допомогою таблиць Шульте (рівень уваги пацієнтів, які набрали 3-5 балів, розцінювався як достатній, 1-2 бали — недостатній) не встановила

Таблиця 4. Зміни показників лінійної систолічної швидкості кровотоку в пацієнтів із ЦА та ЦД2 при лікуванні АФМК (с/сек, $M \pm SD$)

Судина Vessel	Правий каротидний і вертебро-базиллярний басейни 1-ї групи Right carotid and vertebro- basilar pools of group 1		Лівий каротидний і вертебро-базиллярний басейни 1-ї групи Left carotid and vertebro- basilar pools of group 1		Правий каротидний і вертебро-базиллярний басейни 2-ї групи Right carotid and vertebro-basilar pools of group 2		Лівий каротидний і вертебро-базиллярний басейни 2-ї групи Left carotid and vertebro- basilar pools of group 2	
	А	Б	А	Б	А	Б	А	Б
ЗСА / CCA	73,90±0,75	78,15±6,27	73,52±10,01	75,30±1,94	69,55±8,40	66,99±7,06	68,64±8,76	69,06±10,35
ВСА / ICA	54,68±6,85	56,15±8,07	66,22±32,41	58,20±8,48	52,75±6,65	55,64±6,85	53,29±7,67	56,07±6,31
ХА / VA	35,13±5,79	38,43±6,44	39,62±6,19	42,83±4,15	35,11±7,56	34,50±8,08	38,88±6,08	39,63±4,61
СМА / MCA	97,37±13,11	106,05±8,13	99,82±14,63	96,25±4,17	100,69±28,25	109,02±18,79	118,58±22,95	113,88±21,02
ЗМА / PCA	49,54±10,28	53,77±15,02	54,71±15,62	62,60±5,09	61,43±10,16	59,30±12,51	62,10±9,16	64,76±10,94
ПМА / ACA	60,16±17,18	78,40±11,17	65,56±16,10	73,65±8,84	75,92±34,61	76,93±12,87	77,14±30,54	70,70±9,06
ОА / BA	60,05±13,25		68,80±7,43		63,15±14,75		68,19±10,12	

Примітки: ЗСА — загальна сонна артерія, ВСА — внутрішня сонна артерія, ХА — хребцева артерія, СМА — середньо-мозкова артерія, ЗМА — задньо-мозкова артерія, ПМА — передньо-мозкова артерія, ОА — основна артерія; А — перед початком лікування; Б — після лікування.

Notes: CCA — common carotid artery, ICA — internal carotid artery, VA — vertebral artery, MCA — middle cerebral artery, PCA — posterior cerebral artery, ACA — anterior cerebral artery, BA — basilar artery; A — before treatment; B — after treatment.

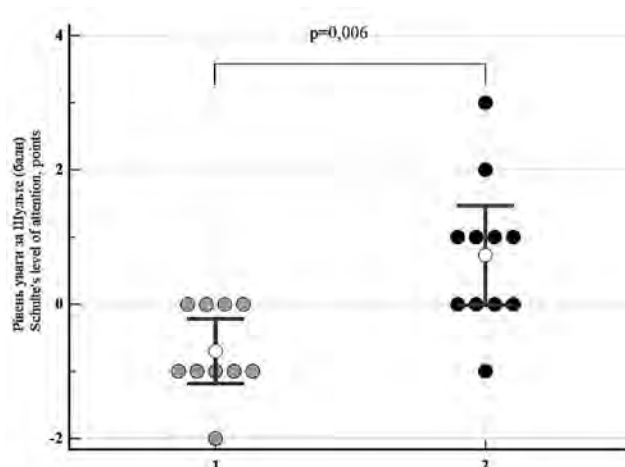


Рис. 9. Зміна рівня уваги в пацієнтів із ЦА і ЦД2 при лікуванні АФМК за Шульте (бали).

Примітка: 1 — контроль, 2 — приймання АФМК, наведено середнє значення та 95% ДІ.

Fig. 9. Change of Schulte's level of attention in patients with CA and T2D during GABA therapy.

Note: 1 — control, 2 — GABA therapy, the average value and 95% of CI.

вірогідних відмінностей в обох групах, між тим відсоток пацієнтів із достатнім рівнем уваги у 2-й групі вірогідно збільшився (**рис. 9**).

Аналіз показників нейропсихологічного тестування показав, що в результаті лікування АФМК поліпшуються когнітивні функції, покращується пам'ять та увага, а також знижується рівень тривоги.

Враховуючи тісний зв'язок цих показників із церебральним кровотоком, нами були також досліджені його властивості. Відзначено, що за 1 місяць лікування в пацієнтів 2 групи вірогідно значуща лінійна систолічна швидкість кровотоку не змінилася, але зменшився індекс периферичного опору (індекс Пурселя) в обох середніх мозкових артеріях, який характеризує стан периферичного опору, і поліпшився індекс пульсативності (індекс Гослінга) в обох середніх мозкових артеріях та в основній артерії (табл. 4).

Отже, АФМК хоча й не належить до вазоактивних препаратів, але поліпшує показники

мозкового кровообігу — ймовірно, шляхом нейрометаболічної дії (табл. 5 і 6).

Для оцінки впливу АФМК на вегетативний статус проаналізовано показники ВРС, порушення яких можуть розглядатися як предиктори серцево-судинних ускладнень. За результатами аналізу вихідних даних до лікування АФМК в обох групах пацієнтів не було відмінностей між показниками ВРС. Після курсу лікування було зафіксовано зниження потужності низькочастотних коливань, які показують симпатичну активність вегетативної нервової системи, зниження коефіцієнта ексцесивності, стандартне відхилення інтервалів

Таблиця 5. Зміни показників індексу резистентності в пацієнтів із ЦА та ЦД2 при лікуванні АФМК (M±SD)

Table 5. Changes in resistance index in patients with CA and T2D during GABA therapy (M±SD)

Судина Vessel	Правий каротидний і вертебро-базиллярний басейни 1-ї групи Right carotid and vertebro- basilar pools of group 1		Лівий каротидний і вертебро-базиллярний басейни 1-ї групи Left carotid and vertebro- basilar pools of group 1		Правий каротидний і вертебро-базиллярний басейни 2-ї групи Right carotid and vertebro-basilar pools of group 2		Лівий каротидний і вертебро-базиллярний басейни 2-ї групи Left carotid and vertebro- basilar pools of group 2	
	А	Б	А	Б	А	Б	А	Б
ЗСА / ССА	0,72±0,04	0,73±0,05	0,71±0,05	0,68±0,07	0,74±0,07	0,74±0,05	0,75±0,06	0,73±0,03
ВСА / ІСА	0,61±0,10	0,62±0,07	0,63±0,12	0,58±0,06	0,62±0,08	0,63±0,05	0,60±0,07	0,64±0,07
ХА / ВА	0,63±0,06	0,66±0,06	0,65±0,06	0,62±0,05	0,68±0,04	0,73±0,07	0,70±0,06	0,67±0,08
СМА / МСА	0,56±0,07	0,62±0,04	0,56±0,050	0,57±0,03	0,58±0,07	0,51±0,04	0,58±0,06	0,46±0,03
ЗМА / РСА	0,56±0,05	0,54±0,08	0,55±0,07	0,59±0,06	0,60±0,07	0,65±0,08	0,61±0,08	0,63±0,07
ПМА / АСА	0,56±0,04	0,54±0,03	0,61±0,05	0,59±0,04	0,58±0,05	0,58±0,07	0,53±0,04	0,60±0,05
ОА / ВА	0,54±0,09		0,51±0,08		0,58±0,08		0,59±0,06	

Примітки: див. примітки до таблиці 4.

Notes: see notes for Table 4.

Таблиця 6. Зміни показників індексу пульсативності в пацієнтів із ЦА та ЦД2 при лікуванні АФМК (M±SD)

Table 6. Changes in pulsatility index in patients with CA and T2D during GABA therapy (M±SD)

Судина Vessel	Правий каротидний і вертебро-базиллярний басейни 1-ї групи Right carotid and vertebro- basilar pools of group 1		Лівий каротидний і вертебро-базиллярний басейни 1-ї групи Left carotid and vertebro- basilar pools of group 1		Правий каротидний і вертебро-базиллярний басейни 2-ї групи Right carotid and vertebro-basilar pools of group 2		Лівий каротидний і вертебро-базиллярний басейни 2-ї групи Left carotid and vertebro- basilar pools of group 2	
	А	Б	А	Б	А	Б	А	Б
ЗСА / ССА	1,57±0,36	1,54±0,31	1,49±0,34	1,38±0,31	1,66±0,35	1,62±0,26	1,72±0,33	1,55±0,11
ВСА / ІСА	1,10±0,06	1,08±0,04	1,10±0,06	0,99±0,09	1,02±0,11	1,04±0,11	1,02±0,12	1,02±0,08
ХА / ВА	1,07±0,11	1,20±0,14	1,20±0,16	1,07±0,18	1,25±0,16	1,39±0,16	1,20±0,14	1,16±0,12
СМА / МСА	0,87±0,19	0,61±0,11	0,85±0,14	0,62±0,09	0,90±0,18	0,97±0,16	0,88±0,15	0,89±0,08
ЗМА / РСА	0,85±0,13	0,86±0,05	0,83±0,17	0,93±0,04	0,96±0,27	1,09±0,29	0,95±0,18	1,03±0,21
ПМА / АСА	0,84±0,11	0,79±0,05	0,96±0,13	0,93±0,10	0,81±0,19	0,92±0,18	0,79±0,08	0,94±0,12
ОА / ВА	0,82±0,08		0,64±0,09		0,90±0,09		0,94±0,07*	

Примітки: див. примітки до таблиці 4; * — статистично значима різниця показників між двома групами (p<0,05).

Notes: see notes for Table 4; * — statistically significant difference between the two groups (p<0.05).

Оригінальні дослідження

Таблиця 7. Показники ВРС у пацієнтів із ЦА та ЦД2 до лікування АФМК

Table 7. Heart rate variability values in patients with CA and T2D before therapy with the GABA

Показники Indicators	1-а група 1 st group (n= 13)	2-а група 2 nd group (n= 13)	P (m (Q ₁ - Q ₃))
Мода	70,50	60,00	0,132
Moda	(55,00-80,00)	(56,25-60,00)	
Амплітуда моди (%)	47,5	64,0	0,097
Amplitude of Moda, %	(38,0-64,0)	(46,5-75,5)	
Індекс напруги	39,0	78,0	0,231
Voltage index	(23,0-117,0)	(55,0-153,0)	
Медіана	71,0	65,0	0,436
Median	(59,0-89,0)	(60,5-69,5)	
Триангулярний індекс, (у.о.)	8,749	6,000	0,159
Triangular index, c.u.	(6,775-13,000)	(4,756-9,722)	
RRNN (мс), ms	855,50	871,00	0,673
	(751,00-1090,00)	(730,75-896,25)	
SDNN (мс), ms	54,50	43,00	0,291
	(36,00-88,00)	(24,25-57,25)	
RMSSD (мс), ms	52,50	30,00	0,459
	(19,00-127,00)	(19,25-59,00)	
PNN50, %	7,5 (1,0-63,0)	4,0 (2,0-14,0)	0,548
Коефіцієнт варіації (%)	6,0	5,0	0,255
Variation coefficient, %	(4,0-10,0)	(2,5-6,0)	
Коефіцієнт асиметрії	0,198	-0,0167	0,833
Asymmetry coefficient	(-2,603-1,896)	(-1,070-0,365)	
Коефіцієнт ексцесу	13,110	4,595	0,725
Excess coefficient	(4,355-20,072)	(3,353-28,135)	
TP (мс ²), ms ²	3,175	2,238	0,199
	(2,136-4,456)	(1,208-2,464)	
VLF (мс ²), ms ²	1,314	1,089	0,121
	(1,126-1,786)	(0,659-1,391)	
LF (мс ²), ms ²	1,046	0,766	0,139
	(0,756-1,323)	(0,452-0,895)	
LFn (н.о.), n.u.	56,00	58,00	0,596
	(50,00-65,00)	(53,50-61,75)	
HF (мс ²), ms ²	0,730	0,459	0,26
	(0,413-1,347)	(0,321-0,776)	
HFn (н.о.), n.u.	44,00	41,00	0,548
	(35,00-50,00)	(38,25-46,50)	
LF/HF (у.о.), c.u.	1,266	1,503	0,481
	(0,993-1,832)	(1,173-1,622)	
Індекс централізації	166,50	124,00	0,725
Centralization index	(103,00-184,00)	(87,00-177,75)	

Примітка: RRNN — середня тривалість інтервалів R-R, SDNN — стандартне відхилення інтервалів N-N, RMSSD — стандартне відхилення різниці послідовних інтервалів N-N, PNN50 — доля суміжних інтервалів N-N, різниця між якими >50 мс, TP — загальна потужність, VLF — потужність у діапазоні дуже низьких частот (<0,04 Гц), LF — потужність у діапазоні низьких частот (0,04-0,15 Гц), LFn — LF у нормалізованих одиницях (LF/(TP-VLF)×100), HF — потужність у діапазоні високих частот (0,15-0,40 Гц), HFn — HF у нормалізованих одиницях (HF/(TP-VLF)×100).

Note: RRNN — the average duration of the intervals R — R, SDNN — standard deviation of N-N intervals, RMSSD — standard deviation of the difference of successive intervals N-N, PNN50 — the proportion of adjacent N-N intervals, the difference between which is > 50 ms, TP — total power, VLF — power in the very low frequency range (<0.04 Hz), LF — power in the low frequency range (0.04-0.15 Hz), LFn — LF in normalized units (LF/(TP-VLF)×100), HF — power in the high frequency range (0.15-0.40 Hz), HFn — HF in normalized units (HF/(TP-VLF)×100).

N-N і PNN50 (табл. 7 і 8). Ці зміни ВРС показують гармонізацію симпато-парасимпатичного балансу вегетативної нервової системи після лікування АФМК.

Таблиця 8. Показники ВРС у пацієнтів із ЦА та ЦД2 після лікування АФМК

Table 8. Heart rate variability values in patients with CA and T2D after therapy with the GABA

Показники Indicators	1-а група 1 st group (n = 13)	2-а група 2 nd group (n = 13)	P (m (Q ₁ - Q ₃))
Мода	2334,0	2879,0 (1791,0-	0,944
Moda	(1886,0-37596,0)	159056,0)	
Амплітуда моди (%)	70,5	72,0	0,274
Amplitude of Moda, %	(60,0-78,0)	(68,5-89,5)	
Індекс напруги	60,0	60,0	0,777
Voltage index	(60,0-60,0)	(60,0-60,0)	
Медіана	48,5	61,0	0,112
Median	(41,0-63,0)	(56,250-62,0)	
Триангулярний індекс, (у.о.)	39,00	90,00	0,057
Triangular index, c.u.	(32,00-117,00)	(45,25-170,00)	
RRNN (мс), ms	69,5 (64,0-73,0)	69,0 (65,0-83,0)	0,972
SDNN (мс), ms	8,748	5,492	0,038
	(7,510-9,452)	(4,684-8,329)	
RMSSD (мс), ms	790,50	819,00	0,944
	(645,00-887,00)	(667,25-848,50)	
PNN50, %	55,00	34,00	0,034
	(36,00-79,00)	(19,50-42,75)	
Коефіцієнт варіації (%)	51,50	29,00	0,306
Variation coefficient, %	(20,00-99,00)	(17,75-40,75)	
Коефіцієнт асиметрії	7,00	4,00	0,415
Asymmetry coefficient	(2,00-19,00)	(1,25-9,00)	
Коефіцієнт ексцесу	6,0	4,0	0,027
Excess coefficient	(5,0-10,0)	(3,0-5,0)	
TP (мс ²), ms ²	0,062	0,172	0,778
	(-2,680-0,820)	(-1,501-1,140)	
VLF (мс ²), ms ²	13,113 (10,309	>0,999
	4,355-22,762)	(5,221-18,254)	
LF (мс ²), ms ²	3,174	2,800	0,035
	(2,119-4,456)	(1,281-2,680)	
LFn (н.о.), n.u.	1,496	0,865	0,005
	(1,191-1,786)	(0,655-1,013)	
HF (мс ²), ms ²	1,046	0,872	0,205
	(0,555-1,323)	(0,415-1,021)	
HFn (н.о.), n.u.	56,00	64,00	0,129
	(50,00-68,00)	(62,00-67,25)	
LF/HF (у.о.), c.u.	0,782	0,370	0,121
	(0,405-1,347)	(0,214-0,632)	
Індекс централізації	44,00	36,00	0,104
Centralization index	(33,00-50,00)	(32,75-37,00)	

Примітки: див. примітки до таблиці 7.

Note: see notes for Table 7.

У нашому дослідженні ми виявили низку позитивних впливів АФМК у пацієнтів із ЦА і ЦД2, зокрема, покращення основних когнітивних функцій (пам'яті, уваги, орієнтації та мовних функцій).

Загальний показник когнітивної продуктивності після приймання АФМК становив $28,09 \pm 2,88$ бала, що сходиться з результатами обстеження 161 пацієнта із ЦА II стадії у 2017 р. ($26,9 \pm 1,9$ бала) [13].

Відмічено вірогідне поліпшення короткострокової пам'яті у 20 пацієнтів із перенесеним інсультом на фоні приймання АФМК [14].

Аналіз ВРС показав, що АФМК урівноважує баланс між симпатичною та парасимпатичною нервовими системами. Такий же вегетостабілізуючий ефект було відмічено у вигляді стабілізації функцій серцево-судинної системи — артеріальної гіпертензії та різних клінічних проявів вегетативної дисфункції на фоні соматоформних розладів [8]. В умовах гострого стресу з використанням навантажувальних тестів (навантаження об'ємом і проба на адренореактивність) АФМК підвищує функціональні резерви серця в постстресовий період, що проявляється збільшенням швидкості скорочення і розслаблення міокарда, збільшенням лівошлуночкового тиску і максимальної інтенсивності функціонування структур [15].

Нами було встановлено, що через місяць приймання АФМК лінійна систолічна швидкість кровотоку вірогідно не змінилась, але зменшився індекс периферичного опору в обох середніх мозкових артеріях і підвищився індекс пульсативності в обох середніх мозкових та основній артеріях. Ці результати суперечать попереднім, де було відмічено збільшення лінійної систолічної швидкості кровотоку в басейні середніх мозкових артерій на 14,9% після приймання АФМК [13].

Встановлено також, що в пацієнтів із ЦА і ЦД2 після лікування АФМК вірогідно значимо зменшилася кількість балів за шкалою HADS.

Результати нашого дослідження узгоджуються з результатами інших досліджень і доповнюють їх. Так, ми встановили, що АФМК у дозі 250 мг 2 рази на добу в пацієнтів із ЦА і ЦД2 поліпшує когнітивні функції, пам'ять, увагу, знижує рівень тривоги, гармонізує стан вегетативної нервової системи та, ймовірно, внаслідок нейрометаболічної дії покращує показники мозкового кровообігу.

Висновки

1. У пацієнтів із ЦА і ЦД2 під впливом курсового лікування АФМК активізуються когнітивні функції (підвищується рівень уваги та покращується пам'ять) і поліпшується емоційна сфера (знижується рівень тривоги).
2. Під впливом курсового лікування АФМК у пацієнтів із ЦА і ЦД2 спостерігається відносна вазоактивна дія на церебральну гемодинаміку — знижується периферичний опір в окремих судинах каротидного і вертебрально-базиллярного басейнів.
3. За даними спектрального та часового аналізу ВРС встановлено, що АФМК гармонізує симпто-парасимпатичний баланс у пацієнтів із ЦА і ЦД2.
4. Позитивний вплив АФМК на нейропсихологічні функції, церебральний кровотік і ВРС дає підґрунтя рекомендувати даний препарат у схемі комплексного лікування пацієнтів із ЦА і ЦД2.

Список використаної літератури

1. Коваленко ОЕ, Литвин ОВ. Хронічна ішемія мозку у хворих з артеріальною гіпертензією та гіпотиреозом. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2017;13(1):95-9 (Kovalenko OE, Lytvyn OV. Chronic cerebral ischemia in patients with hypertension and hypothyroidism. International Journal of Endocrinology. 2017;13(1):95-9. Ukrainian).
2. Егорова МС, Кондратюк ВЕ, Кузнецова СМ, Комиссарова ОС. Атеросклероз и структурно-функциональное состояние сосудов каротидного и вертебро-базиллярного бассейнов. Семейная медицина. 2019;(4):83-9 (Yehorova MS, Kondratiuk VE, Kuznetsova SM, Komissarova OS. Atherosclerosis and the functional state of the vessels of the carotid and vertebra-basilar basins. Family Medicine. 2019;(4):83-9. Russian).
3. Дюба ДШ, Евтушенко ИС. Мультимодальный подход в лечении хронической ишемии мозга. Міжнародний неврологічний журнал. 2012;(8):137-40 (Duba DSh, Yevtushenko IS. A multimodal approach in the treatment of chronic cerebral ischemia. International Neurological Journal. 2012;(8):137-40. Russian).
4. Filip M, Frankowska M. GABA(B) receptors in drug addiction. Pharmacol Rep. 2008 Nov-Dec;60(6):755-70.
5. Ефимова НЮ, Чернов ВИ, Ефимова ИЮ, Лишманов ЮБ. Когнитивная дисфункция при метаболическом синдроме: монография. Томск: STT; 2013. 116 с. (Efimova NY, Chernov VI, Efimova IY, Lishmanov YB. Cognitive dysfunction at metabolic syndrome: a monograph. Tomsk: STT, 2013. 116 p. Russian).
6. Евтушенко СК, Дюба ДШ. Лечение и профилактика когнитивных нарушений у пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения. Міжнародний неврологічний журнал. 2013;(4):67-70 (Yevtushenko SK, Duba DSh. Treatment and prevention of cognitive disorders in patients with chronic cerebrovascular disorders. International Neurological Journal. 2013;(4):67-70. Russian).
7. Кадыков АС, Манвелов ЛС, Шахпаронова НВ. Хронические сосудистые заболевания головного мозга: дисциркуляторная энцефалопатия. 3-е изд. (Серия «Библиотека врача-специалиста»). Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 272 с. (Kadykov AS, Manvelov LS, Shakhparonova NV. Chronic vascular diseases of the brain: dyscirculatory encephalopathy. 3rd ed. (Series «Library of a Specialist Doctor»). Moskwa: GEOTAR-Media, 2014. 272 p. Russian).

Оригінальні дослідження

8. Бурчинский СГ, Демченко ЕВ. Инновации в стратегии фармакотерапии ранних стадий когнитивных расстройств. Міжнародний неврологічний журнал. 2016;(6):137-42 (Burchinsky SG, Demchenko EV. Innovations in the strategy of pharmacotherapy of early stages of cognitive disorders. International Neurological Journal. 2016; (6):137-42. Russian).
9. Бурчинський СГ. Коррекция расстройств адаптации при психосоматической патологии: проблема и пути ее решения. Міжнародний неврологічний журнал. 2019;(3):58-64 (Burchynsky SG. Correction of adaptation disorders in psychosomatic pathology: the problem and ways to solve it. International Neurological Journal. 2019;(3):58-64. Russian).
10. Кондратюк ВЕ, Черська МС, Гурьянов ВГ. Роль довжини теломер у прогнозуванні когнітивних порушень у пацієнтів з церебральним атеросклерозом та цукровим діабетом. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2020;(4):28-36 (Kondratyuk VE, Cherska MS, Guryanov VG. The role of telomere length in predicting cognitive impairment in patients with cerebral atherosclerosis and diabetes mellitus. Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery. 2020;(4):28-36. Ukrainian).
11. Подзолков АВ, Фадеев ВВ. Высоко и низконормальный уровень ТТГ: клиническая картина, психоэмоциональная сфера и качество жизни пациентов с гипотиреозом. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2010;6(4):58-68 (Podzolkov AV, Fadeev VV. High and low levels of TSH: clinical picture, psychoemotional sphere and quality of life of patients with hypothyroidism. Clinical and Experimental Thyroidology. 2010;6(4):58-68. Russian).
12. Kukharchuk KhM. Rating psychoemotional sphere and quality of life in patients with subclinical hypothyroidism. Health of Society. 2018;7(3):150-4.
13. Дзяк ЛА, Мизякина ЕВ, Сук ВМ. Новые возможности коррекции когнитивного дефицита при дисциркуляторной энцефалопатии, обусловленной атеросклеротическим поражением сосудов головного мозга. Тезисы доповідей XIX Міжнародної конференції «Вікова стратегія профілактики, лікування та реабілітації в неврології»; 25-27 квітня 2017 року; Трускавець. 2017. С. 28-41 (Dzyak LA, Miziakina EV, Suk VM. New possibilities for correction of cognitive deficit in dyscirculatory encephalopathy caused by atherosclerotic lesions of cerebral vessels. Abstracts of the XIX International Conference «Age strategy for prevention, treatment and rehabilitation in neurology»; 2017 April 25-27; Truskavets. 2017. 28-41. Russian).
14. Пулик ОР. Використання препарату фенібут у пацієнтів з післяінсультними когнітивними порушеннями. Сімейна медицина. 2015;(5):143-6 (Pulik OP. The use of the drug phenibut in patients with post-stroke cognitive impairment. Family Medicine. 2015;(5):143-6. Ukrainian).
15. Перфилова ВН, Тюренков ИН. Роль ГАМК-ергической системы в ограничении стрессорного повреждения миокарда. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2005;4(1):21-6 (Perfilova VN, Tyurenkov IN. The role of the GABAergic system in limiting myocardial stress damage. Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy. 2005;4(1):21-6. Russian).

Ефективність застосування амінофенілмасляної кислоти в ліченні хронічної судинної патології головного мозку у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу

Н.Д. Тронько¹, М.С. Черська¹, О.А. Гаєва¹, Х.Н. Кухарчук¹, В.Г. Гурьянов², Г.М. Аметова¹

¹ГУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комиссаренко НАМН України»

²Національний медичний університет імені А.А. Богомольця

Резюме. Церебральний атеросклероз (ЦА) — медленно прогресуюча дисфункція мозку, виникла внаслідок диф-

фузного и / или мелкоочагового повреждения мозговой ткани в условиях длительно существующей недостаточности церебрального кровоснабжения. **Целью** нашего исследования является комплексный анализ эффективности и оценка безопасности курсового приема аминифенилмасляной кислоты (АФМК) у пациентов с ЦА и сахарным диабетом 2-го типа (СД2) в качестве адьювантного препарата к базовой терапии, которая используется в Украине в соответствии со стандартами ведения пациентов с данной патологией по схеме по 1 табл. (250 мг) 2 раза в день в течение месяца. Данное клиническое исследование проводилось как наблюдательное (не интервенционное), открытое, контролируемое, рандомизированное, проспективное исследование, в котором препарат АФМК назначался согласно зарегистрированным показаниям. В исследовании приняли участие 26 пациентов (средний возраст = 43±6 лет) — 5 мужчин и 21 женщина, получавших лечение в Государственном учреждении «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины» по поводу сахарного диабета 2-го типа в состоянии субкомпенсации с ЦА. Установлено, что у пациентов с ЦА и СД2 под влиянием курсового лечения АФМК активизируются когнитивные функции (повышается уровень внимания, улучшается память) и улучшается эмоциональная сфера (снижается уровень тревоги) и происходит относительное вазоактивное действие на церебральную гемодинамику (уменьшается периферическое сопротивление в отдельных сосудах каротидного и вертебро-базиллярного бассейнов). По данным спектрального и временного анализа вариабельности ритма сердца АФМК гармонизирует симпато-парасимпатический баланс у пациентов с ЦА и СД2. Положительное влияние АФМК на нейропсихологические функции, церебральный кровоток и вариабельность ритма сердца дает основание рекомендовать данный препарат в схему комплексного лечения больных с ЦА и СД2.

Ключевые слова: церебральный атеросклероз, сахарный диабет 2-го типа, аминифенилмасляная кислота, церебральный кровоток, вариабельность ритма сердца.

Efficacy of aminophenylbutyric acid in the treatment of chronic vascular pathology of the brain in patients with type2 diabetes

M.D. Tronko¹, M.S. Cherska¹, O.A. Haiova¹, Kh.M. Kukharchuk¹, V.H. Guryanov², H.M. Ametova¹

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

²Bogomolets National Medical University

Abstract. Cerebral atherosclerosis (CA) is a slowly progressive brain dysfunction caused by diffuse and / or small-focal brain tissue damage in conditions of long-standing cerebral insufficiency. **The aim** of our study is a comprehensive analysis of the effectiveness and safety assessment of the course of taking the

aminophenylbutyric acid in patients with CA and type 2 diabetes (T2D) as an adjuvant to the basic therapy used in Ukraine in accordance with the standards of patients with this pathology: 1 tablet (250 mg) 2 times a day for a month. This clinical study was conducted as a supervisory (non-interventional), open-label, controlled, randomized, prospective study in which aminophenylbutyric acid (APBA) was administered according to registered indications. The study involved 26 patients (mean age = 43±6 years) – 5 men and 21 women who were treated at the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine» concerning T2D in a state of subcompensation with CA. It has been found that in patients with CA and T2D, under the influence of a course of treatment with APBA, cognitive functions are activated (increases attention and improves memory) and emotional sphere is improved (the level of anxiety decreases), and there is a relative vasoactive effect on cerebral hemodynamics (peripheral resistance decreases in separate vessels of carotid and vertebral basilar pools). According to spectral and temporal analysis of heart rate variability, APBA harmonizes sympatho-parasympathetic balance in patients with CA and T2D. The positive effect of APBA on neuropsychological functions, cerebral blood flow and heart rate variability gives grounds to recommend this drug in the scheme of complex treatment of patients with CA and T2D.

Keywords: cerebral atherosclerosis, type 2 diabetes, aminophenylbutyric acid, cerebral blood flow, heart rate variability

Для цитування: Тронько МД, Черська МС, Гайова ОА, Кухарчук ХМ, Гур'янов ВГ, Аметова ГМ. Ефективність застосування амінофенілмасляної кислоти в лікуванні хронічної судинної патології головного мозку в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу. *Ендокринологія*. 2021;26(1):5-20. DOI: 10.31793/1680-1466.2020.26-1.5.

Адреса для листування: Черська Марія Сергіївна, emariya83@gmail.com; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комисаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Тронько Микола Дмитрович, д-р мед. наук, проф., чл.-корр. НАН України, акад. НАМН України, завідувач відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, директор Інституту; ORCID:0000-0001-7421-0981; Черська Марія Сергіївна, канд. мед. наук, завідувачка консультативно-діагностичного відділення, ORCID: 0000-0002-3689-2683; Гайова Ольга Анатоліївна, лікар функціональної діагностики консультативно-діагностичного відділення, ORCID: 0000-0003-1309-1899; Кухарчук Христина Миколаївна, лікар функціональної діагностики консультативно-діагностичного відділення, ORCID: 0000-0002-2495-2693; Гур'янов Віталій Григорович, доцент кафедри медичної і біологічної фізики та інформатики, ORCID: 0000-0001-8509-6301; Аметова Гюльзар Мустафаєвна, лікар-невролог консультативно-діагностичного відділення, ORCID: 0000-0003-2103-6347.

Особистий внесок: Тронько М.Д. — керівництво, контроль і рецензування статті; Черська М.С. — концепція та дизайн дослідження, збір, аналіз та інтерпретація даних, написання, редагування й остаточне затвердження статті; Гайова О.А. — вивчення літератури за темою, аналіз і обробка матеріалу,

написання та підготовка статті до друку; Кухарчук Х.М. — збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання та редагування статті; Гур'янов В.Г. — аналіз та статистична обробка результатів дослідження, написання та редагування статті; Аметова Г.М. — збір даних, аналіз та інтерпретація даних, збір даних літератури і написання статті.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування Національної академії медичних наук України.

Декларація з етики: автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Стаття: надійшла до редакції 01.02.2021 р.; перероблена 03.03.2021 р.; прийнята до друку 04.03.2021 р.; надрукована 30.03.2021 р.

Для цитування: Тронько НД, Черская МС, Гаевая ОА, Кухарчук ХН, Гурьянов ВГ, Аметова ГМ. Эффективность применения аминифенилмасляной кислоты в лечении хронической сосудистой патологии головного мозга у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Эндокринология*. 2021;26(1):5-20. DOI: 10.31793/1680-1466.2020.26-1.5.

Адрес для переписки: Черская Мария Сергеевна, emariya83@gmail.com; ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», ул. Вышгородская, 69, Киев 04114, Украина.

Сведения об авторах: Тронько Николай Дмитриевич, д-р мед. наук, проф., чл.-корр. НАН Украины, акад. НАМН Украины, заведующий отделом фундаментальных и прикладных проблем эндокринологии, директор Института; ORCID: 0000-0001-7421-0981; Черская Мария Сергеевна, канд. мед. наук, заведующая консультативно-диагностического отделения ORCID: 0000-0002-3689-2683; Гаевая Ольга Анатольевна, врач функциональной диагностики консультативно-диагностического отделения, ORCID: 0000-0003-1309-1899; Кухарчук Христина Николаевна, врач функциональной диагностики консультативно-диагностического отделения, ORCID: 0000-0002-2495-2693; Гурьянов Виталий Григорьевич, доцент кафедры медицинской и биологической физики и информатики, ORCID: 0000-0001-8509-6301; Аметова Гюльзар Мустафаевна, врач-невролог консультативно-диагностического отделения, ORCID: 0000-0003-2103-6347.

Личный вклад: Тронько Н.Д. — руководство, контроль и рецензирование статьи; Черская М.С. — концепция и дизайн исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, написание, редактирование и окончательное утверждение статьи; Гаевая О.А. — изучение литературы по теме, анализ и обработка материала, написание и подготовка статьи к печати; Кухарчук Х.Н. — сбор данных, анализ и интерпретация данных, написание и редактирование статьи; Гурьянов В.Г. — анализ и статистическая обработка результатов исследования, написание и редактирование статьи; Аметова Г.М. — сбор данных, анализ и интерпретация данных, сбор данных литературы и написание статьи.

Финансирование: статья подготовлена в рамках бюджетного финансирования Национальной академии медицинских наук Украины.

Декларация по этике: авторы задекларировали отсутствие конфликта интересов и финансовых обязательств.

Статья: поступила в редакцию 01.02.2021 г.; переработана 03.03.2021 г.; принята в печать 04.03.2021 г.; напечатана 30.03.2021 г.

Оригінальні дослідження

For citation: Tronko MD, Cherska MS, Haiova OA, Kukharchuk KhM, Guryanov VH, Ametova HM. Efficacy of aminophenylbutyric acid in the treatment of chronic vascular pathology of the brain in patients with type 2 diabetes. *Endokrynologia*. 2021;26(1):5-20. DOI: 10.31793/1680-1466.2020.26-1.5.

Correspondence address: Cherska Maria Serhiivna, emariya83@gmail.com; SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 69 Vyshgorodska Street, Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Tronko Mykola Dmytrovych, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Cor. Member of the NAN of Ukraine, Acad. of the NAMS of Ukraine, Head of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, Director of the Institute; ORCID: ORCID:0000-0001-7421-0981; Cherska Maria Serhiivna, Cand. Sci. (Medicine), Head of consultative and diagnostic department, ORCID: 0000-0002-3689-2683; Haiova Olha Anatoliyivna, doctor of functional diagnostics, consultative and diagnostic department, ORCID: 0000-0003-1309-1899; Kukharchuk Khrystyna Mykolayivna, doctor of functional diagnostics, consultative and diagnostic department, ORCID: 0000-0002-2495-2693; Guryanov Vitaliy Hryhorovych, Associate Professor of the

Department of Medical and Biological Physics and Informatics, ORCID: 0000-0001-8509-6301; Ametova Gulzar Mustafayevna, neurologist, consultative and diagnostic department, ORCID: 0000-0003-2103-6347.

Authors' contributions: M.D. Tronko M — management, control and review of the article; M.S. Cherska — concept and design of research, data collection, analysis and interpretation, writing, editing and final approval of the article; O.A. Haiova — study of literature on the topic, analysis and processing of material, writing and participation in preparation for publication of the article; Kh.M. Kukharchuk — data collection, analysis and interpretation of data, writing and editing articles; V.G. Guryanov — analysis and statistical processing of research results, writing and editing the article; H.M. Ametova — data collection, data analysis and interpretation, literature data collection and writing articles.

Funding: the article was prepared within the budget funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Declaration of ethics: the authors declared the absence of conflict of interest and financial obligations.

Article: received 01 February 2021; revised 03 March 2021; accepted 04 March 2021; published 30 March 2021.

ПЕРЕВІРЕНИЙ захист при ЦД*



**БІОЕКВІВАЛЕНТНИЙ
ОРИГІНАЛЬНОМУ
МЕТФОРМІНУ**

**Знижує продукцію глюкози та зменшує
інсулінорезистентність^{1,2}**



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

Стимулює секрецію інсуліну³

ГЛІМЕПІРИД-КВ - *Склад:* діюча речовина: глімепірид; 1 таблетка містить глімепіриду 2 мг або 3 мг, або 4 мг. Лікарська форма. Таблетки. **Показання.** Цукровий діабет II типу у дорослих, якщо рівень глюкози в крові не можна адекватно підтримувати лише дієтою, фізичними вправами та зниженням маси тіла. **Протипоказання.** Глімепірид-КВ не призначений для лікування інсулінозалежного цукрового діабету I типу. Діабетичний кетоацидоз, діабетична прекома, кома, печінкова та/або ниркова недостатність (у тому числі у хворих, які перебувають на гемодіалізі). Період вагітності або годування груддю. **Спосіб застосування та дози.** Початкова доза становить 1 мг (1/2 таблетки по 2 мг) глімепіриду на добу. Якщо глікемічний контроль не є оптимальним, дозування потрібно збільшувати до 2 або 3, або 4 мг глімепіриду на добу поетапно (з інтервалами в 1-2 тижні). Максимальна рекомендована доза – 6 мг Глімепірид-КВ на добу. **Діти.** Не рекомендується застосовувати цю категорію пацієнтів. РП МОЗ України №UA/4410/01/01, №UA/4410/01/02, №UA/4410/01/03 від 14.07.2017

Метафора - *Склад:* діюча речовина: метформін гідрохлорид; 1 таблетка містить метформін гідрохлориду 500 мг, 850 мг, 1000 мг. Лікарська форма. Таблетки. **Показання.** Цукровий діабет 2 типу при неефективності дієтотерапії та режиму фізичних навантажень, особливо у хворих з надлишковою масою тіла: як монотерапія або комбінована терапія сумісно з іншими пероральними гіпоглікемічними засобами, або сумісно з інсуліном для лікування дорослих, як монотерапія або комбінована терапія з інсуліном для лікування дітей віком від 10 років та підлітків. Для зменшення ускладнень діабету у дорослих пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу і надлишковою масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтотерапії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до метформіну або до будь-якого іншого компонента лікарського засобу; будь-який тип гострого метаболічного ацидозу (наприклад, лактоацидоз, діабетичний кетоацидоз); діабетична прекома; ниркова недостатність тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв). **Спосіб застосування та дози.** Зазвичай початкова доза становить 500 мг або 850 мг (Метафора®), таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 500 мг або 850 мг) 2-3 рази на добу під час або після вживання їжі. Через 10-15 днів дозу необхідно відкоригувати відповідно до результатів вимірювань рівня глюкози у сироватці крові. Максимальна рекомендована доза становить 3000 мг на добу, розподілена на 3 прийоми. **Діти.** Лікарський засіб Метафора® застосовувати для лікування дітей віком від 10 років. РП МОЗ України №UA/18164/01/01, №UA/18164/01/02, №UA/18164/01/03 від 26.06.2020. Виробник. АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД».

Інформацію надано скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація про лікарський засіб, призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

ЦД - цукровий діабет

* American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes, 2021

1. Daniel J. Sansome, Cong Xie, Simon Veedfald, Michael Horowitz, Christopher K. Rayner, Tongzhi Wu. (2020) Mechanism of glucose-lowering by metformin in type 2 diabetes: Role of bile acids. Diabetes, Obesity and Metabolism 22.2, 141-148.

2. Noura T. Shurrab, El-Shaimaa A. Arafa. (2020) Metformin: A review of its therapeutic efficacy and adverse effects. Obesity Medicine 17, 100186.

3. Інструкція з медичного застосування лікарського засобу ГЛІМЕПІРИД-КВ (GLIMEPIRIDE-KV).

D₃ Декрістол[®]

НІМЕЦЬКИЙ
ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ
20 000 МО

Відтепер лише
1 капсула
на тиждень!*

Зручні правила прийому:

ПРОФІЛАКТИКА ДЕФІЦИТУ ВІТАМІНУ D*

1 капсула
на тиждень



(незалежно від початкового рівня
у період з листопада по квітень)



1 упаковка
на 5 місяців

ЛІКУВАННЯ ДЕФІЦИТУ ВІТАМІНУ D*

2 капсули
на тиждень



(протягом 6–12 тижнів)

ПОТІМ

1 капсула
на тиждень



(протягом періоду до 6 місяців)



2 упаковки
для подолання
дефіциту

* Інструкція для медичного застосування препарату Декрістол 20 000 МО. Круглі прозорі м'які капсули, по 20 капсул. Реєстраційне посвідчення № UA/17901/01/01, наказ МОЗ України № 269 від 06.02.2020 р. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в інструкції з медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «Мібе Україна». Склад: 1 капсула містить холекальциферолу 20,0 мкг, що відповідає 0,5 мкг, або 20 000 МО, вітаміну D₃. Показання: Лікування клінічно підтвердженого дефіциту вітаміну D у дорослих; профілактика дефіциту вітаміну D у пацієнтів з високим ризиком, як доповнення до специфічної терапії остеопорозу у пацієнтів із дефіцитом вітаміну D або з високим ризиком нестачі вітаміну D. Протипоказання: Підвищена чутливість до активної речовини, арахісу, сої або будь-яких інших допоміжних речовин, що містяться в лікарському засобі. Гіперкальціємія. Гіперкальціурія. Гіпервітаміноз D. Псевдогіпопаратиреоз. Нефроліліаз. Ниркова недостатність. Саркоїдоз. Туберкульоз. Додатковий прийом вітаміну D. Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому. Нечасто (від ≥ 1/1000 до < 1/100): Гіперкальціємія та гіперкальціурія. Детальна інформація про можливі побічні реакції міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Дата останнього перегляду інструкції – 06.02.2020 р. Категорія відпуску: За рецептом.

mib

Виробник: mibe GmbH Arzneimittel, Німеччина www.dekristol.com.ua
Представник в Україні: ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА», 01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13.
Тел./факс: (044) 254-39-36(38).

Інформація про лікарський засіб для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-1.21

Взаємозв'язок стану системи гормон росту/ростові чинники, рівнів вітаміну D та показників зросту в дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку

О.В. Большова¹,
Н.М. Музь¹,
Д.А. Кваченюк¹,
М.О. Ризничук²

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

²ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»

Резюме. Мета — вивчити взаємозв'язок стану системи гормон росту/ростові чинники, рівнів вітаміну D (віт. D) і показників зросту в дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР), запропонувати оптимальну схему корекції затримки росту. **Матеріал і методи.** Обстежено 34 дитини (14 дівчаток і 20 хлопчиків) із затримкою росту (середній вік — $6,95 \pm 0,46$ року), які при народженні мали ознаки ЗВУР. Симетричний тип ЗВУР виявили в 15 пацієнтів (44,2%), асиметричний тип — у 19 пацієнтів (55,8%). Рівень гормону росту (ГР) в плазмі крові (нг/мл) визначали хемілюмінесцентним методом на аналізаторі Immulate 2000 (США) за допомогою стандартної тест-системи GRN («Siemens», США). Рівні інсуліноподібного чинника росту-1 (ІЧР-1), зв'язуючий білок-3 інсуліноподібного чинника росту (ІЧР-3Б-3) в плазмі крові визначали імуноферментним методом; рівень 25-гідроксикальциферолу (25(ОН)D) — імунохемілюмінесцентним методом. **Результати.** Усі пацієнти мали достатній стимульований викид ГР (>10 нг/мл), однак, дефіцит росту був значним (мінус $2,83 \pm 0,12$ SDS). Суттєве зниження рівнів ІЧР-1 та ІЧР-3Б-3 спостерігали у всіх дітей із ЗВУР, більш значне в пацієнтів з асиметричним типом захворювання, ніж зі симетричним типом ЗВУР ($p=0,05$ і $p<0,05$ відповідно). Недостатність віт. D встановлено в 16 обстежених (47,06%), а дефіцит віт. D — у 18 дітей (52,94%). Не встановлено суттєвих відмінностей між показниками віт. D у дівчаток та хлопчиків з ознаками ЗВУР ($51,79 \pm 3,38$ і $48,36 \pm 2,86$ нмоль/л відповідно, $p>0,05$). Кореляційного зв'язку між масою тіла пацієнтів зі ЗВУР і вмістом віт. D не виявлено ($r=0,03$). У пацієнтів зі симетричною формою ЗВУР рівень віт. D був суттєво нижчим і становив $44,1 \pm 3,2$ нмоль/л, а серед дітей з асиметричною формою — $54,2 \pm 2,56$ нмоль/л ($p<0,05$). Показано прямий зв'язок між вмістом віт. D і SDS ІЧР-1 ($r_{xy}=+0,45$, $p<0,05$), віт. D і зростом ($r_{xy}=+0,52$, $p<0,05$) у пацієнтів із симетричним типом ЗВУР. У групі пацієнтів з асиметричним типом ЗВУР також виявлено прямий кореляційний зв'язок між рівнем віт. D і SDS ІЧР-1 ($r_{xy}=+0,36$, $p<0,05$),

Оригінальні дослідження

між рівнем віт. D і ростом ($r_{xy}=+0,38$, $p<0,05$). Встановлено прямий кореляційний зв'язок між вмістом віт. D і SDS ІЧР-3Б-3 ($r_{xy}=+0,53$, $p<0,05$). Комбіноване лікування препаратами рекомбінантного ГР (рГР) в дозі 0,05 мкг/кг і віт. D (відповідно до наявності недостатності/дефіциту віт. D — 1000 МО або 2000 МО) приводило до вірогідного прискорення швидкості росту ($p<0,05$). **Висновки.** Діти з низькорослістю внаслідок ЗВУР мають суттєве зниження довжини та маси тіла при народженні та зберігають суттєвий дефіцит росту в препубертатному віці навіть на тлі збереженої соматотропної функції. Дефіцит росту асоціюється зі значним зниженням рівнів ІЧР-1 та ІЧР-3Б-3. Недостатність віт. D встановлено в 16 обстежених (47,1%), а дефіцит віт. D — у 18 дітей (52,9%). Встановлено прямий зв'язок між вмістом віт. D та SDS ІЧР-1, віт. D і SDS ІЧР-3Б-3, віт. D і ростом пацієнтів. Не встановлено кореляційного зв'язку між рівнем віт. D і максимальним піком стимульованого викиду ГР. Додавання препарату віт. D у комплекс терапії сприяє вірогідному збільшенню прискорення росту цієї категорії пацієнтів. До переліку досліджень при обстеженні дітей із низькорослістю, які народилися з ознаками ЗВУР, рекомендовано включати визначення рівня віт. D у плазмі крові незалежно від типу захворювання та стану соматотропної функції.

Ключові слова: затримка внутрішньоутробного розвитку, гормон росту, інсуліноподібний чинник росту-1, зв'язуючий білок-3 інсуліноподібного чинника росту, вітамін D.

Затримка росту залишається однією з важливих проблем сучасної ендокринології. У значній частини пацієнтів із низькорослістю встановлено наявність порушень у системі ГР/ростові фактори, у першу чергу це стосується такого захворювання як соматотропна недостатність, за якого відбувається різке зниження ГР, ІЧР-1 і ІЧР-3Б-3. Однак, у частини пацієнтів низькорослість спостерігається на тлі збереженого або несуттєво зниженого викиду ГР при проведенні фармакологічних тестів. Однією з таких форм низькорослості є ЗВУР, яка становить приблизно 20% від усіх випадків низькорослості в дітей [1].

Наявність ЗВУР визначається у випадках, якщо в доношеного новонародженого довжина та/або маса тіла відстає на 2 стандартних відхилення (\leq мінус 2 SD) від середніх показників для гестаційного віку і статі [2]. Асиметричний тип спостерігається в 75% дітей зі ЗВУР, симетричний тип — у решти 25%.

За даними різних авторів частота ЗВУР становить від 5 до 10% усіх новонароджених дітей [3, 4]. Середній європейський рівень ЗВУР становить 6,2% від усіх новонароджених. За даними Campisi S.C. та співав. (2019) у всьому світі 16% дітей народжуються з ознаками ЗВУР (від 7% у промислово розвинутих країнах до 41,5% у Південній Азії) і мають негативні наслідки для здоров'я та розвитку [5].

Більшість дітей наздоганяють дефіцит росту протягом перших двох років життя, однак 10-15% пацієнтів за невідомих причин не мають так званого «наздоганяючого росту» (catch-up growth) та залишаються низькорослими (\leq мінус 2 SDS) і в дорослому віці [6].

З'ясування характеру соматотропної функції в таких дітей і визначення груп пацієнтів зі ЗВУР, які потребують лікування рГР, важливо не тільки для корекції росту, а й для запобігання таких метаболічних негативних наслідків, як серцево-судинні захворювання, інсулінорезистентність, цукровий діабет 2-го типу, порушення розвитку нервової системи і когнітивні порушення [7].

Останні дослідження показали, що дефіцит віт. D у матері значно підвищує ризик виникнення затримки внутрішньоутробного розвитку в дитини [8, 9]. Не можна виключити, що дефіцит віт. D може впливати на зростання дитини після народження. Проведені клінічні дослідження свідчать про високу частоту гіповітамінозу D в осіб зі соматотропною недостатністю і важливість проведення подальших досліджень [10, 11]. Однак, відсутні дані про вміст віт. D у крові дітей зі ЗВУР через певний час після народження, вплив віт. D на вісь ГР/ростові фактори та показники зросту в таких пацієнтів.

Особливий інтерес заслуговує група пацієнтів, які зберігають суттєве відставання в рості на тлі зниження рівнів ІЧР-1 та нормального стимульованого викиду ГР. Вісь ГР/ІЧР-1 є ключовим ендокринним механізмом, що регулює лінійний ріст у дітей [12].

У крові ІЧР-1 переважно зв'язаний з ІЧР-ЗБ-3, а сам бінарний комплекс зв'язується з кислотно-лабільною субодиноцею з утворенням потрійного комплексу. За відсутності кислотно-лабільної субодиноці рівні ІЧР-1 і ІЧР-ЗБ-3 у сироватці крові помітно знижуються [13].

Пацієнти зі ЗВУР є гетерогенною групою, які потребують дуже ретельного обстеження та індивідуального підходу до терапії [6]. Вивчення цих питань має суттєве наукове і практичне значення, що і зумовило напрям нашого дослідження.

Мета роботи — вивчення взаємозв'язку стану системи гормон росту/ростові фактори, рівнів віт. D та показників зросту в дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку, розроблення оптимальної схеми корекції затримки росту.

Матеріал і методи

У відділі дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» обстежено 34 дитини (14 дівчаток і 20 хлопчиків, середній вік — $6,95 \pm 0,46$ року) із затримкою росту, які при народженні мали ознаки ЗВУР. Симетричний тип ЗВУР (маса і довжина тіла при народженні менша, ніж мінус 2 SD) виявили в 15 дітей (44,1% від загальної кількості), асиметричний тип (маса тіла або довжина тіла при народженні менша, ніж мінус 2 SD) — у 19 пацієнтів (55,9%). На момент обстеження всі пацієнти знаходились у стані еутиреозу.

Для вивчення показників фізичного розвитку використовували антропометричні методи (вимірювання росту за допомогою стадіометра «System Dr. Keller J.» («Dr. Keller», Німеччина) та маси тіла (МТ) — за допомогою електронних вагів BC-587 («Tanita», Японія). Коефіцієнт стандартного відхилення (standard deviation score, SDS) визначали для росту та МТ за допомогою перцентильних кривих росту та маси тіла, які отримані на основі даних антропометричних обстежень здорових дітей різного віку окремо для кожної статі [14].

Швидкість росту (ШР) розраховували за формулою:

$$\text{ШР (см/рік)} = (\text{ріст}_1 - \text{ріст}_2) / (\text{хронологічний вік}_1 - \text{хронологічний вік}_2), \text{ де:}$$

ріст_1 — ріст дитини на момент реального виміру;

ріст_2 — ріст дитини на момент попереднього виміру, але не раніше ніж за 6 місяців;

$\text{хронологічний вік}_1$ — вік на момент реального виміру;

$\text{хронологічний вік}_2$ — вік на момент попереднього виміру, але не раніше ніж за 6 місяців.

Розрахунок SDS швидкості росту здійснювали за формулою:

$$\text{SDS швидкості росту} = (y - Y) / \text{SD}, \text{ де:}$$

y — швидкість росту між хронологічним віком 2 і хронологічним віком 1;

Y — середня швидкість росту для даної статі та середнього хронологічного віку;

SD — стандартне відхилення росту для цієї статі та середнього хронологічного віку.

Для визначення кісткового віку використовували атлас W.W. Greulich, S.P. Pyle [15]. Статевий розвиток оцінювали за J.M. Tanner [16].

Діагностика соматотропної недостатності ґрунтувалась на дослідженні фонового значення, піку викиду ГР на тлі фармакологічної стимуляції (проби з клонідином та інсуліном). Клінічними показаннями до проведення стимуляційних проб були: зниження швидкості лінійного росту (y середньому менше, ніж на 4 см/рік) та відставання в рості ≥ 2 SDS від нормального значення росту для відповідного віку та статі, затримка кісткового віку не менше ніж на 2 р. За норму стимульованої секреції ГР при стандартних пробах вважали рівні 10 нг/мл та вище.

Рівень ГР визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу на імунохімічній системі «Immulate 2000XPi» («Siemens», США), рівні ІЧР-1 і ІЧР-ЗБ-3 — імуноферментним методом, рівень 25-гідроксикальциферолу (25(OH)D) — імунохемілюмінесцентним методом, рівні ТТГ, вільного T_4 і вільного T_3 — хемілюмінесцентним методом.

Оцінку результатів здійснювали відповідно до рекомендацій Міжнародного товариства ендокринологів (2011): дефіцит віт. D — вміст 25(OH)D становить < 20 нг/мл (< 50 нмоль/л); недостатність

Оригінальні дослідження

віт. D — вміст 25(OH)D — 21-29 нг/мл (51-75 нмоль/л); нормальний вміст віт. D — вміст 25(OH)D — 30-100 нг/мл (76-250 нмоль/л); надлишок віт. D — вміст 25(OH)D >100 нг/мл (>250 нмоль/л). Значення виражали в SDS відповідно до віку і статі.

Для лікування низькорослості застосовували генно-інженерні препарати людського рГР, зареєстровані в Україні, у дозі 0,05 мг/кг на добу. Для комбінованого лікування призначали препарати віт. D: при дефіциті 25(OH)D починали з дози 2000 МО/добу протягом 6 місяців для досягнення рівня >75 нмоль/л із переходом на підтримувальну терапію в дозі 1000 МО/добу; при недостатності 25(OH)D починали з дози 1000 МО/добу протягом 6 місяців для досягнення рівня >75 нмоль/л.

Статистична обробка отриманих результатів проводилась за допомогою програми Microsoft Excel 2010 та IBM SPSS Statistic версія 22. Результати представлені у вигляді середніх значень (M) та їх стандартної похибки ($\pm m$). Статистичну вірогідність оцінювали за параметричним критерієм Ст'юдента. Різницю між результатами вважали вірогідною при $p < 0,05$; при $0,05 < p < 0,1$ відзначали тенденцію до вірогідності. Для номінальних змінних взаємозв'язок розраховували за допомогою критерію Пірсона (χ^2). Для оцінки ризиків використовували показник OR — «відношення шансів» та RR — «відносний ризик» їх довірчий інтервал 95% (CI) і значення (p). Кореляційні зв'язки між показниками оцінювали за допомогою коефіцієнта лінійної кореляції Пірсона (r).

Усі дослідження виконано з дотриманням основних принципів Гельсінської декларації з біомедичних досліджень і положень, етичних принципів та рекомендацій із залученням людей як суб'єктів, викладених у Белмонтській доповіді. Дизайн дослідження передбачав дотримання принципів конфіденційності та поваги до особистості хворого, концепцію інформованої згоди, врахування переваг користі над ризиком шкоди й інших етичних принципів щодо людей, які були суб'єктами досліджень.

Результати та обговорення

При обстеженні дітей з ознаками ЗВУР нами встановлено наявність суттєвого відставан-

ня в рості — середній показник SDS росту на момент обстеження становив мінус $2,83 \pm 0,12$ SDS. Не виявлено суттєвої різниці між показниками росту та маси тіла в дітей із симетричною та асиметричною формами на момент обстеження ($p > 0,05$). Також не виявлено кореляційного зв'язку між масою тіла та довжиною тіла при народженні в дітей зі ЗВУР і рівнем віт. D ($r_{xy} = +0,03$). У всіх обстежених рентген-вік суттєво не відрізнявся від паспортного.

Низькорослість у дітей та підлітків зі ЗВУР приблизно в 30% випадків супроводжується дефіцитом ГР, однак більшість із них (70%) мають нормальну соматотропну функцію [17, 18]. Можливою причиною постнатальної затримки росту в цих дітей є зниження чутливості рецепторів до ГР, зниження біологічної активності ГР, зниження чутливості до ІЧР-1 або інше.

У нашому дослідженні за результатами функціональних тестів у всіх дітей встановлено наявність нормального піку викиду ГР (>10 нг/мл), однак дефіцит росту був значним як при симетричній, так і при асиметричній формі захворювання, що відповідало помірно-різкому відставанню в рості згідно класифікації ВООЗ [14].

У всіх обстежених дітей спостерігали зниження рівня ІЧР-1 та ІЧР-ЗБ-3 в сироватці крові, що узгоджується з даними інших дослідників [19, 20]. Суттєве зниження рівнів ІЧР-1 і ІЧР-ЗБ-3 спостерігали у всіх дітей зі ЗВУР, однак, у пацієнтів з асиметричним типом захворювання дефіцит ІЧР-1 та ІЧР-ЗБ-3 був більш значним ніж при симетричному ($p = 0,05$ і $p < 0,05$ відповідно) (табл. 1).

Низка дослідників вважає, що ІЧР-1 впливає як на внутрішньоутробний, так і на постнатальний зріст, а дефекти секреції та впливу ІЧР-1 пов'язані із затримкою внутрішньоутробного розвитку [21]. Експериментальні дослідження показали, що пригнічення продукції ІЧР-1 у печінці приводило до затримки внутрішньоутробного розвитку, однак постнатальний ріст був нормальним [22, 23]. Вважають, що, ймовірно, ГР індукував локальну продукцію ІЧР-1 та ІЧР-ЗБ-3, а потім підтримував рівень ІЧР-1 у крові. Однак, у наших дослідженнях у більшості дітей зі ЗВУР спостерігали адекватний пік

Таблиця 1. Антропометричні показники, рівні вітаміну D, ІЧР-1 і ІЧР-ЗБ-3 в дітей із різними формами ЗВУР (M±m)
Table 1. Anthropometric values, levels of vitamin D, IGF-1 and IGF-SB-3 in children born with different types of small for gestational age (SGA) (M ± m)

Показники Indicators	Всього Total (n=34)	Симетричний тип Symmetric type (n=15)	Асиметричний тип Asymmetric type (n=19)
Довжина при народженні (SDS) Length at birth, SDS	-2,10±0,06	-2,20±0,09	-2,02±0,08
Маса при народженні (SDS) Birth weight, SDS	-1,95±0,10	-2,30±0,12	-1,68±0,13
Ріст при обстеженні (SDS) Height during examination, SDS	-2,83±0,12	-2,66±0,14	-2,96±0,19
Маса тіла при обстеженні (SDS) Body weight during examination, SDS	-2,12±0,14	-2,27±0,21	-2,04±0,19
Рентген-вік (роки) Bone age, years	4,74±0,37	4,51±0,52	5,02±0,53
25(ОН)D (нмоль/л) 25(OH)D, nmol/l	50,60±2,27	44,10±3,20	54,20±2,56*
ІЧР-1 (SDS) IGF-1, SDS	-1,50±0,08	-1,34±0,14	-1,62±0,10**
ІЧР-ЗБ-3 (SDS) IGF-BP-3, SDS	-1,19±0,07	-1,00±0,14	-1,32±0,07*
Максимальний пік стимульованого викиду ГР (нг/мл) Maximum peak of stimulated GH release, ng ml	15,60±0,79	15,43±1,31	15,70±1,01

Примітка. * — $p < 0,05$; ** — $p = 0,05$.

Note. * — $p < 0,05$; ** — $p = 0,05$.

викиду ГР, який не приводив до нормалізації постнатального росту на тлі різко знижених рівнів ІЧР-1 та ІЧР-ЗБ-3.

Взаємозв'язок між віт. D і системою ГР/ростові фактори є складним і залишається нез'ясованим. Показано, що віт. D здатен підвищувати рівні ІЧР-1 і ІЧР-ЗБ-3 у здорових осіб [24]. Після лікування дефіциту віт. D у дітей прискорюється лінійний зріст, що може свідчити про зв'язувальну роль віт. D між проліферативними клітинами хряща ростової пластини та системою ГР/ростові фактори [25].

Нами встановлено, що рівень віт. D у плазмі крові в дітей з ознаками ЗВУР у цілому по групі

становив $51,05 \pm 3,35$ нмоль/л. Недостатність віт. D встановлено в 16 дітей (47,1% від загальної кількості), а його дефіцит — у 18 дітей (52,9%). Не встановлено суттєвих відмінностей між показниками віт. D у дівчаток і хлопчиків з ознаками ЗВУР ($51,79 \pm 3,38$ і $48,36 \pm 2,86$ нмоль/л відповідно, $p > 0,05$).

Не виявлено кореляційного зв'язку між масою тіла пацієнтів зі ЗВУР і вмістом віт. D ($r = 0,03$). Однак, встановлено, що SDS росту в групі дітей з асиметричним типом ЗВУР слабо корелює з вмістом віт. D ($r = 0,38$).

Рівень віт. D вірогідно відрізнявся в залежності від форми ЗВУР: при симетричній він становив $44,1 \pm 3,2$ нмоль/л, а при асиметричній — $54,2 \pm 2,56$ нмоль/л ($p < 0,05$).

Результати R. Chowdhury та співавт. (2020) не підтверджують гіпотезу про зв'язок дефіциту віт. D із затримкою лінійного росту [26]. Однак, проведений нами кореляційний аналіз показав прямий зв'язок між вмістом віт. D і SDS ІЧР-1 ($r_{xy} = +0,45$, $p < 0,05$), зростом ($r_{xy} = +0,52$, $p < 0,05$) у дітей зі симетричним типом ЗВУР (рис. 1 і 2). У групі пацієнтів з асиметричним типом ЗВУР також виявлено прямий кореляційний зв'язок між рівнем віт. D і SDS ІЧР-1 ($r_{xy} = +0,36$, $p < 0,05$), рівнем віт. D і ростом ($r_{xy} = +0,38$, $p < 0,05$).

Встановлено прямий кореляційний зв'язок між вмістом віт. D і SDS ІЧР-ЗБ-3 в цілому по групі ($r_{xy} = +0,53$, $p < 0,05$).

При симетричному типі ЗВУР шанси мати недостатність віт. D у 3,6 раза вищі порівняно з асиметричним (OR=3,3; 95% CI 0,8-15,8). Ризик дефіциту віт. D при симетричному типі ЗВУР у 2 рази вище, ніж при асиметричному (RR=2,0; 95% CI 0,9-3,9, Se=63%, Sp=69%).

Результати клінічних досліджень свідчать про високу частоту гіповітамінозу D в осіб зі соматотропною недостатністю і необхідність проведення подальших досліджень [27, 28].

У нашому дослідженні була створена група порівняння для вивчення вмісту віт. D у 52 дітей із підтвердженою класичною соматотропною недостатністю. Середній рівень 25(ОН)D у цілому по групі становив $51,95 \pm 3,96$ нмоль/л (у хлопців — $45,56 \pm 4,39$ нмоль/л, мінус $2,17 \pm 0,2$ SD, у дівчаток — $61,39 \pm 7,2$ нмоль/л, мінус $2,62 \pm 0,19$ SD). Найбільший ступінь відставання в рості спостерігався при недостатньому рівні віт. D. Таким чином, різке

Оригінальні дослідження

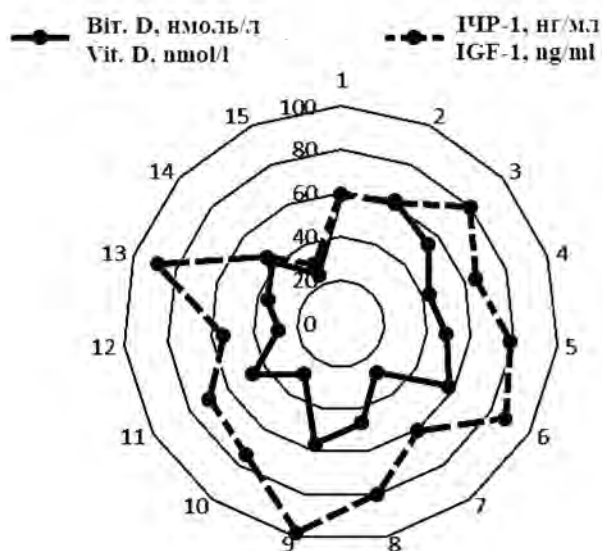


Рис. 1. Кореляційний взаємозв'язок між рівнем вітаміну D і ІЧР-1.

Примітка. $r_{xy}=+0,45$.

Fig. 1. Correlation between vitamin D and IGF-1 levels

Note. $r_{xy}=+0.45$.

відставання в рості в дітей як зі ЗВУР (із нормальним викидом ГР), так і зі соматотропною недостатністю (зі зниженим викидом ГР) асоціюється з дефіцитом/недостатністю віт. D на тлі різкого зниження показників ІЧР-1 і ІЧР-ЗБ-3.

Амегі Р. та співав. (2013) встановили, що віт. D здатен збільшувати рівень ІЧР-1 у дорослих зі соматотропною недостатністю [29]. Тому не можна виключити, що довготривалий дефіцит віт. D має певний вплив на пренатальний зріст дитини і на його подальше зростання через модуляцію рівнів ІЧР-1 і ІЧР-ЗБ-3 (рівні останніх залишаються в таких осіб зниженими протягом тривалого часу). Отримані результати свідчать про доцільність визначення рівня віт. D у дітей, які народилися з ознаками ЗВУР, незалежно від форми захворювання та рівня ГР, а також включення препарату віт. D у протокол лікування таких пацієнтів.

Згідно з рекомендаціями Міжнародних товариств дитячої ендокринології та Товариства досліджень гормону росту (International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society), пацієнтам при низькорослості зі ЗВУР рекомендовано лікування препаратами рГР незалежно від рівня ендогенного ГР [30].

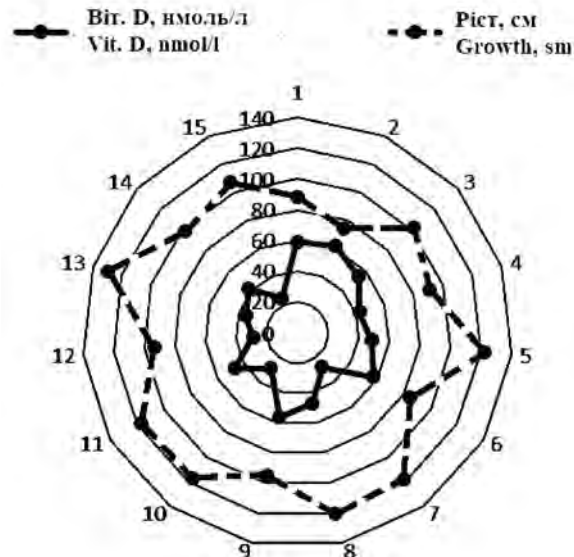


Рис. 2. Кореляційний взаємозв'язок між рівнем вітаміну D і зростом.

Примітка. $r_{xy}=+0,52$.

Fig. 2. Correlation between vitamin D level and growth.

Note. $r_{xy}=+0.52$.

На сьогодні, існує багато модифікованих препаратів рГР і способів їхнього застосування при лікуванні низькорослості, проте, не завжди можна досягти очікуваних результатів, не визначені оптимальні схема лікування і доза препарату, не вказані причини затримки росту [31]. Особливо це стосується пацієнтів зі збереженою соматотропною функцією. За невизначених обставин частина дітей із нормальними показниками стимульованого викиду ГР (до 15-20% від загальної кількості) не мають «наздоганяючого росту» і зберігають дефіцит росту навіть у дорослому віці [32].

Використання тільки препаратів рГР не дає максимально можливої прибавки росту пацієнтів, а додавання препаратів віт. D дозволяє незалежно від стану соматотропної функції гіпофізу підвищити швидкість росту даної категорії пацієнтів і досягти цільового фінального росту.

У наших попередніх дослідженнях показана ефективність лікування пацієнтів зі ЗВУР препаратами рГР [33, 34]. Однак, оскільки в більшості обстежених встановлено недостатність або дефіцит віт. D – таким пацієнтам у курс лікування був доданий препарат віт. D залежно від результатів аналізу (1000 або 2000 МО відповідно). Через 6 міс. комбінованого лікування препаратами рГР

та віт. D спостерігалось збільшення швидкості росту на 0,7 см/міс. ($p < 0,05$). Отже, прибавка в рості вже через 6 міс. на тлі додавання препарату віт. D становила $5,82 \pm 0,24$ см (для порівняння, прибавка в рості тільки на тлі лікування рГР становила $5,02 \pm 0,29$ см ($p < 0,05$)) (табл. 2) [35]. Лабораторно це виявлялось як підвищенням рівня віт. D, так і підвищенням рівня ІФР-1 (останній є загально визнаним маркером ефективності лікування).

Таблиця 2. Показники ефективності комбінованого лікування (препарат рГР і препарат вітаміну D) у дітей з ознаками ЗВУР без дефіциту ГР ($M \pm m$)

Table 2. Values of the effectiveness of combined treatment (rGH and vitamin D) in children born SGA without growth hormone deficiency ($M \pm m$)

Показник Indicators	До лікування Before treatment (n=34)	Після 6 місяців лікування After 6 months of treatment	
		Група А Group A (n=20)	Група Б Group B (n=14)
SD росту SD height	$-2,00 \pm 0,14$	$-1,56 \pm 0,14^*$	$-1,15 \pm 0,15^{**}/^{***}$
Швидкість росту (см) Growth rate, cm	$4,86 \pm 0,26$	$5,02 \pm 0,29$	$5,82 \pm 0,24^{**}/^{***}$
25(ОН)D (нмоль/л) 25 (ОН) D, nmol/L	$51,05 \pm 3,35$	$56,5 \pm 3,2$	$115,0 \pm 3,4^{**}/^{***}$

Примітки: група А — монотерапія препаратом рГР; група Б — комбінована терапія препаратами рГР і віт. D; * — вірогідна різниця між показниками до та після лікування ($p < 0,05$); ** — вірогідна різниця між показниками груп А і Б ($p < 0,05$).
Notes: group A — monotherapy with rGH; group B — combined therapy with rGH and Vitamin D; * — significant difference in indicators before and after treatment ($p < 0,05$); ** — significant difference in indicators between groups A and B ($p < 0,05$).

Висновки

- Діти з низькорослістю внаслідок ЗВУР мають суттєве зниження довжини та маси тіла при народженні та зберігають суттєвий дефіцит росту в препубертатному віці навіть на тлі збереженої соматотропної функції гіпофізу. Дефіцит росту асоціюється зі значним зниженням рівнів ІЧР-1 і ІЧР-ЗБ-З тривалий час після народження.
- Встановлено наявність гіповітамінозу D у всіх дітей препубертатного віку з низькорослістю, які народилися з ознаками ЗВУР. Недостатність віт. D встановлено у 16 об-

стежених дітей (47,1% від загальної кількості), а дефіцит віт. D — у 18 дітей (52,9%).

- Встановлено прямий зв'язок між вмістом віт. D і SDS ІЧР-1, SDS ІЧР-ЗБ-З і зростом дітей зі ЗВУР. Не виявлено кореляційного зв'язку між рівнем віт. D та максимальним піком стимульованого викиду гормону росту.
- Додавання препарату віт. D у комплекс терапії дітей зі ЗВУР сприяє вірогідному прискоренню швидкості росту.
- До переліку досліджень при обстеженні дітей із низькорослістю, які народилися з ознаками ЗВУР, рекомендовано включити визначення рівня віт. D у плазмі крові незалежно від типу захворювання та стану соматотропної функції.

Список використаної літератури

- Karlberg J, Albertsson-Wikland K. Growth in full-term small-for-gestational-age infants: from birth to final height. *Pediatr Res.* 1995 Nov;38(5):733-9.
- Tuzun F, Yucesoy E, Baysal B, Kumral A, Duman N, Ozkan H. Comparison of INTERGROWTH-21 and Fenton growth standards to assess size at birth and extrauterine growth in very preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018 Sep;31(17):2252-7.
- Jancevska A, Tasic V, Damcevski N, Danilovski D, Jovanovska V, Gucev Z. Children born small for gestational age (SGA). *Prilozi.* 2012;33(2):47-58.
- Slancheva B, Mumdzhiiev H. [Small for gestational age newborns — definition, etiology and neonatal treatment]. *Akush Ginekol (Sofia).* 2013;52(2):25-32. Bulgarian.
- Campisi SC, Carbone SE, Zlotkin S. Catch-Up Growth in Full-Term Small for Gestational Age Infants: A Systematic Review. *Adv Nutr.* 2019 Jan 1;10(1):104-11.
- Finken MJJ, van der Steen M, Smeets CCJ, Walenkamp MJE, de Bruin C, Hokken-Koelega ACS, Wit JM. Children Born Small for Gestational Age: Differential Diagnosis, Molecular Genetic Evaluation, and Implications. *Endocr Rev.* 2018 Dec 1;39(6):851-94.
- Zanelli SA, Rogol AD. Short children born small for gestational age outcomes in the era of growth hormone therapy. *Growth Horm IGF Res.* 2018 Feb;38:8-13.
- Wang H, Xiao Y, Zhang L, Gao Q. Maternal early pregnancy vitamin D status in relation to low birth weight and small-for-gestational-age offspring. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018 Jan;175:146-50.
- Öcal DF, Aycan Z, Dağdeviren G, Kanbur N, Küçüközkan T, Derman O. Vitamin D deficiency in adolescent pregnancy and obstetric outcomes. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2019 Nov;58(6):778-83.
- Espósito S, Leonardi A, Lanciotti L, Cofini M, Muzi G, Penta L. Vitamin D and growth hormone in children: a review of the current scientific knowledge. *J Transl Med.* 2019 Mar 18;17(1):87.
- Большова ОВ, Музь НМ, Кваченюк ДА, Ризничук МО. Рівень вітаміну D у дітей з низькорослістю внаслідок затримки внутрішньоутробного розвитку на тлі нормосоматотропніемії. *Міжнародний ендокринологічний журнал.* 2020;16(2):104-10 (Bolshova OV, Muz NM, Kvacheniuk DA, Ryznychuk MO. Vitamin D content in children with short stature due to intrauterine growth restriction against normosomatotropinemia. *International Journal of Endocrinology.* 2020;16(2):104-10. Ukrainian).
- David A, Hwa V, Metherell LA, Netchine I, Camacho-Hübner C, Clark AJ, Rosenfeld RG, Savage MO. Evidence for a continuum of genetic, phenotypic, and biochemical abnormalities in children with growth hormone insensitivity. *Endocr Rev.* 2011 Aug;32(4):472-97.
- Isik E, Haliloglu B, van Doorn J, Demirbilek H, Scheltinga SA, Losekoot M, Wit JM. Clinical and biochemical characteristics and

Оригінальні дослідження

- bone mineral density of homozygous, compound heterozygous and heterozygous carriers of three novel IGFALS mutations. *Eur J Endocrinol.* 2017 Jun;176(6):657-67.
14. García Iníguez JA, Vázquez-Garibay EM, García Contreras A, Romero-Velarde E, Troyo Sanromán R. Assessment of anthropometric indicators in children with cerebral palsy according to the type of motor dysfunction and reference standard. *Nutr Hosp.* 2017 Mar 30;34(2):315-22.
 15. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. USA: Stanford University Press; 1950. 190 pp.
 16. Tanner JM, Davies PS. Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children. *J Pediatr.* 1985 Sep;107(3):317-29.
 17. Большова ОВ, Музь НМ. Порівняльна характеристика аукологічних і гормональних показників пацієнтів із затримкою внутрішньоутробного розвитку та пацієнтів із соматотропною недостатністю. *Ендокринологія.* 2020;25(1):58-64 (Bolshova OV, Muz NM. Comparative characteristics of auxological and hormonal parameters of small for gestational age children and patients with isolated somatotrophic deficiency. *Endokrynologia.* 2020;25(1):58-64. Ukrainian).
 18. van der Steen M, Hokken-Koelega AC. Growth and Metabolism in Children Born Small for Gestational Age. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2016 Jun;45(2):283-94.
 19. Iníguez G, Ong K, Bazaes R, Avila A, Salazar T, Dunger D, Mericq V. Longitudinal changes in insulin-like growth factor-I, insulin sensitivity, and secretion from birth to age three years in small-for-gestational-age children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Nov;91(11):4645-9.
 20. Ranke MB, Martin DD, Ehehalt S, Schwarze CP, Serra F, Wollmann HA, Schweizer R. Short children with low birth weight born either small for gestational age or average for gestational age show similar growth response and changes in insulin-like growth factor-1 to growth hormone treatment during the first prepubertal year. *Horm Res Paediatr.* 2011;76(2):104-12.
 21. Netchine I, Azzi S, Le Bouc Y, Savage MO. IGF1 molecular anomalies demonstrate its critical role in fetal, postnatal growth and brain development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011 Feb;25(1):181-90.
 22. Klammt J, Kiess W, Pfäffle R. IGF1R mutations as cause of SGA. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011 Feb;25(1):191-206.
 23. Le Roith D, Bondy C, Yakar S, Liu JL, Butler A. The somatomedin hypothesis: 2001. *Endocr Rev.* 2001 Feb;22(1):53-74.
 24. Bogazzi F, Rossi G, Lombardi M, Tomisti L, Sardella C, Manetti L, Curzio O, Marcocci C, Grasso L, Gasperi M, Martino E. Vitamin D status may contribute to serum insulin-like growth factor I concentrations in healthy subjects. *J Endocrinol Invest.* 2011 Sep;34(8): e200-3.
 25. Cirese A, Giordano C. Vitamin D across growth hormone (GH) disorders: From GH deficiency to GH excess. *Growth Horm IGF Res.* 2017 Apr;33:35-42.
 26. Chowdhury R, Taneja S, Kvestad I, Hysing M, Bhandari N, Strand TA. Vitamin D status in early childhood is not associated with cognitive development and linear growth at 6-9 years of age in North Indian children: a cohort study. *Nutr J.* 2020 Feb 10;19(1):14.
 27. Holick MF. Vitamin D: extraskeletal health. *Rheum Dis Clin N Am.* 2012 Feb;38(1):141-60.
 28. Большова ЕВ, Ризничук МА, Кваченюк ДА. (2019). Метаболизм витамина D у детей с задержкой роста. *Современная педиатрия.* 2019;(7):50-7 (Bolshova EV, Ryznychuk MO, Kvacheniuk DA. Vitamin D metabolism in children with stunted growth. *Modern Pediatrics.* 2019;(7):50-7. Russian).
 29. Ameri P, Giusti A, Boschetti M, Bovio M, Teti C, Leoncini G, Ferone D, Murialdo G, Minuto F. Vitamin D increases circulating IGF1 in adults: potential implication for the treatment of GH deficiency. *Eur J Endocrinol.* 2013 Oct 21;169(6):767-72.
 30. Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Mar;92(3):804-10.
 31. Straetmans S, Thomas M, Craen M, Rooman R, De Schepper J; BESPEED. Poor growth response during the first year of growth hormone treatment in short prepubertal children with growth hormone deficiency and born small for gestational age: a comparison of different criteria. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2018;2018:9.
 32. Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Mar;92(3):804-10.
 33. Muz N. SGA children: the GH/IGF-1 axis and the efficiency and safety of growth hormone therapy. In: *Endocrine abstracts, expanded edition. 3rd European Young Endocrine Scientists Meeting.* 2015 September 24-26, Modena, Italy. Bristol: Bioscientifica; 2015. p. 48.
 34. Большова ОВ, Музь НМ. Оцінка ефективності лікування пацієнтів з ознаками затримки внутрішньоутробного розвитку при оптимізації дози препаратів рекомбінантного гормону росту. *Міжнародний ендокринологічний журнал.* 2019;15(5):381-5 (Bolshova OV, Muz NM. Evaluating treatment effectiveness in small for gestational age children by optimizing growth hormone dose. *International Journal of Endocrinology.* 2019;15(5):381-5. Ukrainian).
 35. Большова ОВ, Музь НМ, Кваченюк ДА, Ризничук МО, винахідники: ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», власник. Спосіб комбінованого лікування низькорослості у осіб препубертатного віку із затримкою внутрішньоутробного розвитку. Патент України UA 143159. 10.07.2020 (Bolshova OV, Muz NM, Kvachenyuk DA, Ryznychuk MO, inventor; SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», assignee. A method of combined treatment of short stature in prepubertal persons born small for gestational age. Ukraine patent UA 143159. 2020 July 10. Ukrainian).

Взаимосвязь состояния системы гормон роста/ростовые факторы, уровней витамина D и показателей роста у детей с задержкой внутриутробного развития

Е.В. Большова¹, Н.Н. Музь¹, Д.А. Кваченюк¹, М.А. Ризничук²

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

²Высшее государственное учебное учреждение Украины «Буковинский государственный медицинский университет»

Резюме. Цель. Изучить взаимосвязь состояния системы гормон роста/ростовые факторы, содержания витамина D (вит. D) и показателей роста у детей с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР), предложить оптимальную схему коррекции задержки роста. **Материал и методы.** Обследовано 34 ребенка (14 девочек и 20 мальчиков) с задержкой роста (средний возраст — 6,95±0,46 лет), которые при рождении имели признаки ЗВУР. Симметричный тип ЗВУР выявили у 15 (44,2%) пациентов, асимметричный тип — у 19 (55,8%) пациентов. Уровень гормона роста (ГР) в плазме крови (нг/мл) определяли хемилюминесцентным методом на анализаторе Immulate 2000 (США) с помощью стандартной тест-системы GRH (Siemens, США). Уровни инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), связывающий белок-3 инсулиноподобного фактора роста (ИФР-СБ-3) в плазме крови определяли иммуноферментным методом; уровень 25-гидроксикальциферола (25(OH)D) — иммунохемилюминесцентным методом. **Результаты.** Все пациенты имели достаточный стимулированный выброс ГР (>10 нг/мл), однако, дефицит роста был значительным (минус 2,83±0,12 SDS). Существенное снижение уровней ИФР-1 и ИФР-СБ-3 наблюдали у всех детей с ЗВУР, более значительное у пациентов с асимметричным типом заболевания дефицит ИФР-1 и ИФР-СБ-3 был более значительным, чем при симметричном типе ЗВУР (p=0,05 и p<0,05 соответственно). Не-

достаточность вит. D установлена у 16 обследованных (47,06%), а дефицит — у 18 детей (52,94%). Не выявлено существенных различий между показателями вит. D у девочек и мальчиков с признаками ЗВУР ($51,79 \pm 3,38$ и $48,36 \pm 2,86$ нмоль/л соответственно, $p > 0,05$). Корреляционной связи между массой тела пациентов с ЗВУР и уровнем вит. D не выявлено ($r = 0,03$). У пациентов с симметричной формой ЗВУР уровень вит. D был значительно более низким и составлял $44,1 \pm 3,2$ нмоль/л, а среди детей с асимметричной формой — $54,2 \pm 2,56$ нмоль/л ($p < 0,05$). Показана прямая связь между содержанием вит. D и SDS ИФР-1 ($r_{xy} = +0,45$, $p < 0,05$), вит. D и ростом ($r_{xy} = +0,52$, $p < 0,05$) у пациентов с симметричным типом ЗВУР. В группе пациентов с асимметричным типом ЗВУР также выявлена прямая корреляционная связь между уровнем вит. D и SDS ИФР-1 ($r_{xy} = +0,36$, $p < 0,05$), между уровнем вит. D и ростом ($r_{xy} = +0,38$, $p < 0,05$). Установлено наличие прямой корреляции между уровнем вит. D и SDS ИФР-СБ-3 ($r_{xy} = +0,53$, $p < 0,05$). Комбинированное лечение препаратами рекомбинантного ГР (rГР) в дозе 0,05 мкг/кг и вит. D (в соответствии с наличием недостаточности / дефицита вит. D — 1000 МО или 2000 МО) способствовало достоверному повышению скорости роста ($p < 0,05$). **Выводы.** Дети с низкорослостью вследствие ЗВУР имеют существенное снижение длины и массы тела при рождении и сохраняют существенный дефицит роста в препубертатном возрасте даже на фоне сохранившейся соматотропной функции. Дефицит роста ассоциируется со значительным снижением уровней ИФР-1 и ИФР-СБ-3. Недостаточность вит. D установлена у 16 обследованных (47,06%), а дефицит вит. D — у 18 детей (52,94%). Установлена прямая связь между содержанием вит. D и SDS ИФР-1, вит. D и SDS ИФР-СБ-3, вит. D и ростом пациентов. Не выявлено корреляционной связи между уровнем вит. D и максимальным пиком стимулированного выброса ГР. Добавление препарата вит. D в комплекс терапии способствует достоверному ускорению скорости роста данной категории пациентов. В перечень исследований при обследовании детей с низкорослостью, родившихся с признаками ЗВУР, рекомендуется включать определение уровня вит. D в плазме крови независимо от типа заболевания и состояния соматотропной функции.

Ключевые слова: задержка внутриутробного развития, гормон роста, инсулиноподобный фактор роста, связывающий белок-3 инсулиноподобного фактора роста, витамин D.

Relationship between growth hormone / growth factors system, vitamin D level and growth values in short children born SGA

O.V. Bolshova¹, N.M. Muz¹, D.A. Kvachenyuk¹,
M.O. Ryznychuk²

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

²Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovynsky State Medical University»

Abstract. Aim. To study the relationship between the state of the growth hormone/growth factors system, vitamin D (vit. D) levels and growth indicators in short children born SGA, to propose an optimal

scheme for correcting growth retardation. **Material and methods.** We examined 34 children (14 girls and 20 boys) born SGA with short stature (average age — 6.95 ± 0.46 years). Symmetrical SGA type was detected in 15 patients (44.2%), asymmetric type — in 19 patients (55.8%). Plasma growth hormone (GH) levels (ng/ml) were determined by the chemiluminescent method on an Immulate 2000 analyzer (USA) using a standard GRH test system (Siemens, USA). The levels of insulin-like growth factor-1 (IGF-1), binding protein-3 of insulin-like growth factor (IGF-BP-3) in blood plasma were determined by enzyme immunoassay; the level of 25-hydroxycalciferol (25(OH)D) — by the immunochemiluminescent method. **Results.** All patients had a sufficient stimulated GH release (> 10 ng/ml), however, the growth deficit was significant (minus 2.83 ± 0.12 SDS). A significant decrease in IGF-1 and IGF-BP-3 levels was observed in all SGA children, it was more significant in patients with asymmetric type of disease ($p = 0.05$ and $p < 0.05$, respectively). Insufficiency of vit. D was found in 16 children (47.06%) and deficiency — in 18 children (52.94%). The level of vit. D in plasma of children born SGA as a whole on group was $51,05 \pm 3,35$ nmol/l. No significant differences were found between the levels of vit. D in girls and boys born SGA (51.79 ± 3.38 and 48.36 ± 2.86 nmol/l, respectively, $p > 0.05$). There was no correlation between the body weight of SGA patients and the level of vitamin D ($r = 0.03$). In patients with a symmetrical type of SGA the level of vit. D was significantly lower (44.1 ± 3.2 nmol/l) than among children with an asymmetric form (54.2 ± 2.56 nmol/l, $p < 0.05$). A direct correlation between the contents of the vit. D and SDS IGF-1 ($r_{xy} = +0.45$, $p < 0.05$), the vit. D and growth ($r_{xy} = +0.52$, $p < 0.05$) in patients with symmetric type of SGA was shown. In the group of patients with asymmetric type of SGA a direct correlation was also found between the level of vit. D and SDS IGF-1 ($r_{xy} = +0.36$, $p < 0.05$), the vit. D and growth ($r_{xy} = +0.38$, $p < 0.05$). There is a direct correlation between the content of vit. D and SDS IGF-BP-3 ($r_{xy} = +0.53$, $p < 0.05$). Complex therapy with rGH (0.05 μ g/kg) and vit. D (according to the presence of vit. D insufficiency/deficiency — 1000 IU or 2000 IU) promotes a significant increase in the growth rate ($p < 0.05$). **Conclusions.** Short children born SGA have a significant decrease in length and body weight at birth and retain a significant growth deficit in prepubertal age even against the background of preserved somatotrophic function. Growth deficiency is associated with a significant decrease in the levels of IGF-1 and IGF-BP-3. The vit. D insufficiency was found in 16 subjects (47.1%) and vit. D deficiency — in 18 children (52.9%). A direct correlation was established between the content of vit. D and SDS IGF-1, vit. D and SDS IGF-BP-3, vit. D and the growth of patients born SGA. There was no correlation between the level of vit. D and the maximum peak of stimulated release of GH. The addition of a vit. D to the complex therapy contributes to significant acceleration of the growth rate in such patients. When examining short children born SGA, it is recommended to include the determination of vit. D level in blood plasma, regardless of the type of disease and the state of somatotrophic function.

Keywords: small for gestational age, Growth hormone, insulin-like growth factor-1, insulin-like growth factor binding protein -3, vitamin D.

Оригінальні дослідження

Для цитування: Большова ОВ, Музь НМ, Кваченюк ДА, Ризничук МО. Взаємозв'язок стану системи гормон росту/ростові фактори, рівнів вітаміну D та показників зросту в дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку. *Ендокринологія*. 2021;26(1):21-30. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-1.21.

Адреса для листування: Большова Олена Василівна; evbolshova@gmail.com; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Большова Олена Василівна, д-р мед. наук, проф., завідувачка відділу дитячої ендокринної патології, ORCID:0000-0003-1999-6031; Музь Наталя Миколаївна, канд. мед. наук, лікар-ендокринолог дитячий відділу дитячої ендокринної патології, ORCID: 0000-0002-1562-2174; Кваченюк Дмитро Андрійович, аспірант відділу дитячої ендокринної патології, ORCID: 0000-0002-4670-2716; Ризничук Мар'яна Олександрівна, канд. мед. наук, доцент каф. педіатрії ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», ORCID: 0000-0002-3632-2138.

Особистий внесок: О.В. Большова — аналіз проблеми і розробка концепції статті; Н.М. Музь — обстеження пацієнтів, аналіз даних і підготовка статті; Д.А. Кваченюк — обстеження пацієнтів і аналіз даних; М.О. Ризничук — огляд літератури і аналіз даних.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування Національної академії медичних наук України.

Декларація з етики: автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Стаття: надійшла до редакції 02.02.2021 р.; перероблена 19.02.2021 р.; прийнята до друку 04.03.2021 р.; надрукована 30.03.2021 р.

Для цитування: Большова ЕВ, Музь НН, Кваченюк ДА, Ризничук МА. Взаимосвязь системы гормон роста/ростовые факторы, уровень витамина D и показателей роста у детей с задержкой внутриутробного развития. *Ендокринологія*. 2021;26(1):21-30. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-1.21.

Адрес для переписки: Большова Елена Васильевна; evbolshova@gmail.com; ГУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ул. Вышгородская, 69, Киев 04114, Украина.

Сведения об авторах: Большова Елена Васильевна, д-р мед. наук, проф., заведующая отделом детской эндокринной патологии, ORCID:0000-0003-1999-6031; Музь Наталья Николаевна, канд. мед. наук, врач-эндокринолог детского отдела детской эндокринной патологии, ORCID: 0000-0002-1562-2174; Кваченюк Дмитрий Андреевич, аспирант отдела детской эндокринной патологии, ORCID: 0000-0002-4670-2716; Ризничук Марьяна Александровна,

канд. мед. наук, доцент каф. педиатрии ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», ORCID: 0000-0002-3632-2138.

Личный вклад: Е.В. Большова — анализ проблемы и разработка концепции статьи; Н.Н. Музь — обследование пациентов, анализ данных и подготовка статьи; Д.А. Кваченюк — обследование пациентов и анализ данных; М.А. Ризничук — обзор литературы и анализ данных.

Финансирование: статья подготовлена в рамках бюджетного финансирования Национальной академии медицинских наук Украины.

Декларация по этике: авторы задекларировали отсутствие конфликта интересов и финансовых обязательств.

Статья: поступила в редакцию 02.02.2021 г.; переработана 19.02.2021 г.; принята в печать 04.03.2021 г.; напечатана 30.03.2021 г.

For citation: Bolshova OV, Muz NM, Kvachenyuk DA, Ryznychuk MO. Relationship between growth hormone/growth factors system, vitamin D level and growth values in SGA children. *Endokrynologia*. 2021;26 (1): 21-30. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-1.21.

Correspondence address: Bolshova Olena Vasyliivna; evbolshova@gmail.com; SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», 69 Vyshgorodska Street, Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Bolshova Olena Vasyliivna, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Head of the Department of Pediatric Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0003-1999-6031; Muz Nataliia Mykolaivna, Cand. Sci. (Medicine), physician-pediatric endocrinologist of the Department of Pediatric Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0002-1562-2174; Kvachenyuk Dmytro Andreevich, graduate student of the Department of Pediatric Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0002-4670-2716; Ryznychuk Mariana Alexandrovna, Cand. Sci. (Medicine), Docent of the Department of Pediatrics, Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovynsky State Medical University», Chernivtsi, Ukraine, ORCID: 0000-0002-3632-2138.

Authors' contributions: O.V. Bolshova — problem analysis and development of the concept of the article; N.M. Muz — examination of patients, analysis of data and preparation of an article; D.A. Kvachenyuk — examination of patients and analysis of data; M.A. Ryznychuk — review of literature on the topic and analysis of data.

Funding: the article was prepared within the budget funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Declaration of ethics: authors have declared no conflict of interest and financial obligations.

Article: received 02 February 2021; revised 19 February 2021; accepted 04 March 2021; published 30 March 2021.

DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-1.31

Набута соматотропна недостатність у дорослих: діагностика та лікування

Г.М. Терехова,
Т.В. Федько,
В.М. Клочкова

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

Резюме. Вступ. Метаболічні порушення внаслідок соматотропної недостатності в дорослих можуть бути причиною серйозних ускладнень, зокрема — розвитку атеросклерозу, остеопенії та остеопорозу, суттєвого погіршення якості життя хворих. Лікування соматотропної недостатності в дорослих веде до покращення якості та прогнозу життя, разом із тим, довготривалі дослідження ефективності лікування препаратами рекомбінантного гормону росту (рГР) дорослих пацієнтів зі соматотропною недостатністю поодинокі та стосуються невеликої кількості обстежених, тому їх проведення є актуальним. Мета — визначення діагностичних критеріїв набутої соматотропної недостатності (НСТН) у дорослих хворих, дослідження ефективності та безпечності їх лікування препаратами рекомбінантного гормону росту (рГР). **Матеріал і методи.** Проведено комплексне обстеження 20 хворих (13 жінок і 7 чоловіків), яким було встановлено діагноз множинної недостатності гормонів аденогіпофізу з набутою недостатністю соматотропного гормону (СТГ). Вік обстежених становив 20-63 роки, тривалість захворювання — 3-25 років. У 10 хворих (50%) прояви захворювання було виявлено в дитинстві (у 6 з них хвороба розвинулася внаслідок видалення пухлини гіпофіза, у 1 — внаслідок розриву ніжки гіпофіза під час пологів, у 3 — синдром порожнього турецького сідла з гіпоплазією тканини гіпофіза). Тобто, у цих хворих мала місце органічна соматотропна недостатність, що виникла внаслідок внутрішньочерепного ураження гіпофіза. Ці хворі отримували в дитинстві лікування рГР і при переході в дорослий вік їм було проведено ретестування для підтвердження наявності недостатності СТГ. У інших 10 хворих (50%) набута недостатність СТГ виникла в дорослому віці після хірургічних втручань із приводу видалення пухлин гіпофіза. Усі отримували стабільну замісну терапію і на момент верифікації набутої СТГ недостатності були компенсовані. Проводили двофотонну остеоденситометрію, визначення антропометричних, гормональних і біохімічних показників. Рівні СТГ (базальний та під час стимуляційного тесту з інсуліном), остеокальцину, інсуліноподібного чинника 1 (ІЧР-1) і концентрацію ІЧР-зв'язуючого білка 3 (ІЧР-ЗБ-3) в крові визначали радіоімунним методом. Лікування проводили з використанням препарату рГР у середній добовій дозі 0,2-0,6 мг/добу. Безпечність, переносимість та ефективність лікування оцінювали через 1, 3, 6 і 12 міс., а показники порівнювали з даними до лікування. **Результати.** Діагноз недостатності СТГ підтверджувався у хворих низьким рівнем СТГ (базальним і під час проведення стимуляційного тесту з інсуліном). Рівень ІЧР-1 до лікування був низьким (стандартне відхилення складало в середньому -4,36). Лікування було ефективним у всіх хворих. Зміни шкіри, запалення або алергічні реакції в місцях введення препарату не спостерігалися. Соматичні розлади та супутні захворювання протягом лікування не виявлено. За результатами анкетування всі хворі відмічали значне покращення самопочуття, знижувалися ознаки тривожності, відмічено підвищення активності та фізичної витривалості. Спостерігалася значна динаміка антропометричних показників: зменшувалися маса тіла, об'єм талії та стегон. Центральний і периферичний індекси товщини шкірної складки знижувалися у 2,5 раза. У 4 хворих із недостатністю СТГ,

Оригінальні дослідження

виявленою в дитинстві, та відкритими кістковими зонами росту відмічалось збільшення лінійного росту. Через 3, 6, 9 і 12 міс. лікування рівні ІЧР-1 і ІЧР-3Б-3 зростали $p < 0,05$. Відмічено зниження підвищеного рівня холестерину крові (до лікування — $7,05 \pm 1,30$ ммоль/л, через 12 місяців лікування — $3,84 \pm 0,90$ ммоль/л, $p < 0,05$). Рівень остеокальцину крові протягом 12 міс. лікування зростав від $17,60 \pm 0,02$ нг/мл до $35,30 \pm 0,10$ нг/мл ($p < 0,05$), що відображало покращення процесів остеосинтезу і супроводжувалося позитивними змінами показників остеоденситометрії. **Висновки.** 1. НСТН у дорослих хворих частіше розвивається внаслідок пухлинних процесів гіпоталамо-гіпофізарної області, нейрохірургічних втручань і травм головного мозку. Необхідною складовою діагностичних процедур є моніторинг соматотропної функції гіпофізу (базальний та під час навантажувальних тестів). 2. У процесі лікування рГР вірогідно зростали рівні ІЧР-1 і ІЧР-3Б-3 (знижені до лікування), ($p < 0,05$), що свідчить на користь їх використання для оцінки ефективності лікування. Застосування препарату рГР у дорослих хворих із НСТН є безпечним, ефективним, приводить до суттєвого покращення метаболічних процесів, якості життя та має бути тривалим.

Ключові слова: набута соматотропна недостатність у дорослих, діагностика, лікування, інсуліноподібний чинник росту 1, рекомбінантний гормон росту.

СТГ є одним із найбільш важливих і потужних регуляторів метаболізму в організмі людини. Його синтез, накопичення та секреція відбуваються в соматотропних клітинах передньої частки гіпофізу, а саме в її латеральних ділянках, у відповідь на стимулювальний вплив соматотропін-релізінг-гормону (соматоліберину). Секреція СТГ гальмується впливом на соматотропні клітини гіпофізу соматотропін-інгібітор-гормону (соматостатину). Соматоліберин та соматостатин синтезуються в клітинах паравентрикулярних ядер гіпоталамуса та транспортуються до соматотропних клітин гіпофіза по портальній венозній системі [1, 2].

Фізіологічними стимуляторами секреції СТГ є стрес, глибокий сон, гіпоглікемія, фізичні навантаження, збільшення вмісту в крові аргініну, інсуліну, статевих стероїдів і цитокінів. Крім того, рівень СТГ у крові може збільшуватися під впливом таких лікарських засобів, як леводопа та клофелін. Зниження рівня СТГ у крові відбувається при гіперглікемії, збільшенні концентрації глюкокортикоїдних гормонів і ожирінні.

При критичних та невідкладних станах відповідь соматотропних клітин гіпофіза на фізіологічні стимулятори уповільнюється або може зникати. Протягом доби спостерігаються значні коливання вмісту СТГ у крові. Найбільша його концентрація визначається через 1 годину після засинання. Починаючи

з 20-річного віку, концентрація СТГ у крові поступово знижується (приблизно на 14% кожні наступні десять років життя) [1].

Під впливом СТГ проходить формування скелету та досягається пропорційний зріст. При недостатності СТГ у дитячому віці виникає відставання зросту та фізичного розвитку, формується нанізм. Надлишкова секреція гормону росту в препубертатному віці приводить до розвитку гігантизму, у постпубертатному періоді — до акромегалії, за якої відбувається збільшення розмірів лицьового скелета, спланхномегалія, збільшення маси тіла, розвиваються артеріальна гіпертензія, кардіоміопатія і цукровий діабет, а також виникають пухлини різної локалізації, що супроводжується зростанням смертності у 2-4 рази порівняно з загальною популяцією [1, 2].

У результаті впливу СТГ на метаболізм збільшується синтез білка, активується ліполіз, зменшується захоплення глюкози в печінці, збільшується резистентність до інсуліну, покращується ліпідний обмін і виникають оптимальні умови для функціонування серцево-судинної системи. Вважають, що ця дія СТГ опосередкована інсуліноподібним чинником зросту 1 (ІЧР-1) (соматомедином), який синтезується в периферичних тканинах, переважно в печінці.

Структура та фізіологічна дія СТГ подібні до інсуліну, що й відбивається в назві цієї

сполуки. СТГ являє собою молекулу короткої тривалості життя, що зумовлює фізіологічно більш важливу роль ІЧР-1. У пацієнтів із соматотропною недостатністю та пангіпопітуїтаризмом концентрація ІЧР-1 у сироватці крові має пряму кореляцію з вмістом СТГ [1-3].

Метаболічні порушення внаслідок соматотропної недостатності в дорослих можуть бути причиною серйозних ускладнень, розвитку атеросклерозу, змін у скелеті та суттєвого погіршення якості життя хворих.

Найбільш частими причинами виникнення недостатності СТГ у дорослому віці є аденоми гіпофіза: ця патологія спостерігається в 30% хворих із гормонально неактивними мікроаденомами, у 13% хворих із краніофарингеомами та в 11% хворих із пролактиномами. Часто недостатність СТГ стає складовою частиною гіпопітуїтаризму [2].

У клінічній практиці для діагностики та лікування недостатності СТГ було розроблено низку протоколів, але на сьогодні лікарі послуговуються в роботі рекомендаціями з діагностики та лікування недостатності СТГ Американської Асоціації ендокринологів 2019 р. [3]. Згідно з існуючими протоколами, виявлення відповідної клінічно обґрунтованої підозри на наявність дефіциту СТГ (існує значне розмаїття клінічних проявів у дорослих) регламентує подальше проведення низки діагностичних заходів.

Слід враховувати, що дефіцит СТГ може бути ізольованим або супроводжуватися недостатньою секрецією інших гормонів аденогіпофіза (зокрема — тиреотропіну, кортикотропіну, гонадотропінів і пролактину) та/або вазопресину.

Серед клінічних проявів недостатності СТГ у дорослих найбільш типовими слід вважати наявні нейропсихічні, когнітивні, серцево-судинні, метаболічні, м'язові та кісткові симптоми, такі як:

- порушення пам'яті, темпів сприйняття інформації та концентрації уваги;
- незадовільне самопочуття, відсутність емоційної рівноваги та невдоволеність оточенням;
- депресія;
- тривожність;
- соціальна ізоляція;
- втомлюваність;
- знесилення;

- синдром фіброміалгії (міофасціальні болі);
- нервово-м'язова дисфункція;
- центральне ожиріння;
- зниження м'язової маси (саркопенія);
- зниження щільності кісткової тканини;
- порушення функціонування серцево-судинної системи;
- зниження чутливості до інсуліну;
- прискорений атерогенез зі збільшенням товщини інтима-медіа сонної артерії;
- підвищення рівнів ліпопротеїдів низької щільності;
- підвищення активності факторів згортання крові;
- зниження потовиділення та порушення терморегуляції [3-11].

Усі перелічені клінічні прояви ведуть до формування специфічного фенотипу хворих, впливають на самопочуття та призводять до зниження якості життя, можливої інвалідизації.

Основою діагностики набутої соматотропної недостатності в дорослих є визначення в крові рівнів СТГ (базальний та під час проведення стимуляційних тестів), ІЧР-1 і його стандартного відхилення. Згідно з дійсними рекомендаціями 2019 р. для діагностики недостатності СТГ слід використовувати стимуляційні тести з інсуліном, масімореліном або глюкагоном. Хоча інсуліновий тест залишається «золотим стандартом» діагностики недостатності СТГ у дорослих, але його використання в клінічній практиці суттєво зменшилося через можливий розвиток тяжкої гіпоглікемії, а також через ризик застосування в пацієнтів похилого віку із супутньою патологією серцево-судинної системи, ожирінням та судомним синдромом [3].

Схематично алгоритм проведення тестів у хворих із клінічно обґрунтованою підозрою на дефіцит СТГ згідно з Рекомендаціями Американської асоціації клінічних ендокринологів і Американського коледжу директив ендокринології з діагностики та лікування дефіциту гормону росту в дорослих і пацієнтів, що переходять від підліткового до дорослого віку [3] представлено на **рис.**

Лікування набутої недостатності СТГ починають після досягнення компенсації вторинної тиреоїдної та надниркової недостатностей, нецукрового діабету й гіпогонадізму. У дорослих хворих із набутою СТГ актуальним завданням

Оригінальні дослідження

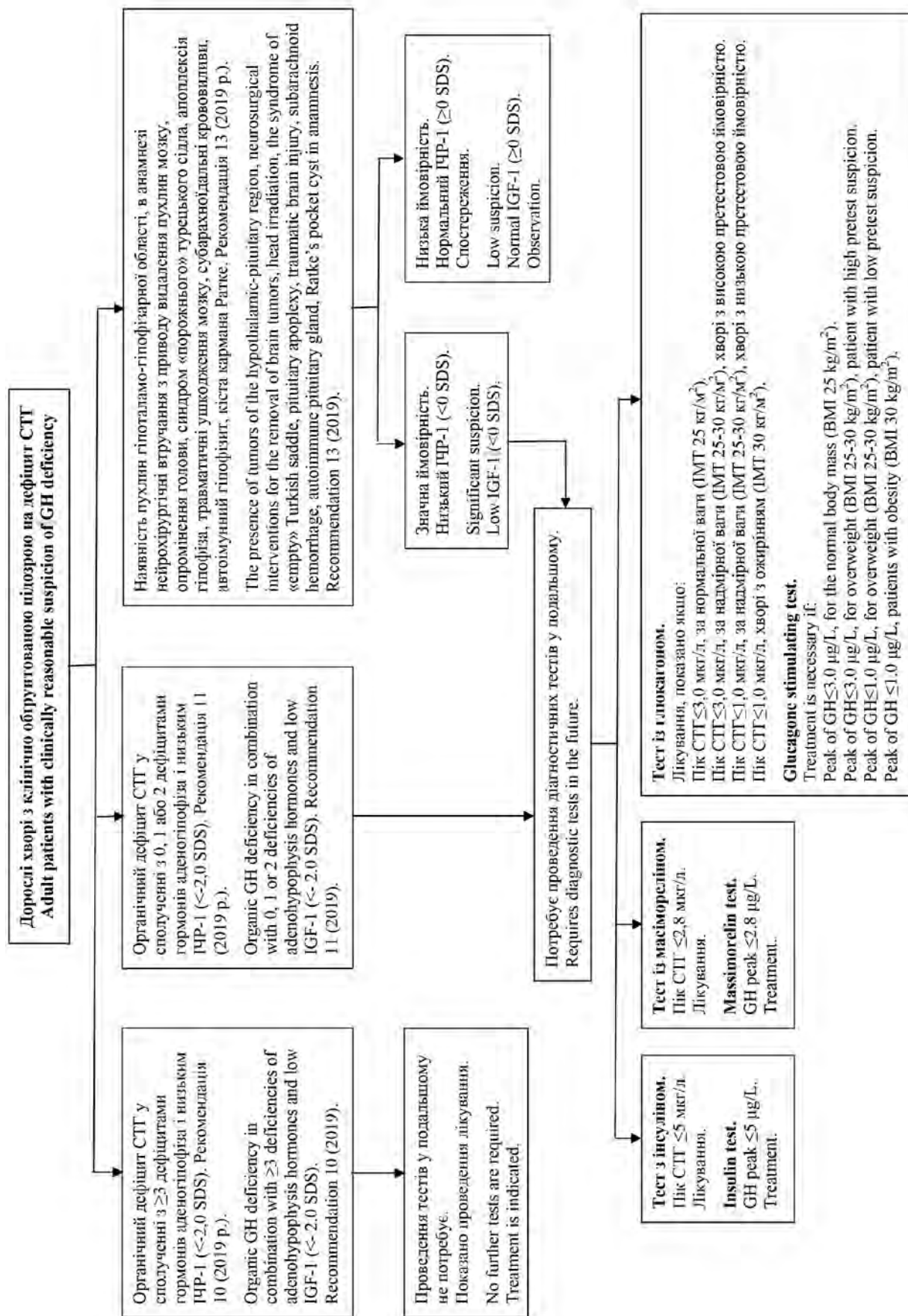


Рис. Алгоритм проведення тестів у хворих із клінічно обґрунтованою підозрою на дефіцит СТГ [3].
Fig. Algorithm for testing in patients with clinically reasonable suspicion of GH deficiency [3].

є лікування препаратами рГР, але єдиний підхід до вибору схеми та тривалості такої терапії на сьогодні складає предмет дискусій [12].

За останні 15 років переконливо доведено, що дефіцит СТГ у дорослих веде до погіршення якості життя, збільшення захворюваності (метаболічний синдром, остеопороз і саркопенія) та підвищення частоти серцево-судинних ускладнень, що супроводжується зростанням смертності в цій популяції.

Аденоми гіпофіза та їх лікування (хірургічне втручання і/або променева терапія) є найбільш частими причинами дефіциту СТГ у дорослих. На сьогодні найбільш прийнятними є пропозиції проведення замісної терапії препаратами СТГ у дорослих хворих із підтвердженим дефіцитом СТГ і наявними коморбідними станами, що виникли внаслідок цього дефіциту. Лікування знижує частоту ускладнень та покращує якість і прогноз життя хворих, але на сьогодні довготривалі дослідження безпечності та ефективності терапії препаратами рГР дорослих пацієнтів із соматотропною недостатністю поодинокі та стосуються невеликої кількості хворих, тому їх проведення є вкрай актуальним [13].

Мета роботи — визначення діагностичних критеріїв НСТН у дорослих хворих, дослідження ефективності та безпечності їх лікування препаратами рГР.

Матеріал і методи

Проведено комплексне обстеження 20 хворих (13 жінок і 7 чоловіків), яким було встановлено діагноз множинної недостатності гормонів аденогіпофіза з набутою недостатністю соматотропного гормону (СТГ). Вік обстежених становив 20-63 роки, тривалість захворювання — 3-25 років.

У 10 хворих (50% від загальної кількості) прояви захворювання було виявлено в дитинстві (у 6 з них хвороба розвинулася внаслідок видалення пухлини гіпофіза, у 1 — внаслідок розриву ніжки гіпофіза під час пологів, у 3 — синдром порожнього турецького сідла з гіпоплазією тканини гіпофіза). Тобто, у цих хворих мала місце органічна соматотропна недостатність, що виникла внаслідок внутрішньочерепного ураження гіпофіза. Ці хворі отримували в дитинстві лікування рГР і при переході в дорослий

вік їм було проведено ретестування для підтвердження наявності недостатності СТГ.

У інших 10 хворих (50% від загальної кількості) набута недостатність СТГ виникла в дорослому віці після хірургічних втручань із приводу видалення пухлин гіпофіза. У 4 хворих основне захворювання супроводжувалося вторинним гіпотиреозом і гіпогонадизмом, у 10 хворих — вторинним гіпотиреозом, гіпокортицизмом і гіпогонадизмом, у 6 хворих — вторинним гіпотиреозом, гіпокортицизмом, гіпогонадизмом і нецукровим діабетом.

У цілому, у 14 хворих виявлено поєднання недостатності СТГ та множинної недостатності гормонів аденогіпофіза, у 6 хворих був наявний пангіпопітуїтаризм.

Гормональне обстеження включало визначення в крові рівнів тиреотропного гормону, кортикотропного гормону, лютеїнізуючого гормону, фолікулстимулюючого гормону, пролактину, вазопресину, вільного тироксину, кортизолу, тестостерону і естрадіолу. Для діагностики гіпокортицизму проводили пробу з синакеном.

Хворі отримували стабільну замісну терапію з приводу недостатності секреції гіпофізарних гормонів і на момент верифікації НСТН були компенсовані, що підтверджувалося результатами гормональних досліджень (тиреотропний гормон — $0,95 \pm 0,17$ мОд/л, вільний тироксин — $18,3 \pm 0,27$ пмоль/л, кортизол — $22,3 \pm 0,6$ мкг/дл).

Рівні СТГ (базальний та під час стимуляційного тесту з інсуліном), остеокальцину, ІЧР-1 і ІЧР-3Б-3 в крові визначали радіоімунним методом за допомогою наборів фірми «Immunotech» (Чехія).

Стимуляційний тест з інсуліном проводили через відсутність препаратів масімореліну та глюкагону. У хворих брали проби крові для визначення СТГ та глюкози до початку тесту (0 хв), потім внутрішньовенно вводили інсулін короткої дії з розрахунку $0,1$ Од/кг, після чого зразки крові забиралися через 15, 30, 45, 60, 90 і 120 хв.

Із метою виключення наявності пухлин головного мозку усім пацієнтам проводили магнітно-резонансну томографію з контрастним підсиленням.

Дослідження якості життя проводилося методом анкетування з використанням

Оригінальні дослідження

стандартних анкет «Оцінка якості життя в дорослих хворих із недостатністю гормону росту» — QoL-AGHDA (Quality of Life — Assessment of Growth Hormone — Deficiency in Adults), що містять 25 запитань із двома варіантами відповіді: «так» або «ні». Кожна позитивна відповідь оцінювалася в 1 бал, за результатами аналізу анкети вираховувався показник якості життя. Анкетування проводилося до початку лікування та після завершення лікування препаратами рГР.

Антропометричні дані досліджували у всіх хворих. Визначали зріст (послугуючись стадіометром «Заповіт», Україна) та масу тіла (послугуючись електронними вагами «Gamma EP 1400», Китай). Нормальні показники ІМТ ($18 < \text{ІМТ} < 25$) було виявлено в 11 хворих (55% від загальної кількості), надлишок маси тіла ($25 < \text{ІМТ} < 30$) — у 7 хворих (35%), ожиріння ($\text{ІМТ} > 30$) — у 2 хворих (10%). Вимірювали об'єми талії, стегон. Товщину складки шкіри досліджували на животі, стегнах, клубовій, підлопатковій та плечовій точках за допомогою приладу «Lange Skinfold Caliper» («Beta Technology», США) з обчисленням центральних та периферичних індексів.

Рентгенологічно зони росту скелета були відкритими в 4 осіб із недостатністю СТГ, виявленою в дитинстві (вік хворих на момент початку лікування становив 20-23 роки), у інших 16 хворих зони росту були закриті.

Двофотонна двоенергетична денситометрія здійснювалася на кістковому денситометрі «Lunar Prodigy» («GE Healthcare», США).

Також оцінювали структури очного дна, визначали біохімічні показники.

Лікування проводили з використанням препарату рГР, який вводився підшкірно щоденно в середній добовій дозі від 0,2 до 0,6 мг/добу (початкова доза 0,15-0,3 мг/добу), 7 ін'єкцій на тиждень. Початкова доза препарату коригувалася в процесі лікування.

Безпечність, переносимість та ефективність лікування оцінювали через 1, 3, 6 і 12 міс., а показники порівнювали з даними до лікування. У 13 осіб лікування тривало протягом 12 міс., у 2 хворих — протягом 36 міс. і в 5 — протягом 42 міс.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за t-критерієм Стьюдента. Відмінності вважали вірогідними за $p < 0,05$.

До початку роботи було отримано позитивне рішення Комісії з медичної етики «ДУ Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» та інформовані згоди від усіх обстежених.

Результати та обговорення

Діагноз недостатності СТГ підтверджувався у всіх хворих низькими рівнями гормону росту, що визначався базально та при проведенні стимуляційного тесту з інсуліном. Базальний рівень СТГ становив $0,82 \pm 0,12$ нг/мл, піковий рівень гормону під час стимуляційного тесту з інсуліном — $2,9 \pm 0,6$ нг/мл, таким чином, у всіх пацієнтів виявлено низький пік викиду СТГ (у нормі — > 5 нг/мл). Під час обстеження усі хворі знаходилися в стабільному стані і були компенсовані (отримували замісну терапію) по наявним множинним недостатностям гормонів аденогіпофіза, що підтверджувалося відповідними результатами гормональних досліджень.

До початку лікування рівень ІЧР-1 був пониженим і становив $28,0 \pm 0,5$ нг/мл при стандартному відхиленні $-4,36$ ($p < 0,05$) (референтні значення аналізувалися індивідуально в залежності від статі та віку). Рівень ІЧР-3Б-3 був також зниженим — $1098,0 \pm 8,36$ нг/мл ($p < 0,05$) (референтні значення аналізувалися індивідуально в залежності від статі та віку). Зміну цих показників у процесі лікування наведено в **табл. 1**. Через 3, 6, 9 і 12 міс. ці показники збільшувалися, а їх рівні наближалися до норми. Надалі (через 36 і 42 міс. лікування) ці тенденції зберігалися.

У всіх хворих лікування було ефективним. У процесі лікування у 2 хворих зафіксували появу незначних артралгій, які пройшли самостійно без медикаментозного лікування. Змін шкіри, запалення і/або алергічних реакцій у місцях введення препарату не спостерігалось. Соматичних розладів і/або супутніх захворювань у хворих протягом лікування не виявлено.

До лікування у 18 хворих було виявлено ознаки тривожності та прояви помірної депресії. За результатами анкетування всі хворі відмічали значне покращення самопочуття в процесі лікування, зникнення ознак депресії та тривожності, підвищення активності та

Таблиця 1. Рівні ІЧР-1 і ІЧР-35-3 в процесі лікування хворих на НСТН препаратами рГР (M±m, нг/мл, n=20).

Table 1. Levels of IGF-1 and IGF-BP-3 in adult patients with GH deficiency in the process of treatment with rGH drugs (M±m, ng/ml, n=20).

Показник Value	До лікування Before treatment	Після курсу лікування After treatment course		
		3 місяці 3 months	6 місяців 6 months	12 місяців 12 months
ІЧР-1 (нг/мл)	28,0±0,5	92,30±0,03*	131,7±0,1*	170,5±0,2*
IGF-1 (ng/mL)				
ІЧР-35-3 (нг/мл)	1098,00±8,36	1897,60±5,62*	3684,8±6,3*	4045,0±4,9*
IGF-BP-3 (ng/mL)				

Примітка: * — статистично вірогідна різниця порівняно з показником до лікування ($p<0,05$).

Note: * — statistically significant difference compared with value before treatment ($p<0.05$).

фізичної витривалості. Таким чином, лікування приводило до значного покращення якості життя, що також було відмічено і в інших дослідженнях [1, 2, 5]. Зокрема, у 2012 р. було опубліковано мета-аналіз результатів 54 рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень зі загальною кількістю обстежених 3400 хворих: в 11 дослідженнях відмічалось вірогідне покращення якості життя [14].

Нами спостерігалася значна динаміка антропометричних даних під час лікування: зменшилася маса тіла, об'єм талії та стегон; центральний і периферичний показники товщини шкірної складки знизилися у 2,5 раза. У 4 хворих із недостатністю СТГ, виявленою в дитинстві та відкритими кістковими зонами росту, спостерігалось збільшення лінійного росту.

Відмічено зниження підвищеного рівня холестерину крові (до лікування — $7,05\pm 1,3$ ммоль/л, через 12 міс. лікування — $3,84\pm 0,9$ ммоль/л, $p<0,05$), а також покращення показників ліпідного обміну, що запобігає розвитку структурних порушень у судинній системі. Проведені раніше дослідження свідчили про зниження рівня загального холестерину сироватки крові, переважно за рахунок ліпопротеїдів низької щільності [15]. Більш виразний ефект спостерігався у хворих із початково вищими рівнями загального холестерину, не залежав від показників індексу маси тіла та супроводжувався покращенням структури судинної стінки.

За даними електрокардіографії клінічно вагомих змін графіки під час лікування не відбувалося.

Рівень остеокальцину крові протягом 12 міс. лікування зростав від $17,6\pm 0,02$ нг/мл до $35,3\pm 0,1$ нг/мл ($p<0,05$), що свідчило про покращення процесів остеосинтезу.

Відомо, що остеокальцин є основним неколагеновим білком кісткового матриксу та синтезується остеобластами під контролем вітамінів К і D₃. Рівень сироваткового остеокальцину показує метаболізм кісткової тканини, цей показник може змінюватися за різних захворювань, зокрема, при остеопорозі [16]. Визначення його у хворих із НСТН у процесі лікування може демонструвати еволюцію змін кісткової тканини.

Усім хворим здійснювали двофотонну двоенергетичну остеоденситометрію до початку та в процесі лікування препаратами рГР. Кісткова денситометрія є одним із точних методів оцінки структури кісткової тканини, що дає уявлення про мінеральну щільність кістки та її мікроархітектоніку, а також дозволяє зробити висновок про зміни маси кісткової тканини, її щільності та прогнозувати можливість виникнення переломів кісток (за Т-критерієм). Значення Т-критерію до -1 стандартного відхилення свідчать про нормальну кісткову тканину; -1 — $-2,5$ — про наявність остеопенії та помірний ризик виникнення переломів кісток; $-2,5$ стандартних відхилення — остеопороз та високий ризик виникнення переломів кісток [16].

Дослідження за допомогою остеоденситометрії усього скелета дозволило виявити у всіх хворих наявний синдром остеопенії. Через 12 міс. лікування показники структурно-функціонального стану кісткової тканини значно покращувалися (табл. 2). Зокрема, виявлено збільшення мінеральної щільності кісткової тканини та показника Т-критерію. Також слід зазначити, що в процесі спостереження у хворих відмічено збільшення обсягу рухової активності та переносимості фізичних навантажень. Не було виявлено переломів кісток, болів у хребті та суглобах.

Таким чином, лікування НСТН препаратами рГР запобігало прогресуванню структурно-функціональних змін скелета в дорослих хворих і виникненню переломів кісток.

Оригінальні дослідження

Таблиця 2. Показники двофотонної двоенергетичної денситометрії у хворих на НСТН у процесі лікування препаратами рГР ($M \pm m$, $n=20$).

Table 2. Values of dual-photon densitometry in adult patients with GH deficiency in the process of treatment with rGH drugs ($M \pm m$, $n=20$).

Показник Value	До лікування Before treatment	Через 12 місяців лікування After 12 months of treatment
Мінеральна щільність кісткової тканини, г/см ² Bone mineral density, g/cm ²	0,91±0,01	1,20±0,10*
T-критерій T-score SD	-2,1±0,3	-1,37±0,10*

Примітка: * — статистично вірогідна різниця порівняно з показником до лікування ($p < 0,05$).

Note: * — statistically significant difference compared with value before treatment ($p < 0,05$).

Застосоване патогенетичне лікування НСТН у дорослих хворих є фізіологічним, безпечним та ефективним. Препарати рГР слід вводити підшкірно, щоденно, початкова доза 0,15-0,3 мг/добу (середня добова доза від 0,2 до 0,6 мг/добу, коригується в процесі лікування за рівнем ІЧР-1). Схема введення препарату — 7 ін'єкцій на тиждень, що може бути оптимальним для дорослих хворих із НСТН.

Висновки

1. НСТН у дорослих хворих частіше розвивається внаслідок пухлинних процесів гіпоталамо-гіпофізарної області, нейрохірургічних втручань і травм головного мозку. Необхідною складовою діагностичних процедур є моніторинг соматотропної функції гіпофізу (базальний та під час навантажувальних тестів).
2. У процесі лікування рГР вірогідно зростали рівні ІЧР-1 і ІЧР-3Б-3 (знижені до лікування), ($p < 0,05$), що свідчить про можливість їх використання для оцінки ефективності лікування. Застосування препарату рГР у дорослих хворих із НСТН є безпечним, ефективним, призводить до суттєвого покращення метаболічних процесів, якості життя та має бути тривалим.

Список використаної літератури

1. Луценко АС, Нагаева ЕВ, Белая ЖЕ, Чухачева ОС, Зенкова ТС, Мельниченко ГА. Современные аспекты диагностики и ле-

чения СТГ-дефицита взрослых. Проблемы эндокринологии. 2019;65(5):373-88 (Lutchenko AS, Nagaeva EV, Belaya ZE, Chukhacheva OS, Zenkova TC, Mel'nichenko GA. Current aspects of diagnosis and treatment of adult GH-deficiency. Problems of Endocrinology. 2019;65(5):373-88. Russian).

2. Gupta V. Adult growth hormone deficiency. Indian J Endocrinol Metab. 2011 Sep;15 Suppl 3(Suppl 3): S197-S202.
3. Yuen KCJ, Biller BMK, Radovick S, Carmichael JD, Jasim S, Pantalone KM, Hoffman AR. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology guidelines for management of growth hormone deficiency in adults and patients transitioning from pediatric to adult care. Endocr Pract. 2019 Nov;25(11):1191-232.
4. Romano T. Adult growth hormone deficiency in fibromyalgia. PB89 Pain Practice Issue. 2009 Mar;9(Sup 1):118.
5. Van Dam PS. Neurocognitive function in adults with growth hormone deficiency. Horm Res. 2005;64 Suppl 3:109-14.
6. Murray RD, Adams JE, Shalet SM. Adults with partial growth hormone deficiency have an adverse body composition. J Clin Endocrinol Metab. 2004 Apr;89(4):1586-91.
7. Murray RD, Adams JE, Shalet SM. A densitometric and morphometric analysis of the skeleton in adults with varying degrees of growth hormone deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2006 Feb;91(2):432-8.
8. Murray RD, Shalet SM. Insulin sensitivity is impaired in adults with varying degrees of GH deficiency. Clin Endocrinol (Oxf). 2005 Feb;62(2):182-8.
9. Colao A, Cerbone G, Pivonello R, Aimaretti G, Loche S, Di Somma C, et al. The growth hormone (GH) response to the arginine plus GH-releasing hormone test is correlated to the severity of lipid profile abnormalities in adult patients with GH deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 1999 Apr;84(4):1277-82.
10. Colao A, Di Somma C, Cuocolo A, Filippella M, Rota F, Acampa W, et al. The severity of growth hormone deficiency correlates with the severity of cardiac impairment in 100 adult patients with hypopituitarism: an observational, case-control study. J Clin Endocrinol Metab. 2004 Dec;89(12):5998-6004.
11. Colao A, Di Somma C, Pivonello R, Loche S, Aimaretti G, Cerbone G, et al. Bone loss is correlated to the severity of growth hormone deficiency in adult patients with hypopituitarism. J Clin Endocrinol Metab. 1999 Jun;84(6):1919-24.
12. Murray RD, Wieringa G, Lawrance JA, Adams JE, Shalet SM. Partial growth hormone deficiency is associated with an adverse cardiovascular risk profile and increased carotid intima-medial thickness. Clin Endocrinol (Oxf). 2010 Oct;73(4):508-15.
13. Tzanela M. Adult growth hormone deficiency: to treat or not to treat. Expert Opin Pharmacother. 2007 Apr;8(6):787-95.
14. Hazem A, Elamin MB, Bancos I, et al. Body composition and quality of life in adults treated with GH therapy: a systematic review and meta-analysis. Eur J Endocrinol. 2012;166(1):13-20.
15. Maison P, Griffin S, Nicoue-Beglah M, et al. Impact of growth hormone (GH) treatment on cardiovascular risk factors in GH-deficient adults: a metaanalysis of blinded, randomized, placebo-controlled trials. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(5):2192-9.
16. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int. 2019 Jan;30(1):3-44. Erratum in: Osteoporos Int. 2020 Jan;31(1):209. Erratum in: Osteoporos Int. 2020 Apr;31(4):801.

Приобретенная соматотропная недостаточность у взрослых: диагностика и лечение

Г.Н. Терехова, Т.В. Федько, В.Н. Клочкова

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

Резюме. Введение. Метаболические нарушения вследствие соматотропной недостаточности у взрослых могут быть причиной серьезных осложнений, развития атеросклероза, изменений в скелете и существенного ухудшения качества жизни больных. Лечение соматотропной недостаточности у взрослых улучшает качество и прогноз жизни больных, вместе с тем, долговременные исследования безопасности и эффективности терапии препаратами рекомбинантного гормона роста взрослых пациентов с соматотропной недостаточностью единичные и касаются небольшого количества обследованных, поэтому их проведение является актуальным. **Цель** — изучение диагностических критериев приобретенной соматотропной недостаточности у взрослых больных и исследования эффективности и безопасности их лечения препаратами рекомбинантного гормона роста.

Материал и методы. Проведено комплексное обследование 20 больных, 13 женщин и 7 мужчин, которым был поставлен диагноз множественной недостаточности гормонов аденогипофиза с приобретенной недостаточностью СТГ. Возраст обследованных составил от 20 до 63 лет, с длительностью заболевания от 3 до 25 лет. У 10 больных (50%) проявления заболевания были обнаружены в детстве (у 6 из них болезнь развилась вследствие удаления опухоли гипофиза, у 1 — в результате разрыва ножки гипофиза во время родов, у 3 — синдрома пустого турецкого седла с гипоплазией ткани гипофиза). Таким образом, у этих 10 больных имела место органическая соматотропная недостаточность, возникшая вследствие поражения гипофиза. Все эти больные получали в детстве лечение рекомбинантным гормоном роста и при переходе во взрослый возраст им было проведено повторное тестирование для подтверждения наличия недостаточности СТГ. У 10 больных (50%) приобретенная недостаточность СТГ возникла во взрослом возрасте после хирургических вмешательств удаления опухолей гипофиза. Все получали стабильную заместительную терапию по поводу дефицита гормонов аденогипофиза и на момент верификации приобретенной СТГ недостаточности были компенсированы. Исследовали уровень СТГ (базальный и во время стимуляционного теста с инсулином), ИФР-1, концентрацию ИФР связывающего белка 3 (ИФР-СБ-3) в крови радиоиммунным методом. Определяли антропометрические, гормональные, биохимические показатели, уровень остеокальцина, оценивали двухфотонную остеоденситометрию. Проводилось лечение с использованием препарата рекомбинантного гормона роста в средней суточной дозе от 0,2 до 0,6 мг/сут. Эффективность, переносимость и безопасность лечения оценивали через 1, 3, 6, 12 мес. Показатели сравнивали с группой до лечения. **Результаты.** Диагноз недостаточности СТГ подтверждался у больных низкими уровнями СТГ (базальными и во время проведения стимуляционного теста с инсулином). Уровень ИФР-1 до лечения был низким, стандартное отклонение для ИФР-1 составляло в среднем $-4,36$. Лечение было эффективным у всех больных. Изменений кожи, воспалений, аллергических реакций в месте введения препарата не наблюдалось. Соматических расстройств, сопутствующих заболеваний во

время лечения не выявлено. По результатам анкетирования все больные отмечали значительное улучшение самочувствия, исчезли признаки тревожности, отмечено повышение активности, физической выносливости. Происходила значительная динамика антропометрических показателей в процессе лечения: уменьшалась масса тела, объем талии, бедер, центральный и периферический индексы толщины кожной складки в 2,5 раза снижались по сравнению с таковыми до лечения. У 4 больных с недостаточностью СТГ, выявленной в детстве и открытыми костными зонами роста отмечалось увеличение линейного роста в процессе лечения. В динамике, через 3,6,9 и 12 мес., уровни ИФР-1 и ИФР-СБ-3 увеличивались в 3 раза. По результатам анкетирования все больные отмечали значительное улучшение самочувствия. Уровень холестерина крови, повышенный до лечения (в среднем $7,05 \pm 1,3$ ммоль/л) снижался в динамике лечения и через 12 месяцев составлял $3,84 \pm 0,9$ ммоль/л ($p < 0,05$). Показатель остеокальцина крови, сниженный до лечения ($17,60 \pm 0,02$ нг/мл), увеличивался до $35,30 \pm 0,10$ нг/мл ($p < 0,05$), что отражало улучшение процессов остеосинтеза. Происходило значительное улучшение показателей остеоденситометрия ($p < 0,05$). **Выводы.** 1. Приобретенная соматотропная недостаточность у взрослых больных чаще развивается вследствие опухолевых процессов гипоталамо-гипофизарной области, нейрохирургических вмешательств, травм головного мозга. Необходимой составляющей диагностического процесса является мониторинг соматотропной функции гипофиза (проводится базально и в процессе стимуляционных тестов). 2. В процессе лечения рГР достоверно увеличивались уровни ИФР-1 и ИФР-СБ-3 (сниженные до лечения), ($p < 0,05$), что свидетельствует о возможности их использования для оценки эффективности лечения. Применение препарата рГР у взрослых больных с приобретенной соматотропной недостаточностью является безопасным, эффективным, приводит к существенному улучшению метаболических процессов, качества жизни больных и должно быть длительным.

Ключевые слова: приобретенная соматотропная недостаточность у взрослых, инсулиноподобный фактор роста 1, диагностика, лечение.

Acquired somatotrophic deficiency in adults: diagnosis and treatment

G.M. Terekhova, T.V. Fedko, V.M. Klochkova

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

Abstract. Background. Metabolic disorders due to somatotrophic insufficiency in adults can cause serious complications such as the development of atherosclerosis, osteopenia and osteoporosis, significant deterioration of the quality in patients' life. Treatment of growth hormone deficiency in adults improves the quality and prognosis of patients' life, however, long-term studies of the effectiveness of treatment with recombinant growth hormone drugs in adult patients with

Оригінальні дослідження

somatotropic insufficiency are isolated and relate to a small number of subjects, so their implementation is relevant. at the same time, long-term studies of the efficacy of therapy with recombinant growth hormone preparations in adult patients with growth hormone deficiency are single and concern a small number of surveyed, so their implementation is relevant. **The aim** is to determine a diagnostic criteria for acquired somatotropic insufficiency (ASI) in adult patients, and to study of the effectiveness and safety of their treatment with recombinant growth hormone (rGH) drugs. **Material and methods.** A comprehensive examination of 20 patients (13 women and 7 men), who were diagnosed with multiple hormone deficiency of the adenohypophysis with acquired GH deficiency, was carried out. The age of the examined persons ranged from 20 to 63 years, with the duration of the disease from 3 to 25 years. In 10 patients (50%), the manifestations of the disease were found in childhood (in 6 of them the disease developed as a result of removal of a pituitary tumor, in 1 — as a result of rupture of the pituitary gland during childbirth, in 3 — syndrome of an empty Turkish saddle with hypoplasia of the pituitary tissue). Thus, these patients had organic somatotropic insufficiency resulting from intracranial lesion of the pituitary gland. These patients were treated with rGH in childhood and, upon transition into adulthood, they were retested to confirm the presence of GH deficiency. In the other 10 patients (50%) acquired GH deficiency occurred in adulthood after surgery for removing pituitary tumors. All patients were received stable replacement therapy for adenohypophysis hormone deficiency and at the time of verification of acquired GH deficiency were compensated. Conducted dual-photon osteodensitometry, determination of anthropometric, hormonal and biochemical parameters. The levels of GH (basal and during the stimulation test with insulin), osteocalcin, insulin-like factor 1 (IGF-1) and the concentration of IGF-binding protein 3 (IGF-BP-3) in the blood were determined by radioimmunoassay. Treatment was carried out using rGH drugs at an average daily dose of 0.2 to 0.6 mg/day. The efficacy, tolerance and safety of treatment were assessed after 1, 3, 6, 12 months, and indicators were compared with data before treatment. **Results.** The diagnosis of GH deficiency was confirmed in patients with low levels of GH (basal and during a stimulation test with insulin). The IGF-1 level before treatment was low (the standard deviation was on average -4.36). Treatment was effective in all patients. Skin changes, inflammation, or allergic reactions at the injection site were not observed. No somatic disorders or concomitant diseases were identified during treatment. According to the results of the questionnaire survey, a significant improvement in well-being, decreased signs of anxiety, an increase in activity and physical endurance were noted in all patients. There was a significant dynamics of anthropometric parameters in the course of treatment: body mass, waist, hips were decreased. The central and peripheral skin fold thickness indices decreased by 2.5 times. An increase in linear growth was noted in 4 patients with GH deficiency, detected in childhood, and open bone growth zones. The levels of IGF-1 and IGF-BP-3 increased by 3 times after 3, 6, 9 and 12 months of treatment. The blood cholesterol level, elevated before treatment (on average, 7.05 ± 1.30 mmol/L)

was decreased in the dynamics of treatment and after 12 months was 3.84 ± 0.90 mmol/L ($p < 0.05$). The blood osteocalcin index increased from 17.60 ± 0.02 ng/mL to 35.30 ± 0.10 ng/mL ($p < 0.05$), reflecting an improvement in the processes of osteosynthesis and was accompanied by improvement in the osteodensitometry parameters during 12 months of treatment. **Conclusions.** 1. Acquired somatotropic insufficiency in adult patients most often is developed as a result of tumor processes in the hypothalamic-pituitary region, neurosurgical interventions, brain trauma. Monitoring of the somatotropic function of the pituitary gland is a necessary component of diagnostic procedures, requires timely diagnosis and treatment. 2. The levels of IGF-1 and IGF-BP-3 in patients significantly ($p < 0.05$) increased during treatment with GH, which makes it possible to use them to assess the effectiveness of such therapy. Treatment of acquired somatotropic insufficiency in adult patients is effective, safe, leads to a significant improvement in metabolic processes and quality of life, however, it must be long-term.

Keywords: acquired somatotropic insufficiency in adults, insulin-like growth factor 1, recombinant growth hormone, diagnosis, treatment.

Для цитування: Терехова ГМ, Федько ТВ, Клочкова ВМ. Набута соматотропна недостатність у дорослих: діагностика та лікування. Ендокринологія. 2021;26(1):31-41. DOI: 10.31793/1680-1466.2020.26-1.31.

Адреса для листування: Терехова Галина Миколаївна, thyroid@ukr.net; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Терехова Галина Миколаївна, канд. мед. наук, ст. наук. співроб., керівник відділу загальної ендокринної патології, ORCID: 0000-0002-3195-446X; Федько Тетяна Володимирівна, завідувачка відділення загальної ендокринної патології, ORCID: 0000-0002-0541-5200; Клочкова Вікторія Миколаївна, науковий співробітник відділу загальної ендокринної патології, ORCID: 0000-0002-3153-2144.

Особистий внесок: Терехова Галина Миколаївна — участь у розробці концепції статті, відбір пацієнтів для аналізу, написання фрагмента рукопису, аналіз літературних джерел; Федько Тетяна Володимирівна — написання фрагмента рукопису, аналіз літературних джерел, статистичний аналіз даних, відбір пацієнтів для аналізу; Клочкова Вікторія Миколаївна — аналіз літературних джерел, статистичний аналіз даних, відбір пацієнтів для аналізу.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування Національної академії медичних наук України.

Декларація з етики: автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Стаття: надійшла до редакції 29.01.2021 р.; перероблена 25.02.2021 р.; прийнята до друку 04.03.2021 р.; надрукована 30.03.2021 р.

Для цитування: Терехова ГМ, Федько ТВ, Клочкова ВМ. Приобретенная соматотропная недостаточность у взрослых: диагностика и лечение. Эндокринология. 2021;26(1):31-41 DOI: 10.31793/1680-1466.2020.26-1.31.

Адрес для переписки: Терехова Галина Николаевна, thyroid@ukr.net; ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», ул. Вышгородская, 69, Киев 04114, Украина.

Сведения об авторах: Терехова Галина Николаевна, канд. мед. наук, старш. науч. сотр., руководитель отдела общей эндокринной патологии, ORCID: 0000-0002-3195-446X; Федько Татьяна Владимировна, заведующая отделением общей эндокринной патологии, ORCID: 0000-0002-0541-5200; Клочкова Виктория Николаевна, научный сотрудник отдела общей эндокринной патологии, ORCID: 0000-0002-3153-2144.

Личный вклад: Терехова Галина Николаевна — участие в разработке концепции статьи, отбор пациентов для анализа, написание фрагмента рукописи, анализ литературных источников; Федько Татьяна Владимировна — написание фрагмента рукописи, анализ литературных источников, отбор пациентов для анализа; Клочкова Виктория Николаевна — анализ литературных источников, статистический анализ данных, отбор пациентов для анализа.

Финансирование: статья подготовлена в рамках бюджетного финансирования Национальной академии медицинских наук Украины.

Декларация по этике: авторы задекларировали отсутствие конфликта интересов и финансовых обязательств.

Статья: поступила в редакцию 29.01.2021 г.; переработана 25.02.2021 г.; принята в печать 04.03.2021 г.; напечатана 30.03.2021 г.

For citation: Terekhova GM, Fedko TV, Klochkova VM. Acquired somatotrophic deficiency in adults: diagnosis and treatment. *Endokrynologia*.2021;26(1):31-41.DOI:10.31793/1680-1466.2020.26-1.31.

Correspondence address: Terechova Galyna Mykolaivna; thyroid@ukr.net; SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», 69 Vyshgorodska Street, Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Terechova Galyna Mykolaivna, Cand. Sci. (Medicine), Senior Researcher, Head of the Department of General Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0002-3195-446X; Fedko Tetiana Volodymyrivna, Head of the Clinical Department of General Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0002-0541-5200; Klochkova Viktoria Mykolaivna, Researcher of the Department of General Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0002-3153-2144.

Authors' contributions: Terekhova Galina Mykolaivna — participation in the development of the concept of the articles, distribution of patients for analysis, writing a fragment of a manuscript, analysis of the literature; Fedko Tetiana Volodymyrivna — writing a fragment of a manuscript, analysis of the literature, statistical analysis of data, distribution of the patients for analysis; Klochkova Viktoria Mykolaivna — analysis of the literature, statistical analysis of data, distribution of patients for analysis.

Funding: the article was prepared within the budget funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Declaration of ethics: authors have declared no conflict of interest and financial obligations.

Article: received 29 January 2021; revised 25 February 2021; accepted 04 March 2021; published 30 March 2021.

Вплив негазового ацидозу і алкалозу на стан необмеженого протеолізу крові та тканин

Ю.В. Перепелиця,
В.А. Міхньов,
М.В. Кришталь,
І.М. Трофимова

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

Резюме. Ацидоз супроводжує багато клінічних станів, таких як цукровий діабет, гіпоксія, хронічна ниркова недостатність, рак, тяжка травма і сепсис. Мета — вивчення змін протеолітичної активності крові та тканин в умовах хронічного експериментального негазового ацидозу й алкалозу та порівняння їх із показниками стану гіпофізарно-надниркової системи під час хронічного негазового ацидозу та алкалозу. **Матеріал і методи.** Досліди проводили на 60 інтактних білих безпородних щурах-самцях масою 120-180 г, яких утримували на збалансованому раціоні в умовах віварію. Хронічний негазовий гіперхлоремічний ацидоз моделювали щодобовим внутрішньошлунковим введенням за допомогою зонду протягом 30 діб 20 ммоль/кг NH_4Cl , а хронічний негазовий алкалоз — 30 ммоль/кг NaHCO_3 . Контрольним тваринам вводили водопровідну воду в тому ж об'ємі. Евтаназію тварин проводили під легким ефірним наркозом шляхом декапітації. Стабілізацію крові здійснювали 3,8% розчином натрію цитрату. **Результати.** У сироватці крові лізис азоальбуміну (розпад низькомолекулярних протеїнів), лізис азоказеїну (розпад високомолекулярних протеїнів) та лізис азоколу (лізис колагену) під час хронічного негазового алкалозу майже не відрізняється від норми. Проте при хронічному негазовому ацидозі лізис азоальбуміну підвищується в 3,6 раза (контроль — $1,635 \pm 0,717 E_{440}/\text{год}/\text{мл}$, дослід — $5,985 \pm 0,812 E_{440}/\text{год}/\text{мл}$, $p < 0,05$), лізис азоказеїну — у 3,1 раза (контроль — $1,638 \pm 0,465 E_{440}/\text{год}/\text{мл}$, дослід — $5,110 \pm 0,691 E_{440}/\text{год}/\text{мл}$, $p < 0,05$), а лізис азоколу — у 2,6 раза (контроль — $1,865 \pm 0,445 E_{440}/\text{год}/\text{мл}$, дослід — $4,776 \pm 0,552 E_{440}/\text{год}/\text{мл}$, $p < 0,05$). Незначне підвищення лізису азоальбуміну, азоказеїну та азоколу в гомогенаті тканини печінки при хронічному алкалозі є статистично не вірогідним. Проте при хронічному негазовому ацидозі лізис азоальбуміну підвищується в 3,7 раза (контроль — $1,793 \pm 0,542 E_{440}/\text{год}/\text{г}$, дослід — $6,446 \pm 0,747 E_{440}/\text{год}/\text{г}$, $p < 0,05$), лізис азоказеїну — у 3,8 раза (контроль — $1,781 \pm 0,605 E_{440}/\text{год}/\text{г}$, дослід — $6,504 \pm 0,889 E_{440}/\text{год}/\text{г}$, $p < 0,05$), а лізис азоколу — у 2,7 раза (контроль — $1,879 \pm 0,454 E_{440}/\text{год}/\text{г}$, дослід — $4,999 \pm 0,779 E_{440}/\text{год}/\text{г}$, $p < 0,05$). У гомогенаті тканини нирки за такої зміни кислотно-основного стану, як алкалоз, лізис азоальбуміну, азоказеїну й азоколу майже не відрізняються від норми. Проте при ацидозі лізис азоальбуміну підвищується в 4 рази (контроль — $1,793 \pm 0,542 E_{440}/\text{год}/\text{г}$, дослід — $6,814 \pm 0,674 E_{440}/\text{год}/\text{г}$, $p < 0,05$), лізис азоказеїну — у 3 рази (контроль — $1,986 \pm 0,642 E_{440}/\text{год}/\text{г}$, дослід — $5,631 \pm 0,850 E_{440}/\text{год}/\text{г}$, $p < 0,05$) та лізис азоколу — у 3,2 раза (контроль — $1,929 \pm 0,577 E_{440}/\text{год}/\text{г}$, дослід — $6,279 \pm 0,579 E_{440}/\text{год}/\text{г}$, $p < 0,05$). **Висновки.** При хронічному негазовому ацидозі відбувається значна активізація необмеженого протеолізу в крові та тканинах, що забезпечує нирковий амоніогенез амінокислотним субстратом, і призводить до атрофії м'язової тканини.

Ключові слова: негазовий ацидоз, негазовий алкалоз, необмежений протеоліз, гіпофізарно-надниркова система.

Ацидоз, який супроводжує багато клінічних станів (таких як гіпоксія, хронічна ниркова недостатність, цукровий діабет, рак, тяжка травма й сепсис), та відтворення негазового ацидозу в експериментах на лабораторних тваринах часто пов'язані з втратою маси тіла за рахунок м'язової тканини, що супроводжується зменшенням сироваткового білка та негативним балансом азоту [1-7]. Це є наслідком як зменшення синтезу білків у печінці, так і підсиленням їх розпадом [1, 3-8].

Втрата м'язової маси погіршує перебіг хвороби і якість життя пацієнтів. Гіпопротеїнемія призводить до набряків, а руйнування білкового матрикса кісток — до їх переломів. Тому важливим є визначення механізмів, які призводять до руйнування білків при ацидозі, що сприятиме розробленню методів профілактики атрофії скелетних м'язів, набряків і розвитку остеопорозу.

Хоча причини втрати білка в організмі під час ацидозу можуть бути багатофакторними, сучасні дослідження вказують на те, що при ацидозі посилюється розпад білків [3, 9-11]. Більш того, протеоліз білка і зниження його синтезу є необхідною передумовою для забезпечення функціонування механізмів корекції негазових порушень кислотно-основного стану.

Як відомо, головною ознакою негазового ацидозу є зменшення в сироватці крові гідрокарбонату натрію, який використовується для нейтралізації кислот, що утворюються в процесі метаболізму або мають екзогенне походження. Завдяки гідрокарбонатному буферу кислоти потрапляють у нирки у вигляді натрієвих солей. Відповідно, корекція такого порушення кислотно-основного стану повинна полягати у виведенні з організму аніонів нелетких кислот і в регенерації гідрокарбонатного буфера. Ця кислотовидільна функція здійснюється в каналцях нефронів нирок за допомогою механізмів селективної реабсорбції та секреції іонів. Під час ацидозу нирки збільшують реабсорбцію катіонів натрію разом з аніонами гідрокарбонату, що утворюються в нефроцитах у процесі карбоангідразної реакції, внаслідок чого здійснюється регенерація гідрокарбонатного буфера.

Одночасно з цими процесами підвищується каналцева секреція і виведення з організму

аніонів нелетких кислот. Видалення з сечею більшої частини аніонів нелетких кислот без втрати натрію забезпечується обміном його на іони амонію, що утворюються *de novo* в нефроцитах проксимальних каналців нефрону із глутаміну в процесі амоніогенезу. Це підтверджується значним збільшенням екскреції іонів амонію з сечею під час експериментального негазового ацидозу та її зменшенням під час алкалозу [3]. Як відомо, глутамін утворюється переважно в м'язах з інших амінокислот і в умовах ацидозу переважно захоплюється і використовується нирками.

Таким чином, для забезпечення кислотовидільної функції нирок під час негазового ацидозу необхідно постійно підтримувати пул амінокислот, що може бути здійснено лише за рахунок підсилення протеолізу білків м'язів, кісток і крові. Вважається, що розпад м'язових білків під час ацидозу відбувається переважно за допомогою АТФ-залежного убіквітин-протеасомального протеолізу [2, 5-7]. Фізіологічно протеасома є складною мультикаталітичною протеїназою структурою клітини, що відповідає за руйнування пошкоджених або непотрібних білків. За таких умов білки, що підлягають руйнуванню, як правило, попередньо зв'язуються зі специфічним поліпептидом убіквітином. Під час ацидозу спостерігається підвищена експресія мРНК убіквітина, підвищення кількості субодиниць протеасоми, що надмірно активує деградацію білка [13].

В експериментах на щурах також було показано, що гіперхлоремічний, молочнокислий та кетоацидоз під час голодування підвищують активність еластази сироватки крові та тканин аорти [12], що, на нашу думку, вказує на участь необмеженого лізосомального протеолізу в руйнуванні білків під час ацидозу та потребує більш глибокого вивчення.

Іншим фактором, який сприяє деградації білків під час ацидозу, є підвищення активності гіпофізарно-надниркової системи. Досліди на щурах довели, що стрес і глюкокортикоїди вірогідно активують нирковий амоніогенез, а гіпофізектомія його пригнічує [13]. Вважається, що протеасомальний протеоліз м'язових білків також активується глюкокортикоїдами [2, 5, 6]. Крім цього, глюкокортикоїди зв'язуються з фосфатидилінозитол-3-кіназою,

Оригінальні дослідження

що призводить до пригнічення фосфорилування білка Akt, який необхідний для синтезу внутрішньоклітинного сигнального білка. Зі зменшенням фосфорильованих білків Akt відбувається зниження синтезу білка і, як наслідок, втрата м'язової маси [6].

Виходячи з наведених даних, можна дійти висновку, що ацидоз є стресорним фактором, який викликає гіперпродукцію глюкокортикоїдів, які, зі свого боку, є потужними стимуляторами протеолізу білків і ниркового амоніогенезу. Відомо, що введення глюкокортикоїдів у фармакологічних дозах призводить до пригнічення синтезу білка і посилення деградації міофібрилярних білків незалежно від метаболічного ацидозу. Також можливо, що іони водню під час ацидозу самі активують системи обмеженого і необмеженого протеолізу без індукції секреції глюкокортикоїдів. Ці питання потребують подальшого вивчення.

Мета роботи — вивчення стану протеолітичної активності крові та тканин в умовах хронічного експериментального негазового ацидозу та алкалозу і порівняння їх із показниками стану гіпофізарно-надниркової системи під час хронічного негазового ацидозу та алкалозу.

Матеріал і методи

Досліди проводили на 60 інтактних білих безпородних щурах-самцях масою 120-180 г, яких утримували на збалансованому раціоні в умовах віварію. Хронічний негазовий гіперхлоремічний ацидоз моделювали щодобовим внутрішньошлунковим введенням за допомогою зонду протягом 30 діб 20 ммоль/кг NH_4Cl , а хронічний негазовий алкалоз — 30 ммоль/кг NaHCO_3 . Контрольним тваринам вводили водопровідну воду в тому ж об'ємі. Евтаназію тварин проводили під легким ефірним наркозом шляхом декапітації. Стабілізацію крові здійснювали 3,8% розчином натрію цитрату.

Активність необмеженого протеолізу плазми крові та тканин печінки та нирки визначали за допомогою наборів реактивів фірми «Simko Ltd» (Україна) в $E_{440}/\text{год}/\text{мл}$ чи $E_{440}/\text{год}/\text{г}$ відповідно, використовуючи колорогенні сполуки: азоальбумін (оцінка лізису низькомолекулярних білків), азоказеїн (оцінка лізису низькомолекулярних білків) і азокол (оцінка лізису колагену).

Принцип методу полягає в тому, що за інкубації протеїнових азосполук у присутності активаторів та інгібіторів протеолізу, які містяться в плазмі крові та тканинах, відбувається розпад азоальбуміну, азоказеїну і азоколу, інтенсивність якого оцінювали за ступенем забарвлення інкубаційного середовища на спектрофотометрі СФ-46 («ЛОМО», Росія) при довжині хвилі 440 нм [14].

Результати досліджень обробляли статистично з використанням програми «Medstat».

Підготовку тварин до експериментів та інвазивне втручання проводили згідно з вимогами «Європейської Конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей» від 18.03.1986 р., Законом України «Про захист тварин від жорстокого поводження» № 3447-IV від 21.02.2006 р. і наказом Міністерства освіти і науки України «Про затвердження Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах» № 249 від 01.03.2012 р.

Результати та обговорення

При хронічному негазовому алкалозі лізис азоальбуміну, азоказеїну та азоколу в сироватці крові щурів майже не відрізняється від норми (**табл. 1**). Проте при хронічному негазовому ацидозі лізис азоальбуміну підвищується в 3,6 раза (контроль — $1,635 \pm 0,717 E_{440}/\text{год}/\text{мл}$, дослід — $5,985 \pm 0,812 E_{440}/\text{год}/\text{мл}$, $p < 0,05$), лізис азоказеїну — у 3,1 раза (контроль — $1,638 \pm 0,465 E_{440}/\text{год}/\text{мл}$, дослід — $5,110 \pm 0,691 E_{440}/\text{год}/\text{мл}$, $p < 0,05$), а лізис азоколу — у 2,6 раза (контроль — $1,865 \pm 0,445 E_{440}/\text{год}/\text{мл}$, дослід — $4,776 \pm 0,552 E_{440}/\text{год}/\text{мл}$, $p < 0,05$).

При хронічному алкалозі незначне підвищення лізису азоальбуміну, азоказеїну та азоколу в гомогенаті тканини печінки є статистично не вірогідним. Проте при хронічному негазовому ацидозі лізис азоальбуміну підвищується в 3,7 раза (контроль — $1,793 \pm 0,542 E_{440}/\text{год}/\text{г}$, дослід — $6,446 \pm 0,747 E_{440}/\text{год}/\text{г}$, $p < 0,05$), лізис азоказеїну — у 3,8 раза (контроль — $1,781 \pm 0,605 E_{440}/\text{год}/\text{г}$, дослід — $6,504 \pm 0,889 E_{440}/\text{год}/\text{г}$, $p < 0,05$) і лізис азоколу — у 2,7 раза (контроль — $1,879 \pm 0,454 E_{440}/\text{год}/\text{г}$, дослід — $4,999 \pm 0,779 E_{440}/\text{год}/\text{г}$, $p < 0,05$) (**табл. 2**).

При алкалозі лізис азоальбуміну, азоказеїну та азоколу в гомогенаті тканини нирки майже не відрізняються від норми (табл. 3). Проте за ацидозу лізис азоальбуміну підвищується

Таблиця 1. Показники протеолітичної активності плазми крові під час зміни кислотно-основного стану ($M \pm m$, E_{440} /год/мл, $n=20$)

Table 1. Indicators of proteolytic activity of blood plasma during change in acid-base balance ($M \pm m$, E_{440} /h/ml, $n=20$)

Показник Index	Лізис азо- альбуміну Lysis of azoalbumin	Лізис азоказеїну Lysis of azocasein	Лізис азоколу Lysis of azocol
Контроль / Control	1,635±0,717	1,638±0,465	1,865±0,445
Ацидоз / Acidosis	5,985±0,812*	5,110±0,691*	4,776±0,552*
Алкалоз / Alkalosis	2,206±0,462	1,907±0,616	1,795±0,542

Примітка: * — статистично вірогідна різниця порівняно з контролем ($p < 0,05$).

Note: * — statistically significant difference compared with the control ($p < 0.05$).

Таблиця 2. Показники протеолітичної активності тканини печінки під час зміни кислотно-основного стану ($M \pm m$, E_{440} /год/г, $n=20$)

Table 2. Indicators of proteolytic activity of liver tissue during change in acid-base balance ($M \pm m$, E_{440} /h/g, $n=20$)

Показник Index	Лізис азо- альбуміну Lysis of azoalbumin	Лізис азоказеїну Lysis of azocasein	Лізис азоколу Lysis of azocol
Контроль / Control	1,793±0,542	1,781±0,605	1,879±0,454
Ацидоз / Acidosis	6,446± ±0,747*	6,504± ±0,889*	4,999± ±0,779*
Алкалоз / Alkalosis	2,516±0,4322	2,666±0,825	2,368±0,662

Примітка: * — статистично вірогідна різниця порівняно з контролем ($p < 0,05$).

Note: * — statistically significant difference compared with the control ($p < 0.05$).

Таблиця 3. Показники протеолітичної активності тканини нирки під час зміни кислотно-основного стану ($M \pm m$, E_{440} /год/г, $n=20$)

Table 3. Indicators of proteolytic activity of kidney tissue during change in acid-base status ($M \pm m$, E_{440} /h/g, $n=20$)

Показник Index	Лізис азо- альбуміну Lysis of azoalbumin	Лізис азоказеїну Lysis of azocasein	Лізис азоколу Lysis of azocol
Контроль / Control	1,793±0,542	1,986±0,642	1,929±0,577
Ацидоз / Acidosis	6,814±0,674*	5,631±0,850*	6,279±0,579*
Алкалоз / Alkalosis	2,691±0,628	2,680±0,719	1,618±0,528

Примітка: * — статистично вірогідна різниця порівняно з контролем ($p < 0,05$).

Note: * — statistically significant difference compared with the control ($p < 0.05$).

в 4 рази (контроль — $1,793 \pm 0,542 E_{440}$ /год/г, дослід — $6,814 \pm 0,674 E_{440}$ /год/г, $p < 0,05$), лізис азоказеїну — у 3 рази (контроль — $1,986 \pm 0,642 E_{440}$ /год/г, дослід — $5,631 \pm 0,850 E_{440}$ /год/г, $p < 0,05$) і лізис азоколу — у 3,2 рази (контроль — $1,929 \pm 0,577 E_{440}$ /год/г, дослід — $6,279 \pm 0,579 E_{440}$ /год/г, $p < 0,05$).

Результати дослідження демонструють, що при хронічному негазовому ацидозі відбувається значна активізація необмеженого протеолізу в крові та тканинах, що забезпечує нирковий амоніогенез амінокислотним субстратом і приводить до руйнування тканин, зокрема й м'язової [3-7, 9-11].

Наші попередні дослідження показали, що як хронічний негазовий ацидоз, так і хронічний негазовий алкалоз є стресорними факторами, які збільшують вдвічі концентрацію кортикостероїдів в крові, що приводить до підвищення секреції глюкокортикоїдів [15]. Між тим, протеолітична активність крові та тканин зростає лише при ацидозі, що свідчить про те, що підвищення необмеженого протеолізу за умов хронічного негазового ацидозу не опосередковано дією глюкокортикоїдів.

Висновки

1. Хронічний негазовий ацидоз супроводжується значною активацією необмеженого протеолізу в крові та тканинах, що сприяє забезпеченню ниркового амоніогенезу амінокислотним субстратом і, як наслідок, збереженню необхідної кількості натрію та відновленню гідрокарбонатного буфера, що був витрачений на нейтралізацію кислот за ацидозу.
2. При хронічному негазовому алкалозі протеолітична активність крові та тканин майже не відрізняється від норми, що свідчить про те, що підвищення необмеженого протеолізу за умов хронічного негазового ацидозу не опосередковано дією глюкокортикоидів.

Список використаної літератури

1. Ballmer PE, McNurlan MA, Hulter HN, Anderson SE, Garlick PJ, Krapf R. Chronic metabolic acidosis decreases albumin synthesis and induces negative nitrogen balance in humans. *J Clin Invest.* 1995 Jan;95(1):39-45.
2. Workeneh BT, Mitch WE. Review of muscle wasting associated with chronic kidney disease. *Am J Clin Nutr.* 2010 Apr;91(4):1128S-32S.

Оригінальні дослідження

- Кришталь МВ. Вплив хронічного ацидозу на білковий обмін. Фізіол журн. 2003;49(5):58-62. (Kryshstal MV. Effect of chronic acidosis on protein metabolism. Fiziol Zh. 2003;49(5):58-62. Ukrainian).
- Caso G, Garlick BA, Casella GA, Sasvary D, Garlick PJ. Acute metabolic acidosis inhibits muscle protein synthesis in rats. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2004 Jul;287(1): E90-6.
- May RC, Kelly RA, Mitch WE. Metabolic acidosis stimulates protein degradation in rat muscle by a glucocorticoid-dependent mechanism. J Clin Invest. 1986 Feb;77(2):614-21.
- Sukhanov S, Semprun-Prieto L, Yoshida T, Michael Tabony A, Higashi Y, Galvez S, Delafontaine P. Angiotensin II, oxidative stress and skeletal muscle wasting. Am J Med Sci. 2011 Aug;342(2):143-7.
- Thomas SS, Mitch WE. Mechanisms stimulating muscle wasting in chronic kidney disease: the roles of the ubiquitin-proteasome system and myostatin. Clin Exp Nephrol. 2013 Apr;17(2):174-82.
- Bailey JL. Metabolic acidosis and protein catabolism: mechanisms and clinical implications. Miner Electrolyte Metab. 1998;24(1):13-9.
- Кришталь МВ. Порухення кислотно-основного стану. В: Зайко МН, Биць ЮВ, Кришталь МВ, редактори. Патолофізіологія: підручник. 6-е видання. К: Медицина, 2017. с. 152-61. (Kryshstal MV. Disorders of acid-base balance. In: Zayko MN, Byts YuV, Kryshstal MV, editors. Pathophysiology: textbook. Sixth edition. Kyiv: Medicine, 2017. p. 152-61. Ukrainian).
- Кришталь МВ, Гоженко АІ, Сірман ВМ. Патолофізіологія нирок: навчальний посібник. Одеса: Фенікс, 2020. 144 с. (Kryshstal MV, Gozhenko AI, Sirman VM. Pathophysiology of kidney: Tutorial. Odessa: Phoenix, 2020. 144 p. Ukrainian).
- Кришталь МВ. Патолофізіологія кислотно-основного гомеостазу. В: Кришталь МВ, Міхньов ВА, редактори. Патолофізіологія: підручник. Київ: Медицина, 2017. с. 122-31. (Krishtal NV. Pathophysiology of acid-base homeostasis. In: Krishtal NV, Mikhnev VA, editors. Pathophysiology: textbook. Kyiv: Medicine; 2017. p. 122-31. Ukrainian).
- Трофимова ІМ, Досенко ВС, Биць ЮВ. Активність еластази та її інгібіторів у тканинах аорти та сироватці крові при різних видах ацидозу. Фізіол журн. 2001;47(6):24-9. (Trofimova IM, Dosenko VE, Byts YuV. Activity of elastase and its inhibitors in tissues of aorta and blood serum in different types of acidosis. Fiziol Zh. 2001;47(6):24-9. Ukrainian).
- Кришталь НВ, Гоженко АІ. Роль гіпофізарно-надпочечникової системи в регуляції кислотопродукційної функції нирок. Физиол журн. 1989;35(1):59-62. (Krishtal NV, Gozhenko AI. Significance of the hypophysial-adrenal system in regulation of the renal acid-secreting function. Fiziol Zh. 1989;35(1):59-62. Russian).
- Магальяс ВМ, редактор. Сучасні методи експериментальних та клінічних досліджень Центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії: навчально-методичний посібник. Чернівці: Буковинська державна медична академія, 2001. 42 с. (Mahalias VM, editors. Modern methods of experimental and clinical research of the Central Research Laboratory of the Bukovinian State Medical Academy: tutorial. Chernivtsi: Bukovinian State Medical Academy, 2001. 42 p. Ukrainian).
- Кришталь НВ, Гареева ЭГ. Механизмы нарушения метаболизма углеводов при изменениях кислотно-щелочного состояния. Бюл экспер биол и мед. 1993;116(9):248-9. (Kryshstal NV, Gareeva EG. The mechanism of carbohydrate metabolic disorders during changes in acid-base balance. Bull Exp Biol Med. 1993;116(9):248-9. Russian).

Влияние негазового ацидоза и алкалоза на состояние неограниченного протеолиза крови и тканей

Ю.В. Перепелица, В.А. Михнев, Н.В. Крышталь, И.Н. Трофимова

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца

Резюме. Ацидоз сопровождается много клинических состояний таких, как сахарный диабет, гипоксия, хроническая почечная

недостаточность, рак, тяжелая травма и сепсис. **Цель** — изучение изменений протеолитической активности крови и ткани в условиях хронического экспериментального негазового ацидоза и алкалоза с сопоставлением их с полученными ранее показателями гипофизарно-надпочечниковой системы при хроническом негазовом ацидозе и алкалозе. **Материал и методы.** Исследования проводили на 60 интактных белых беспородных крысах-самцах массой 120-180 г, которых содержали на сбалансированном рационе вивария. Хронический негазовый гиперхлоремический ацидоз моделировали ежесуточным внутривенным введением с помощью зонда в течение 30 суток 20 ммоль/кг NH_4Cl , а хронический негазовый алкалоз — 30 ммоль/кг NaHCO_3 . Контрольным животным в том же объеме вводили водопроводную воду. Эвтаназию животных проводили под легким эфирным наркозом путем декапитации. Стабилизация крови осуществлялась 3,8% раствором натрия цитрата. **Результаты.** В сыворотке крови лизис азоальбумина (распад низкомолекулярных протеинов), лизис азоказеина (распад высокомолекулярных протеинов) и лизис азокола (лизис коллагена) при хроническом негазовом алкалозе почти не отличается от нормы. Однако при хроническом негазовом ацидозе лизис азоальбумина повышается в 3,6 раза (контроль — $1,635 \pm 0,717 E_{440}/\text{год}/\text{мл}$, опыт — $5,985 \pm 0,812 E_{440}/\text{год}/\text{мл}$, $p < 0,05$), лизис азоказеина — в 3,1 раза (контроль — $1,638 \pm 0,465 E_{440}/\text{год}/\text{мл}$, опыт — $5,110 \pm 0,691 E_{440}/\text{год}/\text{мл}$, $p < 0,05$), а лизис азокола — в 2,6 раза (контроль — $1,865 \pm 0,445 E_{440}/\text{год}/\text{мл}$, опыт — $4,776 \pm 0,552 E_{440}/\text{год}/\text{мл}$, $p < 0,05$). В гомогенате ткани печени при хроническом алкалозе незначительное повышение лизиса азоальбумина, азоказеина и азокола есть статистически не вероятным. Однако при хроническом негазовом ацидозе лизис азоальбумина повышается в 3,7 раза (контроль — $1,793 \pm 0,542 E_{440}/\text{ч}/\text{г}$, опыт — $6,446 \pm 0,747 E_{440}/\text{ч}/\text{г}$, $p < 0,05$), лизис азоказеина — в 3,8 раза (контроль — $1,781 \pm 0,605 E_{440}/\text{ч}/\text{г}$, опыт — $6,504 \pm 0,889 E_{440}/\text{ч}/\text{г}$, $p < 0,05$), а лизис азокола — в 2,7 раза (контроль — $1,879 \pm 0,454 E_{440}/\text{ч}/\text{г}$, опыт — $4,999 \pm 0,779 E_{440}/\text{ч}/\text{г}$, $p < 0,05$). В гомогенате ткани почки при таком изменении кислотно-основного состояния как алкалоз, лизис азоальбумина, азоказеина и азокола почти не отличаются от нормы. Однако при ацидозе лизис азоальбумина повышается в 4 раза (контроль — $1,793 \pm 0,542 E_{440}/\text{ч}/\text{г}$, опыт — $6,814 \pm 0,674 E_{440}/\text{ч}/\text{г}$, $p < 0,05$), лизис азоказеина — в 3 раза (контроль — $1,986 \pm 0,642 E_{440}/\text{ч}/\text{г}$, опыт — $5,631 \pm 0,850 E_{440}/\text{ч}/\text{г}$, $p < 0,05$) и лизис азокола — в 3,2 раза (контроль — $1,929 \pm 0,577 E_{440}/\text{ч}/\text{г}$, опыт — $6,279 \pm 0,579 E_{440}/\text{ч}/\text{г}$, $p < 0,05$). **Выводы.** При хроническом негазовом ацидозе происходит значительная активизация неограниченного протеолиза как в крови, так и в тканях, что обеспечивает почечный амиогенез аминокислотным субстратом и приводит к атрофии мышечной ткани.

Ключевые слова: негазовый ацидоз, негазовый алкалоз, неограниченный протеолиз, гипофизарно-надпочечниковая система.

Influence of non-gaseous acidosis and alkalosis on the of unlimited proteolysis of blood and tissues

Yu.V. Perepelytsia, V.A. Mikhnev, M.V. Krishtal,
I.M. Trofimova

Bogomolets National Medical University

Abstract. Many clinical conditions, such as diabetes, hypoxia, chronic renal failure, cancer, severe trauma, and sepsis are accompanied by acidosis. **The aim** of the study was to study the changes in proteolytic activity of blood and tissues under conditions of chronic experimental non-gaseous acidosis and alkalosis, and comparison of them with the previously obtained indicators of the pituitary-adrenal system in chronic non-gaseous acidosis and alkalosis. **Material and methods.** The experiments were carried out on 60 intact white outbred male rats weighing 120-180 g, which were kept on a balanced diet of vivarium. Chronic non-gaseous hyperchloremic acidosis was simulated by daily intragastric administration with a probe for 30 days 20 mmol/kg NH_4Cl , and chronic non-gaseous alkalosis — 30 mmol/kg NaHCO_3 . The control animals were injected with the same amount of tap water. Euthanasia of animals was performed under light ether anesthesia by decapitation. Stabilization of blood was carried out with 3.8% sodium citrate solution. **Results.** Lysis of azoalbumin (breakdown of low molecular weight proteins), lysis of azocasein (breakdown of high molecular weight proteins) and lysis of azocol (lysis of collagen) in chronic non-gaseous alkalosis are almost no different from normal in the serum. However, in chronic non-gaseous acidosis, the lysis of azoalbumin increases in 3.6 times (control — $1.635 \pm 0.717 E_{440}/\text{h/ml}$, experiment — $5.985 \pm 0.812 E_{440}/\text{h/ml}$, $p < 0.05$), the lysis of azocasein increases in 3.1 times (control — $1.638 \pm 0.465 E_{440}/\text{h/ml}$, experiment — $5.110 \pm 0.691 E_{440}/\text{h/ml}$, $p < 0.05$), and the lysis of azocol increases in 2.6 times (control — $1.865 \pm 0.445 E_{440}/\text{h/ml}$, experiment — $4.776 \pm 0.552 E_{440}/\text{h/ml}$, $p < 0.05$). A slight increase in the lysis of azoalbumin, azocasein and azocol is not statistically significant in the homogenate of liver tissue in chronic alkalosis. However, in chronic non-gaseous acidosis lysis of azoalbumin is increased by 3.7 times (control — $1.793 \pm 0.542 E_{440}/\text{h/g}$, experiment — $6.446 \pm 0.747 E_{440}/\text{h/g}$, $p < 0.05$), lysis of azocasein increases in 3.8 times (control — $1.781 \pm 0.605 E_{440}/\text{h/g}$, experiment — $6.504 \pm 0.889 E_{440}/\text{h/g}$, $p < 0.05$), and the lysis of azocol increases in 2.7 times (control — $1.879 \pm 0.454 E_{440}/\text{h/g}$, experiment — $4.999 \pm 0.779 E_{440}/\text{h/g}$, $p < 0.05$). In the homogenate of the kidney tissue with such a change in the acid-base state as alkalosis, lysis of azoalbumin, azocasein and azocol almost do not differ from the norm. However, in acidosis, the lysis of azoalbumin is increased by 4 times (control — $1.793 \pm 0.542 E_{440}/\text{h/g}$, experiment — $6.814 \pm 0.674 E_{440}/\text{h/g}$, $p < 0.05$), the lysis of azocasein is increased by 3 times (control — $1.986 \pm 0.642 E_{440}/\text{h/g}$, experiment — $5.631 \pm 0.850 E_{440}/\text{h/g}$, $p < 0.05$) and lysis of azocol increased by 3.2 times (control — $1.929 \pm 0.577 E_{440}/\text{h/g}$, experiment — $6.279 \pm 0.579 E_{440}/\text{h/g}$, $p < 0.05$). **Conclusions.** There is a significant activation of unlimited proteolysis in both the blood and tissues, providing renal ammonio-

genesis with amino acid substrate, and leads to the tissue destruction, including muscular ones during chronic non-gaseous acidosis.

Keywords: non-gaseous acidosis, non-gaseous alkalosis, unlimited proteolysis, hypophysial-adrenal system.

Для цитування: Перепелиця ЮВ, Міхньов ВА, Кришталь НВ, Трофимова ІМ. Вплив негазового ацидозу і алкалозу на стан необмеженого протеолізу крові та тканин. Ендокринологія. 2021;26(1):42-48. DOI: 10.31793/1680-1466.2020.26-1.42.

Адреса для листування: Перепелиця Юлія Володимирівна; perepelytsia.yuliia@gmail.com; Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, бульв. Тараса Шевченка, 13, Київ 01601, Україна.

Відомості про авторів: Перепелиця Юлія Володимирівна, старший викладач кафедри патофізіології, ORCID: 0000-0003-1818-6264; Міхньов Володимир Анатолійович, д-р мед. наук, проф., професор кафедри патофізіології, ORCID: 0000-0001-8164-7671; Кришталь Микола Васильович, д-р мед. наук, проф., професор кафедри патофізіології, ORCID: 0000-0002-4218-2266; Трофимова Ірина Миколаївна, канд. мед. наук, доцент кафедри патофізіології, ORCID: 0000-0001-9811-9445.

Особистий внесок: Ю.В. Перепелиця — аналіз літературних джерел, набір і обчислювання матеріалу, аналіз результатів і написання тексту; В.А. Міхньов — визначення напрямку дослідження і консультація під час виконання дослідження; М.В. Кришталь — визначення дизайну дослідження, консультація під час виконання дослідження і редагування статті; І.М. Трофимова — аналіз літературних джерел, обчислювання матеріалу і переклад резюме.

Фінансування: дослідження проведені в рамках бюджетного фінансування Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця.

Декларація з етики: автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Стаття: надійшла до редакції 21.01.2021 р.; перероблена 12.02.2021 р.; прийнята до друку 04.03.2021 р.; надрукована 30.03.2021 р.

Для цитування: Перепелиця ЮВ, Міхньов ВА, Кришталь НВ, Трофимова ІМ. Влияние негазового ацидоза и алкалоза на состояние неограниченного протеолиза крови и тканей. Эндокринология. 2021;26(1):42-48. DOI: 10.31793/1680-1466.2020.26-1.42.

Адрес для переписки: Перепелиця Юлія Владимировна; perepelytsia.yuliia@gmail.com; Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, бульвар Тараса Шевченко, 13, Киев 01601, Украина.

Сведения об авторах: Перепелиця Юлія Владимировна, старший преподаватель кафедры патофизиологии, ORCID: 0000-0003-1818-6264; Міхньов Володимир Анатолійович, д-р мед. наук, проф., чл. корр. НАМН України, професор кафедри патофизиологии, ORCID: 0000-0001-8164-7671; Кришталь Микола Васильович, д-р мед. наук, проф., професор кафедри патофизиологии ORCID: 0000-0002-4218-2266; Трофимова Ірина Николаевна, канд. мед. наук, доцент кафедри патофизиологии ORCID: 0000-0001-9811-9445.

Личный вклад: Ю.В. Перепелиця — анализ литературных источников, набор и вычисления материала, анализ результатов и написание текста; В.А. Міхньов — определение направления исследования и консультация при выполнении исследования; М.В. Кришталь — определение дизайна исследования, консультация при выполнении исследования и редактирование статьи; І.М. Трофимова — анализ литературных источников, вычисления материала и перевод резюме.

Оригінальні дослідження

Финансирование: исследования проведены в рамках бюджетного финансирования Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца.

Декларация по этике: авторы задекларировали отсутствие конфликта интересов и финансовых обязательств.

Статья: поступила в редакцию 21.01.2021 г.; переработана 12.02.2021 г.; принята в печать 04.03.2021 г.; напечатана 30.03.2021 г.

For citation: Perepelytsia YV, Mykhnev VA, Kryshtal NV, Trofymova IM. Influence of non-gaseous acidosis and alkalosis on the state of unlimited proteolysis of blood and tissues. *Endokrynologia*. 2021;26(1):42-48 DOI: 10.31793/1680-1466.2020.26-1.42.

Correspondence address: Perepelytsia Yuliia Volodymyrivna; perepelytsia.yuliia@gmail.com; O.O. Bogomolets National Medical University, Taras Shevchenko Blvd, 13, Kyiv 01601, Ukraine.

Information about the authors: Perepelytsia Yuliia Volodymyrivna, Senior Lecturer of Department of Pathophysiology, ORCID: 0000-0003-1818-6264; Mykhnev Volodymyr Anatoliyovych, Dr. Sci. (Medicine),

Prof., Cor. Member of the NAMN of Ukraine, Professor of Department of Pathophysiology, ORCID: 0000-0001-8164-7671; Kryshtal Mykola Vasylovych, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Professor of Department of Pathophysiology, ORCID: 0000-0002-4218-2266; Trofymova Iryna Mykolaivna, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor of Department of Pathophysiology, ORCID: 0000-0001-9811-9445.

Authors' contributions: Y.V. Perepelytsia — analysis of literary sources, selection and calculation of material, analysis of results, writing the text; V.A. Mykhnev — determining the direction of the study and consultation during the study; M.V. Kryshtal — determining the design of the study, consultation during the study, editing the article; I.M. Trofymova — analysis of literary sources, calculation of material, translation of resumes.

Funding: the study was conducted within the budget funding of the O.O. Bogomolets National Medical University.

Declaration of ethics: the authors have declared no conflict of interest and financial obligations.

Article: received 21 January 2021; revised 12 February 2021; accepted 04 March 2021; published 30 March 2021.

DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-1.49

Гістологічні та каріометричні зміни медіально-преоптичного ядра гіпоталамуса самців щурів, експонованих до низьких доз дибутилфталату під час внутрішньоутробного розвитку

Л.І. Полякова,
О.Г. Резніков

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

Резюме. Статеві особливості нейроендокринних функцій і поведінки програмується гормонами під час внутрішньоутробного розвитку плоду. Цей процес може порушуватись хімічними речовинами з гормоноподібною активністю, так званими ендокринними дизрапторами (ЕД). Одним із найбільш поширених у довкіллі ЕД є дибутилфталат (ДБФ), який у великих дозах через організм вагітної матері викликає в плоду синдром тестикулярної дисгенезії. Однак віддалені ефекти малих доз вивчені вкрай недостатньо. У попередніх експериментальних дослідженнях на щурах у молодих потомків матерів, експонованих до малих доз ДБФ, виявлені гіперактивна статева поведінка і гіперандрогенний стан на тлі відсутності анатомічних дефектів. Морфологічний субстрат цих змін був невідомий. **Мета** — з'ясувати участь медіально-преоптичного ядра (МПЯ) гіпоталамуса у функціональних змінах репродуктивної системи, індукованих пренатальною експозицією до низьких доз ДБФ у критичному періоді раннього онтогенезу, коли відбувається статева диференціація мозку (СДМ). **Матеріал і методи.** Щури Вістар отримували перорально ДБФ з 15 по 21 день вагітності по 100 мг/кг м. т. на день, контрольні — розчинник препарату. У чоловічого потомства 6- та 18-місячного віку проводили гістологічне та каріометричне дослідження нейронів медіально-преоптичного ядра гіпоталамуса. **Результати.** У молодих тварин виявлено вакуолізацію перикаріонів, наявність пікнотичних нейронів поруч з активними та інші гістологічні ознаки функціонального перенапруження і виснаження МПЯ. У тварин, які старіють, у МПЯ переважали нейрони з меншими розмірами, ніж у контрольних щурів відповідного віку. Розміри ядер нейронів були більш ніж на 50% менші за контрольні показники. **Висновки.** Результати морфологічного дослідження МПЯ молодих щурів, пренатально експонованих до низьких доз ДБФ, свідчать про функціональне перенапруження і виснаження нейронів і узгоджуються з попередніми даними про гіперактивну статеву поведінку та збільшений рівень тестостерону в плазмі крові, що свідчить про залучення МПЯ до порушення СДМ. Гістологічні

Оригінальні дослідження

і каріометричні характеристики МПЯ піддослідних тварин, які старіють, вказують на його прискорену вікову морфо-функціональну інволюцію, що корелює з суттєво послабленою статевією поведінкою та зменшеним рівнем тестостерону в плазмі крові.

Ключові слова: дибутилфталат, пренатальна дія, нейроендокринна система, гіпоталамус, самці щурів.

Поміж етіологічних чинників довкілля, які негативно впливають на стан здоров'я людини й тварин через порушення ендокринної регуляції, привертають увагу хімічні ЕД [1-5]. ЕД здійснюють патогенну дію завдяки здатності взаємодіяти з гормональними рецепторами, безпосередньо пригнічувати синтез і метаболізм гормонів, активувати процеси перекисного окислювання ліпідів та білків, змінювати перебіг біохімічних реакцій.

Найбільш уразливою до ЕД виявилась репродуктивна система [6-9]. Це стосується і фталатів, яким притаманна антиандрогенна активність і які присутні у виробках із пластмас, покритті лікарських засобів, предметах побуту і промисловості [10-13]. Фталати знаходяться у 90-95% зразків амніотичної рідини, крові дітей і дорослих. Подібно до інших ЕД, при надходженні до вагітної або матері, яка годує, фталати здатні проникати в організм плоду або новонародженого і викликати порушення СДМ та віддалені ефекти, такі як безпліддя, аномалії поведінки, тощо [14-18].

Раніше ми повідомили про зміни статевої поведінки і андрогенного статусу в молодих самців щурів і самців щурів, які старіють, матері яких в останній тиждень вагітності отримували ДБФ у дозах, що не викликають тератогенних ефектів у потомства, за винятком незначної транзитornoї зміни аногенітальної відстані [19-20]. Як відомо, нейроендокринний центр чоловічої статевої поведінки гризунів розташований у МПЯ, яке є найважливішим локусом андрогензалежної СДМ [21]. Воно є парним утворенням, що на гістологічних препаратах виглядає як скупчення нервових та нейросекреторних клітин у преоптично-передньогіпоталамічній зоні гіпоталамуса. З огляду на роль МПЯ в СДМ, ми вважали за доцільне порівняти морфологічні характеристики МПЯ чоловічого потомства пренатально

експонованих до ДБФ щурів із раніше виявленим феноменом гіперсексуальної поведінки та гіперандрогенемії і наступним прискоренням інволютивних вікових змін репродуктивної системи.

Мета роботи — з'ясувати участь МПЯ у функціональних змінах репродуктивної системи, індукованих пренатальною експозицією до низьких доз ДБФ у критичному періоді раннього онтогенезу, коли відбувається СДМ.

Матеріал і методи

Досліди проводили на щурах Вістар, отриманих із розплідника Інституту. Умови утримання та використання тварин в експериментах відповідали біоетичним вимогам Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, яких використовують з експериментальними та іншими науковими цілями (Страсбург, 18 березня 1986 р.) та Рекомендаціями Першого національного конгресу з біоетики (Київ, 20 вересня 2001 р.). Проект дослідження схвалено біоетичною комісією ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (протокол № 13-КЕ від 25.05.2016 р.).

Після двотижневого цитологічного дослідження вагінальних мазків відбирали для запліднення самиць із регулярними естральними циклами. День появи спермії в мазках після парування з самцями вважали першим днем гестації. Із 15 по 21 день вагітності самицям крізь шлунковий металевий катетер вводили олійний розчин ДБФ (НВП «Альффарус», Україна) у добовій дозі 100 мг/кг м.т. Контрольні тварини отримували розчинник препарату.

Із новонародженого потомства чоловічої статі формували дослідні і контрольні групи по 5-7 тварин, відбираючи в кожну щуренят

із різних послідів. У віці 6 та 18 міс. тварин знеживлювали миттєвою декапітацією під слабким ефірним наркозом. Ділянку мозку, що відповідає розташуванню МПЯ, ізолювали, орієнтуючись на оптичну хіазму, серединне підвищення і мамілярні тіла гіпоталамуса; великі півкулі відсікали на 2-3 мм латеральніше бокової поверхні гіпоталамуса. Тканинний блок фіксували в рідині Буена. Фронтальні серійні зрізи товщиною 7 мкм забарвлювали азур-еозином за Паппенгеймом. Сексдиморфну ділянку гіпоталамуса (МПЯ) визначали як скупчення великих нейронів між *anterior commissure* та *optic chiasm* по обох боках від щілиноподібної порожнини третього шлуночка. Для гістологічних досліджень використовували мікроскоп «Leica DME» («Leica Microsystems», Німеччина). Мікрофотографії знімали цифровою фотокамерою «Canon Power Shot A650 IS» («Canon», Японія).

На мікрофотографіях МПЯ вимірювали два взаємно перпендикулярні діаметри ядер нейронів і вираховували їх об'єм за формулою С.М. Блінкова: $V=D \times d^2 \times \pi / 6$. У кожній контрольній тварини (n=5) вимірювали не менше 100 ядер нейронів, у піддослідній — не менше 200 ядер, тому що морфологічні дослідження вказували на значну гетерогенність їх популяції. Проводили розподіл нейронів за розміром їх ядер, розраховували кількість нейронів кожного класу в процентах і будували гістограми.

Вірогідність різниці між чисельними значеннями піддослідної і контрольної груп визначали за t-критерієм Стьюдента з використанням комп'ютерної програми Excel. Різницю вважали статистично вірогідною при значенні $p < 0,05$.

Результати та обговорення

У контрольних самців щурів 6-місячного віку переважна частина нейронів МПЯ мала полігональну форму і містила овальні ядра. Розмір нейронів та їх ядер варіював у широких межах (рис. 1). Більше великих нейронів знаходили в периферичній частині МПЯ, де вони розташовані менш щільно, ніж у центральній (рис. 1А). В їх перикаріонах досить інтенсивно забарвлювався тигроїд. Нейрони з вакуолями в перикаріоні зустрічались дуже рідко.

Невелика частина нейронів забарвлювалась гіперхромно, а також зустрічались зморщені (пікнотичні) нейрони. Значна кількість пікнотичних нейронів була у 2 із 6 тварин цієї групи. У центральній частині МПЯ знаходили скупчення тісно розташованих малих нейронів, у яких навколо дрібних ядер був тоненький шар цитоплазми (рис. 1D).

У молодих щурів, матері яких отримували ДБФ в останній тиждень вагітності, у МПЯ переважали за кількістю нейрони, що мали більші розміри перикаріонів, ніж у контрольних тварин (рис. 2). Цитоплазма перикаріонів у багатьох клітинах була світлішою, ніж у контрольних тварин, вакуолізованою. Їх перикаріони нерідко набували овальної форми. Нейрони мали переважно кулясті великі ядра з чітким великим ядрцем. Пікнотичних нейронів у складі МПЯ було значно більше, ніж у контрольних тварин (рис. 2B); їх знаходили у всіх тварин, експонованих до ДБФ. Щільність розташування нейронів у межах МПЯ була меншою, ніж у контрольних тварин. Привертає увагу збільшена кількість та інтенсивна забарвленість гліальних клітин у центральній та периферичній частинах МПЯ (рис. 2A, 2C).

У молодих щурів контрольної групи середній об'єм ядер нейронів МПЯ дорівнював $455,00 \pm 18,91$ мкм³, у піддослідних $478,75 \pm 19,70$ мкм³, тобто не відрізнявся від контролю ($p > 0,5$). Аналіз гістограм не виявив суттєвих розбіжностей у розподілі нейронів (рис. 3).

У МПЯ контрольних самців щурів 18-місячного віку розмір нейронів варіював у широких межах. Значна частка клітин мала

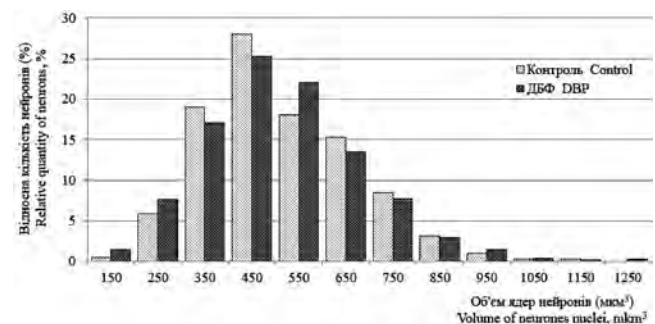


Рис. 3. Гістограми розподілу нейронів МПЯ за об'ємом ядер у 6-місячних щурів контрольної групи та щурів — нащадків матерів, які отримували ДБФ в останній тиждень вагітності.

Fig. 3. Histograms of the — distribution of the MPN neurones by nuclei volumes in 6-month-old control rats and offspring of mothers who received DBP in the last week of pregnancy.

Оригінальні дослідження

гіперхромні перикаріони значно меншого розміру (рис. 4А). Також зустрічали зморщені нейрони. На відміну від молодих щурів, переважна частина нейронів мала великі перикаріони, зазвичай овальної форми, які забарвлювались гіпохромно, оскільки в них містились великі вакуолі (рис. 4В, 4С, 4Е). В ядрах таких нейронів знаходили великі ядрця (рис. 4С, 4Д). Більше великих нейронів було в периферичній частині МПЯ, де вони розташовані менш щільно, ніж у центральній (рис. 4F).

У 18-місячних щурів, матері яких отримували ДБФ в останній тиждень вагітності, у МПЯ переважали нейрони, що мали менші розміри перикаріонів, ніж у контрольних тварин відповідного віку (рис. 5А, 5В). Перикаріони більшості нейронів були полігональної форми, в них інтенсивно забарвлювався тигроїд – скупчення гранулярного ендоплазматичного ретикулуму (рис. 5С, 5D). Переважно нейрони мали кулясті ядра з чітким великим ядрцем. На відміну від контрольних тварин 18-місячного віку, а також молодих щурів дослідної групи, нейронів із вакуолями в перикаріоні було значно менше. Пікнотичних нейронів у складі МПЯ було не більше, ніж у контрольних тварин.

У 18-місячних контрольних щурів середній об'єм ядер нейронів МПЯ склав $565,3 \pm 41,6$ мкм³, отже зростає проти аналогічного показника в молодих тварин ($p < 0,05$). У піддослідних самців він дорівнював $339,3 \pm 61,2$ мкм³, тобто був значно менший порівняно з відповідним віковим контролем ($p < 0,05$). Аналіз гістограм виявив суттєві розбіжності в розподілі нейронів. Так, у тварин, які зазнали пренатальної експозиції до ДБФ, було значно більше, ніж у контрольних тварин, нейронів із невеликим об'ємом ядер (до 400 мкм³) і значно менше з великим об'ємом (більше ніж 750 мкм³) (рис. 6).

МПЯ гризунів належить суттєва роль у регуляції важливих фізіологічних функцій – регуляції температурного гомеостазу, реакція на стресові подразники, нейроендокринній регуляції чоловічої статевої поведінки й циклічних процесів у жіночій репродуктивній системі, тощо. Зміни цитоархітекtonіки МПЯ віддзеркалюють стан адаптивних реакцій нейроендокринної системи, гормонального та метаболічного гомеостазу, коливання

температурного режиму, патологічні процеси в репродуктивній сфері.

Проведене нами гістологічне дослідження МПЯ молодих самців щурів, матері яких отримували ДБФ у порогових дозах щодо анатомічних дефектів потомства, виявило морфологічні ознаки функціонального виснаження активності нейронів. Наявність подекуди досить великої кількості зморщених перикаріонів поруч із вакуолізованими свідчить, скоріш за все, на користь їх перенапруження, а не токсичного впливу ДБФ, адже цей патогенний чинник діяв лише у внутрішньоутробному житті плоду. Ще одним аргументом, на нашу думку, є супутня гіперактивна статеві поведінка дослідних тварин.

Враховуючи, що нейроендокринний центр чоловічої статевої поведінки в гризунів розташований у зоні МПЯ, можна стверджувати, що дані гістологічного дослідження МПЯ піддослідних тварин узгоджуються з гіперактивною статевою поведінкою [19-20]. Результати морфометричного дослідження ядер нейроцитів МПЯ не виявили змін під впливом пренатальної експозиції до ДБФ.

У цілому, морфологічні зміни МПЯ в молодих тварин, індуковані впливом низьких доз ДБФ у критичний період СДМ, підтвердили припущення, що функціональні поведінкові та гормональні відхилення зумовлені певною мірою порушенням розвитку саме цієї сексдиморфної ділянки мозку.

Застосована нами добова доза ДБФ відповідає найменшій дозі щодо побічних анатомічних ефектів у репродуктивній системі і в 5 разів нижче за дозволу оральну добову експозицію людини [14]. На відміну від послаблювальної програмувальної дії великих доз ДБФ (250 мг/кг м. т. і вище) на статевою поведінку самців щурів на тлі порушення тестикулярного стероїдогенезу, сперматогенезу, дисгенезії гонад та інших аномалій [22], низька доза спричинила парадоксальний ефект, що потребувало пояснення. Йдеться про індуковану ДБФ надмірну програмувальну функціональну маскулінізацію мозку, що є досить дивним з огляду на антиандрогенні властивості цієї речовини, зумовлені перш за все пригніченням утворення тестостерону в статевих залозах внутрішньоутробного плоду. Адже саме тестостерон відповідає за СДМ за чоловічим типом.

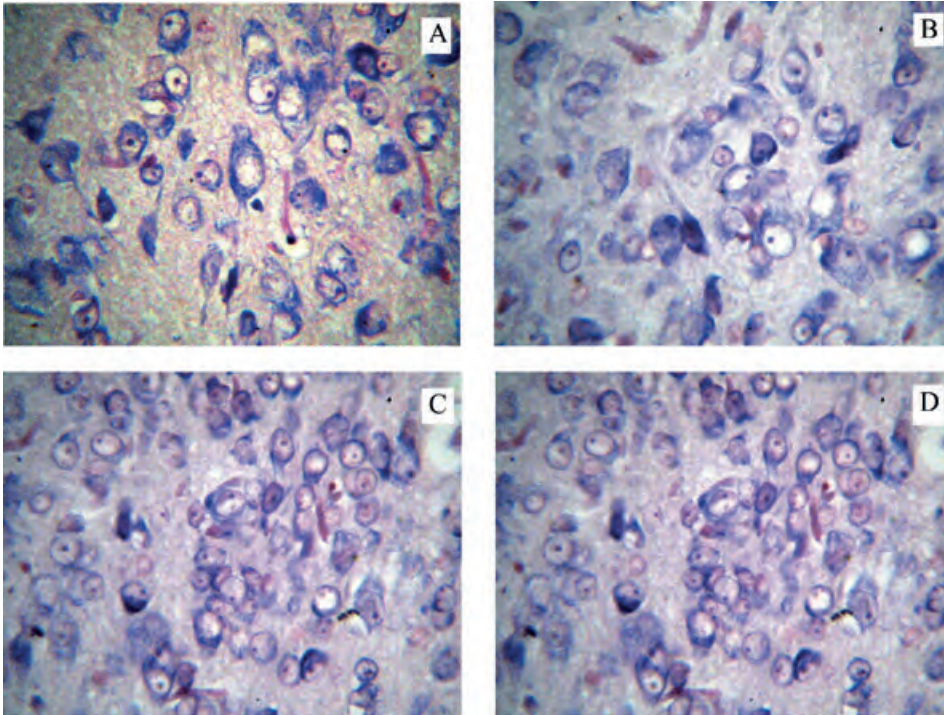


Рис. 1. Мікрофотографії МПЯ контрольних самців щурів 6-місячного віку.

Примітка: А — периферична частина МПЯ, переважно великі нейрони; В — гіперхромні нейрони в периферичній частині МПЯ; С — центральна частина МПЯ; серед щільного скупчення нейронів є пікнотичні клітини; D — скупчення дрібних нейронів у центральній частині МПЯ. Азур-еозин, $\times 400$.

Fig. 1. Photomicrographs of the medial preoptic nucleus (MPN) of 6-month-old control male rats.

Note. A — peripheral part of the MPN, mostly large neurons; B — hyperchromic neurons in the peripheral part of the MPN; C — the central part of the MPN; there are pyknotic cells among the dense cluster of neurons; D — accumulation of small neurons in central part of the MPN. Azur-eosin. $\times 400$.

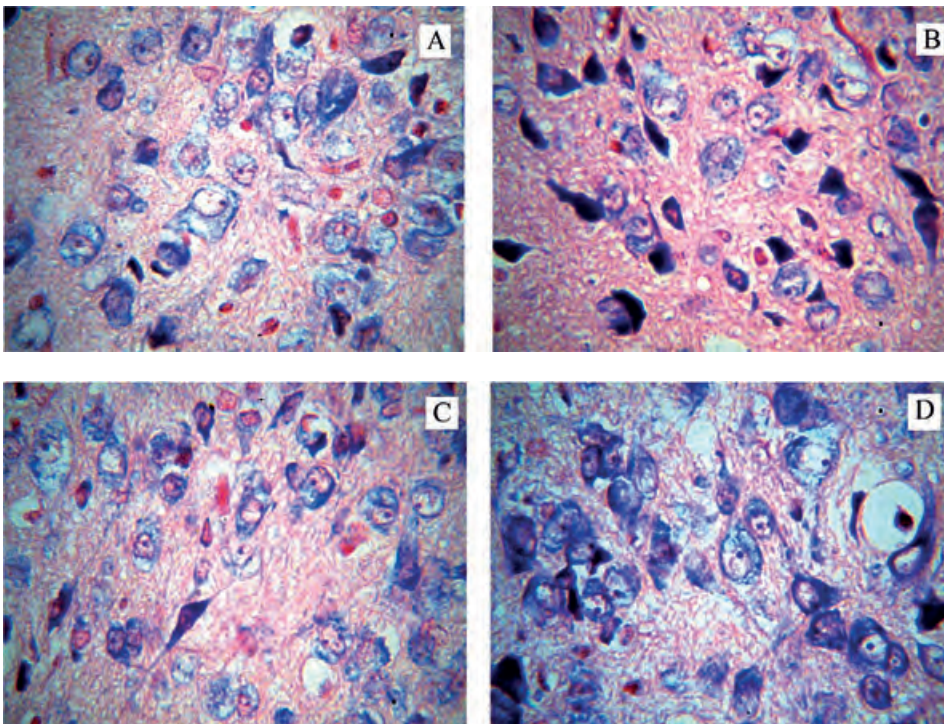


Рис. 2. Мікрофотографії МПЯ самців щурів 6 місячного віку матері яких отримували ДБФ в останній тиждень вагітності.

Примітка: А — периферична частина МПЯ, великі нейрони з вакуолізованою цитоплазмою перикаріонів поруч з активними нормохромними і пікнотичними нейронами; В — пікнотичні нейрони поруч із нормохромними і світлішими нейронами в периферичній частині МПЯ; С — гіперхромні і нормохромні нейрони в центральній частині МПЯ; D — центральна частина МПЯ. Збільшена кількість гліальних клітин (рожеве забарвлення) в центральній та периферичній частинах МПЯ. Азур-еозин, $\times 400$.

Fig. 2. Photomicrographs of the MPN of 6-month-old rats whose mothers received dibutyl phthalate (DBP) in the last week of pregnancy.

Note. A — peripheral part of the MPN, large neurons with vacuolated cytoplasm of perikaryons next to active normochromic and pyknotic neurons; B — pyknotic neurons next to normochromic and light coloured ones in the peripheral part of the MPN; C — hyperchromic and normochromic neurons in the central part of the MPN; D — the central part of the MPN. Increased number of glial cells (pink color) in the central and peripheral parts of the MPN. Azur-eosin. $\times 400$.

Оригінальні дослідження

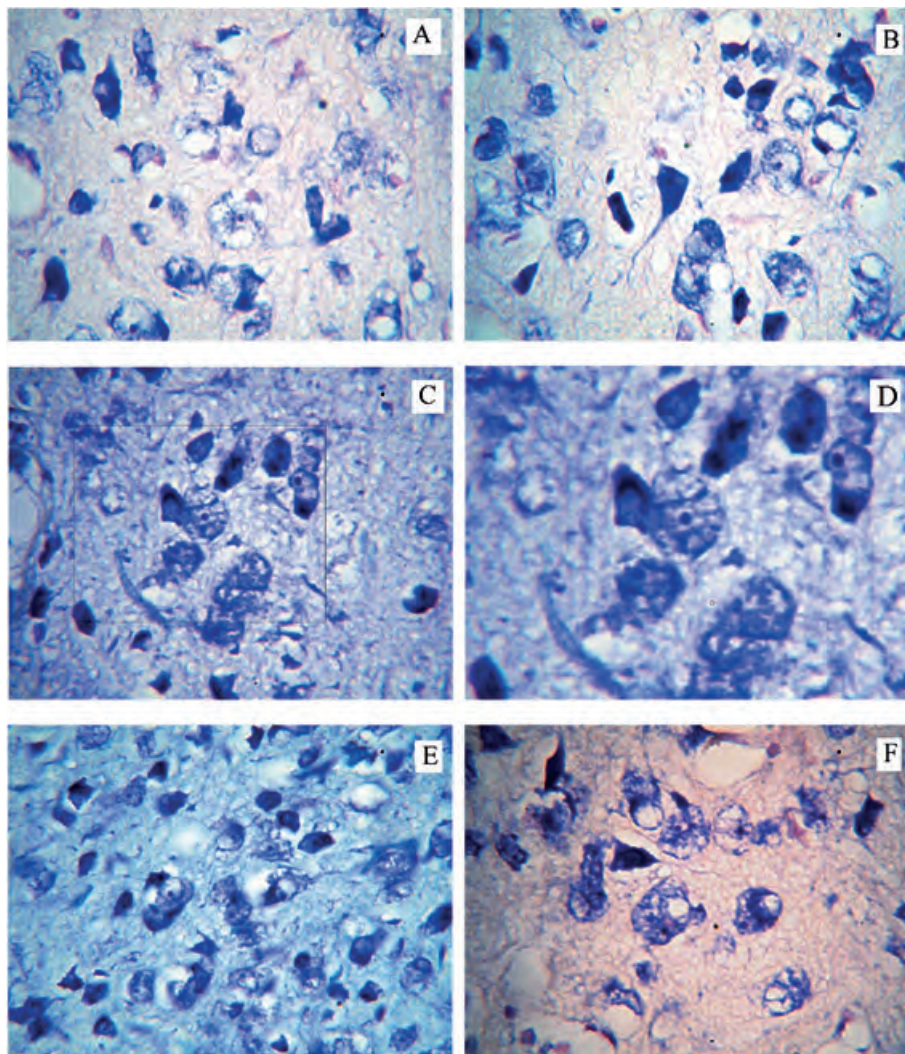


Рис. 4. Мікрофотографії МПЯ контрольних самців щурів 18-місячного віку.

Примітка: А, В — пікнотичні нейрони поруч зі світлим (вакуольна дистрофія) в периферичній частині МПЯ; С — гіперхромні нейрони поруч із гіпохромними; D — збільшений виділений фрагмент; Е — гетерогенна популяція нейронів у центральній частині МПЯ; F — переважно великі нейрони з вакуолізованою цитоплазмою перикаріонів у центральній частині МПЯ. Азур-еозин. А, В, С, D, F — $\times 400$; Е — $\times 200$.

Fig. 4. Photomicrographs of the MPN of 18-month-old control male rats.

Note. A, B — pyknotic neurons next to light coloured ones (vacuolar dystrophy) in the peripheral part of the MPN; C — hyperchromic neurons next to hypochromic ones; D — enlarged selected fragment; E — heterogeneous population of neurons in the central part of the MPN; F — mostly large neurons with vacuolized cytoplasm of perikaryons in the central part of the MPN; Azur-eosin. A, B, C, D, F — $\times 400$; E — $\times 200$.

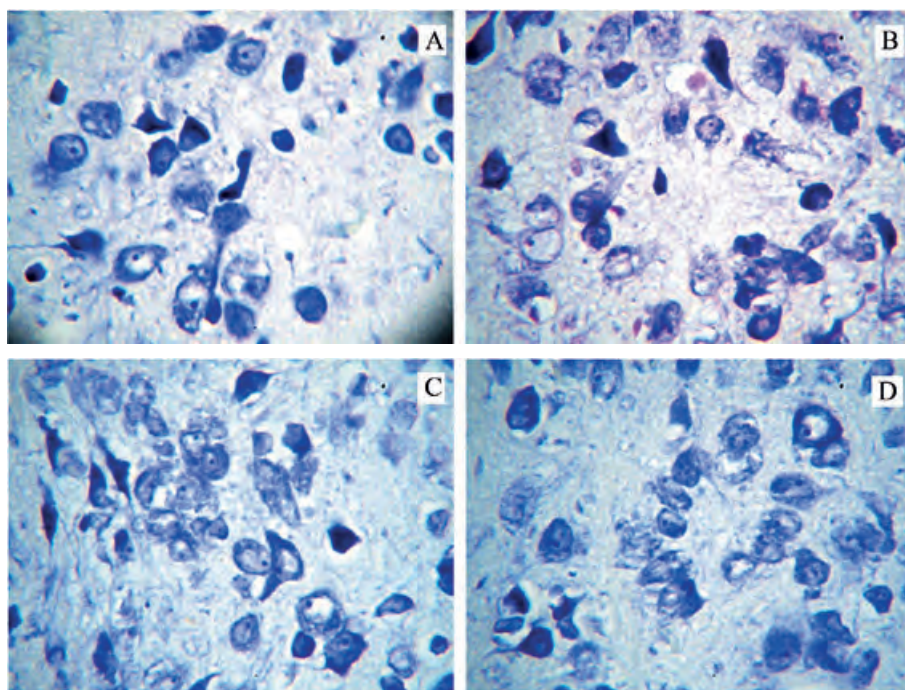


Рис. 5. Мікрофотографії МПЯ самців щурів 18-місячного віку, матері яких отримували ДБФ в останній тиждень вагітності.

Примітка: А — вакуолі в перикаріонах нейронів у периферичній частині МПЯ; В — гіпохромні і пікнотичні нейрони в периферичній частині МПЯ; С, D — нормохромні і гіперхромні нейрони в центральній частині МПЯ. Азур-еозин, $\times 400$.

Fig. 5. Photomicrographs of the MPN of 18-month-old male rats whose mothers received DBP in the last week of pregnancy.

Note. A — vacuoles in the perikaryons of neurons in the peripheral part of the MPN; B — hypochromic and pyknotic neurons in the peripheral part of the MPN; C, D — normochromic and hyperchromic neurons in the central part of the MPN; Azur-eosin. $\times 400$.

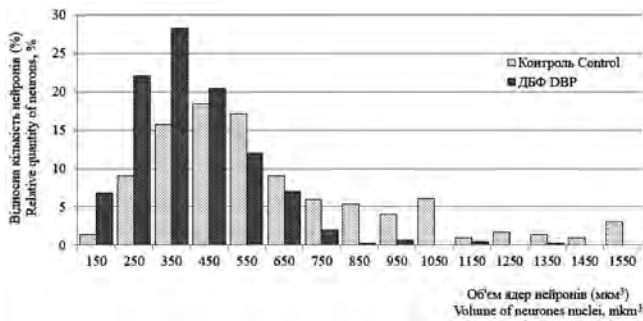


Рис. 6. Гістограми розподілу нейронів МПЯ за об'ємом ядер у 18-місячних щурів контрольної групи та щурів — нащадків матерів, які отримували ДБФ в останній тиждень вагітності.

Fig. 6. Histograms of the distribution of the MPN neurones by nuclei volumes in 18-month-old control rats and offspring of mothers who received DBP in the last week of pregnancy.

У попередніх публікаціях [19-20] ми висловили гіпотезу, що маскулінізація мозку, що розвивається, зумовлена транзитornoю активацією тестикулярного стероїдогенезу саме в критичний період СДМ. На доказ цього припущення, згодовування самкам щурів ДБФ із 12 по 19 день гестації в дозі 100 мг/кг м.т. гальмувало секрецію тестостерону сім'яниками плоду, після чого спостерігали ребаунд-ефект, а саме, швидке, протягом 24 год., відновлення рівня гормону у фетальній плазмі і далі — його подальше зростання [23]. У дослідженнях *in vitro* ДБФ та його активний метаболіт стимулювали стероїдогенез у клітинах Лейдига [24, 25].

Одним із патогенетичних механізмів змін у МПЯ може бути токсичний вплив ДБФ на нервові структури, які залучені до регуляції статевої поведінки й можуть бути локусами пошкоджувальної дії ЕД [26]. До них належать нюхова цибулина, ядро ложа кінцевої смужки, медіальна мигдалина, МПЯ, кора головного мозку. Це припущення непрямо підтверджується даними про опосередковану арилгідрокарбонними (діоксиновими) рецепторами нейро- та проапоптотичну токсичність ДБФ у нейронах кори мозку мишей [27].

Результати наших попередніх досліджень вказують на прискорену вікову інволюцію репродуктивних органів і статевої поведінки самців внаслідок пренатальної дії низьких доз ДБФ у критичний період ДБФ [19-20]. Рівні тестостерону в плазмі крові в таких тварин були значно знижені, а сперматогенез і статеві поведінка різко послаблені. Із цим позитивно

корелюють і результати даного нейроморфологічного дослідження. У самців щурів, які старіють, пренатально експонованих до ДБФ, функціональна активність нейронів МПЯ за даними гістологічного і каріометричного досліджень була нижча, ніж у контрольних тварин відповідного віку. На це вказують зменшені розміри перикарионів і ядер нейронів, скупчення ендоплазматичного ретикулуму та інші ознаки, що свідчать про прискорене згасання системи нейроендокринної регуляції статевої системи в цих тварин, викликане пренатальним впливом ДБФ.

Висновки

1. Дані гістологічного дослідження МПЯ молодих самців щурів, пренатально експонованих до низьких доз ДБФ в останній тиждень вагітності їх матерів, свідчать про функціональне перенапруження і виснаження нейронів і узгоджуються зі змінами статевої поведінки та збільшеним рівнем тестостерону в плазмі крові, що вказує на залучення МПЯ до порушення СДМ.
2. Гістологічні та каріометричні зміни нейронів МПЯ самців, які старіють і які зазнали пренатальної дії низьких доз ДБФ, узгоджуються з суттєво послабленою статевою поведінкою та зменшеним рівнем тестостерону в плазмі крові.

Список використаної літератури

1. Vaiserman A. Early-life exposure to endocrine disrupting chemicals and later-life health outcomes: An epigenetic bridge? *Aging Dis.* 2014 Jan 28;5(6):419-29.
2. Kabir ER, Rahman MS, Rahman I. A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2015 Jul;40(1):241-58.
3. Gálvez-Ontiveros Y, Páez S, Montegudo C, Rivas A. Endocrine disruptors in food: Impact on gut microbiota and metabolic diseases. *Nutrients.* 2020 Apr 21;12(4):1158.
4. Yilmaz B, Terekeci H, Sandal S, Kelestimur F. Endocrine disrupting chemicals: exposure, effects on human health, mechanism of action, models for testing and strategies for prevention. *Rev Endocr Metab Disord.* 2020 Mar;21(1):127-47.
5. Viguié C, Chaillou E, Gayraud V, Picard-Hagen N, Fowler PA. Toward a better understanding of the effects of endocrine disrupting compounds on health: Human-relevant case studies from sheep models. *Mol Cell Endocrinol.* 2020 Apr 5;505:110711.
6. Резников АГ. Репродуктивные мишени эндокринных дизрапторов. Аналитический обзор. *Репрод эндокр.* 2014;17(3):18-25 (Reznikov AG. Reproductive targets of endocrine disruptors. *Reprod Endocrinol.* 2014;17(3):18-25. Russian).
7. Rattan S, Zhou C, Chiang C, Mahalingam S, Brehm E, Flaws JA. Exposure to endocrine disruptors during adulthood: consequences for female fertility. *J Endocrinol.* 2017 Jun;233(3): R109-R129.
8. Sidorkiewicz I, Zaręba K, Wo czyński S, Czerniecki J. Endocrine-

Оригінальні дослідження

- disrupting chemicals – Mechanisms of action on male reproductive system. *Toxicol Ind Health*. 2017 Jul;33(7):601-9.
9. Axelstad M, Hass U, Scholze M, Christiansen S, Kortenkamp A, Boberg J. EDC IMPACT: Reduced sperm counts in rats exposed to human relevant mixtures of endocrine disrupters. *Endocr Connect*. 2018 Jan;7(1):139-48.
 10. Albert O, Jégou B. A critical assessment of the endocrine susceptibility of the human testis to phthalates from fetal life to adulthood. *Hum Reprod Update*. 2014 Mar-Apr;20(2):231-49.
 11. Hannon PR, Flaws JA. The effects of phthalates on the ovary. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015 Feb 2;6:8.
 12. Aly HA, Hassan MH, El-Beshbishy HA, Alahdal AM, Osman AM. Dibutyl phthalate induces oxidative stress and impairs spermatogenesis in adult rats. *Toxicol Ind Health*. 2016 Aug;32(8):1467-77.
 13. Pallotti F, Pelloni M, Gianfrilli D, Lenzi A, Lombardo F, Paoli D. Mechanisms of testicular disruption from exposure to bisphenol A and phthalates. *J Clin Med*. 2020 Feb 8;9(2):471.
 14. Foster PM, Cattley RC, Mylchreest E. Effects of di-n-butyl phthalate (DBP) on male reproductive development in the rat: implications for human risk assessment. *Food Chem Toxicol*. 2000;38(1 Suppl):S97-9.
 15. Struve MF, Gaido KW, Hensley JB, Lehmann KP, Ross SM, Sochaski MA, et al. Reproductive toxicity and pharmacokinetics of di-n-butyl phthalate (DBP) following dietary exposure of pregnant rats. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. 2009 Aug;86(4):345-54.
 16. Scarano WR, Toledo FC, Guerra MT, Pinheiro PF, Domeniconi RF, Felisbino SL, et al. Functional and morphological reproductive aspects in male rats exposed to di-n-butyl phthalate (DBP) in utero and during lactation. *J Toxicol Environ Health A*. 2010;73(13-14):972-84.
 17. Motohashi M, Wempe MF, Mutou T, Okayama Y, Kansaku N, Takahashi H, et al. In utero-exposed di(n-butyl) phthalate induce dose dependent, age-related changes of morphology and testosterone-biosynthesis enzymes/associated proteins of Leydig cell mitochondria in rats. *J Toxicol Sci*. 2016 Apr;41(2):195-206.
 18. Caserta D, Pegoraro S, Mallozzi M, Di Benedetto L, Colicino E, Lionetto L, et al. Maternal exposure to endocrine disruptors and placental transmission: a pilot study. *Gynecol Endocrinol*. 2018 Nov;34(11):1001-4.
 19. Резніков ОГ, Сачинська ОВ., Лимарева АА. Вікова динаміка змін статевої поведінки і андрогенного статусу у самців щурів, спричинених пренатальною експозицією до низьких доз дибутілфталату. *Журнал НАМН України*. 2019;25(3):260-7 (Rezников AG, Sachynska OV, Limareva AA. Age dynamics of changes in sexual behavior and androgen status of male rats caused by prenatal exposure to low dose dibutylphthalate. *J NAMN Ukraine*. 2019;25(3):260-7. Ukrainian).
 20. Reznikov A, Sachynska O, Lymareva A, Faliush O. Developmental, behavioral and endocrine alterations in male rats at early and late postnatal life following in utero exposure to low dose di-n-butylphthalate [Internet]. *Toxicol Res*, 2020. [cited 2021 Mar 03]. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s43188-020-00050-5>.
 21. Резніков ОГ. Перинатальне програмування розладів ендокринних функцій і поведінки. Київ: Наукова думка, 2019. 272 с. (Reznikov OG. Perinatal programming of disorders of endocrine functions and behavior. Kyiv: Naukova Dumka Publishing House. 2019. 272 p. Ukrainian).
 22. Zhang Y, Jiang X, Chen B. Reproductive and developmental toxicity in F1 Sprague-Dawley male rats exposed to di-n-butyl phthalate in utero and during lactation and determination of its NOAEL. *Reprod Toxicol*. 2004;18(5):669-76.
 23. Clewell RA, Kremer JJ, Williams CC, Campbell JL, Sochaski MA, Andersen ME, et al. Kinetics of selected di-n-butyl phthalate metabolites and fetal testosterone following repeated and single administration in pregnant rats. *Toxicology*. 2009 Jan 8;255(1-2):80-90.
 24. Wang Y, Song L, Hong X, Cui L, Zhang Z, Xiao H, et al. Low concentrations mono-butyl phthalate stimulates steroidogenesis by facilitating steroidogenic acute regulatory protein expression in mouse Leydig tumor cells (MLTC-1). *Chem Biol Interact*. 2006 Dec 1;164(1-2):15-24.
 25. Chen X, Zhou QH, Leng L, Chen X, Sun ZR, Tang NJ. Effects of di(n-butyl) and monobutyl phthalate on steroidogenesis pathways in the murine Leydig tumor cell line MLTC-1. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2013;36(2):332-8.
 26. Mhaouty-Kodja S, Naulé L, Capela D. Sexual behavior: from hormonal regulation to endocrine disruption. *Neuroendocrinology*. 2018;107(4):400-16.
 27. Wójtowicz AK, Szychowski KA, Wnuk A, Kajta M. Dibutyl phthalate (DBP)-induced apoptosis and neurotoxicity are mediated via the aryl hydrocarbon receptor (AhR) but not by estrogen receptor alpha (ER α), estrogen receptor beta (ER β), or peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) in mouse cortical neurons. *Neurotox Res*. 2017;31(1):77-89.

Подяка

Автори висловлюють подяку канд. біол. наук С.А. Михальському за надану консультативну допомогу в інтерпретації гістологічного матеріалу.

Гистологические и кариометрические изменения медиально-преоптического ядра гипоталамуса самцов крыс, экспонированных к низким дозам дибутилфталата во время внутриутробного развития

Л.И. Полякова, А.Г. Резников

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

Резюме. Половые особенности нейроэндокринных функций и поведения программируются гормонами во время внутриутробного развития плода. Этот процесс может нарушаться химическими веществами с гормоноподобной активностью, так называемыми эндокринными дизрапторами (ЭД). Одним из самых распространенных в окружающей среде ЭД является дибутилфталат (ДБФ), который воздействуя на организм беременной матери в больших дозах вызывает у плода синдром тестикулярной дисгенезии. Однако отдаленные эффекты малых доз изучены крайне недостаточно. В экспериментальных исследованиях на крысах у молодых потомков матерей, экспонированных к малым дозам ДБФ, обнаружены гиперактивное половое поведение и гиперандрогенное состояние на фоне отсутствия анатомических дефектов. Морфологический субстрат этих изменений был неизвестен.

Цель — выяснить участие медиально-преоптического ядра гипоталамуса (МПЯ) в функциональных изменениях репродуктивной системы, индуцированных пренатальной экспозицией к низким дозам ДБФ в критическом периоде раннего онтогенеза, когда происходит половая дифференциация мозга (ПДМ). **Материал и методы.** Крысы Вистар получали перорально ДБФ с 15 по 21 день беременности по 100 мг/кг м. т. в день, контрольные — растворитель препарата. У мужского потомства 6- и 18-месячного возраста проводили гистологическое и кариометрическое исследование нейронов МПЯ гипоталамуса. **Результаты.** У молодых животных выявлена вакуолизация перикарионов, наличие пикнотических нейронов наряду с активными и другие гистологические признаки функционального перенапряжения и истощения МПЯ. У стареющих животных в МПЯ преобладали нейроны с меньшими размерами, чем у контрольных крыс соответствующего возраста.

та. Размеры ядер нейронов были более чем на 50% меньше контрольных показателей. **Выводы.** Результаты морфологического исследования МПЯ молодых крыс, пренатально экспонированных к низким дозам ДБФ, свидетельствуют о функциональном перенапряжении и истощении нейронов и согласуются с предыдущими данными о гиперактивном половом поведении и повышенном уровне тестостерона в плазме крови, что свидетельствует об участии МПЯ в нарушении ПДМ. Гистологические и кариометрические характеристики МПЯ стареющих подопытных животных указывают на его ускоренную возрастную морфофункциональную инволюцию, что коррелирует с существенно ослабленным половым поведением и уменьшенным уровнем тестостерона в плазме крови.

Ключевые слова: дибутилфталат, пренатальное действие, нейроэндокринная система, гипоталамус, самцы крыс.

Histological and karyometric changes in the medial-preoptic nucleus of the male rat hypothalamus exposed to low doses of dibutyl phthalate during fetal development

L.I. Polyakova, A.G. Reznikov

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

Abstract. Sexual features of neuroendocrine functions and behavior are programmed by hormones during fetal development. This process can be disrupted by chemicals with hormone-like activity, so-called endocrine disruptors (ED). One of the most common EDs in the environment is dibutyl phthalate (DBP), which in large doses through maternal placenta causes testicular dysgenesis in the fetus. However, the long-term effects of small doses have been poorly studied. Previous experimental studies on young rat offspring of mothers exposed to small doses of DBP revealed hyperactive sexual behavior and hyperandrogenic condition in the absence of anatomical defects. The morphological substrate of these changes was unknown. **The aim** is to determine the involvement of the medial preoptic nucleus of the hypothalamus (MPN) in the functional changes of the reproductive system induced by prenatal exposure to low doses of DBP in the critical period of early ontogenesis, when sexual differentiation of the brain (SDB) occurs. **Material and methods.** Wistar rats received oral DBP (100 mg/kg b. w. per day) from 15 to 21 days of pregnancy, controls — the solvent of the drug. Histological and karyometric examination of neurons of the MPN of the hypothalamus was carried out in male offspring at 6 and 18 months of age. **Results.** Vacuolization of perikaryons, the presence of pyknotic neurons along with active ones and other histological signs of functional overstrain and depletion of MPN were detected in young animals. In aging animals, neurons with smaller sizes than those of control rats of the appropriate age were dominated in the MPN. The size of the nuclei in neurons was more than 50% smaller than

that of the control values. **Conclusions.** The results of the morphological study of the MPN in young rats prenatally exposed to low doses of DBP are consistent with previous data on hyperactive sexual behavior and increased plasma testosterone levels, indicating the involvement of MPN in SDB. Histological and karyometric characteristics of MPN of aging experimental animals indicate its accelerated age-related morphofunctional involution, which correlates with significantly weakened sexual behavior and decreased plasma testosterone levels.

Keywords: dibutyl phthalate; prenatal action, neuroendocrine system, hypothalamus; male rats.

Для цитування: Полякова ЛІ, Резніков О.Г. Гістологічні та кариометричні зміни медіально-преоптичного ядра гіпоталамуса самців щурів, експонованих до низьких доз дибутилфталату під час внутрішньоутробного розвитку. *Ендокринологія*. 2021;26(1):49-58. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-1.49.

Адреса для листування: Резніков Олександр Григорович, reznikov39@gmail.com, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Любов Іванівна Полякова, старш. наук. співроб. відділу ендокринології репродукції та адаптації, ORCID0000-0001-9957-7624; Олександр Григорович Резніков, д-р мед. наук, проф., чл.-кор. НАН України, акад. НАМН України, завідувач відділу ендокринології репродукції та адаптації, ORCID: 0000-0002-0018-399X.

Особистий внесок: Полякова Л.І. — проведення гістологічних і кариометричних досліджень, аналіз результатів, підготовка ілюстрацій; Резніков О.Г. — ідея і дизайн дослідження, аналіз результатів, написання і оформлення статті, підготовка до друку, переклад резюме.

Фінансування: дослідження проводилось в рамках бюджетного фінансування за планом науково-дослідних робіт ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», № державної реєстрації теми: 0117U000481.

Декларація з етики: автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Стаття: надійшла до редакції 04.03.2021 р.; перероблена 04.03.2021 р.; прийнята до друку 04.03.2021 р.; надрукована 30.03.2021 р.

Для цитирования: Полякова Л.И., Резников А.Г. Гистологические и кариометрические изменения медиально-преоптического ядра гипоталамуса самцов крыс, экспонированных к низким дозам дибутилфталата во время внутриутробного развития. *Эндокринология*. 2021;26(1):49-58. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-1.49.

Адрес для переписки: Резников Александр Григорьевич, reznikov39@gmail.com, ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», ул. Вышгородская, 69, Киев 04114, Украина.

Сведения об авторах: Любовь Ивановна Полякова — старший научный сотрудник отдела эндокринологии репродукции и адаптации, ORCID: 0000-0001-9957-7624; Александр Григорьевич Резников — д-р мед. наук, проф., чл.-корр. НАН Украины, акад. НАМН Украины, заведующий отделом эндокринологии репродукции и адаптации, ORCID: 0000-0002-0018-399X.

Личный вклад: Полякова Л.И. — проведение гистологических

Оригінальні дослідження

и кариометрических исследований, анализ результатов, подготовка иллюстраций; Резников А.Г. — идея и дизайн исследования, анализ результатов, написание и оформление статьи, подготовка к печати, перевод резюме.

Финансирование: исследование проводилось в рамках бюджетного финансирования по плану научно-исследовательских работ ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», № государственной регистрации темы: 0117U000481.

Декларация по этике: авторы задекларировали отсутствие конфликта интересов и финансовых обязательств.

Статья: поступила в редакцию 04.03.2021 г.; переработана 04.03.2021 г.; принята к печати 04.03.2021 г.; напечатана 30.03.2021 г.

For citation: Polyakova LI, Reznikov AG. Histological and karyometric changes of the medial-preoptic nucleus of the male rat hypothalamus exposed to low doses of dibutylphthalate during fetal development. *Endokrynologia*.2021.26(1):49-58. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-1.49.

Correspondence address: Reznikov Alexander Grigorievich, reznikov39@gmail.com, State Institution «VP Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Vyshgorodskaya str., 69, Kiev 04114, Ukraine.

Information about the authors: Lubov Ivanivna Polyakova — Senior Researcher of the Department of Endocrinology of Reproduction and Adaptation, ORCID:0000-0001-9957-7624; Alexander Grigorievich Reznikov — Dr. Sci. (Medicine), Prof., Cor. Member of the NAS of Ukraine, Acad. of the NAMS of Ukraine, Head of the Department of Endocrinology of Reproduction and Adaptation,; ORCID: 0000-0002-0018-399X.

Personal contribution: Polyakova L.I. — histological and karyometric researching, analysis of results, preparation of illustrations; Reznikov A.G. — research idea and design, analysis of results, writing and preparation the article for printing, translation of resume.

Funding: The study was carried out within the framework of budgetary funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine according to the plan of research work of the SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», State registration number of the study: 0117U000481.

Declaration of Ethics: The authors have declared no conflicts of interest or financial obligations.

Article: received 04 March 2021; revised 04 March 2021; accepted 04 March 2021; published 30 March 2021.

DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-1.59

Значення йоду для організму, найбільш вагомі його дослідження та перспективи запровадження йодної профілактики в Україні

М.Д. Тронько,
В.І. Кравченко

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

Резюме. В огляді знайшли відображення теоретичні передумови, що пояснюють значення йоду для рослинного і тваринного світу, його участі в синтезі тиреоїдних гормонів (ТГ) та через ці гормони — у метаболічних процесах в організмі, і внаслідок їх недостатності — у виникненні йододефіцитних захворювань (ЙДЗ). Крім участі цього мікроелементу в синтезі ТГ розглянута позатиреоїдна дія йоду. У низці публікацій показана антиоксидантна, антимікробна й антипухлинна дії йоду. Наведено дані про результати багаторічних масових епідеміологічних досліджень співробітників відділу епідеміології ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (далі — Інституту), спрямованих на вивчення йодного забезпечення населення України, і клінічних спостережень. Розглянуто найбільш важливі результати досліджень, отриманих під час виконань наукової тематики Інституту. Показано негативний вплив йодної недостатності на перебіг вагітності, стан вагітної та новонароджених. Наведено дані про порушення фізичного та інтелектуального розвитку дітей на тлі недостатнього йодного забезпечення. Значна кількість цих досліджень здійснена за підтримки Національної академії медичних наук України (НАМН України) та Міністерства охорони здоров'я України (МОЗ України), міжнародних організацій: Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), Дитячого фонду ООН (ЮНІСЕФ) в Україні, а також Центру діагностики та профілактики захворювань (США). Останній протягом майже 20 років здійснював контроль за якістю досліджень одного з найважливіших показників йодного статусу — йодурії в населення України. На прикладі інших країн зазначено необхідність та постійність безперервної профілактики ЙДЗ захворювань. Стаття підготовлена як науковий інформаційний матеріал для громадськості та влади України у зв'язку з необхідністю законодавчого розв'язання проблеми профілактики ЙДЗ в Україні.

Ключові слова: йод, йододефіцит, йододефіцитні захворювання, йодурія, фізичний та інтелектуальний розвиток, йодна профілактика.

Огляди

Еволюція участі йоду в регуляторних процесах живих організмів

Серед мікроелементів, необхідних для організму, йод посідає найважливіше місце. Цей мікроелемент є одним із найбільш багатих на електрони атомом серед тих, що знаходяться в навколишньому середовищі. Йод надходить у тканини організмів через йодні транспортери та є донатором електронів для пероксидазних ферментів, виконуючи антиоксидантну функцію в йодоконцентруючих клітинах, починаючи від морських водоростей до хребетних організмів. Як антиоксидант йод відіграє важливу роль у захисті поліненасичених ліпідів, мембран, білків та ДНК від окислення. Завдяки цьому йод є важливим у розвитку тканин, навіть в еволюції людського мозку [1].

Деякі автори вважають, що три мільярди років тому молекулярний йод та йодні сполуки відіграли важливу роль у фотосинтезі, утворенні кисню й диханні, а також як механізм для використання світла та зниження рівня шкідливих окисних форм кисню [2-4]. Саме з цим елементом, поряд із киснем, пов'язують виникнення життя на нашій планеті. Під час розвитку ранніх форм життя йод дуже легко реагував із водою і простими біологічними сполуками та завдяки його активним окисно-відновним якостям став важливим елементом передачі сигналів від клітини до клітини і критичним компонентом для формування багатоклітинних організмів.

Під час розвитку водоростей з'явився йодтирозин, який, як і йодид калію, мав визначальне значення для розвитку та життя одноклітинних та багатоклітинних організмів, включно зі стародавніми ціанобактеріями і водоростями, з якими безпосередньо пов'язане виникнення життя на нашій планеті.

У ході еволюції у хребетних виникли механізми для синтезу ТГ — тироксин і трийодтиронін. Йод надходить до організму з їжею і водою у вигляді органічних та неорганічних сполук. У шлунково-кишковому тракті відбувається дисоціація неорганічних сполук на іони й гідроліз органічних сполук, після чого йодиди всмоктуються в кров, надходять до печінки, а потім із центральним кровотоком досягають щитоподібної залози (ЩЗ). Йодиди шляхом активного транспорту через базальну клітинну мембрану проти електрохімічного

градієнта концентрації за допомогою натрій-йод симпортера потрапляють у фолікулярні клітини — тироцити, де беруть участь у синтезі ТГ [5, 6].

У процесі філогенезу сформувалися також дві системи регуляції утворення ТГ. У першій системі тиреоїд-релізинг-гормон гіпоталамусу активує синтез і секрецію тиреотропного гормону гіпофізу, який стимулює ріст, диференціацію та функціонування ЩЗ, друга безпосередньо на рівні ЩЗ.

Безпосередньо йодид бере участь у синтезі ТГ за допомогою негативного зв'язку зі ЩЗ, а ТГ перешкоджають секреції тиреоїд-релізинг-гормону та тиреотропного гормону на рівні гіпоталамуса і гіпофіза [7]. Вищий рівень йодиду дозволяє синтезувати більше ТГ, а це викликає інгібіцію секреції тиреотропного гормону — головного стимулювального фактора ЩЗ [8].

Ефекти ТГ здійснюються на рівні плазматичної мембрани, у цитоплазмі, мітохондріях на рівні трансдукції біологічних сигналів і активації каскаду цАМФ-залежної протеїнкінази. У зв'язку з універсальністю дії ТГ, недостатність їх основної складової частини — йоду — призводить до виникнення не тільки патології ЩЗ, а й до широкого спектра патологічних порушень, які отримали назву ЙДЗ [9-11].

Позатиреоїдна дія йоду

Крім участі йоду в синтезі ТГ, збереглася безпосередня дія йоду на тканинні процеси через його поглинання за допомогою натрій-йод симпортера та включенню у фармакологічні ефекти [12]. На сьогодні найбільш активно обговорюється участь йоду в окисно-відновних реакціях, процесах апоптозу, регуляції росту клітин тощо.

Існують дослідження, що свідчать про значну роль йоду в боротьбі з інфекційними хворобами — він допомагає мінімізувати інфекційні ураження кишково-шлункового тракту і очей. Показово, що для цього організм використовує також натрій-йод симпортер, який допомагає йодиду надійти до відповідних органів, включитися у відповідні реакції з його окисленням до молекулярної форми, що має протимікробну дію [13]. Окрім цього, за участю йоду та різних ферментів можуть утворюватися численні активні комплекси, які здатні знешкоджувати мікроорганізми. За наявності пероксиду,

зокрема лактопероксидазу та перекису водню, йодид може перетворитися на гіпйодну кислоту, яка має антимікробні властивості [14].

Відомо, що населення в Японії споживає в середньому 4,5 г водоростей на добу з середнім вмістом йоду 3,1 мг/г, тобто 13,9 мг йоду на добу. Разом із тим японські жінки мають найнижчий рівень захворюваності на рак молочної залози. Японські жінки, котрі емігрували з Японії, мали вищий рівень захворювання порівняно з попередніми. Рівень дитячої смертності в Японії найнижчий у світі (3,5 смерті на 1000 новонароджених), а тривалість життя в Японії — найвища (81,25 року) [15-17].

Як антиоксидант йод відіграє важливу роль у захисті організму від пухлинних захворювань. Епідеміологічні дослідження показують, що високе споживання йоду співпадає з низькою захворюваністю на рак молочної залози, а низьке споживання — з високою [18]. Здаються дуже цікавими дослідження дії йоду на мітохондріальному рівні пухлин та позапухлинної тканини молочної залози жінок: у мітохондріях пухлин йод викликає мітохондріально-опосередкований апоптоз, у мітохондріях контрольної позапухлинної тканини спостерігалася інгібіція апоптозу, тобто захисний ефект [19].

Інший механізм протипухлинної дії йоду полягає в індукції апоптозу в пухлинних клітинах, зокрема молочної залози. В умовах *in vitro* такий ефект встановлений для 12 ліній клітин раку різних органів, зокрема раку молочної залози, товстої кишки, підшлункової залози, карциноми легенів, меланоми, гліобластоми, нейробластоми (останні виявилися найбільш чутливими). Показано, що йод викликає апоптоз шляхом активації каспази 3, 6 і 8 [20].

Враховуючи існуючі дані, необхідно констатувати, що позатиреоїдна дія йоду заслуговує на подальше дослідження з метою використання наявних ефектів.

Дослідження йодного забезпечення населення України

Більшість харчових продуктів і питна вода містять недостатню кількість йоду, щоб задовольнити потребу організму в цьому мікроелементі. Добова харчова потреба в йоді для дітей до року становить 50 мкг, від 1 до 6 років — 90 мкг, 7-12 років — 120 мкг, підлітків і дорослих — 150 мкг, для вагітних

і матерів-годувальниць — 250 мкг. У значній частині країн світу населення не отримує з харчовими продуктами необхідної кількості йоду.

Недостатність надходження йоду в організм призводить до запуску ланцюга послідовних пристосувальних процесів, які спрямовані на підтримку нормального синтезу і секреції гормонів ЩЗ та супроводжуються розвитком комплексу патологічних реакцій, що визначені як ЙДЗ. Серед них, окрім зоба, гіпотиреоз, неплідність, викидні, мертворожденість, вроджені аномалії, підвищена перинатальна та дитяча смертність, кретинізм, затримка фізичного розвитку, порушення психічних функцій у дітей та дорослих, підвищена чутливість до радіоактивного опромінення. Але цим списком патологічні стани, в яких залучений йод, не обмежуються. Існують дані про участь йоду у виникненні патологій головного мозку, серцево-судинної, статевої та імунної системи, а також у процесах фізіологічної та репаративної регенерації тощо [21-22].

У 90-х роках минулого століття ВООЗ розроблено спеціальні адекватні критерії оцінки йодної забезпеченості населення, серед них: рівень йоду в сечі, частота випадків зоба, рівень тиреоглобуліну (Тг) в крові та рівень тиреотропного гормону в крові новонароджених. Ці критерії надають можливість більш точно ідентифікувати наявність йодної ендемії, оцінити ефективність профілактики ЙДЗ. Згідно з цими критеріями співробітниками Інституту виконана значна кількість досліджень, які визначили актуальність проблеми для всієї території України та поставили питання про необхідність запровадження заходів масової йодної профілактики.

Дослідження йодного статусу в Україні проводилося в кілька етапів. Багато досліджень було пов'язано з аварією на Чорнобильській атомній електростанції (ЧАЕС) в 1986 р. Відразу після аварії почалося обстеження дітей на предмет виявлення в них частоти випадків зоба. У 1987-1990 рр. обстежено понад 80 000 дітей у Київській, Житомирській, Чернігівській та Рівненській областях, а також у місті Києві, серед яких виявили значну поширеність частоти випадків зоба. У деяких районах вона сягала 30-40% обстежених, що спонукало нас до вивчення проблеми йодного забезпечення в північних областях України.

Огляди

Дослідження стану ЩЗ та йодного забезпечення дітей виконані в 1995-1999 рр. за підтримки ВООЗ у рамках спільної програми Українсько-Білорусько-Російського проекту: серед населення віком від 6 до 17 років 20 населених пунктів північної частини України виявили наявність дефіциту йоду (ДЙ) різного ступеня тяжкості [23]. Серед 10 682 обстежених дітей різного віку 14-20% осіб знаходилися в стані важкого ступеня тяжкості ДЙ (йодурія менше 20 мкг/л), 30-40% – середнього (йодурія 20-50 мкг/л), 25-35% – легкого (йодурія 50-100 мкг/л). І тільки 12-20% мали достатнє йодне забезпечення (йодурія більше 100 мкг/л) [24]. Наслідком недостатнього споживання йоду була висока частота випадків зоба в дітей, яка в деяких населених пунктах сягала майже 40%. Разом із тим зафіксована майже повна відсутність йодної профілактики серед населення. За результатами опитування, тільки 0,5-2,0% обстежених із різних населених пунктів споживали йодовані продукти або йодовану сіль.

У дослідженнях співробітників Інституту, проведених у 1997-2000 рр. у 50 населених пунктах усіх регіонів України, показано, що майже в третині з них надходження йоду в організм знаходилося в зоні гострого (<20 мкг/л) і середнього (20-50 мкг/л) йодного дефіциту. В інших населених пунктах цей показник відповідав слабкому ступеню дефіциту йоду. Звертала на себе увагу дуже низька частота нормальних значень йодурії (>100 мкг/л): в окремих населених пунктах кількість дітей із нормальним йодним забезпеченням була навіть менш як 10% [24, 25].

Обстеження ЩЗ дітей показало, що навіть за її огляду спостерігався видимий зоб, тобто зоб 2-го ступеня [25]. Під час пальпації та ультразвукового дослідження (УЗД) зоб виявляли у 12-30% обстежених школярів у містах та у 26-77% – у сільській місцевості. У результаті цих досліджень була створена карта йодного забезпечення населення України (рис.). Згідно з цими дослідженнями, у західних областях України зареєстрований ДЙ важкого ступеня, у більшості областей центральної частини України – ДЙ середнього та легкого ступеня, у східних та південних областях – ДЙ легкого ступеня; достатній рівень йодної забезпеченості виявлений лише в одному населеному пункті Херсонської області.



Рис. Йодна забезпеченість населення різних областей України (2003 р.)

Fig. Iodine supply of the population to different regions of Ukraine (2003)

Із урахуванням наявності ДЙ в Україні, керівництво Інституту подало відповідні доповідні записки до МОЗ України та Кабінету Міністрів України (КМ України) про необхідність запровадження масової йодної профілактики.

У результаті, у 2001 р. були видані постанови Головного санітарного лікаря України №№ 58 і 67 про «Запровадження першочергових заходів подолання йодної недостатності населення України», а 26 вересня 2002 р. була прийнята Постанова КМ України № 1418 «Про затвердження Державної програми профілактики йодної недостатності в населення на 2002-2005 роки».

Відповідно до цієї програми, у 2002-2003 рр. Інститутом разом із ДУ «Інститут медицини праці ім. Ю.І. Кундієва НАМН України» і Державною службою статистики України, за підтримки Центру діагностики та профілактики захворювань (США) і ЮНІСЕФ, проведено кластерне національне дослідження вживання харчових мікронутрієнтів жителями 30 населених пунктів (кластерів), рівномірно розподілених по всій території України. Була підтверджена наявність ДЙ різного ступеня в областях України, а за результатами досліджень був підготовлений звіт та переданий до КМ України [26].

Результати досліджень та Державна програма стали підставою для створення регіональних програм йодної профілактики в областях України і суттєвого поліпшення йодної забезпеченості населення. Розв'язання проблеми профілактики ДЙ у харчуванні повинно

грунтуватися на постійній основі. Завершення певних програм часто супроводжується зниженням уваги або повним призупиненням заходів, які планувалися при виконанні цих програм. На жаль, таку ж ситуацію ми спостерігали після виконання Державної програми йодної профілактики.

У 2005-2008 рр. для оцінки ефективності виконання Державної програми були обстежені мешканці північного (Київська, Житомирська, Чернігівська і Сумська області), центрального (Вінницька, Хмельницька, Полтавська і Кіровоградська області), західного (Львівська і Закарпатська області), східного (Дніпропетровська) і південного (АР Крим) регіонів. Рандомізованим методом було вибрано по чотири кластери (райони обстеження) в кожній області. У кожному кластері було відібрано по 60 школярів віком 6-12 років і – 30 жінок дітородного віку. За допомогою опитувальної карти визначали частоту вживання йодованої солі та йодовмісних продуктів харчування або препаратів. Стан ЩЗ і частоту випадків зоба визначали за допомогою пальпаторної діагностики і УЗД, результати порівнювали з віковими нормами, рекомендованими ВООЗ і прийнятими МОЗ України [27]. Ступінь ДЙ у кожному кластері визначали за екскрецією йоду з сечею.

Під час моніторингу йодної забезпеченості проведено дослідження в 5 158 жінок і дітей із різних регіонів України. Відбір пацієнтів та обстеження ЩЗ проводилися за активної участі обласних та районних ендокринологів, а результати досліджень та проби сечі передавалися в Інститут для подальшого аналізу.

На той час ситуація майже у всіх регіонах була типова. Так, м. Київ і Київська область посідають одне з перших місць серед регіонів України за розмірами території та щільністю населення, а також важливі в адміністративному значенні, бо можуть бути прикладом у розв'язанні проблем для інших регіонів України. Тому дослідження в цій частині країни мають важливе значення для характеристики ситуації та прийняття відповідних рішень.

У Печерському, Дніпровському, Оболонському та Подільському районах м. Києва, а також в Іванківському, Сквирському, Богуславському та Переяслав-Хмельницькому районах Київської області було сформовано

кластери та через обстеження репрезентативних груп було проведено моніторинг йодного статусу. При порівнянні даних пальпаторної діагностики та УЗД ЩЗ результати інтерпретували відповідно до світових рекомендацій [28].

Було встановлено, що в деяких кластерах у м. Києві медіана йодурії наближалася до 100 мкг/л [29]. Проте, у кожному з кластерів були особи з різним ступенем ДЙ: 4,2% обстежених жінок і дітей мали ДЙ важкого ступеня з критично низькими показниками йодурії, 9,2% обстежених – ДЙ середнього ступеня, а 22,2% обстежених – легкого ступеня. Загалом тільки в половини обстеженого населення (55%) зареєстровані достатні показники йодної насиченості організму з приблизно рівномірним розподілом проценту нормальних значень по кластерах. Найменша кількість осіб із достатніми цифрами йодурії виявлена серед жінок Дніпровського та дітей Подільського районів.

Загальна медіана екскреції йоду з сечею в регіоні становила 94,45 мкг/л, що свідчило про наявність легкого ДЙ [29]. Водночас медіана у всіх обстежених жінок становила 85,85 мкг/л, а в дітей – 96,78 мкг/л, що свідчило про недостатню забезпеченість мікроелементом в обох репрезентативних групах.

У 10-30% обстежених жінок м. Києва виявили значно збільшений об'єм ЩЗ, який свідчив про наявність у них зоба [29]. У Київській області зоб виявили від 13,3% обстежених жінок у Переяслав-Хмельницькому районі до 33,3% у Сквирському.

У результаті УЗД дитячого контингенту м. Києва і Київської області виявлено дифузне збільшення ЩЗ у великому проценті випадків [29]. Тільки у хлопчиків з Іванківського району дифузний зоб спостерігався в 16,7% осіб, у решті кластерів відсоток цієї патології був значно вищим і становив від 33,3% у хлопчиків із Богуславського району Київської області та Дніпровського району м. Києва до 40% у дітей Печерського району м. Києва. Частота випадків зоба серед дітей Оболонського району м. Києва сягала 36-40%, а середній об'єм ЩЗ ($8,4 \pm 0,86$ см) наближався до аналогічних показників у дорослих осіб. У цілому близько 30% обстежених по м. Києву і Київській області мали збільшену ЩЗ. Спостерігалася також

Огляди

чітка тенденція до переважання тиреоїдної патології серед дівчаток, що, можливо, знаходить своє пояснення в більш ранньому, порівняно з хлопчиками, початком пубертату.

Також йодна недостатність (за показниками екскреції йоду з сечею) була зафіксована на більшості територій України [25]. Так, легкий ДЙ було виявлено в населення Сумської (75,5 мкг/л), Хмельницької (69,3 мкг/л), Чернігівської (82,4 мкг/л), Житомирської (60,7 мкг/л), Полтавської (89,9 мкг/л), Вінницької (78,3 мкг/л) і Дніпропетровської (84,7 мкг/л) областей. Достатня йодна забезпеченість спостерігалася в жителів м. Львова (143,5 мкг/л), Закарпатської (158,9 мкг/л) і Кіровоградської (137,9 мкг/л) областей, АР Крим (454,6 мкг/л).

Попри певний суб'єктивізм даних, інформація про характер харчування населення та застосування ним профілактичних заходів показала позитивну динаміку. 22,8% мешканців м. Києва і 37,8% мешканців Київської області постійно споживали йодовану сіль, що в рази більше порівняно з 7,3% мешканців обох регіонів за даними національного дослідження 2002-2003 рр. [29].

Було показано негативні наслідки ДЙ для здоров'я різних верств населення, особливо для дітей та вагітних жінок, а також негативні економічні та соціальні наслідки для держави. Для цього були проведені розрахунки за допомогою комп'ютерної програми «ПРОФІЛІ», яка була розроблена в 1994 р. В. Bukhalter і J. Ross з Академії розвитку освіти США і яка дозволила провести розрахунки економічних втрат, економічного приросту та витрат за 10 років.

Проведене у 2006 р. дослідження містило аналіз двох типів інформації: з одного боку, були вираховані втрати валового внутрішнього продукту протягом 10 років, якщо не буде вжито заходів для ефективної профілактики ЙДЗ, а, з другого боку, була вирахована вартість впровадження універсального йодування солі і потенційний позитивний ефект від впровадження програми.

За даними Державної служби статистики України і розрахунків програми в Україні щорічно народжується 426 000 дітей, 8,054% з яких — від матерів із ДЙ. Отже, у країні щорічно народжується 34 275 дітей зі зниженим

інтелектом, а загальна втрата коефіцієнта інтелекту (IQ) становить 462 700 одиниць. Частка немовлят із кретинізмом, народжених від матерів, хворих на зоб, становить 0,034, частка немовлят із сильною та помірною розумовою відсталістю — 0,103 і 0,864 відповідно.

Проведений метааналіз показав, що в населення з ДЙ IQ знижується в середньому на 13,5%. Якщо припустити, що ця цифра є середньою для всієї популяції та дорівнює практично повному стандартному відхиленню в нормальному розподілі IQ, і застосувати ці показники тільки для дітей, народжених від матерів, хворих на зоб, то можна зробити висновок, що загальне зниження продуктивності покоління дітей у популяціях із ДЙ становить 5%.

Частка загального зниження продуктивності праці при наявності зоба становить 0,10295, а втрата продуктивності у фінансовому еквіваленті сягає 43 753 537 доларів США на рік. Інвестування в програму запобігання і/або ліквідації ДЙ дасть можливість повернути в бюджет країни до 80% коштів, потенційно втрачених через знижену продуктивність праці. Для України це становитиме $43,8 \times 0,8 = 35$ млн дол. США щорічно [30].

У зв'язку з цим, Інститутом неодноразово подавалися пропозиції до КМ України та Верховної Ради України щодо необхідності прийняття закону про запровадження масової йодної профілактики шляхом використання йодованої солі в харчуванні. Подібні законодавчі акти були прийняті майже у всіх країнах Європи та світу [31]. В Україні з різних причин вкрай необхідний для здоров'я населення закон досі не був прийнятий.

Проведення кореляційного аналізу між вмістом йоду в харчовій солі та йодною забезпеченістю мешканців України дозволило науково обґрунтувати оптимальний вміст йоду в ній від 15 до 30 ppm для йодної профілактики. Це запобігає ризику екстремальних значень йодурії в населення та цілком забезпечує потреби організму в йоді [32]. Для груп ризику визначено методи комплексної профілактики, поєднаної з іншими видами мікроелементозу.

Масштабне дослідження йодного статусу населення північного регіону України було виконано в усіх 22 районах Чернігівської області та м. Чернігові, де обстежили 667 дітей за показниками, рекомендованими ВООЗ

для визначення йодного забезпечення: медіана йодурії в дітей становила 80,08 мкг/л, а показник у хлопчиків (80,7 мкг/л) практично не відрізнявся від показника в дівчаток (79,95 мкг/л) [32].

Виявлена ситуація з недостатньою забезпеченістю дітей Чернігівської області йодом та поширеністю тиреоїдної патології вимагала проведення профілактичних заходів. Було зроблено висновок, що для розв'язання проблеми ДЙ в області необхідне прийняття органами місцевої влади регіональної цільової програми з профілактики ЙДЗ у населення Чернігівської області. Така програма була прийнята, а її виконання поліпшило стан йодного забезпечення населення області [33].

У 2009-2011 рр. співробітники Інституту виконали важливі дослідження в Закарпатській області [34]. Методом рівномірного розподілу було обрано чотири населені пункти: міста Іршава, Міжгір'я, Рахів та обласний центр Ужгород. У кожному кластері було обстежено по 30 дітей віком 6-12 років, загалом 120 дітей.

До вибраних кластерів увійшли діти з різних кліматогеографічних зон: низинної, передгірської та гірської. Відповідно до чинних закономірностей наявності йоду в навколишньому середовищі, залежно від положення місцевості над рівнем моря, можна було очікувати найкраще йодне забезпечення в низинній місцевості (у м. Ужгороді).

Однак найвищий показник медіани йодурії (78,3 мкг/л) свідчив про недостатнє йодне забезпечення дітей та відповідав слабкому ступеню ДЙ [34]. У передгірській місцевості (м. Іршава) медіана йодурії (69,5 мкг/л) була дещо нижчою ніж у м. Ужгороді, але для цієї невеликої вибірки, згідно з 25-м і 75-м перцентилем, ці відмінності не були вірогідними. Абсолютно певними були відмінності в йодному забезпеченні серед дітей гірської місцевості, порівняно з низинною, де у м. Міжгір'ї медіана йодурії свідчила про середній ступінь тяжкості йодного забезпечення (69,5 мкг/л), а у м. Рахові — навіть про гостру йодну недостатність (19,9 мкг/л).

Звертає на себе увагу, що в м. Міжгір'я майже четверть дітей мала гострий ДЙ, а в іншій гірській місцевості (м. Рахів) таких дітей було понад 50%. Дітей із достатньою йодною

забезпеченістю в гірській місцевості виявлено дуже мало — у м. Міжгір'я і м. Рахові — 3,3% і 6,6% відповідно [34]. Про наявність вираженого йододефіциту в населення (найбільш вираженого в мешканців гірських районах області) свідчили й результати вимірювання об'ємів ЩЗ.

На незадовільний стан йодної профілактики в області вказували результати опитування жінок про їхні знання щодо шкідливості ДЙ для організму. На гірській та передгірській території, де питання ДЙ стоїть дуже гостро, жінки зовсім не були обізнані з проблемою ДЙ. Конкретизація запитань щодо проблеми ДЙ дала ще більш невтішні результати. Це опитування показало, що жінки області практично нічого не знають про негативні наслідки ДЙ для власного здоров'я та здоров'я їхніх дітей.

Наслідком цієї ситуації було низьке періодичне споживання населенням йодованої солі: у м. Ужгороді це підтвердили 23% опитаних, а в передгірській та гірській місцевості — 13-16% [34]. Турбує також ставлення населення до проблеми: 10% опитаних ставилися негативно до того, щоб уся харчова сіль була йодована, а біля 20% — не визначилися з цього питання.

Стан йодної забезпеченості та тиреоїдної системи у вагітних в Україні

Вагітність є одним із факторів виникнення патології ЩЗ або погіршення перебігу наявного захворювання [35]. Вже в першому триместрі вагітності спостерігаються підвищені вимоги до ендокринних залоз, зокрема ЩЗ, які задовольняються лише за умов повноцінного функціонування органу.

Патологія ЩЗ, яка виникає внаслідок ДЙ у жінок дітородного віку, посилюється під час вагітності. У місцевостях, де геоендемія через недостатність йоду має тяжкий характер, дуже часто спостерігаються випадки безпліддя в молодих жінок. При обстеженні в них виявляється порушення функції ЩЗ — субклінічний або маніфестний гіпотиреоз у поєднанні з зобом чи без нього.

У разі медикаментозного лікування та насичення організму йодом вагітність можлива, хоча здебільшого перебіг її ускладнений. Невиношування вагітності — ще один прояв порушення репродуктивної системи жінки в регіоні з ДЙ. Визначені три основні фактори, які стимулюють функцію ЩЗ під час

Огляди

фізіологічної вагітності: збільшення рівня тироксинзв'язувального глобуліну, значне підвищення продукції хоріонічного гонадотропіну і порушення йодного метаболізму [36].

Актуальність вивчення цієї проблеми визначена наступними факторами: по-перше, під час вагітності відбуваються зміни функціонування ЩЗ внаслідок збільшених гормональних запитів та впливу гестаційного гормонотрофізму; по-друге, вагітність сама по собі є потужним фактором стимуляції ЩЗ, що, за певних умов, набуває патологічного сенсу; по-третє, для нормального розвитку плоду на всіх етапах ембріогенезу необхідний стабільний нормальний рівень ТГ.

Крім цього, слід зауважити, що принципи діагностики та лікування захворювань ЩЗ вагітної жінки суттєво відрізняються від стандартних лікувально-діагностичних підходів. Враховуючи те, що вплив тиреоїдної патології на репродуктивне здоров'я жінки набуває особливого значення, моніторинг йодної забезпеченості та ліквідація такого чинника, як ДЙ, сприятимуть значному покращенню репродуктивних та демографічних показників населення.

Обсяг споживання йодовмісних продуктів знаходить своє відображення у величині екскреції мікроелемента з сечею. Серед обстежених нами вагітних жінок 17,2% (16 осіб) мали рівень йоду в сечі <20 мкг/л, тобто перебували в стані важкого дефіциту йоду, ще 1,7% (23 особи) мали йодну недостатність помірного ступеня, а 20,4% (19 жінок) — легкого [35]. Загалом, 62,4% жінок наприкінці вагітності мали незадовільну забезпеченість організму йодом, перебували в стані ДЙ різного ступеня вираженості.

У 37,6% вагітних рівень екскреції йоду з сечею (ЕЙС) перевищував 100 мкг/л, що свідчило про нормальне споживання мікроелемента, але все ж таки недостатнього для забезпечення гестаційного метаболізму. Ці дані збігаються з інформацією щодо характеру харчування — 31,2% жінок поповнювали нестачу мікроелемента за допомогою йодованої солі, 48,4% — продуктів моря, і, таким чином, на їх підставі можна констатувати, що більш ніж половина жінок під час вагітності не вживали необхідної кількості йоду [35].

Ще один критерій, який показує наявність та ступінь тяжкості ДЙ, — це збільшення вмісту в сироватці крові Тг. Рівень сироваткового

Тг виступає чутливим індикатором надмірної стимуляції ЩЗ у відповідь на зменшену кількість йоду. При недостатньому надходженні мікроелемента, вміст Тг збільшується, починаючи вже з першого триместру, однак найбільшій концентрації він набуває наприкінці третього триместру, а напередодні пологів підвищений рівень Тг у крові мають більш ніж половина вагітних в ендемічних зонах.

У нашому дослідженні підвищення вмісту Тг у сироватці крові понад референтні значення (0-10 мкг/л) спостерігалось у 88,9% вагітних жінок: 7,78% (7 осіб) мали рівень Тг 10,0-19,9 мкг/л, що відповідає легкому ДЙ, 18,89% (17 осіб) — 20,0-39,9 мкг/л, тобто мали помірний ступінь ДЙ, і 62,2% (56 осіб) — >40 мкг/л, що свідчить про тяжку і тривалу нестачу мікроелемента [36, 37].

У групі контролю спостерігалась значно менша частота патологічних значень Тг: у 32,5% (26 осіб) було виявлено підвищення його рівня в діапазоні 10,0-19,9 мкг/л, у 22,5% (18 осіб) — 20,0-39,9 мкг/л і 3,75% (3 жінки) — >40 мкг/л [36, 37]. Загалом нормальний рівень Тг у сироватці крові виявлено в 41,25% жінок контрольної групи, порівняно з 11,1% вагітних жінок. Відомо, що збільшення концентрації Тг у вагітних жінок корелює з іншими показниками тиреоїдної стимуляції, такими, як об'єм ЩЗ та наявність гіпотироксинемії.

На тлі вагітності ДЙ виступає фактором стимуляції ЩЗ: середній об'єм залози у вагітних жінок становив $13,20 \pm 0,35$ см, тоді, як у невагітних він був $11,83 \pm 0,46$ см [37]. Така ж закономірність спостерігалась і при поглибленні ступеня ДЙ: середній об'єм залози пропорційно зростає при зниженні показника екскреції йоду з сечею (ЕЙС) та збільшенні вмісту Тг.

Цілком зрозумілим є народження великого числа немовлят із ДЙ та спричиненими ним порушеннями стану здоров'я. Дослідження ЕЙС у 230 новонароджених показало наявність у 106 осіб (46,1%) нижчих від норми значень, із них 10 осіб (4,3%) перебували у важкому ДЙ, 30 осіб (13,0%) — у стані ДЙ середнього ступеня та 66 осіб (28,7%) — у стані ДЙ легкого. Відсоток новонароджених із достатнім рівнем забезпеченості мікроелементом становив 54% (123 особи). За цих обставин, матері з ДЙ народили 22,2% немовлят із достатніми

показниками йодурії, а в жінок із ЕЙС — понад 100 мкг/л, таких дітей було 98% [35, 36].

Поширеність серед немовлят характерної для ДЙ патології була високою: загалом анемія діагностована в 6 дітей (2,6%), гіпербілірубінемія — у 15 дітей (6,5%), вроджені вади розвитку — у 4 дітей (1,7%), перинатальна патологія нервової системи — у 73 дітей (31,7%), асфіксія — у 27 дітей (11,7%), недостатність маси і затримка розвитку різного ступеня — у 70 дітей (30,4%) [36].

Таким чином, можна констатувати, що вагітність поглиблює тяжкість ДЙ, на тлі якого виникає зоб, а профілактичні заходи для таких жінок є обов'язковими навіть у зоні легкої природної ендемії.

Аналіз 167 історій породіль та їхніх немовлят Львівської області показав, що третина жінок не проходила огляд ендокринолога під час вагітності, а вживання ними йодовмісних препаратів мало спорадичний характер [37]. Хронічний ДЙ і відсутність планомірної системи його профілактики негативно відбивалися на здоров'ї майбутньої матері й дитини.

Так, у Яворівському районі Львівської області патологія серед породіль зареєстрована в 42,3%, причому в 14,1% жінок була наявна анемія, у 8,5% жінок — дифузний зоб 1-2-го ступеня, у 7,5% жінок — пієлонефрит, у 5,6% жінок — пізній гестоз, у 5,6% жінок — раннє відходження вод під час пологів [37]. Патологія немовлят становила 32,4%, майже 10,0% дітей мали внутрішньоутробне гіпоксичне ураження центральної нервової системи, 8,5% дітей — надмірну вагу при народженні, 2,8% дітей — геморагічний синдром, 2,8% дітей — загрозу внутрішньоутробного інфікування і 1,4% дітей — затримку внутрішньоутробного розвитку.

У Дрогобицькому районі Львівської області частота ускладнень перебігу вагітності спостерігалась у 65,4% жінок: від анемії страждали 19,2% жінок, кольпиту — 26,9%, пієлонефриту — 15,4% [37]. Водночас 61,5% немовлят мали ускладнення під час пологів та в ранньому постнатальному періоді: 15,4% потерпали від кефалогематоми, 11,5% — від внутрішньоутробного гіпоксичного ураження центральної нервової системи, 11,5% — від токсичної еритеми і 3,8% — від затримки внутрішньоутробного розвитку.

У 33,4% новонароджених Сокальського району Львівської області мала місце патологія: 20,8% немовлят перенесли внутрішньоутробне гіпоксичне ураження центральної нервової системи, у 11,5% була токсична еритема. Аналіз історій 167 пологів і новонароджених виявив значний рівень ускладнень серед породіль (42,3-65,4%) і немовлят (33,4-61,5%) із різною йодною недостатністю, що може бути результатом поглиблення ДЙ під час вагітності і, як наслідок, приводити до репродуктивних і неонатальних розладів [37].

Такі ж негативні результати недостатньої йодної профілактики у вагітних зафіксовані в Дніпропетровській області: серед обстежених 137 вагітних жінок на різних термінах вагітності 81,2% мали незадовільне забезпечення організму йодом (медіана йодурії — 77,5 мкг/л) [38]. Це підтверджує концепцію посилення ДЙ із настанням вагітності в умовах відсутності профілактичних заходів.

Зі збільшенням терміну гестації показник медіани ЕЙС не змінився ($p=0,65$) та відповідав помірному йодному дефіциту: 68,9 мкг/л у 1-му, 82 мкг/л — у 2-му і 77,5 мкг/л — у 3-му триместрі [38]. Загалом серед обстежених рівень ЕЙС <20 мкг/л мали 13,8% осіб, 20-49 мкг/л — 21% осіб, 50-99 мкг/л — 29,7% осіб, 100-149 мкг/л — 16,7% осіб; оптимальний рівень йодурії спостерігався у 18,8% осіб.

Згідно сучасних рекомендацій оптимальна потреба вагітної в йоді становить 250 мкг на добу, а мінімально припустиме надходження — 150 мкг [39]. Обстеження 199 вагітних жінок м. Києва віком 18-42 роки першого, другого і третього триместрів вагітності шляхом визначення ЕЙС, УЗД ЩЗ і опитування стосовно йодної профілактики показали, що лише 27,7% результатів йодурії в групі вагітних, які використовували йодовмісні препарати, та 20,4% у групі вагітних, що не вживали такі препарати, знаходилися в межах 150-249 мкг/л [40]. Менше третини обстежених вагітних мали достатнє йодне забезпечення. Близький процент даних із достатньою йодурією в обох групах вказував на неефективність застосованої йодпрофілактики. На нашу думку, про це ж свідчили дані УЗД ЩЗ: частота зоба у вагітних із профілактикою та без неї становила 33,3%, а у 9,4% жінок поряд із дифузним зобом спостерігались випадки вузлового зоба.

Огляди

Опитування жінок показало, що вагітні використовували для профілактики ускладнень вагітності загалом 17 різних засобів, серед них йодовмісні препарати, вітамінно-мінеральні комплекси, що містять йод, вітамінно-мінеральні комплекси, що не містять йод. У цілому, тільки 24% жінок приймали препарати, які дійсно містять йод.

Отже, у наших дослідженнях показана недостатність споживання йоду вагітними в Україні та необхідність групової йодної профілактики. Крім того, для адекватного йодного забезпечення під час вагітності необхідне проведення моніторингу надходження йоду в організм, забезпечення кращого інформування вагітних про шкоду ДЙ для них та дитини.

Вплив йододефіциту на фізичний та інтелектуальний розвиток дітей

Одним із наслідків ДЙ є порушення та затримка фізичного росту та інтелектуального розвитку дітей. Ми провели дослідження гармонійності фізичного розвитку (ГФР) в дітей із різним відсотком збільшення тиреоїдного об'єму за даними УЗД ЩЗ. Загалом було обстежено 838 школярів Львівської області, збільшення ЩЗ різного ступеня виявлено в 342 дітей (40,8% від усіх обстежених). Для аналізу гармонійності фізичного розвитку дітей із зобом розподілили на групи за відсотком збільшення ЩЗ: першу групу складала діти зі збільшенням ЩЗ до 50%, другу групу – понад 50%. Дітей із тиреоїдним об'ємом понад 100% було досить мало (4,1%), тому ми не виділяли їх в окрему групу [41].

Було встановлено, що збільшення об'єму ЩЗ більше, ніж на 50% від норми, супроводжується збільшенням кількості дітей із крайніми формами різко дисгармонійного розвитку: кількість дітей із надлишком ваги досягала 11,4%, із дефіцитом ваги – 10,1%, що вірогідно відрізнялося від кількості таких дітей зі збільшенням тиреоїдного об'єму до 50%. Причому, кількість дітей із різко дисгармонійним розвитком у першій групі майже на 6% перевищувала таких у другій. Отже, чим більший відсоток збільшення ЩЗ в обстежених, тим більший ризик дисгармонійного фізичного розвитку в цих дітей [41].

Таким чином, гармонійність фізичного розвитку є важливим інтегральним проявом адекватності росту і розвитку дитини в умовах

навколишнього середовища, яке постійно змінюється. Згідно з отриманими даними, кількість львівських школярів із легким і середнім ступенем ДЙ менше, ніж дітей із ГФР такими показниками в новояворівській школі, майже на 15,2% і 5,0% відповідно. Отже, оптимальне йодне забезпечення мали 42,0% львівських школярів, що майже вдвічі перевищувало кількість дітей із нормальним йодним забезпеченням у м. Новояворівськ (24,1%) [41].

В умовах вираженої йодної недостатності гальмування росту дітей проявлялися ще більш сильно. У цьому відношенні показовими є дослідження на Закарпатті, де спостерігався ДЙ легкого (низинний район), середнього (передгірський район) і важкого (гірський район) ступенів [42].

Оцінка за допомогою логістичної регресії антропометричних показників сформованої нами рівномірної вибірки дітей у низинній (м. Ужгород), передгірській (м. Іршава) і гірській (м. Рахів і м. Міжгір'я) місцевості з 30 дітей віком 6-12 років показав високу вірогідність моделі для оцінки відмінностей зросту дітей у різних місцевостях ($p < 0,014$) [42]. Ризик відмінності зросту в дітей м. Іршави щодо дітей м. Ужгорода становив 41,3% ($p = 0,040$), а ризик зниження росту для гірської місцевості (м. Рахів) відносно низинної (м. Ужгород) був ще вищим (69,5%, $p < 0,05$).

Під час дослідження іншого антропометричного показника (маси тіла) модель виявилася високо вірогідною ($p = 0,002$) тільки для дітей м. Ужгорода та м. Рахова, а ризик зниження маси тіла становив 77,6% ($p = 0,007$) [42]. Ці дані вказували на більш вірогідні зміни в зрості та масі тіла при більш вираженому ступені ДЙ. Проведені розрахунки відносних ризиків показали гальмування росту дітей у передгірській та гірській місцевостях із середнім та важким ДЙ. Порівняння антропометричних показників дітей із відповідними стандартами, затвердженими МОЗ України, показало, що відхилення в рості на 2 сигми та більше в м. Міжгір'ї та м. Рахові (обидва населених пункти в гірській місцевості) було 20,0% і 6,7% відповідно. Серед обстежених дітей м. Ужгорода і м. Іршави таких випадків не спостерігали.

Розрахунок шансів випадків показав, що шанс зниження зросту дітей у гірській

місцевості був у 4,5 рази вищим, ніж у місцевості зі слабким ДЙ. Разом із тим спостерігалось зниження шансів збільшеного росту дітей у гірській місцевості проти місцевості зі слабким ДЙ [43].

Найбільш суттєвою негативною дією ДЙ є гальмування розвитку головного мозку. Вивчення здатності до навчання, як засобу психічного розвитку дитини, не перестає бути актуальною темою протягом півсторіччя. Вона торкається лікарів, педагогів, психологів і науковців, оскільки є частиною фундаментальної проблеми — ролі психофізіологічних детермінант і соціокультурних факторів у психічному онтогенезі. Фізіологічним забезпеченням розвитку виступає генетично детерміноване визрівання мозкового субстрату, яке проявляється мієлінізацією нервових волокон, що прогресує, синаптогенезом та утворенням нових нейрональних зв'язків. Під час вагітності ці процеси безпосередньо контролюються материнським тиреоїдним статусом на основі адекватного споживання йоду.

Дослідження рівня інтелекту в 90 дітей віком 3-7 років м. Києва, де спостерігався слабкий ДЙ, показало, що в 31,1% дітей молодшого віку з медіаною ДЙ 71,58 мкг/л рівень розумового розвитку оцінений як різко недостатній для їхнього віку; серед них 6,7% не виконали завдання навіть першого рівня складності. Разом із тим, у 21,1% дітей рівень інтелекту визначено як дуже високий: сума отриманих балів за відповіді тестів перевищувала допустимі, а медіана йодурії становила 157,25 мкг/л [36].

Аналіз результатів дослідження рівня інтелекту дітей у Закарпатській області показав, що середній рівень невербального інтелекту як по області, так і по окремих населених пунктах, невисокий і був на рівні <79 умовних одиниць (у.о.) IQ [43].

На території зі слабким ДЙ (низинна місцевість, м. Ужгород) медіана йодурії становила 78,3 мкг/л, а середній рівень інтелекту дітей — $73,76 \pm 2,46$ у.о. IQ [43]. Майже такий самий рівень інтелекту виявлено в дітей передгірської місцевості (м. Іршава), де медіана йодурії сягала 69,5 мкг/л.

У гірській місцевості при середньому ступені тяжкості ДЙ (м. Міжгір'я) медіана йодурії становила 39,5 мкг/л, а середній показник рівня інтелекту дітей був суттєво нижчим

($66,7 \pm 2,48$ у.о. IQ), ніж на низинній та передгірській територіях ($p < 0,05$). При розподілі результатів дослідження IQ за рівнями розвитку інтелекту також спостерігалась суттєва відмінність між цими показниками в населених пунктах гірської, передгірської та низинної місцевості: майже 90% дітей із гірської місцевості (93,3% із м. Міжгір'я та 86,7% із м. Рахова) мали рівень інтелекту <75 у.о. IQ, що суттєво нижче ($p < 0,05$), ніж у низинній та передгірській місцевостях [43].

Якщо зіставити дані інтелектуального розвитку дітей із рівнем ЕЙС, як основного критерію йодного забезпечення, можна зробити висновок про роль йодного надходження в організм на розумовий розвиток дітей. Аналіз даних показав, що суттєве зниження рівня ЕЙС (фактично йодного забезпечення) збігалось зі зниженням фізичного та інтелектуального розвитку школярів [43].

Таким чином, ДЙ серед населення України зберігається протягом багатьох років, справляє негативну дію на здоров'я всього населення (особливо вагітних жінок) і є реальною загрозою психосоматичному розвитку дитини, а в глобальному аспекті — інтелектуальному, освітньому та професійному потенціалу населення регіонів із недостатнім споживанням йоду.

Безперервність програм профілактики йодного дефіциту у світі та її вирішення в Україні

Низький вміст йоду в харчових продуктах і воді, необхідність його для синтезу ТГ та універсальність його дії обумовлюють широкий спектр ЙДЗ, що охоплює всі вікові групи населення, починаючи від внутрішньоутробного періоду розвитку до дорослого стану та похилого віку [11].

Проведені за останні три десятиліття дослідження показали негативну дію ДЙ на мозок дитини й навіть легкий дефіцит цього елемента під час вагітності незворотно порушує розвиток нервової системи плода і надалі — здатність до пізнання та навчання дитини раннього віку [44, 45].

Діти, народжені в регіонах із ДЙ, у середньому мають коефіцієнт інтелекту на 13,5 у.о. IQ менше, ніж у дітей із нормальним йодним забезпеченням [46, 47]. Надалі, зниження інтелекту погіршує здатність до навчання та, у цілому, знижує середній IQ країни.

Огляди

Універсальне йодування всієї харчової солі є рекомендованим заходом йодної профілактики. Цей підхід був використаний більшістю країн світу. Якщо в 1993 р. кількість країн із ДІЙ становила 110, то у 2016 р. їх кількість скоротилася до 15 [45]. На жаль, серед них залишається і Україна.

Програму йодування солі здійснюють понад 140 країн [47]. Ці програми знаходяться під постійним контролем органів охорони здоров'я відповідних країн і, в разі необхідності, піддаються корекції. Прикладом удосконалення є відповідні програми в США, Індії, Китаї, Ірані, Данії та багатьох інших країнах світу [48-51].

В Україні за ініціативи Інституту 26 вересня 2002 р. була прийнята Постанова КМ України № 1418 «Про затвердження Державної програми профілактики йодної недостатності в населення на 2002-2005 роки». Однак через відсутність відповідного закону дія програми була обмежена в часі.

Необхідно чітко усвідомлювати, що профілактика і лікування ЙДЗ повинні проводитися постійно й безперервно під наглядом наукових і медичних працівників у системі постійного біологічного моніторингу, оскільки дефіцит йоду є стабільним природним феноменом і не може бути ліквідований «випадками терапевтичної активності». Безперервна йодна профілактика зі систематичним моніторингом йодної забезпеченості вірогідно знижує ризик формування ЙДЗ у дітей та дорослих та перешкоджає виникненню ускладнень йодної профілактики, особливо при обтяженій спадковості щодо тиреоїдної патології.

Останнім часом знову з'явилася надія розв'язання проблеми ЙДЗ в Україні в законодавчому плані. 17 вересня 2019 р. з ініціативи Глобального йодного центру та ЮНІСЕФ відбувся круглий стіл «Законодавчі зміни в Україні щодо йодування харчової солі, обґрунтування, світовий досвід, лобіювання, адвокація». У засіданні взяли участь представники МОЗ України, Міністерства аграрної політики України, наукової спільноти, асоціації дієтологів України, виробників йодованої солі, ВООЗ. ЮНІСЕФ та інші зацікавлені особи.

Рішення учасників круглого столу було одностайним: докласти максимум зусиль до законодавчого розв'язання проблеми профілактики

ЙДЗ, прийняття рішення щодо універсального йодування солі та лобіювати це питання перед вищим керівництвом України (Верховною радою України, Адміністрацією Президента України, КМ України). Було прийнято рішення у 2020 р. провести Національне дослідження йодного забезпечення України. Однак, внаслідок ситуації з COVID-19 цей захід перенесено на 2021 р.

Список використаної літератури

1. Venturi S, Begin ME. Thyroid Hormone, Iodine and Human Brain Evolution. In: Cunnane SC, Stewart KM, editors. Human Brain Evolution: The Influence of Freshwater and Marine Food Resources. New York: Wiley-Blackwell; 2010. p. 105-24.
2. Obinger C, Regelsberger C, Strasser C. Purification and characterization of a homodimeric catalase-peroxidase from the cyanobacterium *Anacystis nidulans*. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997 Jun 27; 235(3):545-52.
3. Bernroither M, Zamocky M, Furtmuller PG, Peschek GA, Obinger C. Occurrence, phylogeny, structure, and function of catalases and peroxidases in cyanobacteria. *J Exp Bot*. 2009;60 (2):423-40.
4. Küpper FC, Carpenter LJ, McFiggans GB, Palmer CJ, Waite TJ, Boneberg EM, et al. Iodide accumulation provides kelp with an inorganic antioxidant impacting atmospheric chemistry. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008 May 13;105(19):6954-8.
5. De La Vieja A, Dohan O, Levy O, Carrasco N. Molecular analysis of the sodium/iodide symporter: impact on thyroid and extrathyroid pathophysiology. *Physiol Rev*. 2000 Jul;80(3):1083-105.
6. Filetti S, Bidart JM, Arturi F, Caillou B, Russo D, Schlumberger M. Sodium/iodide symporter: a key transport system in thyroid cancer cell metabolism. *Eur J Endocrinol*. 1999 Nov;141(5):443-57.
7. Yen PM. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol Rev*. 2001 Jul;81(3):1097-142.
8. Panneels V, Juvenal G, Boeynaems JM, Dumont JE, Van Sande J. Iodine effects on the thyroid: Biochemical, physiological, pharmacological and clinical effects of iodine in the thyroid. In: Preedy V, Burrow G, Watson R, editors. Comprehensive handbook of iodine: Nutritional, Endocrine and Pathological aspects. Oxford: Academic Press; 2009. p. 303-14.
9. Grimaldi A, Buisine N, Miller T, Shi YB, Sachs LM. Mechanisms of thyroid hormone receptor action during development: lessons from amphibian studies. *Biochim Biophys Acta*. 2013 Jul;1830(7):3882-92.
10. Delange F. Iodine deficiency in Europe and its consequences: an update. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002 Aug;29 Suppl 2: S404-16.
11. Hetzel BS, Pandav CS., editors S.O.S. for a billion. The conquest of iodine deficiency disorders. Delhi: Oxford University Press. 1996. 285 p.
12. Dohán O, De la Vieja A, Paroder V, Riedel C, Artani M, Reed M, et al. The sodium/iodide Symporter (NIS): characterization, regulation, and medical significance. *Endocr Rev*. 2003 Feb;24(1):48-77.
13. Murata A, Suenaga H, Hideshima S, Tanaka Y, Kato F. Hydroxyl radical as the reactive species in the inactivation of phages by ascorbic acid. *Agric Biol Chem*. 1986;50(6):1481-7.
14. Fite A, Dykhuizen R, Litterick A, Golden M, Leifert C. Effects of ascorbic acid, glutathione, thiocyanate, and iodide on antimicrobial activity of acidified nitrite. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004 Feb;48(2):655-8.
15. Miller DW, Jr. Extrathyroidal benefits of iodine. *J Am Phys Surg*. 2006;11(4):106-10.
16. Zava TT, Zava DT. Assessment of Japanese iodine intake based on seaweed consumption in Japan: A literature-based analysis. *Thyroid Res*. 2011 Oct 5;4:14.
17. Anguiano B, Aceves C. Iodine in mammary and prostate pathologies. *Curr Chem Biol*. 2011;5:177-82.
18. Aceves C, García-Solís P, Arroyo-Helguera O, Vega-Riveroll L, Delgado G, Anguiano B. Antineoplastic effect of iodine in

- mammary cancer: participation of 6-iodolactone (6-IL) and peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR). *Mol Cancer*. 2009 Jun 6;8:33.
19. Upadhyay G, Singh R., Sharma R, Balapure AK, Godbole MM. Differential action of iodine on mitochondria from human tumoral- and extra-tumoral tissue in inducing the release of apoptogenic proteins. *Mitochondrion*. 2002;2(3):199-210.
 20. Sekiya M, Funahashi H, Tsukamura K, Imai T, Hayakawa A, Kiuchi T, Nakao A. Intracellular signaling in the induction of apoptosis in a human breast cancer cell line by water extract of Mekabu. *Int J Clin Oncol*. 2005 Apr;10(2):122-6.
 21. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. Effects of thyroid hormone on cardiac function: the relative importance of heart rate, loading conditions, and myocardial contractility in the regulation of cardiac performance in human hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Mar;87(3):968-74.
 22. Zoeller RT, Rovet J. Timing of thyroid hormone action in the developing brain: clinical observations and experimental findings. *J Neuroendocrinol*. 2004 Oct;16(10):809-18.
 23. Стожаров АН, Аринчин АН, Петренко СВ. Организация эпидемиологических исследований (протокол совместного международного исследования). Аналитико-информационный бюллетень. 1997;2:36-44. (Stozharov AN, Arinchin AN, Petrenko SV. Organization of epidemiological research (protocol of a joint international study). Analytical and information bulletin. 1997;2:36-44. Russian).
 24. Кравченко ВІ. Чорнобильська аварія та йодна недостатність як фактори ризику тиреоїдної патології у населення постраждалих регіонів України. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2016;(2):13-20. (Kravchenko VI. Chornobyl accident and iodine deficiency as risk factors of thyroid pathology in population of the affected regions of Ukraine. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2016;(2):13-20. Ukrainian).
 25. Кравченко ВІ, Матасар ІТ, Тронько МД, Гайдаєв ЮО, Калетник ГМ, Водоп'янов ВМ. Наукове обґрунтування масової профілактики йодозалежних захворювань шляхом оптимізації вмісту йоду в харчовому раціоні. Монографія. Київ: Видавництво «Аграрна освіта»; 2011. 268 с. (Kravchenko VI, Matasar IT, Tronko MD, Gaidayev YuO, Kaletnik GM, Vodopyanov VM. Scientific substantiation of mass prevention of iodine-dependent diseases by optimization of iodine content in a food ration. *Monograph*. Kyiv: Publishing House «Agrarian Education»; 2011. 268 p. Ukrainian).
 26. Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України, Інститут медицини праці АМН України, Дитячий фонд ООН; Кравченко ВІ, Каракашян АН, Луб'янова ІП, Калачова ІВ. Звіт про національне дослідження живлення населенням харчових мікроелементів. Київ: Прем'єр Медіа; 2004. 70 с. (VP Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the Academy of Medical Sciences of Ukraine, Institute of Occupational Medicine of the Academy of Medical Sciences of Ukraine, UN Children's Fund; Kravchenko VI, Karakashyan AN, Lubyanova IP, Kalachova IV. Report on the national study of population micronutrient consumption. Kyiv: Premier Media; 2004. 70 p. Ukrainian).
 27. Міністерство охорони здоров'я України [Internet]. Наказ № 254 від 27.04.2006 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія». [цитовано 2021 Січ 30] Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0254282-06#Text>. (Ministry of Health of Ukraine [Internet]. Order N254 of 27.04.2006 «On approval of protocols for providing medical care to children in the specialty «Pediatric Endocrinology». [cited 2021 Jan 30]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0254282-06#Text>. Ukrainian).
 28. World Health Organization. Indicators for assessing iodine deficiency disorders and their control programmes. Report of a Joint WHO/UNICEF/ICCIDD consultation, 1992 Nov 3-5, Geneva, Switzerland. WHO: NUT; 1993. 33 p.
 29. Кравченко ВІ, Ткачук ЛА, Лузанчук ІА, Турчин ВІ, Бондар ОК. Моніторинг стану йодної забезпеченості населення Києва та Київської області. Лікарська справа. 2007;(3):19-23 (Kravchenko VI, Tkachuk LA, Luzanchuk IA, Turchyn VI, Bondar OK. Monitoring the state of iodine supply of the population of Kyiv and Kyiv region. *Likarska sprava*. 2007;(3):19-23. Ukrainian).
 30. Матасар ІТ, Калетник ГМ, Кравченко ВІ, Луценко ОГ. Соціальні, медичні та економічні аспекти ліквідації дефіциту йоду в продуктах харчування для населення. Монографія. Київ: Видавництво «Аграрна освіта»; 2011. 166 с. (Matasar IT, Kaletnik GM, Kravchenko VI, Lutsenko OG. Social, medical and economic aspects of elimination of iodine deficiency in food of the population. *Monograph*. Kyiv: Publishing House «Agrarian Education»; 2011. 166 p. Ukrainian).
 31. Pearce EN, Andersson M, Zimmermann MB. Global iodine nutrition: Where do we stand in 2013? *Thyroid*. 2013 May;23(5):523-8.
 32. Осадців ОІ, Кравченко ВІ. Кластерне дослідження дефіциту йоду та ефективності масової йодної профілактики в Чернігівській області. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2011;3(36):51-6. (Osadtsiv OI, Kravchenko VI. Cluster study of iodine deficiency and efficiency of mass iodine prophylaxis in Chernigiv region. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*. 2011;3(36):51-6. Ukrainian).
 33. Осадців ОІ. Роль біологічно-активних елементів у виникненні патології щитоподібної залози у дітей в умовах слабого йодного дефіциту в Чернігівській області: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Київ, 2013. 20 с. (Osadtsiv OI, The role of biologically active elements in the occurrence of thyroid pathology in children in the conditions of weak iodine deficiency in the Chernihiv region: author's ref. dis. ... cand. med. science. Kyiv, 2013. 20 p. Ukrainian).
 34. Пирогова ВГ. Йододефіцит серед населення різних клімато-географічних зон Закарпатської області: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Київ, 2012. 23 с. (Pirogova VG. Iodine deficiency among the population of different climatic and geographical zones of the Transcarpathian region: author's ref. dis. ... cand. med. science. Kyiv, 2012. 23 p. Ukrainian).
 35. Кравченко ВІ, Медведєв БК. Біологічна роль йоду та йодна недостатність як патогенетичний фактор виникнення тиреоїдної патології у вагітних та її профілактика. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2018;14(2):111-8. (Kravchenko, BK Medvedev. Biological role of iodine and iodine deficiency as a pathogenetic factor in the occurrence of thyroid pathology in pregnant women and its prevention. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2018;14(2):111-8. Ukrainian).
 36. Ткачук ЛА. Йододефіцитні порушення у жінок та дітей в регіоні природної легкої ендемії: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Київ, 2006. 24 с. (Tkachuk LA. Iodine deficiency disorders in women and children in the region of natural mild endemic: author's ref. dis. ... cand. med. science. Kyiv, 2006. 24 p. Ukrainian).
 37. Миронюк НІ. Проблема йодного дефіциту у населення Західного регіону України: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Київ, 2008. 23 с. (Myronyuk NO. The problem of iodine deficiency in the population of the Western region of Ukraine: author's ref. dis. ... cand. med. science. Kyiv, 2008. 23 p).
 38. Тананакіна НВ, Кравченко ВІ, Белкіна ОВ, Маландій ЄВ. Йодна профілактика та рівень інформованості вагітних жінок південно-східного регіону України щодо попередження йодозалежних захворювань. Перинатологія та педіатрія. 2009;(3):39-43. (Tananakina NV, Kravchenko VI, Belkina OV, Malandii YeV. Iodine prophylaxis and the level of awareness of pregnant women in the South-Eastern region of Ukraine on the prevention of iodine-dependent diseases. *Perinatology and pediatrics*. 2009;(3):39-44. Ukrainian).
 39. World Health Organization, UNICEF, ICCIDD. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: A guide for programme managers. 3rd ed. Geneva: WHO Press; 2007. 98 p.
 40. Лузанчук ІА, Кравченко ВІ, Медведєв БК, Постол СВ. Йодне забезпечення та стан йодної профілактики серед вагітних. Ендокринологія. 2016;21(1):38-44 (Luzanchuk IA, Kravchenko VI, Medvedev BK, Postol SV. Iodine status and state of iodine prophylaxis among pregnant women. *Endokrynologia*. 2016;21(1):38-44. Ukrainian).
 41. Миронюк НІ, Мацюра НО. Оцінка фізичного розвитку та його гармонійності у школярів Львівської області, які знаходяться в умовах різного йодного забезпечення. Львівський медичний часопис. 2006;12(3-4):93-7. (Myronyuk NI, Matsyura NO. Assessment of physical development and its harmony in schoolchildren of Lviv region who are in conditions of different iodine supply. *Lviv Medical Journal*. 2006;12(3-4):93-7. Ukrainian).

Огляди

42. Пирогова ВГ, Крафчик ОМ, Труш ОА, Кравченко ВІ. Вивчення йодного забезпечення дитячого і жіночого населення Закарпатської області. *Ендокринологія*. 2010;15(1):52-61. (Pirogova VG, Krachik OM, Trush OA, Kravchenko VI. Study of iodine supply for children and women in the Transcarpathian region. *Endokrynologia*. 2010;15(1):52-61 (Ukrainian).
43. Пирогова ВГ, Кравченко ВІ. Вплив йодної недостатності на фізичний та інтелектуальний розвиток дітей Закарпатської області. *Ендокринологія*; 2011;16(2):128-39 (Pirogova VG, Kravchenko VI. The influence of iodine deficiency on the physical and intellectual development of children in the Transcarpathian region. *Endokrynologia*. 2011;16(2):128-39. Ukrainian).
44. Hynes KL, Otahal P, Hay I, Burgess JR. Mild iodine deficiency during pregnancy is associated with reduced educational outcomes in the offspring: 9-year follow-up of the gestational iodine cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 May;98(5):1954-62.
45. Bath SC, Steer CD, Golding J, Emmett P, Rayman MP. Effect of inadequate iodine status in UK pregnant women on cognitive outcomes in their children: results from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Lancet*. 2013 Jul 27;382(9889):331-7.
46. Garrett GS, Spohrer R, Keefe M. [Internet]. Fortifying our Future: A Snapshot Report on Food Fortification. The Global Alliance for Improved Nutrition. 2015 Sep. [cited 2021 Feb 07]. Available from: <https://www.gainhealth.org/sites/default/files/publications/documents/fortifying-our-future-food-fortification-snapshot-2015.pdf>.
47. Gizak M. [Internet]. Global Scorecard 2016: moving toward optimal global iodine status. *IDD Newsletter*. 2016 Nov. 4 p. [cited by 2021 Feb 07]. Available in: https://www.ign.org/newsletter/idd_nov16_global_scorecard_2016.pdf/
48. Panth P, Guerin G, DiMarco NM. A review of iodine status of women of reproductive age in the USA. *Biol Trace Elem Res*. 2019 Mar;188(1):208-20.
49. Sun D, Codling K, Chang S, Zhang S, Shen H, Su X, et al. Eliminating iodine deficiency in China: Achievements, challenges and global implications. *Nutrients*. 2017 Apr 5;9(4):361.
50. Yadav K, Pandav CS. National Iodine Deficiency Disorders Control Programme: Current status & future strategy. *Indian J Med Res*. 2018 Nov;148(5):503-10.
51. Delshad H, Mirmiran P, Abdollahi Z, Salehi F, Azizi F. Continuously sustained elimination of iodine deficiency: a quarter of a century success in the Islamic Republic of Iran. *J Endocrinol Invest*. 2018 Sep;41(9):1089-95.

Значение йода для организма, наиболее важные его исследования и перспективы внедрения йодной профилактики в Украине

Н.Д. Тронько, В.И. Кравченко

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

Резюме. В обзоре нашли отражение теоретические предпосылки, объясняющие значение йода для растительного и животного мира, его участия в синтезе тиреоидных гормонов и через эти гормоны в метаболических процессах в организме, и в результате их недостаточности в возникновении йодозависимых заболеваний. Помимо участия этого микроэлемента в синтезе тиреоидных гормонов рассмотрено внетиреоидное действие йода. В ряде упомянутых публикаций разных авторов показано его антиоксидантное, антимикробное и антиопухоловое действие. Приведены данные о результатах многолетних массовых эпидемиологических исследований сотрудников отдела эпидемиологии эндокринных заболеваний института, направленных на изучение йодного обеспече-

ния населения Украины, клинических наблюдений. Рассмотрены наиболее важные результаты исследований, полученных в ходе исполнения научной тематики института. Показано негативное влияние йодной недостаточности на течение беременности, состояние беременной и новорожденных. Приведенные данные о нарушениях физического и интеллектуального развития детей при недостаточном йодном обеспечении.

Значительное количество этих исследований осуществлено при поддержке АМН и МОЗ Украины, международных организаций ВОЗ, Детского фонда ЮНИСЕФ в Украине, а также Центра диагностики и профилактики заболеваний (США). Последний в течение почти 20 лет осуществлял контроль за качеством исследований одного из важнейших показателей йодного статуса — йодурии у населения Украины. На примере других стран указана необходимость и постоянство непрерывной профилактики йодозависимых заболеваний. Статья была подготовлена как научный информационный материал для общественности и власти Украины в связи с необходимостью законодательного решения проблемы профилактики йодозависимых заболеваний в Украине.

Ключевые слова: йод, йододефицит, йододефицитные заболевания, йодурия, физическое и интеллектуальное развитие, йодная профилактика.

The importance of iodine for the body, its most important research and prospects of introduction for iodine prevention in Ukraine

M.D. Tronko, V.I. Kravchenko

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

Abstract. The review reflects the theoretical preconditions explaining the importance of iodine for flora and fauna, its participation in the synthesis of thyroid hormones and in body metabolic processes by these hormones and due to their insufficiency — in the occurrence of iodine-dependent diseases. In addition to the participation of this trace element in the synthesis of thyroid hormones, the extrathyroid action of iodine is considered. Antioxidant, antimicrobial and antitumor effects of iodine are shown in a number of publications. The data on the results of long-term mass epidemiological studies of the scientists of the Department of Epidemiology of Endocrine Diseases of State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine» (hereinafter — the Institute), are aimed to study the iodine supply of the Ukrainian population, and clinical observations. The most important results of the researches received during performance of scientific subjects of the Institute are elucidated. The negative impact of iodine deficiency on pregnancy, the status of pregnant women and newborns is shown. Data on disorders of physical and intellectual development of children with insufficient iodine supply are given. A significant number of these studies were supported by the National Academy of Medical Sciences of Ukraine and the Ministry of Health of Ukraine, international organizations:

World Health Organization, United Nations Children's Fund in Ukraine, and the Centers for Disease Control and Prevention (USA). For almost 20 years, the latter has been monitoring the quality of research on one of the most important indicators of iodine status — ioduria in the population of Ukraine. On the example of other countries, the need and permanence of continuous prevention of iodine-dependent diseases is indicated. The article was prepared as a scientific information material for the public and the authorities of Ukraine in connection with the need for a legislative solution to the problem of prevention of iodine-dependent diseases in Ukraine.

Keywords: iodine, iodine deficiency, iodine-deficiency diseases, ioduria, physical and intellectual development, iodine prophylaxis.

Для цитування: Тронько МД, Кравченко ВІ. Значення йоду для організму, найбільш вагомий його дослідження та перспективи запровадження йодної профілактики в Україні. *Ендокринологія*. 2021;26(1):59-73. DOI: 10.31793/1680-1466.2020.26-1.59.

Адреса для листування: Кравченко Віктор Іванович; endocrinolog@ukr.net; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Тронько Микола Дмитрович, д-р мед. наук, проф., чл.-корр. НАН України, акад. НАМН України, завідувач відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, директор Інституту; ORCID:0000-0001-7421-0981; Кравченко Віктор Іванович, д-р мед. наук, проф., завідувач відділу епідеміології ендокринних захворювань, ORCID: 0000-0003-0867-2023.

Особистий внесок: М.Д. Тронько — аналіз проблеми і розробка концепції статті; В.І. Кравченко — аналіз даних і підготовка статті.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування Національної академії медичних наук України.

Декларація з етики: автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Стаття: надійшла до редакції 22.12.2020 р.; перероблена 12.02.2021 р.; прийнята до друку 04.03.2021 р.; надрукована 30.03.2021 р.

Для цитування: Тронько НД, Кравченко ВІ. Значение йода для организма, наиболее весомые его исследования и перспективы внедрения йодной профилактики в Украине. *Эндокринология*. 2021,26(1):59-73. DOI: 10.31793/1680-1466.2020.26-1.59.

Адрес для переписки: Кравченко Виктор Иванович; endocrinolog@ukr.net; ГУ «Институт эндокринологии и обмена

веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», ул. Вышгородская, 69, Киев 04114, Украина.

Сведения об авторах: Тронько Николай Дмитриевич, д-р мед. наук, проф., чл.-корр. НАН Украины, акад. НАМН Украины, заведующий отделом фундаментальных и прикладных проблем эндокринологии, директор Института; ORCID: 0000-0001-7428-0981; Кравченко Виктор Иванович, д-р мед. наук, проф., заведующий отделом эпидемиологии эндокринных заболеваний, ORCID: 0000-0003-0867-2023.

Личный вклад: Н.Д. Тронько — анализ проблемы и разработка концепции статьи; В.И. Кравченко — анализ данных и подготовка статьи.

Финансирование: статья подготовлена в рамках бюджетного финансирования Национальной академии медицинских наук Украины.

Декларация по этике: авторы задекларировали отсутствие конфликта интересов и финансовых обязательств.

Статья: поступила в редакцию 22.12.2020 г.; переработана 12.02.2021 г.; принята в печать 04.03.2021 г.; напечатана 30.03.2021 г.

For citation: Tronko MD, Kravchenko VI. The importance of iodine for the body, its most important research and prospects of introduction for iodine prevention in Ukraine. *Endokrynologia*. 2021; 26 (1): 59-73. DOI: 10.31793/1680-1466.2020.26-1.59.

Correspondence address: Kravchenko Viktor Ivanovych; endocrinolog@ukr.net; SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», 69 Vyshgorodska Street, Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Tronko Mykola Dmytrovych, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Cor. Member of the NAN of Ukraine, Acad. of the NAMS of Ukraine, Head of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, Director of the Institute; ORCID: ORCID:0000-0001-7421-0981; Kravchenko Viktor Ivanovych, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Head of the Department of Epidemiology of Endocrine Diseases, ORCID: 0000-0003-0867-2023.

Authors' contributions: M.D. Tronko — problem analysis and development of the concept of the article; V.I. Kravchenko — data analysis and article preparation.

Funding: the article was prepared within the budget funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Declaration of ethics: authors have declared no conflict of interest and financial obligations.

Article: received 22 December 2020; revised 12 February 2021; accepted 04 March 2021; published 30 March 2021.

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

Науково-освітній проект **ШКОЛА ЕНДОКРИНОЛОГА**



Щорічний цикл регіональних заходів

НАУКОВІ ОРГАНІЗАТОРИ ПРОЕКТУ:

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

ТЕХНІЧНИЙ ОРГАНІЗАЦІЙНИЙ ПАРТНЕР:

«LAV CONSULT»

ФОРМАТ:

інтерактивні лекції, розгляд
клінічних випадків, майстер-класи

ФАХ УЧАСНИКІВ:

ендокринологи, сімейні лікарі,
неврологи, хірурги

ШКОЛА ЕНДОКРИНОЛОГА-2021:


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

EndoSchool



Дуглимакс® – зручна комбінація!




Виробник:
ТОВ «Кусум Фарм»
м. Суми, Україна
тел.: 0(44) 495 82 88
www.kusum.ua

ДУГЛИМАКС® Реєстраційне посвідчення № UA/12474/01/01, № UA/12474/01/02. **Склад:** діючі речовини: metformin hydrochloride, glibenclamide; 1 таблетка містить метформіну гідрохлориду (пролонгованої дії) 500 мг та глібенкліду 1 мг або метформіну гідрохлориду (пролонгованої дії) 500 мг та глібенкліду 2 мг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Антидіабетичні препарати. Комбінація пероральних гіпоглікемізуючих препаратів. Код АТС А10В D02. **Показання.** Як доповнення до дієти та фізичних вправ для хворих на інсуліннезалежний цукровий діабет II типу: якщо монотерапія препаратами сульфонілсечовини або метформіном не забезпечує належного рівня глікемічного контролю; при заміні комбінованої терапії препаратами сульфонілсечовини та метформіном. **Протипоказання.** Інсулінзалежний цукровий діабет I типу (наприклад, діабет з кетонемією в анамнезі), діабетична кетонемія, діабетична кома та прекома, гострий або хронічний метаболічний ацидоз. Підвищена чутливість до будь-якої з допоміжних речовин, що входять до складу цього препарату, сульфонілсечовини, сульфаніламідів або бігуаніду. **Побічні реакції.** Виходячи з досвіду застосування препарату Дуглимакс® та даних про інші похідні сульфонілсечовини, необхідно враховувати можливість виникнення таких побічних дій препарату: *молочнокислий ацидоз* (див. розділ «Особливості застосування»); *гіпоглікемія* (див. розділ «Особливості застосування»). *Порушення з боку органів зору:* під час лікування (особливо на його початку) можуть спостерігатися транзиторні порушення зору, зумовлені зміною рівня цукру в крові. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

Розширення можливостей в лікуванні пацієнтів з ЦД 2 типу:



Форксіга

(дапагліфлозин)



Значуще зниження
НbA1c*



Зниження ризику
ниркових подій^{2,3*}



Зниження ризику розвитку
серцево-судинних подій^{3,4*}



Сьогодні. Заради майбутнього

Скорочення: ЦД — цукровий діабет, НbA1c — глікований гемоглобін.

* Дапагліфлозин показаний для лікування ЦД 2 типу, не показаний для лікування: надлишкової маси тіла, артеріальної гіпертензії, зниження ризику серцево-судинних та ниркових подій — дані ефекти були продемонстровані в ході клінічних досліджень.

Література: 1. Інструкція для медичного застосування препарату ФОРКСІГА, затверджена Наказом МОЗ України №1466 від 26.06.2020, №1562 від 08.07.2020, реєстраційні посвідчення МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02, термін дії необмежений з 30.11.18. 2. Wiviott et al. NEJM 2019; 380 347–357. 3. European Heart Journal, ehz486. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>. 4. Адаптовано із Kalo et al., Circulation, 2019 Mar 18. 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040.

Коротка інформація щодо медичного застосування лікарського засобу ФОРКСІГА (дапагліфлозин). **Склад:** діюча речовина: дапагліфлозин; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 6.15 або 12.30 мг дапагліфлозину пропрандіолу моногідрату у парахуванні з дапагліфлозин 5 або 10 мг. **Фармакодинамічна група:** Засоби, що застосовуються при цукровому діабеті, інгібітори натрієзалежного ко-транспортера глюкози 2 типу (НЗКТ2). Код АТХ A10BK01. **Показання.** Препарат Форксіга показаний дорослим для лікування недостатньо контрольованого цукрового діабету 2 типу як доповнення до дієти та фізичних навантажень, у якості монотерапії, коли застосування метформину вважається неможливим через непереносимість препарату, у поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування діабету 2 типу.* **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої із допоміжних речовин. **Спосіб застосування та дози.*** Рекомендована доза дапагліфлозину становить 10 мг один раз на добу. При застосуванні дапагліфлозину в комбінації з інсуліном або засобами, що посилюють секрецію інсуліну, такими як сульфонілсечовина, з метою зниження ризику розвитку гіпоглікемії слід розглянути можливість застосування низьких доз інсуліну або засобів, що посилюють секрецію інсуліну. Лікарський засіб Форксіга потрібно приймати внутрішньо один раз на добу в будь-якій час доби, незалежно від прийому їжі. Таблетки слід ковтати цілком. **Побічні реакції.*** Найбільш частою побічною реакцією була гіпоглікемія, що залежала від типу базової терапії, яку застосовували у кожному із досліджень. **Особливості застосування.*** Не слід застосовувати дапагліфлозин для лікування пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу. За наявності підозри на діабетичний кетозидоз або при його діагностуванні лікування дапагліфлозином слід негайно тимчасово припинити. Якщо підозрюють гангрену Фурьє, застосування препарату Форксіга необхідно скасувати та розпочати лікування. Завдяки своєму механізму дії дапагліфлозин збільшує рівень діурезу, що може призвести до помірного зниження артеріального тиску, що може бути більш виражено у пацієнтів з дуже високими рівнями глюкози в крові. Слід дотримуватися обережності пацієнтам, для яких падіння артеріального тиску, викликане застосуванням дапагліфлозину, може становити небезпеку, наприклад, пацієнтам з артеріальною гіпотензією в анамнезі, які приймають антигіпертензивні лікарські засоби, або пацієнтам літнього віку. **Упаковка.** По 10 таблеток у блистері. По 3 блистери у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Термін придатності:** 3 роки. Текст складено згідно з Інструкцією для медичного застосування препарату ФОРКСІГА, затвердженою Наказом МОЗ України №1466 від 26.06.2020, №1562 від 08.07.2020, реєстраційні посвідчення МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02, термін дії необмежений з 30.11.18.

* Інформація представлена у скороченому вигляді, для отримання більш детальної інформації слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу.

Перед призначенням ознайомтеся з Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Форксіга. Ця інформація для лікарів. Призначено тільки для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики, а також для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів. Якщо у Вас, у Вашого пацієнта, родича трапився випадок виникнення побічної реакції або випадок відсутності ефекту на будь-який з продуктів компанії АстраЗенека, будь ласка, повідомте про це в ТОВ «АстраЗенека Україна» за телефоном: +38 (044) 391 52 82 (запросити відповідального за фармаконадгляд) або вл. поштою: PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com. А також Ви можете повідомити нам цю інформацію, скориставшись вебпорталом: <https://aerreporting.astrazeneca.com/content/WebsiteServices/Global/286-globalaerreporting-com/ua/ua/home.html?Ukraine>. Пройдіть за посиланням та дотримуйтеся Інструкції. За повною інформацією звертайтеся до ТОВ «АстраЗенека Україна»: 01033, м. Київ, вул. Сім'ї Прахових, 54, тел. 391 52 82, факс 391 52 81.

© ФОРКСІГА — торгова марка компанії «АстраЗенека». © AstraZeneca 2013–2020.

AstraZeneca

DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-1.75

Особливості перебігу анемічного синдрому у хворих на цукровий діабет

А.М. Урбанович,
Ю.В. Дунець

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме. У цьому огляді висвітлено особливості перебігу анемії різної етіології у хворих на цукровий діабет (ЦД). ЦД — одне з найпоширеніших хронічних захворювань, яке поступово набуває рис неінфекційної епідемії та є однією з найгостріших медико-соціальних проблем сучасності, що охоплює більшість економічно розвинених держав. Оскільки ЦД вражає усі органи та системи організму, анемічний синдром може мати мультифакторний генез. Зниження рівня гемоглобіну (Hb) погіршує контроль вуглеводного обміну, сприяє швидкому розвитку діабетичної ретинопатії та нейропатії. Хворі на ЦД знаходяться в зоні ризику щодо розвитку залізодефіцитної анемії та анемії, пов'язаної з дефіцитом еритропоетину через розвиток хронічної хвороби нирок. Залізодефіцитна анемія є найпоширенішою серед усіх хворих, зокрема й у хворих на ЦД. Гуморальним регулятором рівня заліза в організмі є гепсидин, який являє собою амінокислотний пептид, багатий на цистеїн, із дисульфідними місточками, і синтезується в печінці. Відомо, що при гіпоксії зменшується експресія гену гепсидину та збільшується засвоєння заліза як із макрофагів, так і з кишківника, відповідно гепсидин є основним регуляторним пептидом, що забезпечує гомеостаз заліза в організмі. Із розвитком діабетичної хронічної хвороби нирок ймовірність розвитку анемії різко зростає, оскільки виникає дефіцит еритропоетину. Також постійне приймання метформіну, який є препаратом першої лінії для лікування ЦД 2-го типу, підвищує ймовірність виникнення B_{12} -дефіцитної анемії. Відповідно активна профілактика, раннє виявлення та лікування анемії у хворих на ЦД дозволить сповільнити розвиток хронічних ускладнень та покращити якість життя пацієнтів.

Ключові слова: анемія, цукровий діабет, хронічна хвороба нирок, гепсидин, метформін.

Анемія належить до одних із найпоширеніших захворювань у світі. За даними ВООЗ близько 1,62 млрд світового населення страждають від цієї хвороби, що становить 24,8% світової популяції [1]. Відомо, що наявність анемії підвищує рівень смертності, має негативний психосоціальний вплив та порушує неврологічний розвиток у дітей [2].

Анемія являє собою сукупність клінічних та гематологічних синдромів, які

характеризуються зниженням рівня Hb нижче 120 г/л для жінок та 130 г/л для чоловіків і/або зниженням рівня еритроцитів $3,8 \times 10^{12}$ г/л для жінок та $4,0 \times 10^{12}$ г/л для чоловіків [3, 4].

Існують різні класифікації анемії, зокрема і за причиною виникнення [1]:

- анемія внаслідок зменшеного утворення еритроцитів (залізодефіцитна анемія, B_{12} -фолієводефіцитна анемія, мегалобластна та апластична анемія);

Огляди

- анемія внаслідок підвищеної втрати еритроцитів (гостра або хронічна крововтрата);
- анемія внаслідок підвищеного руйнування еритроцитів (анемії, спричинені вірусними та бактеріальними інфекціями, гемоглобінопатії, гемолітичні анемії).

Крім того, існує класифікація анемій за ступенем важкості [1]:

- легкий — рівень Hb 95-109 г/л;
- середній — рівень Hb 80-94 г/л;
- тяжкий — рівень Hb 65-79 г/л;
- дуже тяжкий — рівень Hb <65 г/л.

Основними симптомами при анемії будь-якого генезу є загальна слабкість, підвищена втомлюваність, порушення здатності до концентрації та уваги, біль голови й запаморочення, тахікардія і задишка (при тяжкій формі), блідість шкіри й слизових оболонок.

Доведено, що при захворюваннях ендокринної системи в пацієнтів часто виникає анемічний синдром. Зокрема, анемія може бути одним із перших симптомів при гіпотиреозі [5] та часто супроводжує і ускладнює перебіг ЦД [6].

ЦД — одне з найпоширеніших хронічних захворювань, яке поступово набуває рис неінфекційної епідемії і є однією з найгостріших медико-соціальних проблем сучасності, що охоплює більшість економічно розвинених держав. У зв'язку з ранньою інвалідизацією та високою смертністю від пізніх ускладнень ЦД, він належить до числа серйозних медико-соціальних і економічних проблем. Ризик розвитку у хворих на ЦД ішемічної хвороби серця та інфаркту міокарда збільшується у 2-5 разів, патології нирок — у 17-20 разів, інсульту — у 2-3 рази; повної втрати зору в 10-25 разів; гангрени нижніх кінцівок — у 20 разів [7]. Відомо, що ЦД скорочує тривалість життя на 2-12% внаслідок різноманітних ускладнень. Найважчі серед них пов'язані з порушенням кровопостачання органів і тканин через залучення в процес як магістральних, так і дрібних периферичних артерій.

Оскільки ЦД вражає більшість органів і систем в організмі людини, анемія є частим ускладненням даного захворювання. Зокрема, у хворих на ЦД захворюваність на анемію зустрічається у 2-3 рази частіше, ніж у здорової популяції [8]. Відомо, що у хворих на ЦД анемія виникає раніше та має важчий перебіг

ніж, наприклад, у хворих з ураженням нирок іншою патологією. Згідно з науковими джерелами, низький рівень Hb прискорює розвиток макро- та мікроангіопатій при ЦД [9].

Як було згадано вище, існують різні етіологічні чинники виникнення анемії. Залізодефіцитна анемія є найпоширенішою серед усіх хворих, зокрема й у хворих на ЦД. Залізодефіцитна анемія являє собою клініко-гематологічний синдром, обумовлений дефіцитом заліза в організмі, який приводить до порушення синтезу Hb. Основні симптоми при залізодефіцитній анемії обумовлені розвитком гематологічного, гіпоксичного та сидеропенічного синдромів.

Гематологічний синдром характеризується розвитком гіпохромної анемії, мікроцитозом, пойкилоцитозом та анізоцитозом еритроцитів. Гіпоксичний синдром обумовлений розвитком дефіциту Hb і, як наслідок, зниженням надходження кисню до всіх тканин організму, що проявляється загальною слабкістю, втомлюваністю, запаморокою, шумом у вухах, серцебиттям, задишкою, блідістю шкіри. Сидеропенічний синдром обумовлений дефіцитом заліза та проявляється наступними симптомами: спотворення смаку (рiса chlorotica), виражена м'язова слабкість, дистрофічні зміни шкіри (сухість шкіри, ламкість, випадіння волосся, тьмяність і ламкість нігтів; койлоніхії — ложкоподібні ввігнуті нігті), ангулярний стоматит і сидеропенічна дисфагія.

В організмі людини існують різні системи, які активуються при дефіциті заліза або при його надлишку. У випадку зниження рівня заліза в організмі збільшується його абсорбція ентероцитами за допомогою системи регуляторів насичення, після чого воно поступає в плазму крові, зв'язується з трансферином та трансформується у феритин. Своєю чергою, транспортування заліза в тканини здійснюють білок спадкового гемохроматозу і ферропортин [10].

Гуморальним регулятором рівня заліза в організмі є гепсидин, який являє собою амінокислотний пептид, багатий на цистеїн, із дисульфідними місточками, і синтезується в печінці. Відомо, що при гіпоксії зменшується експресія гену гепсидину та збільшується засвоєння заліза як із макрофагів, так і з кишківника [11-13]. Водночас відбувається збільшення рівня

еритропоетину та еритропоетичної активності, що зумовлює швидку мобілізацію заліза з ретикулоендотеліальних клітин та використання його для синтезу Hb [14]. Отже, гепсидин є основним регуляторним пептидом, що забезпечує гомеостаз заліза в організмі [15].

На цей час активно вивчається роль заліза в розвитку ЦД 1-го та 2-го типів. Відомо, що надлишок заліза в організмі людини може спричинити інсулінорезистентність і розвиток ЦД 2-го типу [16, 17]. Також описано вплив наявності залізодефіцитної анемії на рівень глікозильованого Hb (HbA1c) у пацієнтів із ЦД: у даної категорії хворих рівень HbA1c вищий ніж у хворих на ЦД, але без дефіциту заліза [18]. Вищі показники HbA1c спостерігаються і в осіб без ЦД, проте із анемією [18-20].

Згідно з останніми даними, 50% хворих із хронічною хворобою нирок (ХХН) мають відносний або абсолютний залізодефіцит. Причиною цього може бути порушена чутливість тканин до еритропоетину, який, у цьому випадку, інгібує транспорт заліза з депо до еритробластів; підвищений рівень прозапальних цитокинів, зокрема інтерлейкіну-6 та секреція гепсидину [21, 22].

Однією з найчастіших причин виникнення анемії при ЦД є ХХН [23], яка характеризується тривалими (не менше 3 міс.) структурними та/або функціональними нирковими змінами за даними клінічних, лабораторних, інструментальних, морфологічних досліджень, які дають підставу для виключення гострого патологічного процесу в нирках. Поширеність ХХН серед дорослих досить висока: 14,3% у загальній популяції, 36,1% — у групах високого ризику (артеріальна гіпертензія, ЦД і серцево-судинні захворювання (ССЗ)) [24].

У США на ХХН при ЦД припадає 40% ускладнень серед хворих на ЦД 1-го типу і 5-15% — серед хворих на ЦД 2-го типу. В Україні при тривалості ЦД 1-го типу менш як 10 років ХХН виявляється в 5-6% хворих, до 20 років — у 20-25%, до 30 років — у 35-40% і більш як 40 років — у 45%. Максимальна частота ХХН реєструється у хворих із тривалістю ЦД 15-20 років. У хворих із тривалістю захворювання більш як 35-40 років за відсутності нефропатії ризик її розвитку незначний, менш як 1% [25].

Головною причиною анемії у хворих на ЦД із ХХН є зниження продукції еритропоетину

в перитубулярних клітинах проксимальної частини нефрону, зниженою чутливістю кісткового мозку до його дії, залізодефіцитом, недостатністю вітаміну B₁₂ та фолатів, важким гіперпаратиреозом, системним запаленням [26]. У нормі зниження рівня Hb супроводжується посиленням продукування ниркового еритропоетину. Але при ЦД цей зв'язок порушується, призводячи до того, що еритропоетин-синтезуючі перитубулярні фіброblastи інтерстицію нирок не здатні збільшувати продукування еритропоетину у відповідь на анемію.

Критерієм встановлення зниженої чутливості рецепторів кісткового мозку до еритропоетину є потреба у високих дозах цього гормону для стабілізації рівня Hb при відсутності залізодефіциту. Крім того, еритропоетин виявляє антиапоптичні властивості на проеритробласти [27, 28]. Рецептори до еритропоетину знаходяться в багатьох тканинах поза межами кісткового мозку, зокрема в головному мозку, сітківці, кишківнику, нирках, підшлунковій залозі та легенях. Він стимулює вироблення тестостерону в чоловіків та регулює ріст судин у біометрії під час менструального циклу в жінок [29].

ССЗ є найчастішою причиною смерті у хворих із кінцевою стадією ХХН. Факторами ризику виникнення ССЗ у хворих із ХХН є вік, стать, ЦД, артеріальна гіпертензія, куріння й ожиріння, а специфічними при ХХН є зміни артеріального тиску, перерозподіл рідини, анемія, недостатність харчування, гіпоальбумінемія, гіпергомоцистинемія, системне запалення, оксидативний стрес, інсулінорезистентність, ендотеліальна дисфункція та зміна активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи [30]. ССЗ при ЦД виникають через кілька причин, зокрема, атеросклероз, який викликає багатосудинне ураження; наявність артеріальної гіпертензії. Анемія є відомим фактором, який ускладнює перебіг ССЗ: вона викликає гіпертрофію лівого шлуночка, збільшує потребу міокарда в кисні та підвищує ішемію міокарда [31, 32]. В одному з досліджень було показано, що ін'єкції еритропоетину хворим зі зниженою швидкістю клубочкової фільтрації протягом 6 міс. зменшували індекс маси міокарда [33]. Оскільки хворі на ЦД мають підвищений ризик анемії, перебіг ССЗ у них значно погіршується.

Огляди

Крім того, активно вивчається роль гормону жирової тканини адипонектину в розвитку ХХН та анемії у хворих на ЦД 2-го типу. Він секретується в білій жировій тканині та стимулює окислення жирних кислот у м'язах, тим самим підвищуючи чутливість до інсуліну, проявляє протизапальну і антиатеросклеротичну дію [34]. Низький рівень адипонектину асоціюється з розвитком ЦД та ССЗ. Вченими активно досліджується вплив адипонектину на дозрівання гемопоетичних клітин та мієломоноцитів [35-37]. Нещодавні дослідження показали, що адипонектин негативно корелює із рівнем гематопоезу та є предиктором розвитку анемії в загальній популяції. У пацієнтів із ХХН високий рівень адипонектину асоційований із низьким рівнем гемоглобіну, еритроцитів та гематокриту [38, 39].

Як було згадано вище, наявність анемії погіршує перебіг ЦД та його ускладнень. У 2010 р. 285 млн людей, котрі хворіли на ЦД, мали ретинопатію [40]. Відомими факторами ризику розвитку ретинопатії при ЦД є хронічна гіперглікемія, тривалість основного захворювання та наявність артеріальної гіпертензії. Як відомо, анемія спричиняє гіпоксію, яка є головним фактором у розвитку ретинопатії та спричиняє неоваскуляризацію й оксидативний стрес [41]. У хворих з анемією в 1,8 раза збільшується ризик захворіти на діабетичну ретинопатію, причому в чоловіків цей коефіцієнт становить 2,05 [42], а важкість анемії прямо корелює зі ступенем ураження сітківки. Це може бути пов'язано з тим, що при анемії деформовані еритроцити закорковують судини сітківки та спричиняють гіпоксію ока [43, 44]. Також припускається, що нестача кисню активує вазопроліферативний фактор росту 1 і викликає проліферацію судин [45]. До того ж при анемії виникає порушення метаболізму білірубину. Як відомо, білірубін володіє антиоксидантними властивостями завдяки впливу на глікування та протеїн-кіназу С [45, 46]. Повідомляється, що білірубін може відігравати захисну роль при ЦД та кардіо-васкулярних захворюваннях [47]. Виявлено негативну кореляцію між рівнем білірубину та діабетичною ретинопатією і її важкістю [48].

Діабетична периферична нейропатія є одним із найчастіших ускладнень ЦД та

зустрічається приблизно в 50% хворих на ЦД 2-го типу [49]. Кілька досліджень довели, що хворі на ЦД 2-го типу, які мають анемію, мали тяжке порушення температурної чутливості. Крім того, у них спостерігалось порушення вібраційної чутливості, тяжчі розлади ахіллового рефлексу та знижена больова чутливість порівняно з хворими, котрі не мали анемії [50, 51]. Отже, можна припустити, що наявність анемії у хворих на ЦД 2-го типу є незалежним фактором ризику розвитку периферичної нейропатії.

Відомо, що однією з побічних дій метформіну є розвиток дефіциту вітаміну B_{12} . Він проявляється розвитком мегалобластної анемії, макроцитозом, нейропатією та нейропсихологічними розладами [52, 53]. Крім того, дефіцит вітаміну B_{12} погіршує перебіг діабетичної периферичної нейропатії [54]. Ризик виникнення цих ускладнень залежить від дози препарату та тривалості його приймання. Вітамін B_{12} зв'язується з кубуліновими рецепторами у дванадцятипалій кишці для абсорбції. Цей процес зазвичай відбувається завдяки кальцій-залежному транспорту. Оскільки метформін зв'язується з цими рецепторами та порушує транспорт кальцію, він призводить до мальабсорбції вітаміну B_{12} [55]. Доведено, що метформін порушує не лише всмоктування вітаміну B_{12} , а і його перерозподіл, зокрема, збільшує його концентрацію в печінці, зменшуючи при цьому в сироватці крові [56]. У дослідженнях було показано, що в близько 40% хворих на тлі приймання метформіну понад 1 рік спостерігався рівень вітаміну B_{12} на нижній межі норми, а в 77% хворих, у яких було встановлено дефіцит цього вітаміну, розвивалася периферична нейропатія. Мета-аналіз 6 рандомізованих досліджень показав, що приймання цього препарату хворими із ЦД 2-го типу, синдромом полікістозних яєчників, ожирінням та ішемічною хворобою серця тісно асоційований із виникненням мегалобластичної анемії [57]. Для розв'язання цієї проблеми перспективним є щорічний скринінг на дефіцит вітаміну B_{12} у хворих на ЦД 2-го типу з подальшим терапевтичним втручанням, або ж профілактичне призначення вітаміну B_{12} хворим, які отримують метформін у дозі більш як 1000 мг впродовж тривалого часу без проведення скринінгу.

Висновки

У хворих на ЦД можуть розвиватися анемії різного генезу. Анемії погіршують перебіг ЦД та пришвидшують розвиток хронічних ускладнень, зокрема ретинопатії та нейропатії. Сьогодення потребує активного вивчення сучасних маркерів розвитку анемії для ранньої діагностики залізодефіциту. Із метою виявлення анемії пацієнтам із ЦД 2-го типу необхідно проводити моніторинг рівня вітаміну B_{12} , феритину та фолієвої кислоти в крові. Гіповітаміноз B_{12} прискорює розвиток периферичної полінейропатії, що істотно ускладнює перебіг ЦД 2-го типу та якість життя пацієнтів. Активна профілактика дефіциту вітаміну B_{12} на тлі приймання метформіну дозволить запобігти виникненню мегалобластної анемії.

Список використаної літератури

1. Корзун ЮВ, Соколова ЛК, Гиравенко ОЯ. Частота та структура анемічного синдрому у хворих на цукровий діабет. *Ендокринологія*. 2016;21(3):193-8 (Korzun YuV, Sokolova LK, Giryavenko OYa. The frequency and structure of anemia syndrome in patients with diabetes mellitus. *Endokrynologia*. 2016;21(3):193-8. Ukrainian).
2. Black RE, Victora CG, Walker SP, Bhutta ZA, Christian P, De Onis M, et al. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *The Lancet*. 2013 Aug 3;382(9890):427-51.
3. Neoh K, Stanworth S, Pasricha SR, Bennett MI. Estimating prevalence of functional iron deficiency anaemia in advanced cancer. *Support Care Cancer*. 2017 Apr;25(4):1209-14.
4. Kdigo AK. Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl*. 2012;2(1):1-38.
5. Patel RP, Jain A. Study of anemia in primary hypothyroidism. *Thyroid Res Pract*. 2017 Jan;14(1):22-4.
6. Deray G, Heurtier A, Grimaldi A, Launay Vacher V, Isnard Bagnis C. Anemia and diabetes. *Am J Nephrol*. 2004 Sep-Oct;24(5):522-6.
7. Thomas MC, MacIsaac RJ, Tsalamandris C, Power D, Jerums G. Unrecognized anemia in patients with diabetes: a cross-sectional survey. *Diabetes Care*. 2003 Apr;26(4):1164-9.
8. Camargo JL, Gross JL. Conditions associated with very low values of glycohaemoglobin measured by an HPLC method. *J Clin Pathol*. 2004 Apr;57(4):346-9.
9. Eisenstein RS, Blemings KP. Iron regulatory proteins, iron responsive elements and iron homeostasis. *J Nutr*. 1998 Dec;128(12):2295-8.
10. Видиборець СВ, Андріяка АО. Физиологическая роль гепсидина как центрального регулятора метаболизма железа. Семейная медицина. 2017;(1):154-7 (Vydyborets SV, Andriyaka AA. Hepsidin: physiological role how central regulator of iron metabolism. *Family medicine*. 2017;(1):154-7).
11. Hardang IM, Lilleholt K, Hagve TA. Anemia of chronic disease. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2017 Sep 18;137(17).
12. Papanikolaou G, Tzilianos M, Christakis JI, Bogdanos D, Tsimirika K, MacFarlane J, et al. Hepsidin in iron overload disorders. *Blood*. 2005 May 15;105(10):4103-5.
13. Swaminathan S, Fonseca VA, Alam MG, Shah SV. The role of iron in diabetes and its complications. *Diabetes Care*. 2007 Jul;30(7):1926-33.
14. Rajpathak SN, Crandall JP, Wylie-Rosett J, Kabat GC, Rohan TE, Hu FB. The role of iron in type 2 diabetes in humans. *Biochim Biophys Acta*. 2009 Jul;1790(7):671-81.
15. Guo W, Zhou Q, Jia Y, Xu J. Increased levels of glycosylated hemoglobin A1c and iron deficiency anemia: A review. *Med Sci Monit*. 2019 Nov 7;25:8371-8.
16. El-Agouza I, Abu Shahla A, Sirdah M. The effect of iron deficiency anaemia on the levels of haemoglobin subtypes: possible consequences for clinical diagnosis. *Clin Lab Haematol*. 2002 Oct;24(5):285-9.
17. Coban E, Ozdogan M, Timuragaoglu A. Effect of iron deficiency anemia on the levels of hemoglobin A1c in nondiabetic patients. *Acta Haematol*. 2004;112(3):126-8.
18. Mezzano S, Droguett A, Burgos ME, Ardiles LG, Flores CA, Aros CA, et al. Renin-angiotensin system activation and interstitial inflammation in human diabetic nephropathy. *Kidney Int Suppl*. 2003 Oct;(86):S64-70.
19. Hernik A, Szczepanek-Parulska E, Filipowicz D, Czarnywojtek A, Wrotkowska E, Kramer L, et al. Hepsidin and iron homeostasis in patients with subacute thyroiditis and healthy subjects. *Mediators Inflamm*. 2019 Feb 27;2019:5764061.
20. Duong U, Mehrotra R, Molnar MZ, Noori N, Kovesdy CP, Nissenson AR, et al. Glycemic control and survival in peritoneal dialysis patients with diabetes mellitus. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 May;6(5):1041-8.
21. Ene-Iordache B, Perico N, Bikbov B, Carminati S, Remuzzi A, Perna A, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk in six regions of the world (ISN-KDDC): a cross-sectional study. *Lancet Glob Health*. 2016 May;4(5):e307-19.
22. Thomas MC. Anemia in diabetes: marker or mediator of microvascular disease? *Nat Clin Pract Nephrol*. 2007 Jan;3(1):20-30.
23. Erslev AJ, Besarab A. Erythropoietin in the pathogenesis and treatment of the anemia of chronic renal failure. *Kidney Int*. 1997 Mar;51(3):622-30.
24. Choi D, Schroer SA, Lu SY, Wang L, Wu X, Liu Y, et al. Erythropoietin protects against diabetes through direct effects on pancreatic β cells. *J Exp Med*. 2010 Dec 20;207(13):2831-42.
25. Rao AM, Bitla AR, Reddy EP, Sivakumar V, Rao PS. Lipid abnormalities, lipoprotein (a) and apolipoprotein pattern in non-dialyzed patients with chronic kidney disease. *Indian J Clin Biochem*. 2010 Jan;25(1):47-50.
26. Sathyan S, George S, Vijayan P. Prevalence of anemia and cardiovascular diseases in chronic kidney disease patients: A single tertiary care centre study. *Int J Adv Med*. 2017 Feb;4(1):247-51.
27. Babua C, Kalyesubula R, Okello E, Kakande B, Sebatta E, Mungoma M, et al. Cardiovascular risk factors among patients with chronic kidney disease attending a tertiary hospital in Uganda. *Cardiovasc J Afr*. 2015 Jul-Aug;26(4):177-80.
28. Hayashi T, Suzuki A, Shoji T, Togawa M, Okada N, Tsubakihara Y, et al. Cardiovascular effect of normalizing the hematocrit level during erythropoietin therapy in predialysis patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis*. 2000 Feb;35(2):250-6.
29. Урбанович АМ. Гормони жирової тканини та їх клінічне значення. *Ендокринологія*. 2013 Mar 20;18(1):69-72 (Urbanovich AM. Hormones of adipose tissue and their clinical significance. *Endokrynologia*. 2013 Mar 20;18(1):69-72. Ukrainian).
30. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, Ishikawa J, Matsuyama A, Ouchi N, et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood*. 2000 Sep 1;96(5):1723-32.
31. Wilson A, Fu H, Schiffrin M, Winkler C, Koufany M, Jouzeau JY, et al. Lack of adipocytes alters hematopoiesis in lipodystrophic mice. *Front Immunol*. 2018 Nov 13;9:2573.
32. Crawford LJ, Peake R, Price S, Morris TC, Irvine AE. Adiponectin is produced by lymphocytes and is a negative regulator of granulopoiesis. *J Leukoc Biol*. 2010 Oct;88(4):807-11.
33. Aso Y, Suganuma R, Wakabayashi S, Hara K, Nakano T, Suetsugu M, et al. Anemia is associated with an elevated serum level of high-molecular-weight adiponectin in patients with type 2 diabetes independently of renal dysfunction. *Transl Res*. 2009 Oct;154(4):175-82.
34. Tsuboi A, Watanabe M, Kazumi T, Fukuo K. Anemia and reduced renal function are independent predictors of elevated serum adiponectin in elderly women. *J Atheroscler Thromb*. 2013;20(6):568-74.
35. Jin G, Xiao W, Ding X, Xu X, An L, Congdon N, et al. Prevalence of and risk factors for diabetic retinopathy in a rural Chinese

Огляди

- population: the Yangxi eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018 Oct 1;59(12):5067-73.
36. Ito H, Takeuchi Y, Ishida H, Otawa A, Shibayama A, Antoku S, et al. Mild anemia is frequent and associated with micro- and macroangiopathies in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*. 2010 Dec 3;1(6):273-8.
 37. Curtis TM, Gardiner TA, Stitt AW. Microvascular lesions of diabetic retinopathy: clues towards understanding pathogenesis?. *Eye (Lond)*. 2009 Jul;23(7):1496-508.
 38. Ranil PK, Raman R, Rachepalli SR, Pal SS, Kulothungan V, Lakshmipathy P, et al. Anemia and diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus. *J Assoc Physicians India*. 2010 Feb;58:91-4.
 39. Browning DJ, Stewart MW, Lee C. Diabetic macular edema: Evidence-based management. *Indian J Ophthalmol*. 2018 Dec;66(12):1736-50.
 40. Gong Q, Li F, Su G. Upregulated VEGF and Robo4 correlate with the reduction of miR-15a in the development of diabetic retinopathy. *Endocrine*. 2019 Jul;65(1):35-45.
 41. Neuzil J, Stocker R. Free and albumin-bound bilirubin are efficient co-antioxidants for alpha-tocopherol, inhibiting plasma and low density lipoprotein lipid peroxidation. *J Biol Chem*. 1994 Jun 17;269(24):16712-9.
 42. Kalousova M, Novotny L, Zima T, Braun M, Vitek L. Decreased levels of advanced glycation end-products in patients with Gilbert syndrome. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2005 Sep 30;51(4):387-92.
 43. Sekioka R, Tanaka M, Nishimura T, Itoh H. Serum total bilirubin concentration is negatively associated with increasing severity of retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2015 Mar;29(2):218-21.
 44. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017 Jan;40(1):136-54.
 45. Bosman DR, Winkler AS, Marsden JT, Macdougall IC, Watkins PJ. Anemia with erythropoietin deficiency occurs early in diabetic nephropathy. *Diabetes Care*. 2001 Mar;24(3):495-9.
 46. Wu F, Jing Y, Tang X, Li D, Gong H, Zhao H, et al. Anemia: an independent risk factor of diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetic patients. *Acta Diabetol*. 2017 Oct;54(10):925-31.
 47. Ahmed MA. Metformin and vitamin B₁₂ deficiency: where do we stand? *J Pharm Pharm Sci*. 2016 Jul-Sep;19(3):382-98.
 48. Abdelgawad FE. Serum vitamin B₁₂ and homocysteine levels in type 2 diabetic patients with and without metformin therapy. *J Biomed Sci Engineer*. 2019 Dec;12(12):557-570.
 49. Owihin SO, Adaja TM, Fasipe OJ, Akhidenno PE, Kalejaiye OO, Kehinde MO. Prevalence of vitamin B₁₂ deficiency among metformin-treated type 2 diabetic patients in a tertiary institution, South-South Nigeria. *SAGE Open Med*. 2019 May 23;7:2050312119853433.
 50. Akinlade KS, Agbeba SO, Rahamon SK, Balogun WO. Vitamin B₁₂ levels in patients with type 2 diabetes mellitus on metformin. *Ann Ib Postgrad Med*. 2015 Dec;13(2):79-83.
 51. Rice L. Food Cobalamin Malabsorption: A Usual Cause of Vitamin B₁₂ Deficiency—Reply. *Arch Intern Med*. 2000 Jul;160(13):2061-7.
 52. Greibe E, Miller JW, Foutouhi SH, Green R, Nexo E. Metformin increases liver accumulation of vitamin B₁₂—an experimental study in rats. *Biochimie*. 2013 May;95(5):1062-5.
 53. Yang W, Cai X, Wu H, Ji L. Associations between metformin use and vitamin B₁₂ levels, anemia, and neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis. *J Diabetes*. 2019 Sep;11(9):729-43.
 54. Wong CW, Leung CS, Leung CP, Cheng JN. Association of metformin use with vitamin B₁₂ deficiency in the institutionalized elderly. *Arch Gerontol Geriatr*. 2018 Nov-Dec;79:57-62.
 55. Gupta K, Jain A, Rohatgi A. An observational study of vitamin B₁₂ levels and peripheral neuropathy profile in patients of diabetes mellitus on metformin therapy. *Diabetes Metab Syndr*. 2018 Jan-Mar;12(1):51-8.
 56. Chapman LE, Darling AL, Brown JE. Association between metformin and vitamin B₁₂ deficiency in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab*. 2016 Nov;42(5):316-27.
 57. Паньків ВІ. Взаємозв'язок між прийомом метформіну й дефіцитом вітаміну В₁₂ у хворих на цукровий діабет 2-го типу. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2019;15(1):38-43 (Pankiv VI. Association between metformin use and vitamin B₁₂ deficiency in patients with type 2 diabetes. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2019;15(1):38-43. Ukrainian).

Особенности течения анемического синдрома у больных сахарным диабетом

А.М. Урбанович, Ю.В. Дунец

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Резюме. В этом обзоре освещены особенности течения анемий различной этиологии у больных сахарным диабетом. СД — одно из самых распространенных хронических заболеваний, которое постепенно приобретает черты неинфекционной эпидемии и является одной из самых острых медико-социальных проблем современности, охватывающей большинство экономически развитых государств. Поскольку сахарный диабет поражает все органы и системы организма, анемический синдром может иметь мультифакторный генез. Снижение уровня гемоглобина ухудшает контроль углеводного обмена, способствует быстрому развитию диабетической ретинопатии и нейропатии. Пациенты с сахарным диабетом пребывают в зоне риска по развитию железодефицитной анемии и анемии, связанной с дефицитом эритропоэтина из-за развития хронической болезни почек. Железодефицитная анемия является самой распространенной среди всех пациентов, в том числе и у больных СД. Гуморальным регулятором уровня железа в организме является гепсидин, который представляет собой аминокислотный пептид, богатый на цистеин, с дисульфидными мостиками, и синтезируется в печени. Известно, что при гипоксии уменьшается экспрессия гена гепсидина и увеличивается усвоение железа как с макрофагов, так и из кишечника, соответственно гепсидин является основным регуляторным пептидом, который обеспечивает гомеостаз железа в организме. С развитием диабетической хронической болезни почек, вероятность развития анемии резко возрастает, поскольку возникает дефицит эритропоэтина. Также постоянный прием метформина, который является препаратом первой линии для лечения СД 2-го типа, повышает вероятность возникновения В₁₂-дефицитной анемии. Активная профилактика, ранняя диагностика и лечение анемии у больных сахарным диабетом позволит замедлить развитие хронических осложнений и улучшить качество жизни пациентов.

Ключевые слова: анемия, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, гепсидин, метформин.

Peculiarities of the course of anemic syndrome in patients with diabetes mellitus

А.М. Urbanovych, Yu.V. Dunets

Danylo Halatsky Lviv National Medical University

Abstract: This review highlights the features of anemia of different etiology in patients with diabetes. Diabetes mellitus is one of the most common chronic diseases, which is gradually becoming a non-communicable epidemic and, therefore, acute medical and social current problems in high-income countries. Because diabetes affects all organs and systems of the body, the anemic syndrome can have various etiology.

Decreased level of hemoglobin impairs carbohydrate metabolism, accelerates the development of diabetic retinopathy and neuropathy. Patients with diabetes are at risk of iron deficiency anemia and anemia associated with erythropoietin deficiency due to the development of chronic kidney disease. Iron deficiency anemia is the most common type of anemia among all patients, including those with diabetes. The humoral regulation of iron levels in the human body is carried out by hepcidin, which is an amino acid peptide enriched by cysteine, with disulfide bridges; it is synthesized in the liver. It is known that hypoxia reduces the expression of the hepcidin gene and increases the absorption of iron in both macrophages and intestines; so, hepcidin is the main regulatory peptide that maintains iron homeostasis. While the pregression of chronic kidney disease in diabetic people, the likelihood of anemia developing sharply increases, as there is a deficiency of erythropoietin. Also, regular use of metformin, which is a first-line drug for the treatment of type 2 diabetes, increases the risk of B₁₂-deficiency anemia. Active prevention and treatment of anemia in patients with diabetes will slow the development of chronic complications and improve the quality of life of patients.

Keywords: anemia, diabetes mellitus, chronic kidney disease, hepcidin, metformin.

Для цитування: Урбанович АМ, Дунець ЮВ. Особливості перебігу анемічного синдрому у хворих на цукровий діабет. Ендокринологія. 2021;26(1):75-81. DOI: 10.31793/1680-1466.2020.26-1.75.

Адреса для листування: Урбанович Аліна Мечиславівна; alinaur@dr.com; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького; вул. Пекарська, 69, Львів 79010, Україна.

Відомості про авторів: Урбанович Аліна Мечиславівна, д-р мед. наук, проф., завідувачка кафедри ендокринології. ORCID: 0000-0003-3676-7345; Дунець Юлія Вікторівна, аспірант, асистент кафедри ендокринології; ORCID: 0000-0002-9275-0540.

Особистий внесок: А.М. Урбанович — аналіз проблеми, розробка концепції статті, пошук та аналіз даних, Ю.В. Дунець — пошук та аналіз даних, підготовка статті.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках виконання планової НДР кафедри ендокринології ЛНМУ імені Данила Галицького «Особливості патогенезу, діагностики та лікування захворювань серцево-судинної, травної, ендокринної та дихальної систем в клініці та експерименті» (№ держреєстрації 0120U002142).

Декларація з етики: автори задекларували відсутність конфлікту інтересів та фінансових зобов'язань.

Стаття: надійшла до редакції 28.02.2021 р.; перероблена 03.03.2021 р.; прийнята до друку 04.03.2021 р.; надрукована 30.03.2021 р.

Для цитування: Урбанович АМ, Дунець ЮВ. Особенности течения анемического синдрома у больных сахарным диабетом. Эндокринология. 2021;26(1):75-81. DOI: 10.31793/1680-1466.2020.26-1.75.

Адрес для переписки: Урбанович Алина Мечиславовна; alinaur@dr.com; Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, ул. Пекарская, 69, Львов 70010, Украина.

Сведения об авторах: Урбанович Алина Мечиславовна, д-р мед. наук, профессор кафедры эндокринологии. ORCID: 0000-0003-3676-7345; Дунець Юлія Вікторівна, аспірант, асистент кафедри ендокринології; ORCID: 0000-0002-9275-0540.

Личный вклад: А.М. Урбанович — анализ проблемы, разработка концепции статьи, поиск и анализ данных, Ю.В. Дунець — поиск и анализ данных, подготовка статьи.

Финансирование: статья подготовлена в рамках выполнения плановой НИР «Особенности патогенеза, диагностики и лечения заболеваний сердечно-сосудистой, пищеварительной, эндокринной и дыхательной систем в клинике и эксперименте» (№ госрегистрации 0120U002142).

Декларация по этике: авторы задекларировали отсутствие конфликта интересов и финансовых обязательств.

Статья: поступила в редакцию 28.02.2021 г.; переработана 03.03.2021 г.; принята в печать 04.03.2021 г.; напечатана 30.03.2021 г.

For citation: Urbanovych AM, Dunets YV. Peculiarities of the course of anemic syndrome in patients with diabetes mellitus. Endokrynologia. 2021;26(1):75-81. DOI: 10.31793/1680-1466.2020.26-1.75.

Correspondence address: Urbanovych AM; alinaur@dr.com, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine, 69 Pekarska street, city of Lviv, 79010.

Information about the authors: Alina Urbanovych, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Head of the Department of Endocrinology, ORCID: 0000-0003-3676-7345, Yulia Dunets, Asistent at the Department of Endocrinology, ORCID: 0000-0002-9275-0540.

Authors' contributions: A.M. Urbanovych — analysis of problem, development article concept, data search and analysis; Y.V. Dunets — searching material, preparation of the article.

Funding: the article was prepared as part of the planned research work «Features of the pathogenesis, diagnosis and treatment of diseases of the cardiovascular, digestive, endocrine and respiratory systems in the clinic end experiment».

Declaration of ethics: the authors have declared no conflict of interest and financial obligations.

Article: received 28 February 2021; revised 03 March 2021; accepted 04 March 2021; published 30 March 2021.

Внутрішньоклітинні механізми дії гормонів. Сучасний погляд на проблему і перспективи

М.Д. Тронько,
О.І. Ковзун,
В.В. Пушкарьов,
В.М. Пушкарьов

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

Резюме. Огляд присвячено аналізу внутрішньоклітинних сигнальних механізмів, які опосередковують дію гормонів та інших агоністів у клітинах-мішенях, та еволюції поглядів щодо класичних концепцій гормональної дії. Показана природа різноманітних позаклітинних носіїв інформації та рецепторів, які еволюціонували для опосередкування передачі сигналу. Зроблено акцент на два основні типи рецепторів, які головним чином опосередковують ефекти гормонів — G-білкові рецептори і рецепторні тирозинкінази (RTK). Представники сімейства G-білкових рецепторів використовують однаковий тип адаптерного механізму, що зв'язує рецептор з ефекторними системами всередині клітини — GTP-зв'язуючі білки. Крім добре вивченої cAMP-залежної сигнальної системи, G-білки здатні активувати мембранозв'язані фосфоліпази, що приводить до активації цілого комплексу ліпідних месенджерів, джерелом яких є не тільки мінорні, але й основні фосфоліпіди клітинної мембрани. Важливою подією для розуміння дії гормонів стало поняття тривалості сигналу як одного з ключових параметрів, що визначає характер кінцевого ефекту. Вивчення RTK дозволило виявити цілий ряд нових механізмів активації рецепторів і поклато початок новій ері у вивченні молекулярних основ клітинної регуляції, а також дало поштовх для розуміння молекулярних механізмів онкологічної трансформації клітин, оскільки багато онкогенів кодують саме тирозинкінази. Відмічена участь так званих адаптерних або каркасних білків в організації просторово-часової взаємодії сигнальних факторів. Ці білки зазвичай не мають ферментної активності, забезпечують місця стикування (докінг-сайти) для інших сигнальних білків, направляють сигнальні білки в специфічні субклітинні компартменти і допомагають організувати мультипротеїнові сигнальні комплекси. Таким чином, сучасний етап розвитку молекулярної й клітинної ендокринології дає підґрунтя для формування в майбутньому оновленої картини механізмів дії гормонів та інших біорегуляторів.

Ключові слова: гормони, типи рецепторів, G-білкові рецептори, рецепторні тирозинкінази, ліпідні месенджери, адаптерні білки.

Будь-яка клітина в живому організмі перебуває в середовищі з постійно змінюваними фізичними й хімічними характеристиками. Ззовні клітина отримує кисень для дихання

і живильні речовини, а також різноманітні сигнали від інших клітин. Ці сигнали надходять від клітин, розташованих по сусідству або ж віддалених, але таких, що спеціалізуються на виробленні сигнальних молекул специфічної

дистанційної дії. Довгий час до останніх відносили тільки клітини ендокринних органів, що продукують гормони. Вивченню механізму дії гормонів на клітини-мішені присвячувалася значна частка зусиль фахівців в області експериментальної ендокринології. У минулі два-три десятиліття події саме в цій області привели до розуміння в медико-біологічній спільноті, що ендокринологія — це не тільки й не стільки розділ клінічної або експериментальної медицини, але і загально біологічна теоретична дисципліна.

Зараз можна відзначити новий етап зміни поглядів у цій галузі науки. Стає ясно, що при розгляді дистанційних хімічних сигналів, що сприймаються клітиною, віднесення гормонів до особливої категорії поступово втрачає сенс. По-перше, встановлено, що деякі класичні гормони, можливо значна їх частина, виробляються в багатьох місцях організму, а не тільки в спеціалізованих залозах. По-друге, з'ясувалося, що ряд біорегуляторів — носіїв сигналів не мають різниці за механізмами дії на клітину порівняно з гормонами й навіть знаходяться в еволюційній спорідненості з ними. Мова йде в першу чергу про ростові чинники, цитокіни і нейропептиди, що також здійснюють свою дію через специфічні клітинні рецептори. У зв'язку з цим базисна парадигма клітинної ендокринології істотно розширилася. Так, зараз вважається, що класична ендокринна клітинна регуляція є лише одним з її різновидів. Існує також, як мінімум, паракринний і аутокринний типи регуляції: у першому випадку біорегулятор, що виробляється клітинами, передає сигнал розташованим поряд клітинам іншого типу, а в другому випадку — того ж типу, що і секреторна клітина [1, 2].

Перегляд теоретичних постулатів, з одного боку, привів базисні уявлення в більшу відповідність із реальністю, але з іншого боку — молекулярно-клітинні розділи ендокринології, імунології, онкології й нейробіології зараз важко відокремити один від одного. Ще більшу спільність процесів, що вивчаються цими розділами науки, виявив бурхливий прогрес у розумінні внутрішньоклітинних механізмів дії вищезгаданих біорегуляторів. Ця спільність базується на тому, що процес перенесення регуляторної інформації з рецепторів на внутрішньоклітинні процеси не залежить

від того, чи йде мова про рецептор будь-якого гормону або іншого біорегулятора. Всі вони використовують спільні сигнальні шляхи. Будь-який із цих регуляторів ініціює один або кілька з безлічі неймовірно складних внутрішньоклітинних механізмів обробки і перенесення регуляторної інформації. Зараз у класифікації мають потребу вже не тільки регулятори, але ще в більшому ступені — шляхи і механізми опосередкування сигналів, які вони запускають у клітині.

Чотири десятиліття тому схема гормон-рецепторної взаємодії й наступних внутрішньоклітинних подій здавалася вельми чіткою і простою. Це був період раних успіхів і стрімкого розвитку молекулярної біології й відповідного натхнення дослідників. У тій сфері, яка згодом почала називатися молекулярною ендокринологією, зусиллями багатьох вчених, перш за все групи американського фізіолога, лауреата Нобелівської премії Ерла Сазерленда, була сформульована ясна і чітка концепція ролі циклічного аденозинмонофосфату (сАМР) як вторинного месенджера, що є посередником дії гормонів [3]. Гормон, впливаючи на рецептор, локалізований на клітинній поверхні, викликає його активацію, яка спричиняє посилення утворення сАМР з АТР аденілатциклазою. Цей циклічний нуклеотид має своєрідну хімічну будову і є специфічним активатором протеїнкінази, згодом відокремленої в групу А, яка фосфорилує клітинні білки за залишками серину. Така месенджерна (медіаторна) дія сАМР є наслідком унікальності хімічної будови його молекули й активності в дуже низьких концентраціях, високій швидкості утворення і деградації в клітці, складної й витонченої системи регуляції його синтезу і високої специфічності дії [4, 5].

Як незабаром з'ясувалося, фосфорилування клітинних білків є універсальним інструментом реалізації регуляторних сигналів гормонів та інших біорегуляторів. На даному, первинному, етапі стало зрозуміло, що фосфорилування білків здатне впливати на активність ферментів у клітині, а також на транскрипцію різних генів, тобто — врешті решт на синтез тих же ферментів або інших клітинних продуктів.

Проте, як відомо, найдосконаліші теорії схильні до руйнівної дії експериментальних

Лекції

фактів, що здобуваються часом на основі інтуїції або випадково. Завдяки зусиллям експериментаторів, стало ясно, що досить універсальна месенджерна функція cAMP в опосередкуванні дії гормонів є всього лише окремим випадком у величезному розмаїтті подібних механізмів. Але водночас принципи, закладені Сазерлендом у теорію вторинних месенджерів, дійсно виявилися універсальними. Для реалізації впливу гормону або іншого біорегулятора на клітину є необхідним спеціальний механізм перенесення сигналу з рецептора всередину клітини і його посилення, необхідні спеціальні сигнальні молекули, необхідні протеїнкінази, дійсний масштаб ролі яких у клітині, очевидно, тільки в останні роки починають розуміти по-справжньому.

Найрізноманітніші молекули можуть функціонувати як позаклітинні носії інформації. До таких молекул належать:

1. Амінокислоти та їх похідні. Приклади — глутамат, гліцин, адреналін, дофамін та гормон щитоподібної залози. Ці молекули діють як нейромедіатори та гормони.
2. Гази, такі як NO (оксид азоту), CO (оксид вуглецю) і H₂S (сірководень).
3. Стероїди, які походять із холестерину. Стероїдні гормони регулюють статеву диференціацію, вагітність, вуглеводний обмін і виведення іонів натрію та калію.
4. Ейкозаноїди — неполярні молекули, які містять 20 вуглеводнів, що походять з арахідонової кислоти. Ейкозаноїди регулюють різні процеси, включаючи біль, запалення, артеріальний тиск і згортання крові.
5. Велика кількість олігопептидів, поліпептидів та білків. Деякі з них є трансмембранними білками на поверхні клітини. Інші є частиною позаклітинного матриксу або асоційовані з ним. Нарешті, велика кількість білків виводиться в позаклітинне середовище, де вони беруть участь у регуляції таких процесів, як поділ клітин, диференціація, імунна відповідь, програмована загибель і виживання клітин.

Позаклітинні сигнальні молекули, як правило, але не завжди, розпізнаються за допомогою специфічних рецепторів, які присутні на поверхні клітини. Рецептори з високою афінністю (спорідненістю) зв'язують свої сигнальні молекули та транслюють цю взаємодію на

зовнішній поверхні клітини в зміни, що відбуваються всередині клітини.

Рецептори, які еволюціонували для опосередкування передачі сигналу:

1. G-білкові рецептори (GPCR) — це величезна родина рецепторів, які містять сім трансмембранних спіралей. Ці рецептори транслюють зв'язування позаклітинних сигнальних молекул в активацію GTP-зв'язуючих білків.
2. Рецепторні тирозинкінази (RTK) є іншим класом рецепторів, які еволюціонували, щоб транслювати зв'язування позаклітинних молекул-месенджерів у зміни всередині клітини. Зв'язування специфічного ліганду з RTK зазвичай приводить до димеризації рецептора з наступною активацією домену протеїнкінази рецептора, який міститься в його цитоплазматичній області. Після активації ці протеїнкінази фосфорилують специфічні залишки тирозину білків субстратів у цитоплазмі, змінюючи їх активність, локалізацію або здатність взаємодіяти з іншими білками всередині клітини.
3. Ліганд-керовані канали представляють третій клас рецепторів клітинної поверхні, які зв'язуються з позаклітинними лігандами. Здатність цих білків проводити потік іонів через плазматичну мембрану регулюється зв'язуванням ліганду. Потік іонів через мембрану може привести до тимчасової зміни мембранного потенціалу, що впливатиме на активність інших мембранних білків, наприклад, потенціалозалежних каналів. Ця послідовність подій є основою для формування нервового імпульсу. Крім того, транспорт деяких іонів, таких як Ca²⁺, може змінювати активність певних цитоплазматичних ферментів. Велика група ліганд-залежних каналів функціонує як рецептори нейромедіаторів.
4. Рецептори стероїдних гормонів функціонують як ліганд-регульовані фактори транскрипції. Стероїдні гормони дифундують через плазматичну мембрану і зв'язуються з їх цитоплазматичними рецепторами. Зв'язування гормонів призводить до конформаційних змін, які спрямовують гормонально-рецепторний комплекс в ядро, де він зв'язується з елементами, присутніми в промоторах або енхансерах гормонореактивних

генів. Ця взаємодія спричиняє збільшення або зменшення швидкості транскрипції генів.

5. Нарешті, існує низка інших типів рецепторів, які діють за унікальними механізмами. Деякі з цих рецепторів, наприклад, рецептори В- і Т-клітин, які беруть участь у відповіді на чужорідні антигени, зв'язуються з сигнальними молекулами, такими як цитоплазматичні тирозинкінази. У цій роботі ми зосередимося на GPCR та RTK [6].

На **рис. 1** наведено в загальному вигляді основні типи клітинних рецепторів, тригерних механізмів, що забезпечують перенесення інформації з активованого рецептора до мережі внутрішньоклітинних сигналів за участю основних типів сигнальних молекул.

Узагальнення результатів досліджень із використанням підходів молекулярної генетики й клітинної біохімії все більше переконують у тому, що всі рецептори, які

експресуються в клітинах, так само як і їх агоністи, об'єднуються в групи за принципом еволюційної спорідненості генів, що їх кодують. Як правило, генетично споріднені рецептори використовують однотипні внутрішньоклітинні сигнальні системи.

Ще одним, дуже важливим узагальнювальним принципом, з'ясованим тільки останнім часом, є те, що будь-який рецептор для перенесення сигналу свого агоніста використовує не один сигнальний ланцюг або каскад, а швидше — мережу сигнальних шляхів. Таким чином, внутрішньоклітинна інтерпретація дії гормонів є специфічною просторово-часовою конфігурацією включення і виключення, взаємодії-дисоціації, синтезу-розпаду, фосфорилування-дефосфорилування компонентів даної мережі [8-10]. Робота таких мереж є складним процесом не тільки з погляду хімічних і фізико-хімічних процесів,

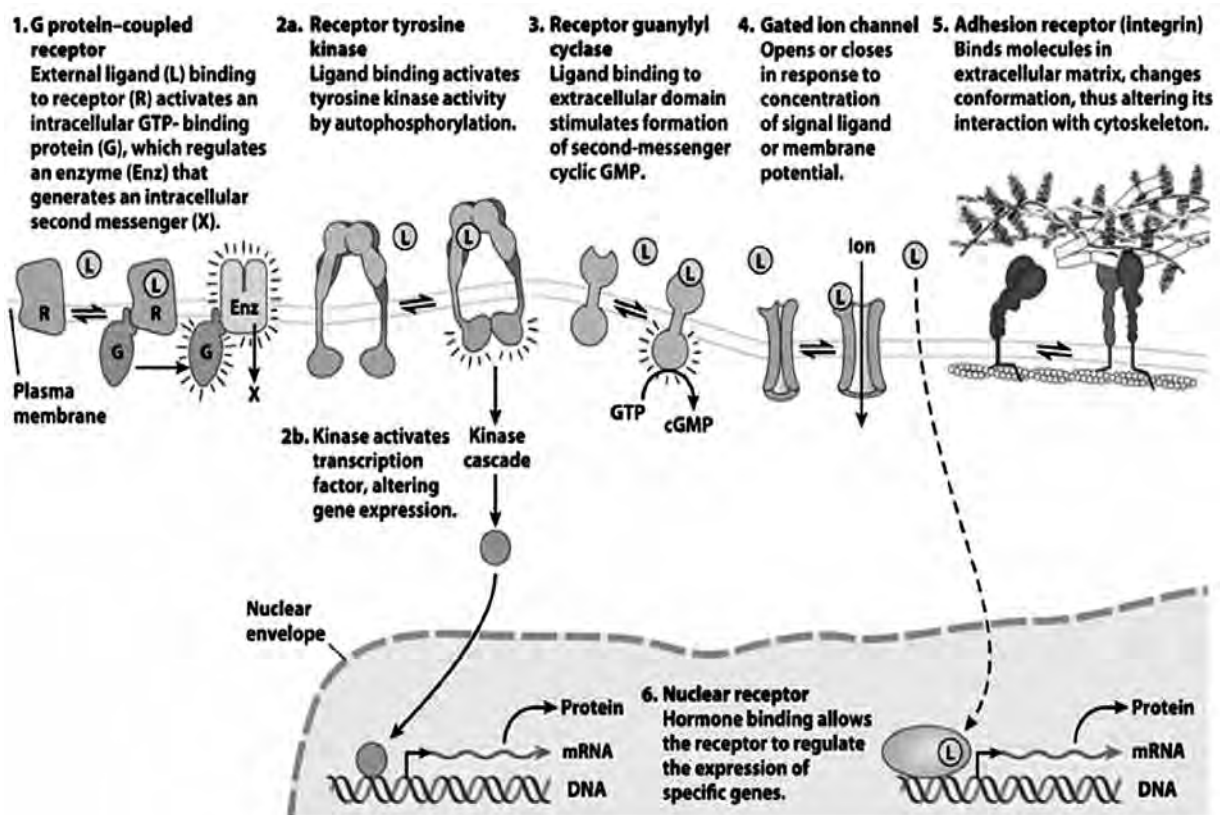


Рис. 1. Основні типи рецепторів гормонів та інших лігандів [7].

Примітка: на схемі показано, як реалізується перенесення і обробка клітиною сигналів гормонів, ростових чинників, молекул адгезії, цитокінів та ін.; деталі в тексті; GTP — гуанозинтрифосфат, cGMP — циклічний гуанозинмонофосфат, Enz — ензим, L — ліганд, R — рецептор, G — GTP-зв'язуючий білок.

Fig. 1. The main types of hormone receptors and other ligands [7].

Note. The diagram shows how the cell transmits and processes signals of hormones, growth factors, adhesion molecules, cytokines, etc.; details in the text; GTP — guanosine triphosphate, cGMP — cyclic guanosine monophosphate, Enz — enzyme, L — ligand, R — receptor, G — GTP-binding protein.

Лекції

що протікають при цьому, але і з погляду інформаційних потоків, що проходять, дещо схожих із комп'ютерними мережами. Це — дійсно передній край всієї науки про життя, швидше за все навіть не сьогоднішній, а завтрашній день.

Просторово-часова взаємодія сигнальних факторів організовується так званими адаптерними білками або каркасними (scaffold) білками, які опосередковують передачу сигналу між білками сигнального ланцюга, об'єднуючи ці білки. Вони функціонують для ефективного та специфічного сигналіngu.

Зазвичай білки-адаптери не мають ферментної активності, забезпечують місця стикування (докінг-сайти) для інших сигнальних білків, допомагають організувати мультипротейнові сигнальні комплекси та є суб'єктом регуляторних модифікацій. Крім того, адаптерні білки направляють сигнальні білки в специфічні субклітинні компартменти та рекрутують сигнальні молекули в сигнальні комплекси. В останньому випадку адаптерні білки функціонують як каркас або сайти прикріплення для збирання різних сигнальних молекул на різних ділянках.

Як правило, каркасні білки містять кілька доменів зв'язування з чітко вираженою специфічністю зв'язування комплементарних сайтів на білках-мішенях. Крім того, адаптерні білки часто піддаються регуляторним модифікаціям, таким як фосфорилування, які забезпечують місця стикування для сигнальних білків [6].

Розглянемо коротко основні типи рецепторних систем і сигнальних механізмів, які вони використовують.

Як відомо, усі рецептори, активація яких приводить до стимуляції утворення cAMP, а також багато інших належать до єдиного суперсімейства. Важливою загальною рисою всіх представників цієї групи є те, що молекула рецептора має специфічну просторову організацію, перетинаючи площину ліпідного бішару клітинної мембрани за допомогою семи трансмембранних елементів і утворюючи при цьому три петлі. Окрім цього, усі без винятку представники цього сімейства використовують однаковий тип адаптерного механізму, що зв'язує рецептор з ефекторними системами всередині клітини — GTP-зв'язуючі білки,

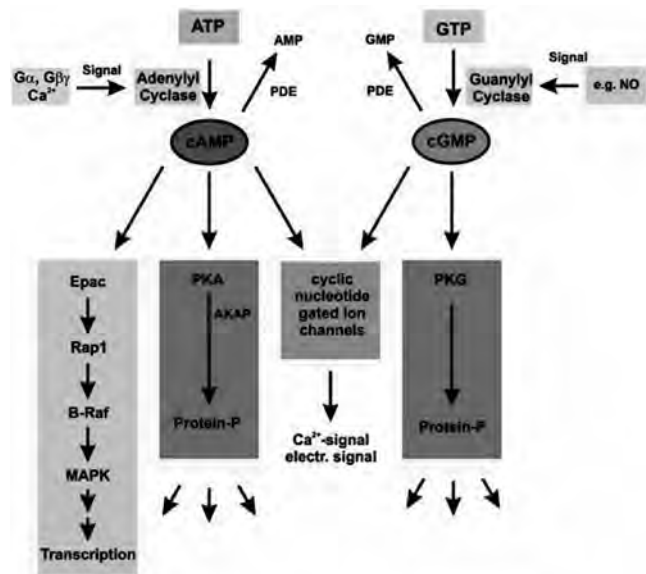


Рис. 2. Сигналіng через cAMP і cGMP [6].

Примітка: GTP — гуанозинтрифосфат; AMP — аденозинмонофосфат; GMP — гуанозинмонофосфат; cAMP — циклічний аденозинмонофосфат; cGMP — циклічний гуанозинмонофосфат; PDE — фосфодіестераза; Epac — обмінний білок, що активується cAMP; Rap1 — Ras-пов'язаний білок 1; B-Raf — серин/треонінова протеїнкіназа B-Raf; MAPK — протеїнкіназа, що активується мітогенами; PKA — протеїнкіназа A; AKAP — A-kinase anchoring protein; PKG — cGMP-залежна протеїнкіназа, протеїнкіназа G, NO — оксид азоту. Деталі в тексті.

Fig. 2. Signaling through cAMP and cGMP [6].

Note. GTP — guanosine triphosphate; AMP — adenosine monophosphate; GMP — guanosine monophosphate; cAMP — cyclic adenosine monophosphate; cGMP — cyclic guanosine monophosphate; PDE — phosphodiesterase; Epac — exchange factor directly activated by cAMP; Rap1 — Ras-related protein-1; B-Raf — Serine/threonine-protein kinase B-raf; MAPK — mitogen-activated protein kinase; PKA — protein kinase A; AKAP — A kinase anchoring protein; PKG — cGMP-dependent protein kinase, protein kinase G, NO — nitric oxide. Details in the text.

що складаються з трьох субодиниць — α , β і γ (рис. 2).

Активація гормоном рецептора викликає конформаційні зміни молекули рецептора, що дають йому можливість розпізнавати одним із цитоплазматичних сайтів, найчастіше третьою петлею, неактивний G-білок. Останній є комплексом об'єднаних β - і γ -субодиниць з α -субодиницею, яка зв'язує, своєю чергою, GDP. Скріплення активованим рецептором G-гетеротримера веде до його дисоціації на $\beta\gamma$ -комплекс та α -субодиницю, на якій відбувається заміна GDP на GTP і, таким чином, активація, що забезпечує подальше перенесення сигналу. Так само здійснюють свою адаптерну функцію й інші представники суперсімейства GTP-зв'язуючих білків, наприклад малі G-білки — Ras, Rho, Rac та інші [6, 11].

Складність внутрішньоклітинних подій, які можуть відбуватися в результаті активації одного лише цього сімейства рецепторів, можна уявити, якщо пригадати, що зараз відомо кілька сотень типів, підтипів і ізоформ рецепторів, що мають сім трансмембранних ділянок. Своєю чергою, гетеротримери G-білків можуть бути сформовані з двох десятків відомих ізоформ α -субодиниць, 5 ізоформ β -субодиниць і 10 ізоформ γ -субодиниць. Аналогічна картина виявляється і при аналізі компонентів будь-якого подальшого ефекторного механізму, скажімо, сАМР-залежного сигнального каскаду — перелік ізоформ для аденілатциклази та протеїнкінази А також поступово поповнюється. Потрібно зазначити, що перелік ізоформ α , β і γ -субодиниць G-білків вже декілька років не збільшується. Це дає деяку надію на те, що хоч би цей список близький до завершення.

Проте, сАМР-залежна сигнальна система — не єдина ефекторна система, на яку передають сигнал G-білки з активованого рецептора. Не менш важливою є здатність G-білків активувати мембранозв'язані фосфоліпази групи С. Саме з цим сигнальним ланцюгом пов'язаний великий розділ у вивченні внутрішньоклітинних сигнальних механізмів, який ще дуже далекий від завершення. Мова йде про так звані сигнальні або месенджерні ліпіди.

Першою з гормон-індукованих фосфоліпаз було відкрито фосфоліпазу С, що каталізує розпад мінорного мембранного фосфоліпиду фосфатидилінозитдифосфату на діацилгліцерин (DAG) та інозитолтрифосфат (IP₃). Виявилось, що обидві ці сполуки виконують функцію месенджерів. IP₃, взаємодіючи з особливими внутрішньоклітинними рецепторами, викликає вивільнення з різних внутрішньоклітинних депо (наприклад доменів цитоплазматичного ретикулу) іонів Ca²⁺, підвищуючи його рівень у цитоплазмі. Збільшення внутрішньоклітинної концентрації Ca²⁺, яка в базальних умовах зазвичай є дуже низькою, супроводжує процеси перенесення сигналів, синаптичну передачу та інше й розглядається іноді як самостійний месенджерний механізм [12, 13]. Своєю чергою, DAG належить до категорії сигнальних молекул, оскільки є високоспецифічним і дуже

активним стимулятором активності протеїнкіназ типу С. Представники родини цих протеїнкіназ поширені у всіх типах клітин і беруть участь у регуляції величезного числа клітинних функцій, включаючи такі важливі, як ріст і диференціювання, а при порушеннях у ланцюгах перенесення сигналу можуть бути причиною неконтрольованого росту і трансформації клітин.

Із відкриттям DAG до уявлень про внутрішньоклітинну регуляцію поступово увійшло поняття тривалості сигналу як важливого параметра, що визначає характер кінцевого ефекту. Через кілька років після визначення чинників поліфосфоінозитидного сигнального каскаду з'ясувалося, що підвищення рівня DAG у клітині у відповідь на дію одних агоністів буває коротким (хвилини), а у відповідь на дію інших — тривалим (години). Якщо сигнал першого типу зазвичай пов'язаний із регуляцією швидких процесів (активності ферментів, іонних каналів, синаптичної передачі), то сигнал другого типу приводить до змін процесів синтезу, росту, проліферації та диференціювання клітин.

На **рис. 3** показано два основних шляхи утворення DAG. DAG може утворюватися з PtdInsP₂ (фосфатидилінозитол) під дією фосфоліпази С (PL-C). Інший шлях починається з фосфатидилхоліну. Фосфоліпаза D (PL-D) перетворює фосфатидилхолін у фосфатидну кислоту (Ptd), з якої під дією фосфатаз утворюється DAG. Арахідонова кислота, джерело біосинтезу простагландинів та інших внутрішньоклітинних та позаклітинних сполук-месенджерів, може бути відщеплена від DAG.

У генерації останнього сигналу, так званого «повільного» DAG, ключова роль належить іншій фосфоліпазі — D, яка є специфічною до фосфатидилхоліну — основного фосфоліпиду в мембранах клітин (рис. 3) [6]. Остання обставина стала приводом для чергового кардинального переосмислення суті тих сигнальних процесів, які можуть індукувати в клітині гормони і ростові чинники. Оскільки фосфоліпідний шар мембран, як правило, більш ніж на 50% складається з фосфатидилхоліну, легко уявити собі, який колосальний потенціал можливої потужності і тривалості регуляторного сигналу, що генерується, забезпечується тим, що даний елемент клітинної структури

Лекції

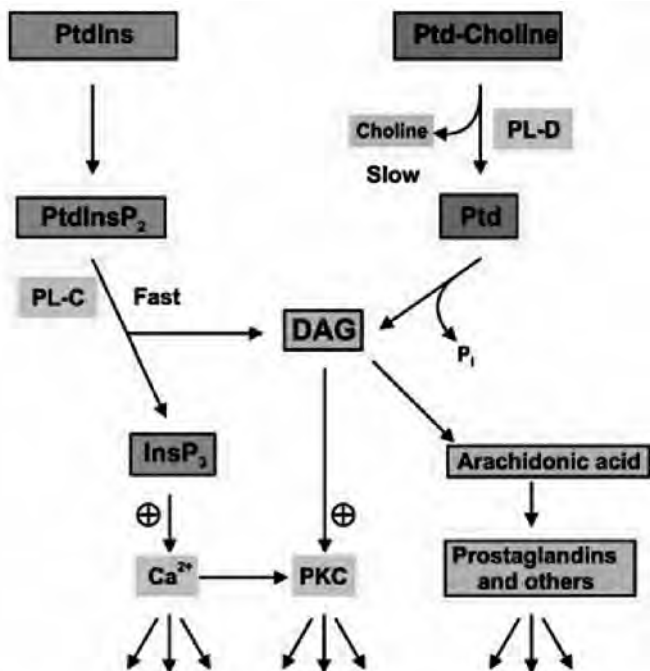


Рис. 3. Утворення та ефекти діацилгліцерину [6].

Примітка: Ptd-Choline — фосфатидилхолін; PtdIns — фосфатидилінозитол; PtdInsP₂ — фосфатидилінозитол біфосфат; Ptd — фосфатидна кислота; PL — фосфоліпаза; DAG — діацилгліцерин; InsP₃ — інозитол трифосфат; PKC — протеїнкіназа C. Деталі в тексті.

Fig. 3. Formation and effects of DAG [6].

Note. Ptd-Choline — phosphatidyl-choline; PtdIns — phosphatidylinositol; PtdInsP₂ — phosphatidylinositol biphosphate; Ptd — phosphatide acid; PL — phospholipase; DAG — diacylglycerol; InsP₃ — inositol triphosphate; PKC — protein kinase C. Details in the text.

при своєму розпаді здатний до практично невичерпного вивільнення високоактивного медіатора. Також очевидно і те, якими можуть бути для клітини наслідки втрати контролю над сигнальним механізмом такої потужності.

Багато рецепторів, що асоціюються з G-білками, здатні також активувати ефекторний механізм, який бере участь у стимулюванні клітинної проліферації. Мова йде про кіназні каскади, пов'язані з так званими протеїнкіназами, що активуються мітогенами (МАРК). Регуляція МАРК здійснюється за багатьма каналами, найбільш вивченим з яких є каскад Ras/Raf-1/MEK/ERK [14, 15]. Хоча цей шлях має більший питомий внесок в опосередкування сигналів ростових чинників, які діють через інший тип рецепторів, що розглядатиметься нижче, виявляється, що агоністи з ростовою дією, які взаємодіють із рецепторами з 7 трансмембранними ділянками, також використовують МАРК-каскад.

Цей випадок є ілюстрацією до одного з важливих, але лише недавно усвідомлених принципів внутрішньоклітинних механізмів дії гормонів — наявності трансрегуляторних зв'язків (так званий «cross-talking») різних сигнальних шляхів та їх важливої ролі в інтегральній клітинній регуляції. Саме внаслідок одночасного використання різних шляхів перенесення сигналу і трансрегуляторних зв'язків між ними, що є складною мережею, внутрішньоклітинна система гормональної регуляції і володіє тією гнучкістю, яка властива фізіології нативної клітини.

Згаданими механізмами не вичерпується перелік відомих сигнальних шляхів, які активуються G-білками. Можна згадати і менш вивчені — активацію фосфоліпази А₂, сGMP-фосфодієстеразу (рис. 2) і деякі інші.

Важливо відзначити, що центральною ланкою будь-якого з цих шляхів є активація тих або інших протеїнкіназ, які, своєю чергою, змінюють функції інших клітинних білків шляхом їх фосфорилування. Відома величезна кількість субстратів цих протеїнкіназ. Це — ферменти, елементи цитоскелету, рецептори, іонні канали та інші мембранні білки.

Необхідно відмітити, що досить часто перед фосфорилуванням субстрат повинен зазнати певної структурної модифікації, наприклад ізомеризації по залишку проліну, яка змінює конфігурацію молекули з цис- на транс-ізоформу, що робить доступним сайт для фосфорилування [16, 17]. Фосфорилування залишків серину або треоніну, що передують проліну (S/T-P), є однією з найчастіших пост-трансляційних модифікацій, що трапляється в широкому діапазоні білків еукаріотичних клітин.

Особливе значення серед субстратів протеїнкіназ мають чинники транскрипції — білки, які вибірково регулюють експресію генів. Чинники транскрипції іноді називають третинними месенджерами. Цей термін означає, що чинники транскрипції належать вже ніби до іншої категорії месенджерних механізмів — перенесення сигналів у клітинному ядрі.

Наступна дуже велика група мембранних рецепторів, що використовують інший, загальний для всієї групи, принцип перенесення сигналу — RTK [9, 18-20].

Із цими рецепторами пов'язана низка кардинальних відкриттів: 1) нового класу

протеїнкіназ, здатних фосфорилувати білки за гідроксильними групами тирозину, а не тільки серину або треоніну, як вважали до цього; 2) нових механізмів активації рецепторів: а) автофосфорилування за залишками тирозину у відповідь на зв'язування рецептором його агоніста і б) димеризації молекули рецептора як необхідного етапу її активації [21-23].

Відкриття цих механізмів поклато початок новій ері у вивченні молекулярних засад клітинної регуляції, особливо — молекулярних механізмів онкологічної трансформації клітин, оскільки стало очевидно, що багато онкогенів кодують саме тирозинкінази. Цікаво відзначити, що відкриття тирозинкіназної реакції в клітинах було випадковим і виникло з невеликої методичної похибки в експериментах, де планувалося вивчення серин/треонінкіназної активності.

Зараз відомо 85 тирозинкіназ, які підрозділяються відповідно до генетичної спорідненості приблизно на два десятка сімейств. Більшість із них є рецепторами або ж асоційовані з рецепторами. Найбільш відомий серед агоністів тирозинкіназних рецепторів інсулін [24-26].

Практично всі ростові чинники і цитокіни передають свої сигнали також через тирозинкінази. Для багатьох із відомих тирозинкіназ поки не знайдені природні агоністи. Екстраполяційний генетичний аналіз показує, що геном людини повинен містити близько 2000 генів, що кодують тирозинкінази. Враховуючи, що практично кожна вивчена тирозинкіназа грає роль ланки в тому або іншому месенджерному ланцюзі, можна собі уявити складність системи внутрішньоклітинного перенесення сигналів навіть у тій її окремо взятій частині, яка здійснюється за допомогою фосфорилування тирозинових залишків.

Існують тирозинкіназні рецептори двох типів: мономолекулярні й бімолекулярні. Для перших характерна наявність тирозинкіназних доменів у складі тієї частини молекули, яка експонована в цитоплазму. Другі не містять тирозинкіназної ділянки безпосередньо в молекулі рецептора, проте з нею асоційована одна або кілька цитоплазматичних тирозинкіназ, і сила цього зв'язку визначається ступенем активації рецептора. В обох випадках взаємодія рецептора з його агоністом приводить до димеризації й активації рецептора. Найважливішим

етапом цієї активації є автофосфорилування або фосфорилування — як правило, за кількома залишками тирозину, рецепторної молекули, як це має відбуватися у випадку RET (Rearranged during Transfection) [27, 28].

Те, що фосфорилування зазнають кілька тирозинів в одній і тій же рецепторній молекулі є дуже важливим моментом, оскільки кожен фосфорильований тирозин через альтернативний адаптерний білок може давати початок окремому ланцюгу перенесення сигналу. Таким чином, на прикладі тирозинкінази ми знову бачимо, що сигнал з активованого рецептора може передаватися відразу по кількох каналах. Крім того, фосфорилування одного тирозина може впливати на перенесення сигналу з іншого фосфотирозина. Це — ще один спосіб реалізації раніше згаданого процесу трансрегуляції («cross-talking»).

Із тирозинкіназними рецепторами будь-яких типів зв'язаний адапторний механізм, що забезпечується суперсімейством так званих малих GTP-зв'язуючих білків, найбільш відомим представником яких є Ras (Rat Sarcoma). Останній відомий, перш за все, як онкоген, мутації якого зустрічаються практично у всіх типах пухлин. Ця обставина ясно показує, що Ras знаходиться в ключовій ділянці механізму, що передає з мембранних рецепторів сигнали критичної важливості для життєдіяльності клітини. Ras є ніби молекулярним перемикачем. Положення «увімкнено» забезпечується GTP-Ras, а положення «вимкнено» — GDP-Ras.

Подальше перенесення сигналу з Ras на внутрішньоклітинні процеси активує, зокрема, вже згаданий протеїнкіназний каскад Raf-1/MEK/MAPK(ERK). Перша ланка каскаду — протеїнкіназа Raf-1 (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma-1), активується безпосередньо Ras-GTP, остання — ERK (Extracellular signal-Regulated Kinase), транслокується в ядро, де серед її субстратів значну частину складають чинники транскрипції [14, 15]. Цей каскад є стандартним шляхом перенесення проліферативного сигналу при стимуляції клітин ростовими чинниками. Варто зауважити, що надмірна активація цього каскаду в уже трансформованій тканині приводить до протилежних ефектів, а саме — пригнічення проліферації, прискореної сенесценції та апоптозу [29-31], що свідчить про можливість

Лекції

різнонаправленої (навіть протилежної) дії сигнальних каскадів залежно від клітинного контексту.

Паралельно Ras здатний активувати протеїнкіназний каскад, що опосередковує протилежний сигнал — стресорної дії на клітину, апоптотичні стимули, тощо. Цей сигнал проходить через ланцюг Ras/MEKK/SEK/JNK. Остання ланка тут — JNK1 (c-Jun N-terminal Kinase 1) або стресс-активована кіназа (SAPK), яка пов'язана з опосередкуванням реакцій на стрес та апоптозом.

Оскільки «вімкнення/вимкнення» Ras надзвичайно відповідальний пункт регуляції, повинна існувати надійна система його позитивного і негативного контролю. Така система існує у вигляді особливих адаптерних білкових модулів. Позитивний контроль забезпечує система Grb2/SOS (Growth factor receptor-bound protein 2/Son Of Sevenless). Білок Grb2 має дуже важливу ділянку, здатну зв'язуватись із тим фрагментом молекули активованого рецептора, який містить фосфотирозин, у певному амінокислотному контексті. Такі ділянки називаються SH2-гомологічними (Src homology 2) та є в багатьох білків.

Завдяки фосфотирозинам і комплементарним SH2-гомологічним ділянкам в інших білках функціонує будь-який подібний адапторний механізм. Взаємодії такого роду здійснюють перенесення сигналу. Це — універсальний принцип, основа функціонування всіх тирозинкіназних сигнальних каскадів. Білок SOS здійснює переведення Ras в активну GTP-форму. Протилежний процес — гідроліз GTP і переведення Ras у неактивну форму — GDP-Ras, знаходиться під контролем білка-активатора GTP-азної активності GAP (GTPase-Activating Protein) [32, 33]. Сенса такої складної системи регуляції зрозумілий — адже активація/інактивація Ras лежить в основі процесів, здатних ініціювати, залежно від обставин, процес поділу клітин або механізму загибелі клітини шляхом апоптозу. Це переконливо доводять патологічні ситуації: мутації Ras можуть вивести його з-під контролю описаного механізму і викликати трансформацію клітини в ракову.

Так само — через адаптерний білковий механізм, із залученням SH2-гомологічної ділянки, здійснюється передача сигналу

з тирозинкіназного рецептора на інші сигнальні каскади. Вельми важливим месенджерним шляхом є активація ростовими чинниками фосфоліпази C γ , яка містить у собі SH2-домен і активується безпосередньо фосфорильованими тирозинкіназними рецепторами. Так ростові чинники активують гідроліз мембранних фосфоліпідів із вивільненням вже згаданих ліпідних месенджерів і активацією протеїнкінази C. Подібним чином активується фермент, що каталізує фосфорилування фосфатидилінозитулу — фосфатидилінозитол-3-кіназа. Цей шлях і поліфосфоінозитиди надзвичайно важливі для опосередкування ростових стимулів.

Таким чином, розглядаючи тирозинкіназні рецептори, ми знову зустрічаємося з ліпідними месенджерними й пов'язаними з ними протеїнкіназами. Підтверджується універсальне значення ліпідних месенджерів у регуляції будь-яких внутрішньоклітинних процесів і видно, наскільки переплетені шляхи перенесення сигналів, навіть якщо вони активуються різними типами рецепторів.

Біомолекулярні рецептори для своєї активації потребують асоціації з цитоплазматичними тирозинкіназами. Таких ферментів дуже багато і такі ж різноманітні їх функції. Тут і опосередкування сигналів, пов'язаних із міжклітинними контактами (Src, FAK (Focal Adhesion Kinase) та ін.), і внутрішньоклітинне перенесення сигналів великої групи цитокінів (інтерлейкінів і еритропоєтину), а також споріднених із ними гормонів пролактину і соматотропіну (JAK (Janus Kinase), Src). Ця група рецепторів грає також важливу роль в опосередкуванні стимулів, пов'язаних із механізмом програмованої клітинної загибелі — апоптозом.

Так, якщо розглянути перенесення сигналів цитокінів, ми зустрічаємося як із вже згаданими сигнальними шляхами — через Ras і MAPK, через гідроліз фосфатидилхоліну з вивільненням DAG і активацією протеїнкінази C, так і знаходимо нові, які були виявлені тільки нещодавно. Як приклад, можна навести шлях через тирозинкінази сімейства JAK. Функція цих кіназ полягає у фосфорилуванні особливого цитоплазматичного латентного фактора транскрипції STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription protein). Внаслідок фосфорилування STAT активується шляхом

утворення димера, після чого транслокується до ядра, де зв'язується з регуляторними ділянками певних генів, впливаючи, таким чином, на їх експресію. Шлях JAK/STAT — найкоротший із нині відомих способів перенесення сигналів із цитоплазми до ядра із запуском генної експресії [34, 35].

З деякими тирозинкіназними рецепторами й регульованими ними сигнальними шляхами пов'язаний унікальний клітинний механізм — апоптоз, механізм запрограмованої загибелі клітини. Внутрішньоклітинні месенджери, що беруть участь в ініціації процесу апоптозу, було досліджено тільки нещодавно. Один із них пов'язаний з активацією розпаду одного з важливих фосфоліпідних компонентів мембрани — сфінгомієліну. Продукт цього розпаду, церамід, очевидно, є одним із медіаторів апоптозу [36]. Через вивільнення цераміду діє, наприклад, чинник некрозу пухлин α . Церамід, зокрема, активує каскад протеїнкіназ, що активуються мітогенами MEKK/МКК4/JNK. Остання ланка цього ланцюга — уже згадувана JNK-кіназа або стресс-активована протеїнкіназа. Цікаво, що продукти подальшого катаболізму цераміду — сфінгозинфосфат і сфінгозін, очевидно, є месенджерами.

Важливо відзначити, що як сфінгомієліновий каскад загалом, так і кожен його компонент окремо, залучені в регуляцію протилежних процесів: це, з одного боку, процеси гальмування клітинного циклу і/або апоптоз, а з іншої — процеси проліферації і клітинного диференціювання. Все визначається так званним клітинним контекстом.

Ми розглянули лише два великі типи клітинних рецепторів, пов'язаних з опосередкуванням дії гормонів. Хоча саме до них належать рецептори переважної більшості гормонів і ростових чинників, вони не вичерпують всіх шляхів дії гормонів на клітину. Тут ми можемо лише згадати, наприклад, рецептори стероїдних і тиреоїдних гормонів [37, 38], що реалізують абсолютно інший механізм дії: зв'язування гормону і транспорт гормон-рецепторного комплексу в ядро (рис. 1), тирозинфосфатазні рецептори (наприклад, загальний лейкоцитарний антиген CD45) [39]. Не можна поручитися, що незабаром не будуть відкриті й інші типи опосередкування гормональних сигналів.

Сучасний етап розвитку молекулярної і клітинної ендокринології дає підґрунтя для формування в майбутньому оновленої картини механізмів дії гормонів і інших біорегуляторів [40]. Масиви фактів, накопичені на цей момент, величезні та їх вже неможливо охопити єдиним поглядом і число цих фактів росте по експоненті.

Практично кожен ключовий чинник, що забезпечує певний етап перенесення регуляторних сигналів, існує у вигляді багатьох родин, підродин і ізоформ. Відомі сотні протеїнкіназ, тільки тирозинкіназ вже зараз ідентифіковано близько сотні (із них 58 рецепторні), а за прогнозами, як уже згадувалося, у людини їх біля 2000. Внутрішньоклітинні сигнали надзвичайно різноманітні навіть за природою своїх носіїв і число цих месенджерів весь час збільшується. Складається враження, що практично кожний компонент мембрани, який розпадається в реакціях катаболізму, утворює продукти з властивостями месенджерів.

На сучасному етапі як для молекулярних біологів, так і для спеціалістів у галузі інформаційних технологій є дуже складним для вирішення питання про те, які властивості мають системи перенесення й обробки інформації, як взаємодіють із великою кількістю паралельних потоків сигналів різної природи і викликають їх перегукування («cross-talking»).

Біоінформатика, яка в наш час переживає період бурхливого розвитку, багатьом здається складною. Такою вона і є насправді. Проте «інформатика» будь-якої, навіть найпростішої клітини — на багато порядків складніша.

Список використаної літератури

1. Tse LH, Wong YH. GPCRs in autocrine and paracrine regulations. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Jul 12;10:428.
2. Padmanabhan V, Cardoso RC. Neuroendocrine, autocrine, and paracrine control of follicle-stimulating hormone secretion. *Mol Cell Endocrinol*. 2020 Jan 15;500:110632.
3. Sutherland EW. Studies on the Mechanism of Hormone Action. *Science*. 1972; 177(4047): 401-408.
4. Zaccolo M, Zerio A, Lobo MJ. Subcellular organization of the cAMP signaling pathway. *Pharmacol Rev*. 2021 Jan;73(1):278-309.
5. Zhang H, Kong Q, Wang J, Jiang Y, Hua H. Complex roles of cAMP-PKA-CREB signaling in cancer. *Exp Hematol Oncol*. 2020 Nov 24;9(1):32.
6. Krauss G. *Biochemistry of signal transduction and regulation*, 5th edition. Singapore: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2014. 815 p.
7. Singh P, Modi M, Hamdard J. G protein — coupled receptors [Internet]. *Health & Medicine*, 2019, ppt. [cited 2021 Feb 25] Available from: <https://www.slideshare.net/PradeepNarwat/g-protein-coupled-receptors-type-ii-hormone-signaling>.
8. Dumont JE, Dremier S, Pirson I, Maenhaut C. Cross signaling,

Лекції

- cell specificity, and physiology. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2002 Jul;283(1): C2-28.
9. Bertrand L, Horman S, Beauloye C, Vanoverschelde JL. Insulin signalling in the heart. *Cardiovasc Res.* 2008 Jul 15;79(2):238-48.
 10. Burnstock G, Novak I. Purinergic signalling in the pancreas in health and disease. *J Endocrinol.* 2012 May;213(2):123-41.
 11. Miao Y, McCammon JA. G-protein coupled receptors: advances in simulation and drug discovery. *Curr Opin Struct Biol.* 2016 Dec;41:83-9.
 12. Dickson EJ, Hille B. Understanding phosphoinositides: rare, dynamic, and essential membrane phospholipids. *Biochem J.* 2019 Jan 7;476(1):1-23.
 13. Dickson EJ. Recent advances in understanding phosphoinositide signaling in the nervous system. *F1000Res.* 2019 Mar 12;8: F1000 Faculty Rev-278.
 14. Degirmenci U, Wang M, Hu J. Targeting aberrant RAS/RAF/MEK/ERK signaling for cancer therapy. *Cells.* 2020 Jan 13;9(1):198.
 15. Guo YJ, Pan WW, Liu SB, Shen ZF, Xu Y, Hu LL. ERK/MAPK signaling pathway and tumorigenesis. *Exp Ther Med.* 2020 Mar;19(3):1997-2007.
 16. Pushkarev VM, Starenki DV, Saenko VA, Pushkarev VV, Kovzun OI, Tronko MD, et al. Differential effects of low and high doses of taxol in anaplastic thyroid cancer cells: possible implication of the Pin1 prolyl isomerase. *Exp Oncol.* 2008;30(3):190-4.
 17. Nakatsu Y, Yamamotoya T, Ueda K, Ono H, Inoue MK, Matsunaga Y, et al. Prolyl isomerase Pin1 in metabolic reprogramming of cancer cells. *Cancer Lett.* 2020 Feb 1;470:106-14.
 18. Bhanumathy K, Balagopal A, Vizeacoumar FS, Vizeacoumar FJ, Freywald A, Giambra V. Protein tyrosine kinases: their roles and their targeting in leukemia. *Cancers (Basel).* 2021 Jan 7;13(2):184.
 19. Jiang W, Ji M. Receptor tyrosine kinases in PI3K signaling: The therapeutic targets in cancer. *Semin Cancer Biol.* 2019 Dec;59:3-22.
 20. Saltiel AR. Insulin signaling in health and disease. *J Clin Invest.* 2021 Jan 4;131(1): e142241.
 21. Paul MD, Hristova K. The transition model of RTK activation: A quantitative framework for understanding RTK signaling and RTK modulator activity. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2019 Oct;49:23-31.
 22. Paul MD, Hristova K. The RTK interactome: overview and perspective on RTK heterointeractions. *Chem Rev.* 2019 May 8;119(9):5881-921.
 23. Trenker R, Jura N. Receptor tyrosine kinase activation: From the ligand perspective. *Curr Opin Cell Biol.* 2020 Apr;63:174-85.
 24. Тронько НД, Ковзун ЕИ, Пушкарєв ВМ. Рецепція і внутриклеточні механізми дії інсуліну. *Журнал НАМН України.* 2012;4:430-7 (Tronko ND, Kovzun EI, Pushkarev VM. Reception and intracellular mechanisms of insulin action *Journal of the NAMSU.* 2012;4:430-7. Russian).
 25. Тронько НД, Ковзун ЕИ, Пушкарєв ВВ, Соколова ЛК, Пушкарєв ВМ. Рецепція і внутриклеточні механізми дії інсуліну (частина 1). *Ендокринологія.* 2018;23(3):269-80. (Tronko ND, Kovzun EI, Pushkarev VV, Sokolova LK, Pushkarev VM. Reception and intracellular mechanisms of insulin action (part 1). *Endokrynologia.* 2018;23(3):269-80. Russian).
 26. Тронько НД, Ковзун ЕИ, Пушкарєв ВВ, Соколова ЛК, Пушкарєв ВМ. Рецепція і внутриклеточні механізми дії інсуліну (частина 2). *Ендокринологія.* 2018;23(4):341-55. (Tronko ND, Kovzun EI, Pushkarev VV, Sokolova LK, Pushkarev VM. Reception and intracellular mechanisms of insulin action (part 2). *Endokrynologia.* Russian).
 27. De Falco V, Carlomagno F, Li H, Santoro M. The molecular basis for RET tyrosine-kinase inhibitors in thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2017 Jun;31(3):307-18.
 28. Гуда ББ, Пушкарєв ВМ, Коваленко АЄ, Пушкарєв ВВ, Ковзун ОІ, Тронько МД. Молекулярно-генетичні механізми патогенезу злоякісних пухлин щитоподібної залози (огляд літератури та власні дані, частина 1). *Ендокринологія.* 2019;24(1):53-65 (Guda BB, Pushkarev VM, Kovalenko AE, Pushkarev VV, Kovzun OI, Tronko MD. Molecular genetic mechanisms of the pathogenesis of thyroid malignant tumors (review of literature and own data, part 1). *Endokrynologia.* 2019;24(1):53-65. Ukrainian).
 29. Pushkarev V, Guda B, Pushkarev V, Tronko N. Oncogene toxicity in thyroid carcinomas and other types of tumors. *Cytol Genetics.* 2018;52(1):54-61.
 30. Гуда ББ, Пушкарєв ВВ, Ковзун ОІ, Пушкарєв ВМ, Тронько МД. Токсичність MAPK у карциномах щитоподібної залози. Механізми пригнічення сигнального каскаду. Шпитальна хірургія. *Журн ім. Л.Я. Ковальчука.* 2019;(3):84-96. (Guda BB, Pushkarev VV, Kovzun OI, Pushkarev VM, Tronko MD. Toxicity of MAPK in thyroid carcinoma. Mechanisms of suppression of signal cascade. *Hospital Surgery. Journal named by L. Ya. Kovalchuk.* 2019;(3):84-96. Ukrainian).
 31. Wu PK, Becker A, Park JI. Growth inhibitory signaling of the Raf/MEK/ERK pathway. *Int J Mol Sci.* 2020 Jul 30;21(15):5436.
 32. Abankwa D, Gorfe AA. Mechanisms of Ras membrane organization and signaling: Ras rocks again. *Biomolecules.* 2020 Nov 6;10(11):1522.
 33. Rhett JM, Khan I, O'Bryan JP. Biology, pathology, and therapeutic targeting of RAS. *Adv Cancer Res.* 2020;148:69-146.
 34. Stark GR, Darnell JE Jr. The JAK-STAT pathway at twenty. *Immunity.* 2012 Apr 20;36(4):503-14.
 35. Morris R, Kershaw NJ, Babon JJ. The molecular details of cytokine signaling via the JAK/STAT pathway. *Protein Sci.* 2018 Dec;27(12):1984-2009.
 36. Stith JL, Velazquez FN, Obeid LM. Advances in determining signaling mechanisms of ceramide and role in disease. *J Lipid Res.* 2019 May;60(5):913-8.
 37. Brent GA. Mechanisms of thyroid hormone action. *J Clin Invest.* 2012 Sep;122(9):3035-43.
 38. Mani SK, Mermelstein PG, Tetel MJ, Anesetti G. Convergence of multiple mechanisms of steroid hormone action. *Horm Metab Res.* 2012 Jul;44(8):569-76.
 39. Thiel N, Zischke J, Elbasani E, Kay-Fedorov P, Messerle M. Viral interference with functions of the cellular receptor tyrosine phosphatase CD45. *Viruses.* 2015 Mar 23;7(3):1540-57.
 40. Резніков ОГ. Нові парадигми в фізіології ендокринної системи. *Вісник НАН України.* 2004;(10):23-32. (Reznikov AG. New paradigms in the physiology of the endocrine system. *Bulletin NASU.* 2004;(10):23-32. Ukrainian).

Внутриклеточные механизмы действия гормонов. Современный взгляд на проблему и перспективы

Н.Д. Тронько, Е.И. Ковзун, В.В. Пушкарєв, В.М. Пушкарєв

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

Резюме. Обзор посвящен анализу внутриклеточных сигнальных механизмов, опосредующих действие гормонов и других агонистов в клетках-мишенях и эволюции взглядов на классические концепции гормонального действия. Показана природа различных внеклеточных носителей информации и рецепторов, которые эволюционировали для опосредования передачи сигнала. Сделан акцент на два основных типа рецепторов, главным образом опосредующие эффекты гормонов — G-белковые рецепторы и рецепторные тирозинкиназы (RTK). Представители семейства G-белковых рецепторов используют одинаковый тип адаптерного механизма, связывающего рецептор с эффекторными системами внутри клетки — GTP-связывающие белки. Кроме хорошо изученной cAMP-зависимой сигнальной системы, G-белки способны активировать мембраносвязанные фосфолипазы, что приводит к активации целого комплекса липидных мессенджеров, источником которых являются не только минорные, но и основные фосфолипиды клеточной мембраны. Важным событием для понимания действия гормонов стало понятие длительности сигнала как одного из ключевых па-

раметров, определяющего характер конечного эффекта. Изучение RTK позволило выявить целый ряд новых механизмов активации рецепторов и положило начало новой эре в изучении молекулярных основ клеточной регуляции, а также дало толчок для понимания молекулярных механизмов онкологической трансформации клеток, поскольку многие онкогены кодируют именно тирозинкиназы. Отмечено участие так называемых адаптерных или каркасных белков в организации пространственно-временного взаимодействия сигнальных факторов. Эти белки обычно не имеют ферментной активности, обеспечивают места стыковки (докинг-сайты) для других сигнальных белков, направляют сигнальные белки в специфические субклеточные компартменты и помогают организовать мультипротеиновые сигнальные комплексы. Таким образом, современный этап развития молекулярной и клеточной эндокринологии дает почву для формирования в будущем обновленной картины механизмов действия гормонов и других биорегуляторов.

Ключевые слова: гормоны, типы рецепторов, G-белковые рецепторы, рецепторные тирозинкиназы, липидные мессенджеры, адаптерные белки.

Intracellular mechanisms of hormone action. A contemporary look at the problem and perspectives

M.D. Tronko, O.I. Kovzun, V.V. Pushkarev, V.M. Pushkarev

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

Abstract. The review focuses on the analysis of intracellular signaling mechanisms that mediate the action of hormones and other agonists in target cells, and the evolution of views on classical concepts of hormonal action. The nature of various extracellular carriers of information and receptors, which have evolved to mediate signal transmission, is shown. Emphasis is placed on two main types of receptors, mainly mediating the effects of hormones — G-protein receptors and receptor tyrosine kinases (RTK). Members of the G-protein receptor family use the same type of adapter mechanism that binds the receptor to effector systems inside the cell — GTP-binding proteins. In addition to the well-studied cAMP-dependent signaling system, G-proteins are able to activate membrane-bound phospholipases, which leads to the activation of a whole complex of lipid messengers, the source of which are not only minor, but also the main phospholipids of the cell membrane. An important event for understanding the action of hormones was the concept of signal duration as one of the key parameters that determines the nature of the final effect. The study of RTK made it possible to identify a number of new mechanisms of receptor activation and marked the beginning of a new era in the study of the molecular basis of cell regulation, and also gave impetus to understanding the molecular mechanisms of oncological transformation of cells, since many oncogenes encode namely tyrosine kinases. The participation of the so-called adapter or scaffold

proteins in the organization of the spatio-temporal interaction of signaling factors has been noted. These proteins usually lack enzymatic activity, provide docking sites for other signaling proteins, direct signaling proteins to specific subcellular compartments, and help organize multiprotein signaling complexes. Thus, the current stage in the development of molecular and cellular endocrinology provides the basis for the formation in the future of an updated picture of the mechanisms of action of hormones and other bioregulators.

Keywords: hormones, types of receptors, G-protein receptors, receptor tyrosine kinases, lipid messengers, adapter proteins.

Для цитування: Тронько МД, Ковзун ОІ, Пушкарєв ВВ, Пушкарєв ВМ. Внутрішньоклітинні механізми дії гормонів. Сучасний погляд на проблему і перспективи. Ендокринологія. 2021;26(1):82-94. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-1.82.

Адреса для листування: Пушкарєв Володимир Михайлович, pushkarev.vm@gmail.com, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Тронько Микола Дмитрович, д-р мед. наук, проф., чл.-кор. НАН України, акад. НАМН України, завідувач відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, директор Інституту, ORCID: 0000-0001-7421-0981; Ковзун Олена Ігорівна, д-р біол. наук, проф., заступник директора Інституту з наукових питань, ORCID: 0000-0001-8164-7671; Пушкарєв Віктор Володимирович, канд. біол. наук, старший науковий співробітник відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0001-5940-5510; Пушкарєв Володимир Михайлович, д-р біол. наук, старш. наук. співроб., головний науковий співробітник відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0003-0347-7771.

Особистий внесок: Тронько М.Д. — ідея роботи й консультація під час редагування статті; Ковзун О.І. — аналіз літературних джерел і написання тексту; Пушкарєв В.М. — аналіз літературних джерел і написання тексту; Пушкарєв В.В. — оформлення статті, підготовка до друку і переклад резюме.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування НАМН України за планом науково-дослідних робіт ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

Декларація з етики: автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Стаття: надійшла до редакції 25.02.2021 р.; перероблена 03.03.2021 р.; прийнята до друку 04.03.2021 р.; надрукована 30.03.2021 р.

Для цитування: Тронько НД, Ковзун ОІ, Пушкарєв ВВ, Пушкарєв ВМ. Внутриклеточные механизмы действия гормонов. Современный взгляд на проблему и перспективы. Эндокринология. 2021, 26 (1): 82-94. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-1.82.

Адрес для переписки: Пушкарєв Владимир Михайлович, pushkarev.vm@gmail.com, ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», ул. Вышгородская, 69, Киев 04114, Украина.

Сведения об авторах: Тронько Николай Дмитриевич, д-р мед. наук, проф., чл.-корр. НАН Украины, акад. НАМН Украины, заведующий отделом фундаментальных и прикладных проблем

Лекції

эндокринологии, директор Института, ORCID: 0000-0001-7421-0981; Ковзун Елена Игоревна, д-р биол. наук, проф., заместитель директора Института по научным вопросам, ORCID: 0000-0001-8164-7671; Пушкарев Виктор Владимирович, канд. биол. наук, старший научный сотрудник отдела фундаментальных и прикладных проблем эндокринологии, ORCID: 0000-0001-5940-5510; Пушкарев Владимир Михайлович, д-р биол. наук, старш. науч. сотр., главный научный сотрудник отдела фундаментальных и прикладных проблем эндокринологии, ORCID: 0000-0003-0347-7771.

Личный вклад: Тронько Н.Д. — идея работы и консультация при редактировании статьи; Ковзун О.И. — анализ литературных источников и написание текста; Пушкарев В.М. — анализ литературных источников и написание текста; Пушкарев В.В. — оформление статьи, подготовка к печати и перевод резюме.

Финансирование: статья подготовлена в рамках бюджетного финансирования НАМН Украины по плану научно-исследовательских работ ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины».

Декларация по этике: авторы задекларировали отсутствие конфликта интересов и финансовых обязательств.

Статья: поступила в редакцию 25.02.2021 г.; переработана 03.03.2021 г.; принята в печать 04.03. 2021 г.; напечатана 30.03. 2021 г.

For citation: Tronko MD, Kovzun OI, Pushkarev VV, Pushkarev VM. Intracellular mechanisms of hormone action. A modern view at the problem and perspectives. *Endokrynologia*. 2021, 26 (1): 82-94. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-1.82.

Correspondence address: Pushkarev Vladimir Mikhailovich, pushkarev.vm@gmail.com, State Institution «VP Komisarenko

Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Vyshgorodskaya Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Tronko Mykola Dmytrovych, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Cor. Member of the NAN of Ukraine, Acad. of the NAMS of Ukraine, Head of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, Director of the Institute, ORCID: 0000-0001-7421-0981; Kovzun Olena Igorivna, Dr. Sci. (Biology), Prof., Deputy Director of the Institute for Scientific Affairs, ORCID: 0000-0001-8164-7671; Pushkarev Victor Volodymyrovich, Cand. Sci. (Biology), Senior Research Fellow of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, ORCID: 0000-0001-5940-5510; Pushkarev Volodymyr Mikhailovich, Dr. Sci. (Biology), Senior Scientist, Chief Research Fellow of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, ORCID: 0000-0003-0347-7771.

Personal contribution: Tronko M.D. — idea of work and consultations when editing an article; Kovzun O.I. — analysis of literary sources and text writing; Pushkarev V.M. — analysis of literary sources and text writing; Pushkarev V.V. — article design, preparation for printing and translation of resume.

Funding: The article was prepared within the framework of budgetary funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine according to the plan of research work of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine».

Declaration of ethics: The authors have declared no conflicts of interest or financial obligations.

Article: received 25 February 2021; revised 03 March 2021; accepted 04 March 2021; published 30 March 2021.



Університет здорової дитини
НЯНЬКОВСЬКИХ

Ukraine NOW ^{ua}



ПРАКТИЧНІ АСПЕКТИ ВНУТРІШНЬОЇ МЕДИЦИНИ

22 – 24 квітня 2021 р.



НЯНЬКОВСЬКИЙ С. Л.



НЯНЬКОВСЬКА О. С.



ЧЕРНЯГА-РОЙКО У. П.



СОРОКІВСЬКИЙ М.С.

ТЕМИ СЕКЦІЙ

Секція 1. Кардіологія. Електрокардіографія для сімейних лікарів та лікарів інших спеціальностей.

Секція 2. Пульмонологія

Секція 3. Гастроентерологія

Секція 4. Нефрологія

Секція 5. Ендокринологія

Секція 6. ЛОР

Секція 7. Дерматологія





Секція 8. Неврологія

ШАНОВНІ КОЛЕГИ!!!

Компанія «МЕДІАМЕД» — організатор конференцій, виставок, форумів та конгресів — запрошує взяти участь у науково-практичних конференціях, що відбудуться весною 2021 року!

Науково-медичні конференції внесено до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які проводитимуться у 2021 році.

Формат проведення: ONLINE

-  **18-19 березня**
м. Харків
Науково-практична конференція з міжнародною участю
**«СУЧАСНА ПАРАДИГМА РАЦІОНАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ
НЕВРОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ»**
НДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України»
-  **25 березня**
м. Київ
Науково-практична конференція з міжнародною участю
**«ІНФЕКЦІЙНІ ЗАХВОРЮВАННЯ У ДІТЕЙ.
СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ДІАГНОСТИКУ,
ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКУ»**
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
-  **26 березня**
м. Київ
Науково-практична конференція з міжнародною участю
**«НОВА КОРОНАВІРУСНА ХВОРОБА ТА
ІНШІ ГЛОБАЛЬНІ ВИКЛИКИ В ІНФЕКТОЛОГІЇ»**
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця
ГО «Клінічна інфектологія та медицина подорожей».
-  **16-17 квітня**
м. Київ
III науково-практична конференція з міжнародною участю
«ПСИХОСОМАТИЧНА МЕДИЦИНА: НАУКА ТА ПРАКТИКА»
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця,
Кафедра медичної психології, психосоматичної медицини
та психотерапії
Всеукраїнська асоціація психосоматичної медицини

УЧАСТЬ ДЛЯ ЛІКАРІВ БЕЗКОШТОВНА

Реєстрація для слухачів обов'язкова за посиланням – mediamed.com.ua

Для отримання сертифікату Ви маєте прослухати не менше 50% відсотків матеріалу.

Конференції компанії МЕДІАМЕД призначені тільки для фахівців сфери охорони здоров'я, осіб, які мають вищу або середню спеціальну медичну освіту.

МЕДІАМЕД

+38 098 080-72-66

E-mail: info@mediamed.com.ua

www.mediamed.com.ua

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

30-а Міжнародна медична виставка
Public Health
ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я



НАЙБІЛЬША МЕДИЧНА ПОДІЯ ОСЕНІ!

6-8

ЖОВТНЯ

2021

Київ, Міжнародний Виставковий Центр (М) Лівобережна



IX Міжнародна виставка та конференція медичного туризму



LABExpo

Міжнародна виставка лабораторного обладнання, інноваційних технологій і рішень



International Dental Forum

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

Організатор:

PREMIER

Тел: +38 (044) 496 86 45

E-mail: ph@pe.com.ua

Безкоштовний квиток на сайті www.publichealth.com.ua

Ваш промокод MEDB

ГОЛОВНІ ПОДІЇ У СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

+IMF XII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ
ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

За підтримки:



Комітету Верховної Ради України з питань здоров'я нації, медичної допомоги та медичного страхування



Міністерства охорони здоров'я України



Київської міської державної адміністрації

Генеральний партнер:

Canon

Офіційний партнер:



**МІЖНАРОДНИЙ ФОРУМ
МЕНЕДЖМЕНТ В ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я**



X ЮВІЛЕЙНИЙ МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС
ВПРОВАДЖЕННЯ СУЧАСНИХ ДОСЯГНЕНЬ МЕДИЧНОЇ НАУКИ У ПРАКТИКУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ



**II МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС
З ЛАБОРАТОРНОЇ МЕДИЦИНИ**

20–22 квітня 2021 року

УВАГА! НОВЕ МІСЦЕ ПРОВЕДЕННЯ

Організатори:



КИЇВ
ЕКСПО
ПЛАЗА

Виставковий Центр «КиївЕкспоПлаза»
Київська обл., с. Березівка
вул. Амстердамська, 1

ВЕСЬ СПЕКТР МЕДИЧНОГО ТА ЛАБОРАТОРНОГО ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ,
ІНСТРУМЕНТАРІЮ, НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ
ВІД СВІТОВИХ І ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ

КРАЇН

« 25 / 50 »

НАУКОВИХ
ЗАХОДІВ

ЕКСПОНЕНТІВ

« 250 / 500 »

ДОПОВІДАЧІВ

ВІДВІДУВАЧІВ

« 10 000 / 100 »

ЛІКАРСЬКИХ
СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ

ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДНУЧОМУ ОБЛАДНАННІ

З питань участі у виставках:

+38 (099) 532-40-35

@ med@lmt.kiev.ua

З питань участі у конгресах:

+38 (067) 427-38-86

@ marketing@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA

Тіокт Q10®



Максимальне дозування
тіоктової кислоти **800** мг¹



Коензиму
Q10
25 мг

Ацетил-
L-карнітину
500 мг

Тіоктової
кислоти
800 мг

M.A.T.R.I.S.® —
запатентована форма
контрольованого
вивільнення
тіоктової кислоти²

Єдина комбінація
3-х синергічних
компонентів^{1,3,5}
для пацієнтів
з діабетичною
полінейропатією

Зручна
форма
випуску
саше⁴

1. Згідно даних ресурсу pharmpexplorer.com.ua, 10.2019.

2. United States Patent; Pasotti et al.; Patent No.: US 9,333,170,B2; Date of Patent: May 10, 2016.

3. Танащяк М. М., Антонова К. В., Раскуражва А. А. Диабетическая полинейропатия: патогенез, клиника, подходы к персонализированной коррекции // Медицинский совет. — 2017. — № 17. — С. 72–80.

4. Листок-вкладш.

5. Pagano G, Aiello Talamanca A, Castello G, et al. Current experience in testing mitochondrial nutrients in disorders featuring oxidative stress and mitochondrial dysfunction: rational design of chemoprevention trials. Int J Mol Sci. 2014;15(11):20169–20208.

Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розповсюдження на конференціях та симпозіумах. Тіокт Q10®. Дієтична добавка. Склад: 1 пакет-саше (добова доза) містить: альфа-ліпоєвої кислоти — 800 мг (mg), ацетил-L-карнітину — 500 мг (mg), коензиму Q10 — 25 мг (mg), допоміжні речовини: наповнювач: мальтодекстрин; загущувач: ксантанова камедь; підсолоджувачі: ксиліт, стевіол глікозиди, сахароза; ароматизатор: натуральні ароматичні речовини, мальтодекстрин, гуміарабік антизлежувач: кремнію діоксид; емульгатор: ефіри сахарози та жирних кислот. Без глютену, без глюкози. Не містить лактози. 3 підсолоджувачами. Не є лікарським засобом. Спосіб споживання та рекомендована добова доза: дорослим по 1 саше на добу натще. Вміст одного саше розчинити у склянці води, ретельно перемішати до утворення однорідної суспензії. Тривалість споживання визначається лікарем індивідуально. Альфа-ліпоєва кислота приймає участь в окислювальному декарбоксилюванні провіноградної, α-кетоглутарової та інших α-кетокислот, приймає участь в утворенні ацетилкоферменту А.

Ліпоєва кислота широко розповсюджена в природі, але в основному в зв'язаній формі. L-карнітин – амінокислота, є необхідним для перенесення жирних кислот в мітохондрії, де відбуваються вивільнення із них енергії. Карнітин є необхідним для нормального для нормальної функції м'язів і підтримки оптимального фізіологічного стану. За нестачі карнітину невикористані жирні кислоти накопичуються в цитоплазмі і виникає дефіцит енергії, який найбільш відчутним для м'язів серця та скелетної мускулатури. В організмі не синтезується. Коензиму Q10 (убіхінон) вітаміноподібна сполука, виявлена в більшості рослинних і тваринних клітин. Тіокт Q10® може бути рекомендований в якості дієтичної добавки до раціону харчування, як додаткове джерело альфа-ліпоєвої кислоти, L-карнітин та коензиму Q10. Компоненти, що входять до складу Тіокт Q10®, сприяють підтримці нормального енергетичного метаболізму, обміну глюкози і ліпідів (займають важливе місце в утилізації вуглеводів і здійсненні нормального енергетичного обміну, що покращує «енергетичний статус» клітин); мають цитопротективні властивості; підтримують нормальну дезінтоксикаційну функцію печінки. Не використовувати розчин із зіпсованої упаковки. Не вживайте після строку придатності, зазначеного на упаковці. Перед застосуванням обов'язкова консультація лікаря. Не є лікарським засобом.

Найменування виробника: ERBOZETA S.P.A., Strada delle Seriole 41/43, loc. Galavotto – 47894 Chiesanuova (SMR), Республіка Сан Маріно на замовлення ТОВ «Асіно Україна», компанія Acino Group, бул. І. Лепсе, 8, м. Київ, 03124, Україна. Найменування та місцезнаходження імпортера (прийняття претензій від споживачів): ТОВ «Асіно Україна», компанія Acino Group, бул. І. Лепсе, 8, м. Київ, 03124, Україна, тел.: +38 (044) 281-23-33.

Інформація з листку-вкладшу дієтичної добавки Тіокт Q10®. UA-ТІОКТ-ІМІ-022020-004

Вперше



Очікуйте нову еру в лікуванні цукрового діабету 2 типу



* Ново Нордіск®.

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

UKR-XUL.22.02.2021