

*Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин  
ім. В. П. Комісаренка АМН України»  
State Institution «V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and  
Metabolism of the Academy of Medical Sciences of Ukraine»*

---

# ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

---

# ENDOKRYNOLOGIA

---

2009

Том 14, № 1  
Volume 14, No. 1

Журнал заснований у 1996 р.  
Founded in 1996

Київ  
Kyiv

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

**Редакційна колегія:**

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

**Редакційна рада:**

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

**Адреса редакції:**

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка АМН України»,  
вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна  
тел.: (044) 430-36-94, 431-02-64  
факс: (044) 428-19-96  
E-mail: [iem\\_admi@bigmir.net](mailto:iem_admi@bigmir.net)

**Address of the Editorial Board:**

State Institution «V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the Academy of Medical Sciences of Ukraine»,  
Vyshgorodska Str., 69, Kyiv, 04114, Ukraine  
Tel.: +380 44 430 36 94, +380 44 431 02 64  
Fax: +380 44 428-19-96  
E-mail: [iem\\_admi@bigmir.net](mailto:iem_admi@bigmir.net)

Рекомендовано до видання вченою радою ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка АМН України» 18.03.2009 (протокол № 5)

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

ISSN 1680-1466

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

Здано до набору 19.03.2009. Підп. до друку 29.04.2009. Формат 70 x 108/16.  
Офсетний друк. Ум.-друк. арк. 14,17. Наклад 300 прим.

ТОВ «Фірма «ЕСЕ», бульв. Академіка Вернадського, 34/1, м. Київ, 03142, Україна

## ЗМІСТ

### Оригінальні дослідження

- Оцінка ефективності використання експрес-гістологічних та цитологічних методів в інтраопераційній діагностиці новоутворень щитовидної залози 4  
*Л. Г. Воскобойник, Т. І. Богданова, Л. Ю. Зурнаджи, Т. Л. Дегтярьова*
- Сучасні аспекти діагностики та лікування вузлових форм зоба 14  
*Ю. М. Таращенко, А. Є. Коваленко, М. Ю. Болгов*
- Віддалені результати органозберігаючих операцій при високодиференційованих карциномах щитоподібної залози 21  
*М. Ю. Болгов*
- Стан електричної активності та вегетативної регуляції ритму серця у молодих хворих на рак щитоподібної залози у перед- та післяопераційному періодах на тлі супресивної терапії 27  
*С. Т. Зубкова, Т. К. Совенко*
- Узлової зоб: фактори ризику 34  
*В. В. Хазиев, С. А. Штандель*
- Моніторинг стану йодного забезпечення жіночого та дитячого населення Автономної Республіки Крим 42  
*В. І. Кравченко, І. А. Лузанчук, Л. А. Ткачук, Д. Д. Дунаєва, Л. І. Турчанинова*
- Мітохондріальні та постмітохондріальні механізми апоптозу у тканині щитоподібної залози з ознаками лімфоїдної інфільтрації чи хронічного тироїдиту 48  
*Т. М. Мишуніна, О. В. Калініченко, М. Д. Тронько, Л. Ю. Зурнаджи, О. А. Стаценко*
- Перспективи застосування мікроінкапсульованої тканини прищитоподібної залози людини для терапії сталого післяопераційного гіпаратирозу 57  
*І. П. Пастер*
- Превентивна дія флутаміду щодо функціональних розладів репродуктивної системи у андрогенізованих в препубертатному віці самиць щурів 65  
*О. Г. Резніков, І. Ю. Ганжій, Н. Д. Носенко, П. В. Сініцин, Л. В. Тарасенко, Л. І. Полякова, А. А. Лимарева, Л. В. Чайковська*
- Аналіз смертності, частоти проліферативної ретинопатії та артеріальної гіпертензії у хворих на перший тип цукрового діабету, що проживають на територіях з різною поширеністю цього захворювання 77  
*М. Д. Халангот, В. І. Кравченко, Н. В. Охріменко, В. А. Ковтун, К. М. Тронько*
- Білок гострої фази гаптоглобін: корелятивні зв'язки з маркерами інсулінорезистентності та атерогенезу у хворих на цукровий діабет 2 типу за наявності метаболічного синдрому 86  
*М. Ю. Горшунська, Ю. І. Караченцев, Н. С. Красова, Е. Йенсен, В. В. Полторак*

Зв'язок між розвитком хронічного гастриту або гастродуоденіту і ураженням автономної нервової системи у хворих на цукровий діабет 1 типу <i>С. М. Ткач</i>	94
Варіабельність серцевого ритму у хворих з діабетичною кардіоміопатією <i>В. О. Сергієнко</i>	100
Вміст антитіл до інсуліну у сироватці крові хворих на цукровий діабет, пролікованих різними добовими дозами препаратів інсулінів <i>В. В. Корпачев, Р. Г. Лукашова, С. В. Мельниченко, Н. М. Степура, П. М. Карабун</i>	108
Адренокортикальний рак: значення радикального втручання на регіонарних лімфатичних колекторах <i>А. М. Кваченюк</i>	114
17 $\beta$ -Естрадіол <i>in vitro</i> збільшує експресію мРНК білка-регулятора швидкої фази стероїдогенезу та десмолази в корі надниркових залоз людини <i>О. І. Ковзун, Н. М. Костюченко, Є. М. Грінченко, О. С. Микоша</i>	120
Вплив таксолу на апоптозну фрагментацію ДНК в позапухлинних та пухлинних тканинах надниркових залоз людини <i>Н. І. Левчук, В. М. Пушкарьов, О. І. Ковзун, М. Д. Тронько</i>	126
 <b><u>Огляди</u></b>	
Радіоїодрезистентні регіональні метастази папілярного раку щитоподібної залози: клініко-біологічні аспекти (огляд літератури і власні дані) <i>Г. В. Зелінська, С. В. Гулеватий, Т. К. Совенко, Ю. М. Божок, В. В. Марков</i>	134
Грелін – структура, функції та його роль в організмі (огляд літератури) <i>Т. М. Маліновська</i>	146
 <b><u>Короткі повідомлення</u></b>	
Роль внутрішньоклітинних іонів кальцію у формуванні статевої поведінки у неонатально андрогенізованих самиць щурів <i>Л. В. Тарасенко</i>	152
Рівень циклічного аденозинмонофосфату та тестостерону у самців щурів неонатального віку за умов пренатального фармакологічного блокування фосфодіестеразної активності <i>Л. А. Сиротенко</i>	157
 <b><u>Ювілеї</u></b>	
Сфімов Андрій Семенович (до 80-річчя від дня народження)	161
Бездробний Юрій Васильович (до 70-річчя від дня народження)	162

## ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ВИКОРИСТАННЯ ЕКСПРЕС-ГІСТОЛОГІЧНИХ ТА ЦИТОЛОГІЧНИХ МЕТОДІВ В ІНТРАОПЕРАЦІЙНІЙ ДІАГНОСТИЦІ НОВОУТВОРЕНЬ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ

Л. Г. Воскобойник\*, Т. І. Богданова, Л. Ю. Зурнаджи,  
Т. Л. Дегтярєва

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

Проаналізована ефективність використання експрес-гістологічних та експрес-цитологічних досліджень (як кожного окремо, так і в комплексі) в інтраопераційній діагностиці пухлин щитовидної залози. Доведено, що обидва методи характеризуються високою специфічністю, чутливістю та точністю. Крім того, паралельне проведення експрес-гістологічних та експрес-цитологічних досліджень, які доповнюють одне одного, сприяє поліпшенню рівня інтраопераційної діагностики папілярної карциноми щитовидної залози.

**Ключові слова:** щитовидна залоза, новоутворення, папілярна карцинома, інтраопераційна експрес-гістологічна діагностика, інтраопераційна цитологічна діагностика.

Високодиференційовані карциноми щитовидної залози (ЩЗ) – папілярні та фолікулярні, у цілому характеризуються сприятливим прогнозом, що значною мірою залежить від своєчасного встановлення вірного діагнозу [1, 2]. В останні десятиріччя важливим передопераційним методом діагностики новоутворень ЩЗ є тонкогोलкова аспіраційна пункційна біопсія (ТАПБ) [3-6]. Зазначений метод характеризується високою чутливістю, специфічністю та точністю щодо визначення характеру патологічного процесу. Папілярні карциноми ЩЗ є найбільш розповсюдженою формою тироїдної онкопатології і у більшості випадків достатньо чітко виявляються за допомогою ТАПБ. За даними літератури, передопераційний цитологічний діагноз «папілярна карцинома» підтверджується у 67-97 % випадків [3, 4, 7]. Між тим, навіть після виконання ТАПБ, частина пацієнтів з новоутвореннями ЩЗ залишається на час операції з невизначеним діагнозом [8, 9]. Крім того, існує певний ризик отримання неінформативних препаратів чи псевдонегативного цитологічного діагнозу [3, 9, 10]. Слід також зауважити, що цитологічний висновок «підозра на папілярну карциному» також надає сумнівів хірургам щодо обсягу оперативного втручання, оскільки існує певний відсоток псевдопозитивних цитологічних діагнозів [1, 2, 11, 12]. У таких випадках є доцільним проведення інтраопераційних методів аналізу, однак спектр їх використання залишається дискусійним.

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

E-mail: vslora@mail.ru. Тел. 431-03-31.

Інтраопераційні експрес-гістологічні дослідження (ЕГД) заморожених зрізів новоутворень щитовидної залози проводять під час операції з метою диференціальної діагностики пухлин. Нагадуємо, що така інформація є корисною для хірургів, оскільки від характеру патологічного процесу – доброякісний чи злоякісний, залежить обсяг хірургічного втручання. Своєчасне виявлення злоякісних пухлин ЩЗ дозволяє запобігти повторним оперативним втручанням і, як наслідок, сприяє зниженню ризику післяопераційних ускладнень. Відомо, що ЕГД є інформативним та корисним методом у випадках папілярних, широкоінвазійних фолікулярних та анапластичних карцином ЩЗ [1, 2, 13]. Однак зазначений метод має певні недоліки. В першу чергу, це стосується діагностики інкапсульованих пухлин ЩЗ солідної, фолікулярної чи солідно-фолікулярної будови. Внаслідок криогенного впливу на тканину новоутворення під час виготовлення гістологічних препаратів ядерні характеристики клітин змінюються, що робить неможливою їхню адекватну оцінку [10, 13-15]. Саме у таких випадках доцільним є додаткове проведення інтраопераційних цитологічних досліджень, які не потребують багато часу на виготовлення препаратів і не призводять до ушкодження ядерних характеристик тироцитів [13-15].

У зв'язку із зазначеним, мета даної роботи полягала в оцінці ефективності використання експрес-гістологічного та цитологічного методів (як кожного окремо, так і в комплексі) в інтраопераційній діагностиці новоутворень ЩЗ.

## Матеріали та методи

Проаналізовано 212 новоутворень ЩЗ, які були видалені в клініці ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка АМН України» в 2006-2008 рр. та направлені в лабораторію морфології ендокринної системи для проведення інтраопераційних та остаточних досліджень.

Для інтраопераційної цитологічної діагностики використовувались мазки, які були зроблені з поверхні розрізу пухлини. Інтраопераційні мазки фіксувались в 96° етанолі, забарвлювались гематоксиліном-еозином за модифікованим методом з додатковим використанням спиртового розчину яскравого зеленого для нейтралізації надлишку еозинофілії у цитоплазмі клітин тироїдного епітелію [16, 17]. У деяких випадках це виявлялося дуже корисним для ідентифікації оксифільних клітин. Потім цитологічні препарати просвітлювали у ксилолі, вміщували у спеціальне середовище, накривали предметними скельцями і аналізували у світловому мікроскопі «Nikon» (Японія). Цитологічні інтраопераційні дослідження проводилися паралельно з гістологічними експрес-дослідженнями для отримання більш повної інформації про характер ураження.

Для експрес-гістологічних досліджень фрагменти тканини пухлини заморожували в кріостаті «Bright» (Велика Британія) за температури -24 °С та виготовляли зрізи, які забарвлювали гематоксиліном-еозином за стандартним гістологічним експрес-методом [18] і досліджували в мікроскопі «Leica» (Німеччина).

Решту біопсійного матеріалу фіксували у 10 % розчині формаліну, обробляли за загальноприйнятим гістологічним методом в автоматизованій системі «SHANDON» (Велика Британія) та вміщували у парафін на приладі «LAMB» (Велика Британія). Парафінові зрізи виготовляли на мікротомі «Leica» (Німеччина). Отримані гістологічні препарати забарвлювали гематоксиліном-еозином за стандартним гістологічним методом [18] і досліджували в мікроскопі «Leica» (Німеччина). Остаточний гістологічний діагноз (ОГД), встановлений за критеріями Міжнародної класифікації ВООЗ [19], був додатково верифікований міжнародною групою експертів-патологів [20]. В усіх наведених випадках діагнози було підтверджено.

Показники ефективності використаних методів – чутливість, специфічність та точність, розраховані за стандартною формулою [3]. Статистичний аналіз отриманих даних проведений за допомогою комп'ютерної програми EXEL за критерієм  $\chi^2$ .

## Результати та їх обговорення

Склад дослідженої групи новоутворень ЩЗ за остаточним гістологічним діагнозом наведений у табл. 1. Серед них переважали (69,3 %) злоякісні пухлини.

Таблиця 1. Розподіл випадків новоутворень щитовидної залози за остаточним патогістологічним діагнозом

Характер ураження	Остаточний гістологічний діагноз	Кількість випадків	%
Злоякісні новоутворення, n = 147	Папілярна карцинома	129	60,8
	Фолікулярна карцинома	18	8,5
Доброякісні новоутворення, n = 65	Фолікулярна аденома	39	18,4
	Вузловий зоб	26	12,3
<b>Всього, n = 212</b>		<b>212</b>	<b>100,0</b>

Порівняльний аналіз ОГД та ЕГД встановив, що на інтраопераційному рівні наявність карциноми ЩЗ (папілярної чи фолікулярної) виявлено в 99 із 147 (67,3 %) випадків (табл. 2). Однак слід зауважити, що критерії діагностики папілярних та фолікулярних карцином суттєво відрізняються і тому ефективність їх виявлення на інтраопераційному рівні є доцільнішим розглянути окремо.

Таблиця 2. Зіставлення інтраопераційних експрес-гістологічних висновків та остаточних патоморфологічних діагнозів

Остаточний гістологічний діагноз	Експрес-гістологічне дослідження	Кількість випадків	%
Папілярна карцинома, n = 129	Папілярна карцинома	89	69,0
	Карцинома	7	5,4
	Фолікулярна неоплазія	33	25,6
Фолікулярна карцинома, n = 18	Карцинома	3	16,7
	Фолікулярна неоплазія	15	83,3
Фолікулярна аденома, n = 39	Фолікулярна неоплазія	39	100,0
Вузловий зоб, n = 26	Фолікулярна неоплазія	18	69,2
	Вузловий зоб	8	30,8

Гістологічний діагноз «фолікулярна карцинома» базується на наявності інвазії пухлинних клітин до капсули новоутворення або його судин. Широкоінвазійні карциноми достатньо чітко діагностуються. В той же час, мінімально інвазійні фолікулярні карциноми ЩЗ практично неможливо виявити таким методом [1, 2, 14]. В дослідженій групі було 18 фолікулярних карцином (ФК) і лише 3 з них було діагностовано на інтраопераційному рівні. Всі три пухлини за ОГД були широкоінвазійними ФК. Решта випадків являли собою мінімально інвазійні ФК без ознак інвазійного росту на досліджених заморожених зрізах, тому експрес-гістологічний висновок було обмежено неконкретним діагнозом «фолікулярна неоплазія» без визначення характеру пухлинного процесу – доброякісний чи злоякісний. Таким чином, ефективність виявлення ФК за допомогою ЕГД є відносно низькою (біля 20 %), що відповідає даним інших клінік [1, 2, 21].

На відміну від ФК, відсоток папілярних карцином (ПК) ЩЗ, які були встановлені на інтраопераційному рівні за допомогою ЕГД, є достатньо ви-

соким – 74,4 % (табл. 2). В той же час, майже у чверті випадків (33 пухлини) виявити злоякісний ріст не було можливим. Крім того, у 7 випадках патолог констатував наявність карциноми (табл. 2), однак не був спроможним встановити її тип (папілярна чи фолікулярна). Морфологічна діагностика папілярних карцином ЩЗ в першу чергу базується на ядерних характеристиках пухлинних клітин [1-2]. За умов проведення ЕГД, внаслідок криогенного впливу на тканину, ядра тироцитів ушкоджуються і не можуть бути використані як об'єктивний критерій. Тому найбільш складними для діагностування на інтраопераційному рівні є інкапсульовані пухлини ЩЗ фолікулярної, солідної чи фолікулярно-солідної будови без чітких ознак інвазійного росту в капсулу новоутворення чи за її межі. У зв'язку з цим ми провели порівняльний аналіз ефективності використання ЕГД для виявлення інкапсульованих та неінкапсульованих ПК. Результати свідчать, що відсоток неінкапсульованих ПК, які були виявлені за допомогою ЕГД, наближався до 100 %, але 2 пухлини за ОГД були частково інкапсульовані, а на заморожених зрізах виглядали інкапсульованими і були кваліфіковані як «фолікулярна неоплазія» (табл. 3). Тому у випадках інкапсульованих ПК ефективність ЕГД становила 32,1 %.

Аналіз результатів ЕГД, що був проведений у випадках доброякісних новоутворень ЩЗ, свідчить про його майже повну невизначеність. Досліджена нами група містила 39 випадків фолікулярної аденоми (ФА) і всі вони за експрес-гістологічним методом були зазначені як «фолікулярна неоплазія» (табл. 2). Подібна ситуація спостерігалася і для вузлових зобів (ВЗ). Так, однозначний висновок «вузол ЩЗ» патологом наведено лише у 8 із 26 досліджених новоутворень (30,8 %). В переважній більшості випадків (майже 70 %) хірурги отримали висновок «фолікулярна неоплазія».

Таблиця 3. Результати порівняльного аналізу виявлення інкапсульованої та неінкапсульованої папілярної карциноми щитовидної залози за допомогою інтраопераційної гістологічної та цитологічної діагностики

Метод	Наявність капсули	Інтраопераційний висновок (кількість випадків, %)						
		ПК	Підозра на ПК	Карцинома	Всього			
Гістологічний	Інкапсульовані пухлини, n = 56	18* 32,1 %	89 68,9 %	0	0	6 10,7 %	7 5,4 %	96 74,4 %
	Неінкапсульовані чи частково інкапсульовані пухлини, n = 73	71 97,3 %		0		1 1,4 %		
Цитологічний	Інкапсульовані пухлини, n = 56	25 44,6 %	74 57,4 %	12 21,4 %	25 19,4 %	0	0	99 76,7 %
	Неінкапсульовані чи частково інкапсульовані пухлини, n = 73	49 67,1 %		13 17,8 %		0		

Примітка: \* -  $P < 0,01$  за критерієм  $\chi^2$  порівняно з неінкапсульованими пухлинами.

На сучасному етапі єдиним вірогідним критерієм, що дозволяє розмежувати доброякісні і злоякісні фолікулярні пухлини, є наявність інвазії до капсули пухлини або її судин. Однак вищезгадану ознаку, як правило, можна виявити лише на остаточних гістологічних препаратах. У цьому зв'язку при інтраопераційних експрес-гістологічних дослідженнях для подібної групи уражень ШЦЗ застосовується інтегральний термін «фолікулярна неоплазія» без ідентифікації характеру патологічного процесу. Доброякісні солітарні аденоматозні вузли ШЦЗ мікрофолікулярної будови також відносять до такої категорії. Пухлини нормо-макрофолікулярної будови найчастіше бувають доброякісними, однак і до таких новоутворень слід відноситися обережно, оскільки описані випадки ФК та інкапсульованих ПК саме такої будови [1, 2].

Загалом, в наших дослідженнях проаналізовано 212 новоутворень ШЦЗ, з них 139 (65,6 %) були інкапсульованими. В 105 випадках із 139 (75,5 %) після проведення ЕГД хірурги отримали діагноз «фолікулярна неоплазія», який є недостатньо інформативним щодо визначення характеру патологічного процесу. Для своєчасного виявлення інкапсульованих ПК необхідно обов'язкове проведення цитологічних (передопераційних чи інтраопераційних) досліджень, які, за даними літератури, у таких випадках є більш інформативними, ніж ЕГД [3, 22, 23].

Основна мета проведення інтраопераційних цитологічних досліджень (ЩД) – виявлення папілярної карциноми ШЦЗ, особливо у випадках інкапсульованих пухлин солідної, фолікулярної або фолікулярно-солідної будови, що викликають складності за умов інтраопераційних гістологічних досліджень заморожених зрізів. Оскільки процедура виготовлення цитологічних препаратів не ушкоджує ядер клітин і потребує небагато часу, цитологія може бути корисною в інтраопераційній діагностиці інкапсульованих новоутворень ШЦЗ паралельно із традиційними експрес-гістологічними дослідженнями [13, 14, 21]. Крім того, інтраопераційні цитологічні дослідження дозволяють майже повністю позбавитись проблеми отримання неінформативних препаратів, тому що при виготовленні мазка цитолог бачить пухлину на розрізі і досить легко ідентифікує зони некрозу і крововиливу. Однак цитологічний метод має також власні недоліки і перш за все – ліміт часу для оцінки препарату.

Проаналізовано ефективність використання ЩД як окремого методу, так і в комплексі з ЕГД. Порівняльний аналіз ОГД та ЩД встановив, що на інтраопераційному рівні наявність ПК ШЦЗ виявлено в 74 із 129 (57,4 %) випадків (табл. 4). Ще в 25 випадках (19,4 %) було висловлено підозру на ПК. Загалом, можливу наявність ПК встановлено в 99 пухлинах (76,7 %). Вважаємо доцільним звернути увагу на те, що відсоток виявлених інкапсульованих та неінкапсульованих ПК вірогідно не відрізнявся, на відміну від ЕГД (табл. 3). Між тим, в 21,7 % спостережень ПК виявлено не було (цитологічний висновок «фолікулярна неоплазія»). Слід нагадати, що єдиним остаточним цитологічним критерієм ПК є наявність 3-4 справжніх внутрішньоядерних включень. Відомо, що така ознака зустрічається не завжди. За даними літератури, лише одна із 100 пухлинних клітин містить такі включення [4]. Можливо, що недостатню ефективність ЩД у наведених випадках обумовлено лімітом часу для ретельного пошуку ознак ПК за умов проведення інтраопераційних досліджень. Крім того, слід звернути увагу на 2 псевдонегативні цитологічні висновки – «вузол ШЦЗ» (табл. 4). За ОГД всі вони були ПК з вираженими некротичними змінами. У цьому зв'язку нагадуємо, що у випадках наявності некротичних змін цитологам необхідно бути обережними щодо своїх висновків. Однак слід зазначити, що відсоток таких випадків є невеличким (1,5 %) і навіть за умов проведення ТАПБ (достатній

Таблиця 4. Зіставлення інтраопераційних цитологічних висновків та остаточних патоморфологічних діагнозів

Остаточний гістологічний діагноз	Експрес-цитологічний висновок	Кількість випадків	%
Папілярна карцинома, n = 129	Папілярна карцинома	74	57,4
	Підозра на папілярну карциному	25	19,4
	Фолікулярна неоплазія	28	21,7
	Вузловий зоб	2	1,5
Фолікулярна карцинома, n = 18	Фолікулярна неоплазія	17	94,4
	Вузловий зоб	1	5,6
Фолікулярна аденома, n = 39	Фолікулярна неоплазія	32	82,1
	Підозра на папілярну карциному	1	2,5
	Вузловий зоб	6	15,4
Вузловий зоб, n = 26	Фолікулярна неоплазія	18	69,2
	Вузловий зоб	8	30,8

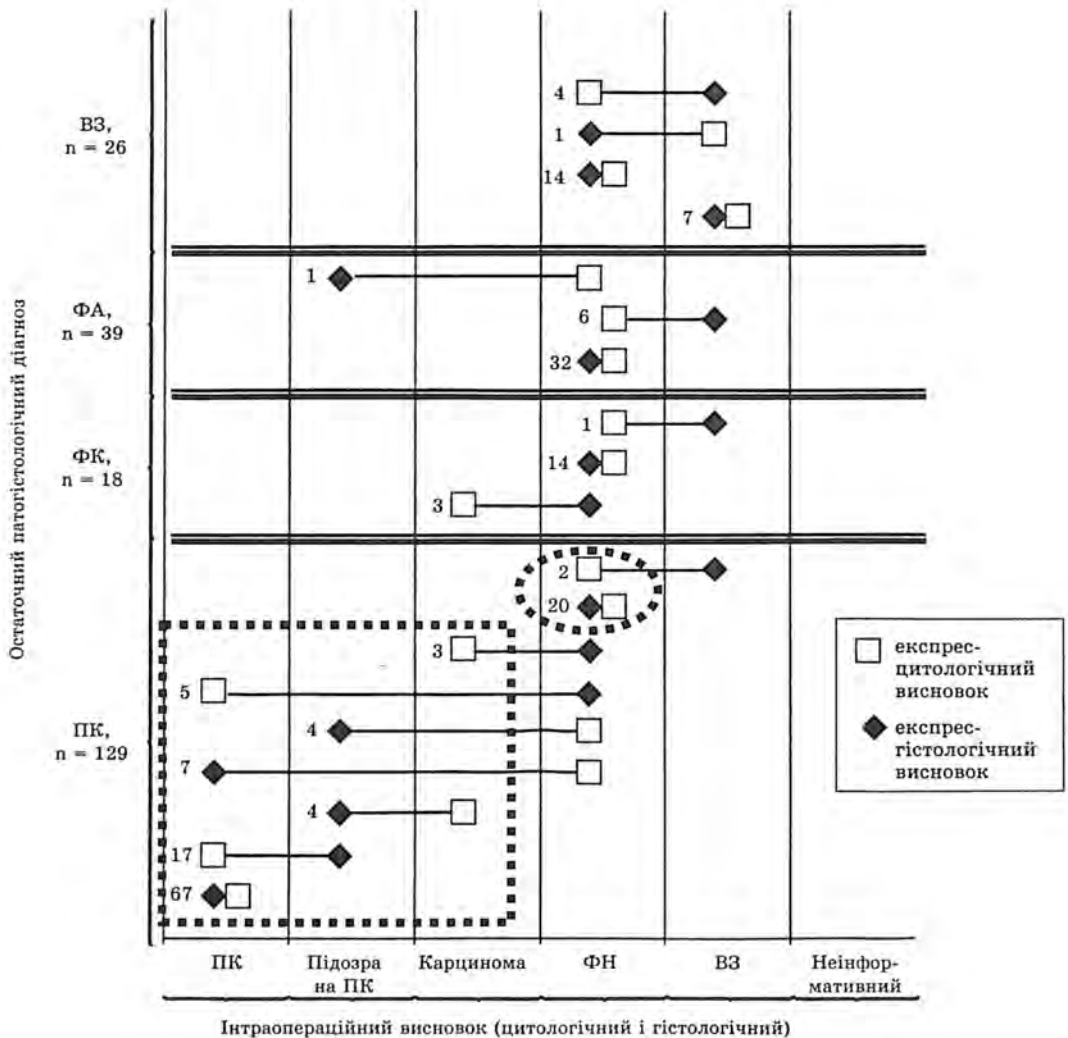
проміжок часу для аналізу) зустрічаються як псевдонегативні, так і псевдопозитивні діагнози [3, 6, 7, 10].

На відміну від ПК, у випадках фолікулярної карциноми ЩЗ використання ЩД не було корисним (табл. 4). Більш того, трапився один псевдонегативний висновок «вузол ЩЗ». За ОГД це був випадок мінімально інвазивної фолікулярної карциноми нормофолікулярної будови з ознаками некротичних змін. Аналогічна ситуація спостерігалася і для ФА ЩЗ. Переважну більшість цитологічних висновків становили «фолікулярні неоплазії». Крім того, в одному випадку (2,5 %) цитологом було висловлено підозру на наявність ПК ЩЗ. Однак, як вже було зазначено раніше, відсоток таких випадків є незначним. До того ж, за ОГД це була ФА, що характеризувалася наявністю окремих клітин, в яких патолог бачив нечіткі цитоплазматичні внутрішньоядерні включення та борозенки. За таких обставин, псевдопозитивний цитологічний висновок був цілком зрозумілим.

Для оцінки ефективності паралельного використання двох інтраопераційних методів було проведено їх порівняльний аналіз в залежності від ОГД. Результати відображені на малюнку. Порівняльний аналіз інтраопераційних цитологічних і гістологічних висновків за умов папілярної карциноми (129 випадків) встановив, що в 67 випадках (51,9 %) їх результати повністю співпадали і була виявлена папілярна карцинома ЩЗ. Ще в 17 випадках ЕГД був точнішим порівняно із цитологічним (цитологічний висновок «підозра на наявність ПК»). В 8 спостереженнях лише експрес-гістологічний метод встановив наявність карциноми (цитологічний висновок «фолікулярна неоплазія»). Однак в інших 11 випадках (7 – цитологічний висновок «папілярна карцинома» і 4 – «підозра на наявність ПК») саме цитологічний метод був інформативнішим (експрес-гістологічний висновок «фолікулярна неоплазія»). Крім того, тип 4 карцином (папілярна чи фолікулярна) не було можливим встановити за допомогою ЕГД, але ж цитолог висловлював підозру на наявність ПК. Таким чином, за ЕГД виявлено 96 ПК, за ЩД – 99, одночасне ж використання двох методів дозволило встановити 107 ПК (табл. 5). Між тим, навіть одночасне використання двох методів в 22 випадках (17,1 %) не дозволило виявити ПК на інтраопераційному рівні. Крім того, слід зауважити, що серед цитологічних висновків трапився один псевдопозитивний – «підозра на папілярну карциному» та 2 псевдонегативних – «вузол ЩЗ» (малюнок). За експрес-гістологічним методом жодного псевдопозитивного випадку зареєстровано не було, що свідчить за його більшу специфічність.

Таблиця 5. Показники ефективності використання експрес-гістологічних та цитологічних досліджень в інтраопераційній діагностиці новоутворень щитовидної залози

Характеристика методу	Експрес-гістологічний метод	Експрес-цитологічний метод	Однчасне використання двох методів
Чутливість	67,3 %	67,3 %	74,8 %
Специфічність	100,0 %	98,5 %	98,5 %
Точність	77,4 %	76,9 %	82,1 %
Виявлено ПК	96/129 (74,4 %)	99/129 (76,8 %)	107/129 (82,9 %)



Малюнок. Порівняльний аналіз результатів інтраопераційних цитологічних і гістологічних досліджень та остаточного патогістологічного діагнозу. ПК – папілярна карцинома, ФК – фолікулярна карцинома, ФА – фолікулярна аденома, ВЗ – вузловий зоб, ФН – фолікулярна неоплазія. Цифри вказують на кількість випадків. В прямокутнику зосереджені випадки, в яких ПК встановлена на інтраопераційному рівні (цитологічно, гістологічно або разом). В овалі – 22 випадки ПК, які не були виявлені на інтраопераційному рівні.

У випадках фолікулярної карциноми ЩЗ ЕГД було кориснішим (виявлено 3 широкоінвазивних карциноми ЩЗ) порівняно з ІЦД, однак в переважній більшості випадків ні цитологічні, а ні експрес-гістологічні дослідження не сприяли виявленню карциноми на інтраопераційному рівні. Висновками обох методів була «фолікулярна неоплазія».

Звертає увагу той факт, що на інтраопераційному рівні висновок «фолікулярна неоплазія» отримано приблизно у 50 % випадків. Такі висновки спостерігалися у 105 пацієнтів (49,5 %) при експрес-гістологічному і у 95 (44,8 %) – при цитологічному дослідженні (табл. 2, 4). У випадках фолікулярної карциноми і фолікулярної аденоми така ситуація була цілком зрозумілою. Однак суттєву частку папілярних карцином (17,1 %) ЩЗ було неможливим виявити на інтраопераційному рівні. Крім того, доброякісні аденоматозні вузлові новоутворення теж викликають складнощі, як для гістологічної, так і для цитологічної інтраопераційної експрес-діагностики.

Проте наші дослідження свідчать, що одночасне паралельне використання двох методів (ЕГД та ІЦД) було корисним і призвело до хороших результатів (табл. 5), зокрема, до підвищення чутливості, специфічності та відсотку ПК, що можуть бути виявлені на інтраопераційному етапі. Зміни зазначених показників не були вірогідними порівняно з оцінками ефективності методів ЕГД та ІЦД, однак можливість навіть незначного їх покращення свідчить про доцільність одночасного використання двох методів в інтраопераційній діагностиці новоутворень ЩЗ.

Таким чином, інтраопераційні дослідження новоутворень ЩЗ щодо встановлення попереднього діагнозу характеризувалися певними проблемами, зокрема, лімітом часу та ушкодженням ядер за умов виготовлення заморожених гістологічних зрізів. У цьому зв'язку доцільним є паралельне проведення експрес-гістологічних та експрес-цитологічних досліджень, які доповнюють одне одного і сприяють поліпшенню рівня інтраопераційної діагностики новоутворень ЩЗ. Слід особливо підкреслити, що в лабораторії морфології ендокринної системи під час інтраопераційних досліджень постійно застосовуються обидва методи, при цьому хірурги отримують як цитологічний, так і гістологічний висновок. Очевидно, що подібний підхід може сприяти вирішенню проблеми щодо обсягу оперативного втручання за умов інкапсульованої пухлини без ознак інвазивного росту за гістологічним інтраопераційним висновком («фолікулярна неоплазія»), але з ознаками папілярної карциноми чи підозри на таку карциному за цитологічним висновком.

## Підсумок

Одночасне застосування експрес-гістологічного та цитологічного методів поліпшує інтраопераційний аналіз біопсійного матеріалу і надає певну допомогу хірургам у вирішенні проблеми щодо обсягу оперативного втручання, однак повного співпадання інтраопераційних цитологічних, експрес-гістологічних і остаточних патоморфологічних діагнозів не відбувається.

## Література

1. Rosai J., Carcangiu M. L., Delellis R. A. Tumors of the thyroid gland. Atlas of tumor pathology. Washington: Armed forces Institute of pathology, 1992. 343 p.
2. LiVolsi V. A. Surgical pathology of the thyroid. Philadelphia: Saunders, 1990. 422 p.
3. Kini S. R. Thyroid. Guides to clinical aspiration biopsy. New York-Tokio: Igaku-Shoin, 1989. 362 p.
4. Божок Ю. М. Цитологічна діагностика новоутворень щитовидної залози. Атлас. Київ: Міжнародна агенція, 1997. 115 с.

5. Божок Ю. М., Зелінська Г. В., Хоруженко А. І. Шляхи вдосконалення доопераційної діагностики карцином щитовидної залози на основі вивчення змін адгезивності клітин при малігнізації // Журнал АМН України. 1999, № 2, 344-351.
6. Пупышева Т. Л., Митерева Н. Г. Возможности цитологической диагностики заболеланий щитовидной железы по аспиратам при пункции тонкой иглой и при интраоперационной экспресс-диагностике // Новости клинической цитологии России. 2001, 5, № 3-4, 131-134.
7. Chintamani R., Bhatnagar D. Accuracy of fine-needle aspiration cytology in patients with radiation-induced thyroid neoplasms // Br. J. Surg. 2003, 90, N 11, 1452-1459.
8. Baloch Z. W., Fleisher S., LiVolsi V. A. Diagnosis of "follicular neoplasm": a grey zone in thyroid fine-needle aspiration cytology // Diagn. Cytopathol. 2002, 26, N 1, 41-44.
9. Chow L. S., Gharib H., Goellner J. R., Heerden J. A. Nondiagnostic thyroid fine-needle aspiration cytology: management dilemmas // Thyroid. 2001, 11, N 12, 1147-1151.
10. Yeh M. V., Demircan O., Ituarte P., Clark O. H. False-negative fine-needle aspiration cytology results delay treatment and adversely affect outcome in patients with thyroid carcinoma // Thyroid. 2004, 14, N 3, 207-215.
11. Flikwert E. R., Nugteren W. A., Groote A. D. Thyroid papillary hyperplasia mistaken for papillary carcinoma in fine needle aspiration cytology and frozen section examination // Ned Tijdschr. Geneesk. 2003, 147, N 11, 510-513.
12. Powari M., Dey P., Saikia U. N. Fine needle aspiration cytology of follicular variant of papillary carcinoma of thyroid // Cytopathology. 2003, 14, N 4, 212-215.
13. Roach J. C., Heller K. S., Dubner S., Szynter L. A. The value of frozen section examinations in determining the extent of thyroid surgery in patients with indeterminate fine-needle aspiration cytology // Arch. Otolaryngol. Head. Neck. Surg. 2002, 128, N 3, 263-267.
14. Богданова Т. И., Козырицкий В. Г., Третько Н. Д. Патология щитовидной железы у детей (атлас). Киев: «Чернобыльинтеринформ», 2000. 159 с.
15. Воскобойник Л. Г. Цитологическая интраоперационная диагностика новообразований щитовидной железы // Эндокринология. 2002, 7, № 1, с. 131.
16. Maruta J., Hashimoto H., Yamashita H., Noguchi S. Quick aspiration cytology for thyroid nodules by modified Ultrafast Papanicolaou staining // Diagn. Cytopathol. 2003, 28, N 1, 45-48.
17. Рибаків С. Й., Комісаренко І. В., Воскобойник Л. Г., Кваченюк А. М. Процес діагностики адренокортикальних пухлин // Деклараційний патент на корисну модель № 9245 від 15.09.05. Бюлетень № 9, 2005.
18. Волкова О. В., Елецкий Ю. К. Основы гистологии з гистологічною технікою. М.: Медицина, 1971. 272 с.
19. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. WHO classification of tumours. R. A. DeLellis, R. V. Lloyd, Ph. U. Heitz, Ch. Eng (eds.). Lyon: IARC Press, 2004. 320 p.
20. Thomas G. A., Williams E. D., Becker D. V. et al. Thyroid tumor banks // Science. 2000, 289, N 29, 2945-2948.
21. Rago T., Coscio G., Basolo F. et al. Clinical thyroid ultrasound and cytological features help to predict malignancy in 505 patients with follicular and Hürthle cell thyroid lesions // J. Endocrinol. Inv. 2006. 29, N 4, p. 9.
22. Logani S., Gupta P. K., LiVolsi V. A. et al. Thyroid nodules with FNA cytology suspicious for follicular variant of papillary thyroid carcinoma: follow-up and management // Diagnostic. Cytopathol. 2000, 23, N 6, 380-385.

23. Jain M., Khan A., Patwardhan N. et al. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a comparative study of histopathologic features and cytology results in 141 patients // *Endocrinol. Pract.* 2001, 7, N 2, 79-84.

**Оценка эффективности применения экспресс-гистологического и цитологического методов в интраоперационной диагностике новообразований щитовидной железы**

Л. Г. Воскобойник, Т. И. Богданова, Л. Ю. Зурнаджи, Т. Л. Дегтярева  
*ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко АМН Украины», г. Киев, 04114, Украина*

Проанализирована эффективность применения экспресс-гистологических и экспресс-цитологических исследований (как каждого в отдельности, так и в комплексе) в интраоперационной диагностике опухолей щитовидной железы. Показано, что оба метода характеризуются высокой специфичностью, чувствительностью и точностью. Кроме того, параллельное проведение экспресс-гистологических и экспресс-цитологических исследований, которые дополняют друг друга, способствует улучшению уровня интраоперационной диагностики папиллярной карциномы щитовидной железы.

**Ключевые слова:** щитовидная железа, новообразование, папиллярная карцинома, интраоперационная экспресс-гистологическая диагностика, интраоперационная цитологическая диагностика.

**Evaluation of the effectiveness of both frozen section and cytology examinations in intraoperative diagnosis of thyroid neoplasms**

L. G. Voskoboynyk, T. I. Bogdanova, L. Yu. Zurnadzy, T. L. Degtyareva  
*State Institution «V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Acad. Med. Sci. of Ukraine», Kyiv, 04114, Ukraine*

The effectiveness of using both frozen section and cytology examinations (separately and in combination) in the diagnosis of thyroid neoplasms during surgical treatment has been analyzed. It was shown that both methods were characterized by a high degree of sensitivity, specificity, and diagnostic accuracy. Also, it was demonstrated that using these methods in combination has led to increasing the level of intraoperative diagnosis of thyroid papillary carcinomas.

**Key words:** thyroid, neoplasm, papillary carcinoma, intraoperative express-histological diagnosis, intraoperative cytological diagnosis.

(Надійшла 17.02.2009)

## СУЧАСНІ АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ВУЗЛОВИХ ФОРМ ЗОБА

Ю. М. Тарашенко\*, А. Є. Коваленко, М. Ю. Болгов

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

За матеріалами хірургічної клініки ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка АМН України» проведений аналіз лікування 5023 хворих з вузловими формами зоба. Визначена оптимальна лікувально-діагностична програма, заснована на використанні сучасних методів ультразвукової, гормональної, цитологічної, радіонуклідної, рентгенологічної діагностики, що дозволяє верифікувати морфологічну структуру зоба до оперативного втручання, прийняти правильне рішення щодо показань до операції та вибору її об'єму. Відмічено, що впровадження ультразвукової та цитологічної діагностики дозволило об'єктивно визначити онкологічний ризик первинно виявлених вогнищевих утворень щитоподібної залози і зменшити кількість операцій, що виконуються з приводу вузлових форм зоба. Відмічена тенденція до розширення об'єму оперативних втручань до тироїдектомії при багатовузловому колоїдному зобі, хронічному аутоімунному тироїдиті з вузлоутворенням і багатовузловому зобі з тиротоксикозом.

**Ключові слова:** вузловий зоб, клініко-морфологічні форми, діагностична програма, хірургічне лікування, гемітироїдектомія, тироїдектомія.

Вірогідність розвитку вузлового зоба протягом життя в середньому становить 5-10 %, а захворюваність досягає 30-40 осіб на 100 тис. населення. Використання сучасних методів візуалізації значно поліпшило виявлення органічних змін у щитоподібній залозі (ЩЗ), при ультразвуковому дослідженні до 1/3 жінок старших 30 років можуть мати ті або інші вогнищеві зміни тироїдної тканини. Частота виявлення вузлового зоба у жінок після 50 років за даними пальпації становить 21 %, ультразвукового дослідження — 67 %, автопсії — 50 % [1-3].

За статистичними даними, в Україні щорічно збільшується кількість хворих на вузлові форми зоба. Так, у 2006 році було зареєстровано 180 055 хворих на вузловий зоб (385,2 на 100 тис. населення), що на 10,8 % перевищує показники попереднього 2005 року [4].

Клінічне поняття «вузловий зоб» об'єднує морфологічно різноманітні патологічні стани ЩЗ, що вимагають різних підходів у лікуванні, а висока поширеність захворювання у популяції зумовлює актуальність цієї проблеми. З'ясування патогенетичних механізмів формування зоба дозволяє говорити про клінічну значущість захворювання, вибрати метод лікування та оцінити прогноз [3, 5]. З клінічної точки зору доцільно виділити три основні типи зобної трансформації [6]:

1) Зоб унаслідок неоплазії. Клінічно виявляється у вигляді солітарного фокального неопластичного процесу. Найчастіше це моноклональне добро-

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

якісне пухлинне захворювання без змін у навколишній тироїдній тканині. Доброякісні солітарні неоплазії ЩЗ можуть мати функціональну автономію з розвитком субклінічного або клінічного тиротоксикозу.

2) Зоб, пов'язаний з аутоімунним тироїдитом. Імунозалежне захворювання, що характеризується активацією рецепторів ТТГ антитироїдними антитілами з подальшою проліферацією тироцитів і вузлоутворенням.

3) Багатовузловий колоїдний зоб. Найпоширеніший і патогенетично складний варіант збільшення ЩЗ, переважно гетерогенного поліфокального та поліклонального характеру, в основі якого лежить генетична схильність і незавершений синтез тироїдних гормонів, залежний від рівня споживання йоду. Поза сумнівом, що ці механізми можуть поєднуватися і брати участь у формуванні зоба у одного і того ж пацієнта, а з'ясування основних причин вузлоутворення у кожного обстежуваного хворого допоможе визначити оптимальну терапевтичну програму.

#### **Лікувально-діагностична програма клініки ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка АМН України»**

Програма діагностики вогнищевих змін у ЩЗ базується на використанні ультразвукових, гормональних, цитологічних, радіонуклідних, рентгенологічних методів, що дозволяють верифікувати морфологічну структуру зоба до початку лікування, прийняти правильне рішення щодо показань та об'єму операції [7].

Мета клінічного обстеження хворих з тироїдними вузлами полягає у вирішенні трьох основних діагностичних питань, що визначають вибір методу лікування:

- об'єктивна оцінка можливості малігнізації,
- наявність місцевих компресійних ускладнень і косметичних змін,
- оцінка клінічних і субклінічних порушень тироїдної функції.

Анамнез захворювання і дані фізикального дослідження мають велике значення при обстеженні пацієнта [8]. Важлива інформація про наявність захворювань ЩЗ у родичів, а також можливі будь-які інші захворювання ший у пацієнта в минулому та як їх лікували. Необхідно оцінювати розміри ший, звертати увагу на охриплість голосу, дисфонію, дисфагію, задишку. При пальпації ЩЗ потрібно оцінювати розташування, щільність, розміри вузлового утворення, болючість у ділянці ший, наявність шийної лімфаденопатії. Слід звертати увагу на наявність симптомів гіпертирозу або гіпотирозу.

Ультразвуковий метод дослідження ЩЗ є основним скринінговим тестом і на сьогодні дозволяє не тільки виявити захворювання, але й опосередковано оцінити онкологічний ризик вогнищевих утворень у ЩЗ. На велику можливість малігнізації вузла вказують такі сонографічні характеристики: наявність мікрокальцифікатів, гіпоехогенність вузла, його неправильна форма і нерівні контури, наявність солідного компонента, хаотична інтранодулярна гіперваскуляризація [9]. Сучасна з широкими можливостями ехографія дозволяє точно оцінити доброякісність і злоякісність новоутворень ЩЗ з точністю до 81,8 %.

Єдиним доопераційним методом прямої оцінки структурних змін у ЩЗ, що дозволяє визначити онкологічну небезпеку виявлених вузлів, є їх тонкоголкова пункційна біопсія, яку проводять під контролем ультразвукового дослідження. За умов, які склалися в Україні після аварії на Чорнобильській АЕС, правомірний принцип: всі солітарні та ехографічно підозрілі тироїдні вузли, доступні для проведення пункції, повинні бути цитологічно досліджені. Можна утриматися від проведення біопсії вузлових утворень у ЩЗ розміром менше 10 мм, за відсутності підозрілих ехографічних даних, висо-

кого анамнестичного ризику і при обов'язковому ультразвуковому контролі 1-2 рази на рік [10].

За останні роки інформативне цитологічне дослідження вузлів значно потіснило радіонуклідне дослідження ЩЗ, яке використовували раніше. Застосування сцинтиграфії ЩЗ з препаратами  $^{123}\text{I}$  і  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  не втратило свого діагностичного значення при дослідженні токсичних аденом ЩЗ, коли рівень ТТГ на нижній межі норми або нижчий за норму ( $< 0,5$  мОд/л), а також для точної діагностики загрудинного, рецидивного зоба, ектопованої тироїдної тканини [11].

Одним з важливих діагностичних питань є визначення ступеня компресійних ускладнень анатомічних структур і органів шиї зобом, який індивідуальний і достатньо суб'єктивний у кожного пацієнта. Тому при визначенні показань для хірургічного лікування зоба великого розміру, внутрішньогрудного зоба необхідно об'єктивно оцінювати порушення легеневої вентиляції і ступінь обструкції аеродигістивного тракту. У цих випадках показане застосування таких досліджень, як стандартна рентгенографія грудної клітки, ларинготрахеоскопія, езофагоскопія, статична і динамічна спірометрія [8].

Сучасна рентгенологічна діагностика (магнітно-резонансна, мультиспіральна комп'ютерна томографія з болюсним контрастуванням) дозволяє виявити особливості хірургічної анатомії органів шиї та середостіння при загрудинному зобі, визначити глибину розташування ЩЗ, уточнити взаємозв'язок зоба з органами і магістральними судинами грудної порожнини та переднього середостіння, намітити оптимальний оперативний доступ і припустити можливі особливості проведення операції.

**Консервативне лікування вузлових форм зоба.** Враховуючи, що переважна більшість колоїдних вузлових утворень без порушення функції ЩЗ має невеликий розмір, що не представляє загрози компресією або косметичною проблемою, їхнє патологічне значення для організму часто сумнівне. Особливо це стосується дрібних, випадково знайдених вузлів. Тому при виявленні вузлового (багатовузлового) зоба активне медикаментозне і, тим більше, інвазивне втручання (операція, склеротерапія) в більшості випадків необов'язкове [1-3, 5,7].

Погляди на можливість ефективного лікування вузлових форм зоба застосуванням супресивної терапії тироїдними препаратами з часом переглядаються і стали більш обмеженими. Терапевтичного ефекту у лікуванні вузлового або багатовузлового зоба можна досягти призначенням тироїдних препаратів при явному клінічному та субклінічному гіпотирозі. Призначення супресивної терапії L-тироксином може мати ефект у молодих пацієнтів з невеликими вузловими утвореннями, що проживають у районах йодного дефіциту, при рівні ТТГ  $2,5$  мОд/л і вищому, без ознак функціональної автономії. При застосуванні супресивної терапії вузлових форм зоба слід уникати повного пригнічення рівня ТТГ, не менше  $< 0,1$  мОд/л. За відсутності ефекту протягом 6-12 місяців лікування можна припинити, а при зменшенні розмірів вузлового утворення терапію бажано продовжити [1-3, 5].

**Хірургічна тактика лікування пацієнтів з вузловими формами зоба,** яку ми застосовуємо в останні роки, зазнала значних змін. Показання для оперативного лікування вузлів ЩЗ стали більш помірними у зв'язку з можливістю об'єктивної оцінки ризику злоякісності вперше діагностованих вогнищевих утворень у ЩЗ [1].

У структурі нашого госпітального реєстру після впровадження цитологічної діагностики, починаючи з 1992 року, значно знизилася частка оперативних втручань, що виконуються з приводу вузлових форм зоба. Так, якщо в 1987 році в структурі всіх операцій на ЩЗ з приводу вузлового зоба було виконано  $66,8$  % втручань, а злоякісних пухлин виявлено  $5,5$  %, то через

20 років у 2007 році частка операцій у зв'язку з вузловим зобом зменшилася до 37,2 %, а кількість втручань з приводу карцином ЩЗ зросла до 44,8 %.

Показаннями до оперативного лікування у пацієнтів з вузловим зобом є:

- цитологічно підтверджені карциноми;
- новоутворення, підозрілі щодо злоякісного характеру;
- випадки складної цитоморфологічної діагностики (частота злоякісності в групі фолікулярних і В-клітинних пухлин досягає 30 %);
- локальний компресійний синдром органів ший великими доброякісними новоутвореннями;
- тиротоксикоз при вузловому і багатовузловому зобі великого розміру.

Змінилися також підходи до об'єму операцій, що виконуються з приводу вузлових форм зоба. На вибір об'єму втручання впливали результати поєданого інтраопераційного експрес-гістологічного дослідження методом заморожених зрізів і методом мазків-відбитків. При солітарних неоплазіях з ураженням однієї частки перевагу віддавали гемітироїдектомії. Широке впровадження в клінічну практику синтетичних препаратів лівотироксину, перегляд патогенезу аутоімунних захворювань ЩЗ дозволили розширити об'єми операцій до тироїдектомії, або втручань близьких до тироїдектомії, при багатовузловому колоїдному зобі з ураженням обох часток, гіперпластичних формах аутоімунного тироїдиту з вузлоутворенням, багатовузловому зобі з функціональною автономією [1-3, 5, 7]. За нашими даними, частота тироїдектомій при вузлових формах зоба зросла з 6,6 % в 1996 до 37,1 % у 2005 році.

## Результати та їх обговорення

Проведено аналіз лікування 5023 хворих, які оперовані з приводу вузлового зоба в хірургічній клініці ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка АМН України» за період з 1996 по 2007 рр. (табл. 1). Серед них було 4351 (86,6 %) жінок і 672 (13,4 %) чоловіків, вік обстежених пацієнтів коливався від 9 до 77 років; при цьому хворі у віці 9-20 років становили 3,2 %, від 21 до 40 років — 21,6 %, від 41 до 60 років — 64,8 %, від 61 до 77 років — 10,4 %.

Найчастіше операції робили з приводу вузлового колоїдного зоба — 3552 пацієнтів (70,7 %). У 912 хворих (18,2 %) показаннями для операції були доброякісні неоплазії. У 439 випадках (8,7 %) вузлоутворення у ЩЗ було наслідком хронічного аутоімунного процесу. У 120 пацієнтів (2,4 %) вузли ЩЗ були клінічно функціонально автономними.

Таблиця 1. Розподіл хворих за статтю та віком в залежності від клініко-морфологічних форм вузлового зоба

Вік, років	Багатовузловий колоїдний зоб, n = 3552		Доброякісні неоплазії, n = 912		Аутоімунні тиропатії з вузлоутворенням, n = 439		Багатовузловий токсичний зоб, n = 120	
	Жінки	Чоловіки	Жінки	Чоловіки	Жінки	Чоловіки	Жінки	Чоловіки
9-20	37	12	68	29	11	3	2	-
21-40	669	55	271	43	27	9	9	1
41-60	2074	365	391	55	274	26	58	14
61-77	311	29	46	9	76	13	27	9
Всього	3091	461	776	136	388	51	96	24

У пацієнтів молодого віку від 9 до 20 років зі всіх клініко-морфологічних форм переважали солітарні неоплазії — до 10,6 %. У цій віковій групі показання для операції визначали частіше у зв'язку зі складною диференційною діагностикою доброякісних і злоякісних солітарних неоплазій. У віковій групі 21-40 років також великою була кількість випадків аденом ЩЗ (34,4 %) і значно збільшилася частка пацієнтів з колоїдним зобом (20,4 %). У хворих вікових груп 41-60 і 61-77 років зростала кількість випадків вузлового колоїдного зоба (68,6 % і 68,3 %, відповідно). У пацієнтів 61-77 років вузловий зоб часто поєднувався з автономною гіперфункцією вузлів (30,0 %) і автоімунним гіперпластичним процесом (20,2 %).

Вибір об'єму операції з приводу вузлових форм зоба залежав від клініко-морфологічної форми захворювання (табл. 2). При солітарних неоплазіях в більшості випадків проводили операції на одній ураженій частці в об'ємі гемітироїдектомії (67,9 %), а при багатовузловому колоїдному зобі частіше виконували повне видалення ЩЗ, до 76,6 % втручань. При хронічному автоімунному гіперпластичному процесі та вузловому зобі з проявами тиротоксикозу переважали операції резекційного характеру на обох частках ЩЗ (44,9 % і 38,3 %, відповідно), або тироїдектомії (49,4 % і 32,5 %, відповідно).

Таблиця 2. Характер оперативних втручань при вузлових формах зоба, абс. ч. (%)

Клініко-морфологічний варіант вузлового зоба	Операції на одній частці ЩЗ	Операції на двох частках ЩЗ резекційного характеру	Тироїдектомія
Багатовузловий колоїдний зоб, n = 3552	117 (3,3)	714 (20,1)	2721 (76,6)
Доброякісні неоплазії, n = 912	619 (67,9)	225 (24,7)	68 (7,4)
Автоімунні тиропатії з вузлоутворенням, n = 439	25 (5,7)	197 (44,9)	217 (49,4)
Багатовузловий токсичний зоб, n = 120	35 (29,2)	46 (38,3)	39 (32,5)

Проаналізовано історії хвороб 31 хворого, яким проведено повторне оперативне втручання з приводу вузлового зоба (табл. 3). Зі всіх клініко-морфологічних форм найчастіше рецидивував різного ступеня колоїдний зоб — 58,1 %. Доброякісні неоплазії відмічено при першому оперативному втручанні у 29 % пацієнтів. У 12,9 % спостережень причиною рецидиву був хронічний автоімунний тироїдит з вузлоутворенням. Понад половину повторних операцій виконано в ранні терміни — до 5 років після першого втручання, в строк від 6 до 10 років здійснено 32,3 % і від 11 до 15 років — 9,6 % оперативних втручань.

Закономірно, що чим меншим був об'єм резекційного оперативного втручання на ЩЗ, тим частіше розвивалися рецидиви захворювання. Понад половину первинних оперативних втручань (54,9 %) виконували на одній частці ЩЗ. Операції на двох частках ЩЗ резекційного характеру з видаленням від 50 % до 90 % тироїдної тканини також призвели до розвитку рецидивів захворювання у 41,9 % пацієнтів. Найменше рецидивів було при операціях близьких до повного видалення ЩЗ із залишенням менше 10 % тироїдної тканини — 3,2 % повторних операцій.

Нарешті, необхідно відмітити, що визначення показань та об'єму операції при вузлових формах зоба вимагає від хірурга глибоких знань патофізіології і патанатомії органа, класифікації захворювань ЩЗ, чітких уявлень про

Таблиця 3. Повторні оперативні втручання, виконані з приводу вузлового зоба

Клінічні показники	Клініко-морфологічний варіант вузлового зоба під час першої операції, абс. ч. (%)		
	Багатовузловий колоїдний зоб 18 (58,1)	Доброякісні неоплазії 9 (29,0)	Автоімунні тиропатії з вузлуотворенням 4 (12,9)
Об'єм первинного оперативного втручання	Операції на одній частці ЩЗ (видалення менше 50 % тироїдної тканини) 17 (54,9)	Операції на двох частках ЩЗ резекційного характеру (видалення від 50 % до 90 % тироїдної тканини) 13 (41,9)	Майже тотальна тироїдектомія (залишається менше 10 % тироїдної тканини) 1 (3,2)
Час між першою та повторною операціями	Від 1 до 5 років 18 (58,1)	Від 6 до 10 років 10 (32,3)	Від 11 до 15 років 3 (9,6)

сучасні принципи лікування. Надзвичайно важливий нозологічний принцип побудови діагнозу та індивідуальний підхід до кожного конкретного пацієнта. Мабуть, лише дотримання викладених вище умов дозволить зменшити кількість неадекватних, непотрібних операцій на ЩЗ.

## Висновки

1. Найчастішою морфологічною формою вузлового зоба був багатовузловий колоїдний зоб (70,7 %), який переважно зустрічався у пацієнтів похилого віку (68 %), частка аденом ЩЗ була більшою у молодих пацієнтів (34 %).

2. Найбільша кількість рецидивів відмічалась у пацієнтів, яким були виконані операції на одній частці ЩЗ при односторонньому ураженні багатовузловим колоїдним зобом (54,9 %).

3. Показання для операції при вузлових формах зоба слід визначати залежно від клініко-морфологічних форм захворювання, об'єктивної оцінки ступеня онкологічного ризику і реальної клінічної значимості для здоров'я пацієнта.

4. Мінімальне оперативне втручання в об'ємі гемітироїдектомії можливе при вузловому зобі з ураженням однієї частки ЩЗ, фолікулярній неоплазії, солітарній токсичній аденомі, але з подальшим спостереженням за пацієнтом, враховуючи високий ризик виникнення рецидиву.

5. При багатовузловому колоїдному зобі з ураженням обох часток ЩЗ, хронічному автоімунному тироїдиті з вузлуотворенням, багатовузловому зобі з гіпертироїдизмом патогенетично виправдане виконання тироїдектомії.

## Література

1. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Фадеев В. В. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению узлового зоба // Пробл. эндокринологии. 2005, 51, № 5, 40-42.
2. Gharib H., Papini E., Valcavi R. American association of clinical endocrinologists and associazione medici endocrinology medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules // Endocr. Practice. 2006, 12, N 1, 63-102.
3. Welker M. J., Orlov D. Thyroid nodules // Am. Fam. Physician. 2003, 67, N 3, 559-566.
4. Стан ендокринологічної служби України в 2006 р. та підходи до розв'язання проблемних питань. К.: МОЗ України, 2007. 36 с.

5. Фадеев В. В. Эутиреоидный зоб: патогенез, диагностика, лечение // Клиническая тиреологическая. 2003, 1, № 1, 3-13.
6. Laurberg P. Multinodular goitre // *Thyroid International*. 2000, N 3. Режим доступа до журн.: <http://www.thyrolink.com/servlet/PB/menu/1268650/1268650.html>
7. Kettyle W. M. *Endocrine Pathophysiology (Lippincott's Pathophysiology Series)*. J. P. Lippincott Paperback, 1998. 256 p.
8. Валдина Е. А. Заболевания щитовидной железы. СПб.: Питер, 2001. 416 с.
9. Эпштейн Е. В., Матяшук С. И. Эхосемиотика новообразований щитовидной железы // *Журнал АМН України*. 2002, № 3, 532-535.
10. Эпштейн Е. В., Божок Ю. М. Диагностика заболеваний щитовидной железы // *Лаб. диагностика*. 1999, № 2, 47-51.
11. Meier D. A., Kaplan M. M. Radioiodine uptake and thyroid scintiscanning // *Endocrin. Metab. Clin. North Am.* 2001, 30, 291-313.

#### Современные аспекты диагностики и лечения узловых форм зоба

Ю. Н. Тарашченко, А. Е. Коваленко, М. Ю. Болгов

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

По материалам хирургической клиники ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко АМН Украины» проведен анализ лечения 5023 больных с узловыми формами зоба. Определена оптимальная лечебно-диагностическая программа, основанная на использовании современных методов ультразвуковой, гормональной, цитологической, радионуклидной, рентгенологической диагностики, позволяющих верифицировать морфологическую структуру зоба до оперативного вмешательства, принять правильное решение о показаниях для операции и выборе ее объема. Отмечено, что внедрение ультразвуковой и цитологической диагностики позволило объективно определить онкологический риск первично выявленных очаговых образований щитовидной железы и снизить количество операций, выполняемых по поводу узловых форм зоба. Отмечена тенденция к расширению объема оперативных вмешательств до тиреоидэктомии при многоузловом коллоидном зобе, хроническом аутоиммунном тиреоидите с узлообразованием и многоузловым зобом с тиротоксикозом.

**Ключевые слова:** узловой зоб, клиничко-морфологические формы, диагностическая программа, хирургическое лечение, гемитиреоидэктомия, тиреоидэктомия.

#### Modern aspects of diagnosis and treatment of thyroid nodules

Yu. M. Tarashchenko, A. Ye. Kovalenko, M. Yu. Bolgov

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

Based on materials from the Institute's Surgical Clinic the authors have conducted an analysis of treatment of 5023 patients with thyroid nodules. An optimal therapeutical programme includes modern methods of ultrasound, hormonal, cytological, radio- and X-ray diagnosis, which allows to verify morphologic features of thyroid nodules before operation, determine indications and volume of surgery. It has been noted that introduction of ultrasound and cytological diagnosis allows for an objective assessment of oncological risk of primarily diagnosed focal thyroid neoplasms and reduce the number of operations performed for thyroid nodules. The authors note a tendency to an increase in operation volume within thyroidectomy in multinodular goiter, autoimmune disease, nodular toxic goiter.

**Key words:** thyroid nodules, clinico-morphological types, diagnostic programmes, surgical treatment, hemithyroidectomy, thyroidectomy.

(Надійшла 26.01.2009)

## ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ ОРГАНОЗБЕРІГАЮЧИХ ОПЕРАЦІЙ ПРИ ВИСОКОДИФЕРЕНЦІЙОВАНИХ КАРЦИНОМАХ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

М. Ю. Болгов\*

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

Досліджено результати довготривалого спостереження (до 12 років) за пацієнтами після виконання органозберігаючих операцій з приводу високодиференційованих форм раку щитоподібної залози. Серед 50 пацієнтів, оперованих в 1996-1998 рр., жодного рецидиву пухлини не було виявлено. Здебільшого (у 41 випадку) в патогістологічних діагнозах була зазначена наявність мінімально інвазивної інкапсульованої карциноми (папілярної чи фолікулярної), що саме і дало змогу відмовитись від виконання остаточної тироїдектомії. Отримані результати доводять принципову можливість виконання органозберігаючих операцій при високодиференційованих формах раку щитоподібної залози та визначають необхідність подальших досліджень з метою розробки обґрунтованих показань для впровадження такої тактики у клінічну практику в Україні.

**Ключові слова:** карцинома щитоподібної залози, віддалені результати хірургічного лікування.

Можливість виконання органозберігаючих оперативних втручань на щитоподібній залозі (ЩЗ) при високодиференційованих формах раку (папілярних та фолікулярних) до цього часу залишається дискусійним питанням [1-4]. На теренах України, мешканці якої зазнали впливу радіоактивного йоду внаслідок Чорнобильської катастрофи, переважна більшість фахівців схиляється до виконання тироїдектомій в усіх випадках високодиференційованих карцином щитоподібної залози, посилаючись на підвищену агресивність радіоіндукованого раку [5, 6]. Виключно тироїдектомію рекомендують і за кордоном [7, 8]. Тим часом, в окремих випадках органозберігаючі операції таки виконуються і в Україні, зокрема, в клініці Інституту ендокринології. Причин тому є декілька, головними з яких є категорична відмова пацієнта від повного видалення ЩЗ та вкрай невеликі розміри пухлинного вогнища, знайдені лише при остаточному гістологічному дослідженні. Таким чином, дослідження віддалених результатів органозберігаючих операцій на ЩЗ при високодиференційованих карциномах цього органа є актуальним питанням, яке може підвищити якість надання допомоги хворим за рахунок більш обґрунтованого визначення обсягу хірургічного втручання на основі отримання вірогідних даних довготривалого спостереження.

### Матеріали та методи

Досліджувались амбулаторні та стаціонарні карти хворих, остаточні гістологічні діагнози та дані сонографічного дослідження у хворих, яким були виконані органозберігаючі операції з приводу високодиференційованих форм раку щитоподібної залози протягом 1996, 1997 та 1998 рр. Серед них було виокремлено когорту пацієнтів,

\* Адреса для листування (Correspondence): E-mail: info@therdep.com

яким здійснювалось первинне хірургічне втручання та не виконувалась остаточна тироїдектомія. За результатами сонографічного дослідження протягом 1999-2008 рр. було проаналізовано тривале післяопераційне спостереження залишкової тканини щитоподібної залози у цих хворих. На всіх етапах роботи використовувались дані електронного реєстру пацієнтів Інституту, який працює з 1996 р. та налічує на сьогодні більше 100 тисяч записів (амбулаторних карток).

## Результати та їх обговорення

За 1996, 1997 та 1998 рр. в хірургічному відділі Інституту було виконано 94 первинних оперативних втручання з приводу високодиференційованого раку щитоподібної залози (за даними остаточного гістологічного дослідження), після яких не виконувалась остаточна тироїдектомія. Треба зауважити, що пацієнти, оперовані в ці роки, зазнали впливу радіоактивного йоду внаслідок Чорнобильської катастрофи. Таким чином, аналіз отриманих даних треба відносити до таких, що враховують особливість українського регіону. Дані післяопераційного спостереження було отримано відносно 52 пацієнтів (55,3 %), які і були обстежені. Серед них у двох випадках в термін до двох років (1 рік 5 міс та 1 рік 8 міс) було виконано остаточну тироїдектомію з приводу рецидиву карциноми в залишковій тканині, що було підтверджено при остаточному гістологічному дослідженні. Треба відзначити, що в обох випадках діагноз карциноми ЩЗ було встановлено лише за даними остаточного гістологічного дослідження та виявлено мікролокуси пухлини у протилежній частці ЩЗ. Хворим пропонувалась остаточна тироїдектомія, та вони категорично відмовились, тобто їх подальше спостереження було не наслідком визначеної тактики, а вимушеним кроком.

Таким чином, для аналізу віддалених результатів після органозберігаючих операцій з приводу високодиференційованих форм раку ЩЗ залишилось 50 хворих (53,2 %), більше половини від всієї групи. В табл. 1 наведено розподіл пацієнтів за віковими групами та статтю на час операції.

Таблиця 1. Розподіл обстежених пацієнтів за віком та статтю

Вікові групи, років	Чоловіки		Жінки		Всього	
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%
12-19	1	2,0	4	8,0	5	10,0
20-39	1	2,0	9	18,0	10	20,0
40-59	6	12,0	25	50,0	31	62,0
60-69	1	2,0	3	6,0	4	8,0
Всього	9	18,0	41	82,0	50	100

Головним чинником клінічної оцінки результатів довготривалого спостереження були дані сонографічного дослідження, яке виконується пацієнтам при черговому огляді. Не всіх пацієнтів вдалось відслідкувати за результатами сонографічного дослідження протягом всього післяопераційного періоду. В табл. 2 наведено розподіл пацієнтів за терміном спостереження (наявністю останнього протоколу сонографічного дослідження в амбулаторній карті). Наведені дані свідчать, що 90 % пацієнтів були відслідковані протягом 5 та більше років, тобто достатньо тривалий час.

Серед 50 пацієнтів протягом всього періоду спостереження рецидиву рака ЩЖ виявлено не було. В одному випадку хвору було повторно оперовано, але з приводу доброякісного вузлуотворення та рецидиву тиротоксикозу (карциному не було виявлено також при остаточному гістологічному дос-

лідженні). Додаткові утворення в післяопераційному періоді були виявлені ще в 6 випадках (всього 7), що становить 14 %. В трьох з них було проведено пункційну біопсію та підтверджено доброякісність. Лише два виявлених додаткових утворення мали розмір більший за 9 мм (13 та 16 мм), решта були до 1 см. Наявність дифузного тиротоксичного зоба спостерігалась у 8 випадках, що становило 16 %.

Докладний аналіз патогістологічних діагнозів виявив, що в переважній більшості випадків, а саме — 41 (82 %) було зазначено про наявність мінімально інвазивної інкапсульованої карциноми (папілярної чи фолікулярної), що і послужило підставою відмовитись від виконання остаточної тироїдектомії. Лише у 5 випадках (10 %) патогістологічний діагноз не містив деталізації. Ще у 4 випадках, навпаки, було зазначено інфільтративний ріст карциноми. В одному з них розмір вузла становив 1,5 см, в іншому — 2 см. В двох випадках розмір вузла становив 2,5 см. Усім цим пацієнтам пропонувалась остаточна тироїдектомія, але вони категорично відмовились, чому і потрапили до дослідженої групи.

В табл. 3 наведено розподіл 41 випадка, коли в патогістологічному діагнозі було вказано на особливості характеру та розповсюдження пухлинного процесу.

В табл. 3 наведено розподіл 41 випадка, коли в патогістологічному діагнозі було вказано на особливості характеру та розповсюдження пухлинного процесу.

Таблиця 3. Розподіл патогістологічних висновків за особливостями пухлини

Характеристика пухлини	Всього		В тому числі			
			до 1 см		1 см та більше	
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%
Інкапсульовані пухлини	32	78,0	4/32	12,5	28/32	87,5
Неінкапсульовані пухлини	9	22,0	9/9	100	0/9	-
Всього	41	100	13/41	31,7	28/41	68,3

Переважає більшість осіб у обстеженій групі мали інкапсульовані пухлини (78,0 %). Серед них в 3 випадках пухлина виникла на тлі дифузного тиротоксичного зоба, що становить 9,4 % серед всіх інкапсульованих карцином (серед неінкапсульованих таких було також 3, що становило 33,3 %). В 13 випадках (31,7 %) пухлини були мікрокарциномами. При цьому, пацієнти з неінкапсульованими карциномами, яким не виконувалась остаточна тироїдектомія, мали розмір пухлинного вогнища до 1 см, тобто мікрокарциному. І навпаки, всі пацієнти з вогнищевими утвореннями 1 см та більше мали інкапсульовані пухлини.

Таблиця 2. Розподіл обстежених пацієнтів за терміном спостереження

Тривалість спостереження, років	Кількість спостережень	
	Абс. ч.	%
2	2	4,0
3	2	4,0
4	1	2,0
5	10	20,0
6	5	10,0
7	2	4,0
8	6	12,0
9	6	12,0
10	6	12,0
11	4	8,0
12	6	12,0
Всього	50	100

Таблиця 4. Розподіл досліджених випадків за розміром вузла (максимального при багатовузловому ураженні)

Розмір вузла, см	Кількість спостережень	
	Абс. ч.	%
До 1	13	26,0
1-1,9	3	6,0
2-2,9	18	36,0
3-3,9	5	10,0
4-4,9	7	14,0
5 та більше	4	8,0
Всього	50	100

В табл. 4 наведено розподіл всіх 50 випадків за розмірами первинного вогнища.

Звертає на себе увагу той факт, що в дослідженій групі розмір вузлового утворення 2-2,9 см зустрічався більш ніж у третині випадків (36 %). Четверта частина пухлин були мікрокарциномами (26 %). Пухлин з розміром 3 см та більше в дослідженій групі було 16, що становило також біля третини — 32 %. Це підтверджує відомий факт, що розмір пухлини далеко не завжди ко-

релює зі ступенем злоякісності (агресивності) пухлини [9-11]. В дослідженій групі в усіх випадках довгостроковим спостереженням було підтверджено безрецидивний післяопераційний період, незважаючи на виконану органозберігаючу операцію та наявність високодиференційованої карциноми ШЗ.

При розгляді результатів довготривалого спостереження після органозберігаючих операцій з приводу високодиференційованих форм раку ШЗ неможливо обійти одне з ключових питань, а саме — тип карциноми: папілярний чи фолікулярний. Як відомо, ці типи значно відрізняються щодо шляхів метастазування та, в цілому, до фолікулярного раку у клініцистів ставлення більш насторожене, ніж до папілярного, який переважно характеризується розповсюдженням спочатку в найближчі лімфатичні ділянки (зазвичай в серединну групу, потім в югулярний колектор). Якщо лімфатичні колектори клінічно не мають ознак метастазування, особливо при великих розмірах вузлового утворення, то це дає змогу хірургу з великим ступенем впевненості вважати, що в даному випадку не буде виявлено злоякісного росту чи, щонайменше, він не буде поширеним. Дане дослідження цілком підтверджує таку думку. Але цього не можна сказати про фолікулярну карциному, яка характеризується кровоносною інвазією, переважно починає метастазування з легень та рідко розповсюджується у регіонарні лімфатичні колектори шиї. В цьому дослідженні 14 фолікулярних карцином були мінімально інвазивними і не супроводжувались рецидивом захворювання.

На завершення даного пілотного дослідження треба відзначити, що його головною метою було визначення можливої перспективи виконання органозберігаючих операцій при високодиференційованих формах раку ШЗ у мешканців України, які, зокрема, зазнали впливу радіоактивного йоду внаслідок Чорнобильської катастрофи. Сьогодні в клініці Інституту «офіційно затвердженою» є тактика виконання тироїдектомії при всіх формах та стадіях високодиференційованого раку. Але, за отриманими даними, органозберігаючі операції також трапляються в практиці. Тому, в подальшому планується провести більш глибоке та засноване на більшій кількості випадків дослідження щодо результатів довготривалого спостереження за хворими після органозберігаючих операцій, зокрема у пацієнтів, що були у дитячому та підлітковому віці на час Чорнобильської катастрофи. Метою продовження досліджень є визначення конкретних обґрунтованих прогностичних критеріїв, за допомогою яких стане можливим ввести у клінічну практику «офіційне» застосування органозберігаючих операцій в окремих випадках високодиференційованих форм раку ШЗ.

## Висновок

Тривале спостереження за хворими після органозберігаючих операцій з приводу високодиференційованого раку щитоподібної залози свідчить про відсутність рецидиву у пацієнтів обстеженої групи, які знаходились під постійним спостереженням клініки Інституту. Ці результати доводять принципову можливість виконання органозберігаючих операцій та необхідність пошуку ефективних прогностичних критеріїв для їх впровадження у клінічну практику як методу вибору.

## Література

1. Pellegriti G., Scollo C., Lumera G. et al. Clinical behavior and outcome of papillary thyroid cancers smaller than 1.5 cm in diameter: study of 299 cases // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004, **89**, N 8, 3713-3720.
2. Тиреоїдна хірургія / за ред. С. Й. Рибаківа, В. О. Шідловського, І. В. Комісаренка, М. П. Павловського. Тернопіль: ТДМУ, 2008. 424 с.
3. Cooper D. S., Doherty G. M., Haugen B. R. et al. Management guidelines for patient with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer // *Thyroid.* 2006, **16**, N 2, 109-141.
4. AACE/AME Task Force on Thyroid Nodules American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules // *Endocr. Pract.* 2006, **12**, 63-102.
5. Стандарти діагностики та лікування ендокринних захворювань / за ред. М. Д. Тронька // Довідник «VADEMECUM Доктор Ендокринолог». К.: ТОВ «ГІРА «Здоров'я України», 2005. 312 с.
6. Комісаренко І. В., Коваленко А. Є., Омельчук О. В. та ін. Папілярний рак щитоподібної залози у дітей і підлітків України як наслідок аварії на Чорнобильській АЕС // *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія.* 2008, **24**, N 3, 41-45.
7. Welker M. J., Orlov D. Thyroid nodules // *Am. Fam. Physician.* 2003, **67**, N 3, 559-566.
8. Farina G. P., Pisano M., Baccoli A. et al. Therapeutic strategies in differentiated cancer of the thyroid: total thyroidectomy // *G. Chir.* 2000, **21**, N 11-12, 469-474.
9. Alexander E. K., Hurwitz S., Heering J. P. et al. Natural history of benign solid and cystic thyroid nodules // *Ann. Intern. Med.* 2003, **138**, N 4, 315-318.
10. Imaizumi M., Usa T., Tominaga T. et al. Long-term prognosis of thyroid nodule cases compared with nodule-free controls in atomic bomb survivors // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005, **90**, N 9, 5009-5014.
11. Quadbeck B., Pruellage J., Roggenbuck U. et al. Long-term follow-up of thyroid nodule growth // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2002, **110**, N 7, 348-354.

### Отдаленные результаты органосберегающих операций при высокодифференцированных карциномах щитовидной железы

М. Ю. Болгов

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

Изучены результаты длительного наблюдения (до 12 лет) за пациентами после выполнения органосберегающих операций по поводу высокодифференцированных форм рака щитовидной железы. Среди 50 пациентов, оперированных в 1996-1998 гг., рецидива опухоли не было выявлено ни у кого. В основном (в 41 случае) в патогистологических диагнозах было отмечено наличие минимально инвазивной инкапсулиро-

ванной карциномы, что дало возможность отказаться от выполнения окончательной тиреоидэктомии. Полученные результаты доказывают принципиальную возможность выполнения органосберегающих операций при высокодифференцированных формах рака щитовидной железы и обосновывают необходимость дальнейших исследований с целью разработки обоснованных показаний для внедрения такой тактики в клиническую практику в Украине.

**Ключевые слова:** карцинома щитовидной железы, отдаленные результаты хирургического лечения.

#### **Follow-up of patients with well differentiated thyroid carcinomas after organ-preserved surgical treatment**

M. Yu. Bolgov

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

The long period of follow-up (over 12 years) of patients with well differentiated thyroid carcinomas after organ-preserved surgical treatment was analyzed. Not a single case of recurrence of disease was revealed among 50 patients, who were operated in 1997-1998 yr. In a great majority of studied cases (42 patients) in pathological diagnoses the following signs were noted: minimal invasiveness, presence of tumor capsule carcinoma, that gave surgeons no reasons for performing total thyroidectomy. Our results have demonstrated the possibility of performing organ-preserved surgical treatment in some cases of well differentiated thyroid carcinomas, and substantiated the necessity of further studies with the main task to work out valid recommendations for introduction of such tactics in clinical practice in Ukraine.

**Key words:** thyroid cancer, long period of follow-up after surgical treatment.

(Надійшла 20.02.2009)

## СТАН ЕЛЕКТРИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ТА ВЕГЕТАТИВНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ РИТМУ СЕРЦЯ У МОЛОДИХ ХВОРИХ НА РАК ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ У ПЕРЕД- ТА ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДАХ НА ТЛІ СУПРЕСИВНОЇ ТЕРАПІЇ

С. Т. Зубкова\*, Т. К. Совенко

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

Досліджували стан електричної активності серця та його вегетативної регуляції у 56 осіб (середній вік —  $28,6 \pm 4,5$  роки), хворих на рак щитоподібної залози, у до- та післяопераційному періодах (через 3-6 та 12-18 міс після тироїдектомії) на тлі супресивної терапії L-тироксином (150-200 мкг на добу). За допомогою комп'ютерного програмно-апаратного комплексу «Холтерівська система моніторингу ЕКГ DIACARD» фірми «Сольвейг» і модифікованих грудних відведень (CM-5, CS-1, CS-2) вивчали добову варіабельність серцевого ритму, аналізували види і кількісні показники порушень, а також оцінювали величини спектральних чинників (VLF, LF, HF) вегетативної регуляції ритму серця. Виявлено підвищення середньодобової та середньої нічної частоти скорочень серця, появу частих епізодів тахіаритмії (100-140 скор./хв) упродовж доби, збільшення частоти (у 2-4 рази) екстрасистол, більшою мірою передсердних, у порівнянні з доопераційним періодом та із здоровими особами аналогічного віку, що вказувало на електричну нестабільність міокарда. Порушення ритму серця у більшості обстежених асоціювались зі скаргами на відчуття серцебиття, появою задухи при фізичному навантаженні, періодичними болями у ділянці серця та змінами його вегетативної регуляції, які характеризувалися розвитком у частини хворих десинхронозу добової регуляції ритму серця. Це проявлялося підвищенням симпатичного вегетативного впливу на серцеву діяльність у нічний період доби. Встановлені порушення є раннім проявом серцево-судинних змін і можуть бути використані для стратифікації ризику серцево-судинних ускладнень при даному захворюванні.

**Ключові слова:** рак щитоподібної залози, супресивна терапія, електрична активність серця, вегетативна регуляція серця.

Зростання захворюваності на рак щитоподібної залози [1-5] та необхідність призначення в післяопераційний період для попередження проліферації клітин щитоподібної залози (ЩЗ) [4, 6-8] супресивного лікування синтетичним тироксином (2,1-2,5 мкг/кг/добу), що пригнічує секрецію ТТГ, створило нові проблеми у веденні таких хворих. Однією з них є потенційний вплив на стан серцево-судинної системи хронічної довгострокової супресивної терапії в результаті розвитку екзогенного гіпертироїдизму.

Встановлено [9-11], що при застосуванні супрафізіологічної супресивної терапії синтетичним тироксином, що повністю ідентичний гормону, який продукує ЩЗ, до найбільшого ризику виникнення побічних ефектів схильні кістково-м'язова, серцево-судинна та вегетативна нервова системи. Окрім

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

впливу на метаболічні процеси, тироїдні гормони підвищують інотропну і хронотропну функцію серця, що призводить до зростання частоти скорочень серця (ЧСС) і ударного об'єму, пульсового тиску, а також підвищують активність симпатичного відділу вегетативної нервової системи [9, 12-14]. Тому при використанні супресивних доз препаратів тироїдних гормонів в осіб з явною чи прихованою кардіальною патологією можливе виникнення побічної дії, як при передозуванні лівотироксину (екзогенний тиротоксикоз). Так, згідно з даними Г. А. Герасимова [11], при лікуванні L-тироксином ретроспективним аналізом вперше виявлену стенокардію було констатовано у 2 % хворих та збільшення частоти серцевих скорочень — у 16 %.

Висвітленню стану серцево-судинної системи у хворих на тлі супресивної терапії L-тироксином присвячені поодинокі повідомлення, що ґрунтуються на невеликих пілотних дослідженнях (10-30 хворих на тироїдний рак) [5, 15, 16]. На основі використання ЕКГ, Холтер-ЕКГ, двомірної ЕхоКГ, велоергометрії D. Biondi et al. [17] встановили у таких пацієнтів середнього віку (19 осіб) наявність діастолічної дисфункції лівого шлуночка у сполученні з клінічними проявами адренергічного характеру (порушення ритму серця та інші) і підвищеною масою лівого шлуночка. Подібні серцево-судинні зміни за такими ж методами дослідження пізніше виявили G. W. Ching et al. [16] у 17 пацієнтів і G. Mercuro et al. [7] — у 19 обстежених. Отже, у хворих на рак ЩЗ відмічено потенційний вплив на серце довготривалої супресивної терапії лівотироксином в результаті розвитку екзогенного гіпертироїдизму.

Для уникнення серцево-судинних ускладнень при призначенні супресивного лікування має значення оцінка ритму серця і його вегетативної регуляції у вихідному, доопераційному стані, а також в динаміці довгострокового післяопераційного нагляду, що дозволить при необхідності модифікувати вегетативні впливи за допомогою використання адекватних терапевтичних засобів. Зазначена проблема є особливо актуальною, оскільки стосується насамперед осіб молодого та середнього працездатного віку, що прооперовані з приводу карциноми щитоподібної залози.

Мета дослідження: вивчити у молодих хворих на рак ЩЗ стан електричної активності серця і вегетативної регуляції ритму серця за допомогою добового моніторингу ЕКГ та аналізу хвильової структури серцевого ритму в до- і післяопераційному періодах (через 2-6 та 12-18 міс) на тлі супресивної терапії.

## Матеріали і методи дослідження

Зміни діяльності серцево-судинної системи, і в тому числі серцевого ритму, є найбільш значущим індикатором відхилень, що виникають в регуляторних системах. Вони передують гемодинамічним, метаболічним, енергетичним змінам і можуть бути найбільш ранніми прогностичними ознаками негарздів у пацієнтів. Останнім часом для оцінки ризику розвитку несприятливих серцевих ускладнень широко використовується добове моніторування ЕКГ з наступним аналізом ритму серця для оцінки електричної активності та варіабельності серцевого ритму. Варіабельність ритму серця (ВРС) являє собою часові коливання інтервалів між послідовними скороченнями серця (інтервалів R-R) і розглядається як маркер активності вегетативної нервової системи [12, 18, 19]. ВРС визнається як найбільш інформативний неінвазивний метод кількісної оцінки вегетативної регуляції ритму серця. Встановлено, що зниження показників ВРС свідчить про порушення вегетативного контролю серцевої діяльності і є важливою ознакою для прогнозу захворювання.

Оцінка стану ритму серця та вегетативної регуляції серцевої діяльності проводилась з допомогою комп'ютерного програмно-апаратного комплексу «Холтерівська система моніторингу ЕКГ DIACARD» (програмне і технічне забезпечення фірми «Сольвейг») за аналізом хвильової структури варіабельності серцевого ритму відповідно до

рекомедацій Робочої групи Європейського товариства кардіологів і Північно-Американського товариства кардіостимуляції і електрофізіології (1996). Аналізувались часові (SDNN, SDANN, RMDSS) та спектральні (VLF, LF, NF, LF/NF) показники, що дозволило оцінити всю ВРС і її компоненти: тривалі і короткі, циркадність ритму. Вказані показники характеризують стан активності симпатичного та парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи (ВНС) протягом доби.

Кількісно та якісно оцінювали синусовий ритм (середньодобова ЧСС), і порушення ритму серця (типи порушень ритму і провідності). Для реєстрації ЕКГ використовували наступні модифіковані грудні відведення: CM-5 (відповідає 2-му відведенню ЕКГ і V5), CS-1 (відповідає V1) і CS-2.

Добове моніторування ЕКГ та аналіз ритму серця і його варіабельності проведено 56 хворим на рак ШЗ у віці 17-41 років (середній вік — 28,6±4,5 роки). 30 осіб увійшли в групу обстежених у передопераційному періоді (1 група), 12 хворим обстеження здійснено через 2-6 міс після операції на тлі призначеної супресивної терапії L-тироксинам (2 група), 14 особам — через 12-18 міс після операції на тлі супресивної терапії (3 група). Слід відзначити, що більша частина пацієнтів була обстежена в амбулаторних умовах. Лівотироксин хворі приймали у дозі 150-225 мкг на добу. Рівень ТТГ в крові був у межах 0,001-0,1 мОд/л.

## Результати дослідження та їх обговорення

Характеризуючи стан ритму серця в залежності від строку обстеження хворих на рак ШЗ (табл.1), слід відзначити, насамперед, наявність підвищення середньодобової ЧСС у хворих всіх груп у порівнянні з аналогічною віковою групою здорових осіб ( $P < 0,05$ ). У обстежених пацієнтів відмічали більш виражені коливання ЧСС в активний період доби (від 57 до 140 скор./хв); приріст ЧСС у групах хворих підвищувався відповідно в 2,29, 2,15 та 2,59 рази, у здорових — в 1,9 рази. У нічний (пасивний) період доби коливання ЧСС були у межах 46-100 скор./хв і не відрізнялись між собою у різних групах хворих, однак були більшими, ніж у здорових. Середня ЧСС за цей період була більшою у порівнянні з групою здорових осіб (відповідно для 1-ї, 2-ї, 3-ї груп обстежених — 68,0±1,2, 62,0±3,4, 70,0±4,1 скор./хв, у здорових — 51,0±1,6 скор./хв,  $P < 0,05$ ).

Таблиця 1. Типи порушень ритму серця при 24-годинному холтеровському моніторингу ЕКГ у здорових осіб та у хворих на рак ШЗ

Показники	Групи обстежених			
	Здорові особи	Хворі на рак ШЗ		
		1 група	2 група	3 група
ЧСС середньодобова, скор./хв	63±2,5	79±3,0	79±3,6	78±4,6
Епізоди тахікардії	10	44	64	58
Надшлуночкова екстрасистоля	До 50 за добу	107	188	81
Шлуночкова екстрасистоля	Не буває	36	20	31
Коливання ЧСС протягом доби	40-95	57-132	59-132	54-140
Коливання ЧСС в нічний час	40-60	62-82	62-92	46-100

Протягом доби спостерігали епізоди тахіаритмії, кількість яких в групах хворих в післяопераційному періоді була значно більшою в (4-5 разів). 80 % епізодів реєструвалось в активний період доби. Задokumentовані порушення ритму серця мали у хворих суб'єктивне підтвердження. Пацієнти відмічали наявність серцебиття і аритмію, задуху, періодичні болі в ділянці серця поліморфного характеру, тривожність, коливання артеріального тиску, тобто симптоми, що відповідають підвищеній бета-адренергічній активності, яка спостерігається при підвищеній функції ШЗ [9, 10].

Періоди тахіаритмії супроводжувались у 20 % пацієнтів 1-ї групи, у 50 % — 2-ї та у 80 % — 3-ї групи депресією сегмента ST на 1-2 мм, тривалістю менше 1 хв, рідко — появою негативних зубців T (відповідно до груп — у 2, 3 та 2 хворих) чи високих зубців T з гострою верхівкою — у поодиноких хворих. Вказані зміни не підтверджувались клінічними симптомами порушення коронарного кровообігу і розцінювались як прояв енергетично-динамічної недостатності, що виникає внаслідок гіперметаболізму за умов довготривалого прийому супрафізіологічної дози L-тироксину. Порушень провідності не спостерігали.

Слід відмітити значне збільшення (в 1,5-3 рази) випадків надшлуночкових екстрасистолій у хворих порівняно зі здоровими особами. У обстежених хворих всіх груп за добу реєструвались рідкісні епізоди поодиноких монорморфних шлуночкових екстрасистол та поодинокі епізоди парних пробіжок (1-4), відповідно до груп — у 13 з 30 хворих, у 5 з 12 та у 6 з 14 пацієнтів за класифікацією порушень серцевого ритму (R. Mejerburg, 2001; [18]).

Отже, у хворих на рак ЩЗ слід відмітити наявність порушення електричної активності міокарда, яке прогресує у післяопераційному періоді на тлі супресивної терапії L-тироксिन, що виявляється на різних етапах обстеження. Збільшення ЧСС супроводжується скороченням тривалості діастолі, зниженням перфузії коронарних судин, підвищенням роботи серця і споживання кисню, що занадто небезпечно для міокарда при тривалій дії вказаного чинника. В найбільш масштабному репрезентативному за тривалістю Фремінгемському дослідженні доказано вплив ЧСС на рівень смертності у хворих без та з кардіоваскулярною патологією.

Для встановлення участі вегетативної нервової системи у виникненні виявлених порушень ритму серця проводився також аналіз спектральних показників варіабельності ритму серця, що характеризують стан складових вегетативної регуляції.

Спектральний аналіз ВРС при добовому моніторингу ЕКГ (табл. 2) показав у хворих на рак ЩЗ у доопераційному періоді відсутність змін середніх величин потужності всіх спектральних компонент: високочастотної (HF), низького і дуже низького спектру (LF, VLF). Однак у 10 (33 %) із 30 обстежених в передопераційний період відмічалось зниження величини HF (діапазон величин — 246-529 мс<sup>2</sup>) і у 20 % — LF (діапазон величин — 200-554 мс<sup>2</sup>), що вказувало на зниження парасимпатичного впливу на ритм серця у першому випадку і симпатичного — у другому протягом доби та в її різні періоди; вночі превалював симпатичний вплив. Між тим відомо, що для молодих здорових людей у стані спокою характерний високий парасимпатичний тонус [9].

У пацієнтів 2-ї і 3-ї груп, що приймали L-тироксин, упродовж доби та протягом обох періодів обстеження виявлялось зниження величин показників LF і NF у порівнянні з хворими 1-ї групи. Величина співвідношення LF/NF у хворих 3-ї групи за добу була у межах контрольної групи і підтверджувала наявність збереженого вегетативного балансу. Однак в нічний період за величиною співвідношення вказаних чинників (LF/NF), що підвищувалось, спостерігалось превалювання впливів симпатичного відділу ВНС (табл. 2).

У 40 % пацієнтів, що приймали L-тироксин, у денний час величина співвідношення була меншою, ніж в осіб контрольної групи, а в нічний період показник співвідношення зростав, що вказувало на переважання у першому випадку парасимпатичного впливу на ритм серця, в другому — симпатичного. Це свідчить про зрушення вегетативного балансу, яке проявляється появою парасимпатичного денного та симпатичного нічного типів активності ВНС.

Слід відмітити також динаміку чинника VLF, який відображає стан нейрогормональної регуляції серцевої діяльності. Величина цього показника у хворих 2-ї і 3-ї групи за період доби знижувалась, проявляючи таку ж тенденцію і в окремі періоди доби.

Таблиця 2. Середні значення показників варіабельності ритму серця у хворих на рак ЩЗ до та після тироїдектомії в залежності від строку обстеження

Показники ВРС	Час доби	Контрольна група, n= 20	Хворі на рак ЩЗ		
			Група 1, n = 30	Група 2, n =12	Група 3, n = 14
VLF, мс <sup>2</sup>	1	2345±154	2246±300	1731±201*	1630±213*
	2	1677±136	1751±256	1291±176	1308±186*
	3	2587±251	2427±196	1961±185	1870±175
LF, мс <sup>2</sup>	1	2130±355	2321±306	1086±133*	1061±70*
	2	1498±211	1713±101	982±141	1013±120*
	3	1901±322	1565±155	1069±187*	1018±135
NF, мс <sup>2</sup>	1	1221±176	1420±196	632±119*	819±66*
	2	848±153	949±350	598±84*	879±96
	3	1645±315	1467±383	762±132*	662±245*
LF/NF	1	1,74±0,31	1,36±0,08	1,28±0,09	1,48±0,12
	2	1,77±0,21	1,94±0,14	1,65±0,11	1,37±0,22
	3	1,16±0,20	1,13±0,18	1,84±0,20*	1,93±0,16*

Примітки. 1 — середні показники за добу, 2 — за денний період, 3 — за нічний період. \* — вірогідність різниці показників ( $P < 0,05$ ) між групою хворих і контрольною групою здорових осіб.

Отже, у молодих хворих, прооперованих з приводу раку ЩЗ, супресивна терапія L-тироксина супроводжується порушенням ритму серця, яке асоціюється зі змінами вегетативної регуляції, що полягають у появі десинхронозу добової вегетативної регуляції ритму серця та напруженні регуляторних зв'язків для збереження вегетативного балансу і забезпечення адаптаційних можливостей організму. Підвищена частота серцевих скорочень із ризиком ускладнень для міокарда може пояснюватись переважанням активності симпатичного відділу ВНС.

Порушення ритму серця та зміни функціональної активності ВНС асоціюються з низкою захворювань (гіпертензія, аритмія, нейроциркуляторна дистонія тощо), у зв'язку з чим зміни ВРС, оцінені методом холтеровського моніторингу ЕКГ, у хворих, прооперованих з приводу раку ЩЗ, можуть бути раннім проявом серцево-судинних змін і використовуватись для стратифікації ризику серцево-судинних ускладнень при даному захворюванні. Виявлення порушень ритму серця, знання їх особливостей будуть сприяти проведенню адекватної та своєчасної терапії з метою зниження чи ліквідації побічної дії супресивної терапії.

## Висновки

1. У молодих хворих на рак ЩЗ у до- та післяопераційному періодах на тлі супресивної терапії спостерігається порушення ритму серця у вигляді більш частих епізодів тахіаритмії і екстрасистолії, збільшення середньодобової ЧСС та середньої ЧСС у нічний період доби, що свідчить про зміни електричної стабільності міокарда. Порушення ритму серця асоціюються із змінами його вегетативної регуляції.

2. У більшості хворих на рак ЩЗ молодого віку у передопераційному періоді спостерігається збереження вегетативної регуляції ритму серця, у меншій частині, як і у пацієнтів з призначеною супресивною терапією L-тироксина, відзначається десинхроноз добової вегетативної регуляції ритму серця, який характеризується підвищенням симпатичного впливу на серцеву діяльність у нічний період доби. Це може бути предиктором розвитку

чи ознакою наявності систолічної дисфункції лівого шлуночка і початком формування артеріальної гіпертензії.

## Література

1. Демидчик Е. П., Цыб А. Ф., Лушников Е. Ф. и др. Рак щитовидной железы у детей (последствия аварии на Чернобыльской АЭС). М. : Медицина, 1996. 208 с.
2. Матасар И., Голубникова М., Водопьянов В. и соавт. Частота заболеваний щитовидной железы среди населения Украины // Ліки України. 2002, № 3, 48-53.
3. Саидова Ф. Н. Современные аспекты диагностики и лечения полинодозного эутиреоидного зоба // Эндокринология. 2001, 6, № 2, 221-227.
4. Тронько Н. Д., Олейник В. А., Корпачев В. В. и др. Заместительная и супрессивная терапия тиреоидными гормонами при заболеваниях щитовидной железы // Эндокринология. 2001, 6, № 2, 235-244.
5. Carditello A., Monaco M., Barresi P. Neoplasie maligne della tiroide: Trattamento chirurgico mediante tiroidectomia totale // Acta chir. Ital. 1998, 54, № 3, 241-244.
6. Kuma K., Matsuzuka F., Yokagama T. Fate untreated benign thyroid nodules: results of long term follow-up // World J. Surg. 1994, 18, N 4, 495-499.
7. Mercurio G., Panzuto M. G., Bina A. et al. Cardiac function, physical exercise capacity, and quality of life during long-term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine: effect of individual dose tailoring // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001, 85, 159-164.
8. Wemeau J. L., Proust-Lemoine E., Ladsous M. TSH — suppressive treatment and cardiac function // The Thyroid and Cardiovascular Risk. Merck European Thyroid Symposium. Berlin, 2004, 73-78.
9. Аметов А. С., Кониева М. Ю., Лукьянова И. В. Сердечно-сосудистая система при тиреотоксикозе // Consilium medicum. 2003, 5, № 11, 1-6.
10. Быстрова Т. В., Трошина Е. А., Абдулхабирова Ф. М. Состояние сердечно-сосудистой системы при субклиническом тиреотоксикозе // Болезни сердца и сосудов. 2006, 1, № 3, 1-5.
11. Герасимов Г. А. Лечение препаратами тироксина больных с заболеваниями щитовидной железы: зарубежный опыт и его использование в России (лекция) // Пробл. эндокринологии. 1996, 42, № 1, 30-33.
12. Зубкова С. Т., Булат О. В. Стан серцево-судинної системи у хворих з патологією щитоподібної залози і вторинним остеопорозом // Ендокринологія. 2003, 8, № 2, 199-203.
13. Петунина Н. А. К вопросу о состоянии сердечно-сосудистой системы при нарушении функции щитовидной железы // Междун. эндокринолог. журнал. 2007, № 4 (10), 97-102.
14. Malik M., Camm J. Components of heart rate variability — What we really measure? // Am. J. Cardiol. 1993, 72, 821-822.
15. Biondi B., Cooper D. S. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction // Endocr. Rev. 2008, 29, N 1, 76-131.
16. Ching G. W., Franklyn J. A., Stallard T. J. et al. Cardiac hypertrophy as a result of long-term thyroxine therapy and thyrotoxicosis // Heart. 1996, 75, 363-368.
17. Biondi D., Fazio C., Carell C. et al. Cardiac effects of long-term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1993, 77, 334-338.
18. Бобров В. О., Жаринов О. Й., Куц В. О. та ін. Амбулаторне моніторування ЕКГ (методичний посібник). К., 2004. 68 с.
19. Бобров В. О., Чубучний В. М., Жаринов О. Й. Дослідження варіабельності серцевого ритму у кардіологічній практиці: метод. рекомендації. К., 1999. 25 с.

Состояние электрической активности сердца и его вегетативной регуляции у молодых больных раком щитовидной железы в до- и послеоперационном периодах на фоне супрессивной терапии

С. Т. Зубкова, Т. К. Сovenko

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

Проведено исследование состояния электрической активности сердца и его вегетативной регуляции у 56 лиц (средний возраст —  $28,6 \pm 4,5$  лет), больных раком щитовидной железы, в до- и послеоперационном периодах (через 3-6 и 12-18 мес после тироектомии) на фоне супрессивной терапии L-тироксина ( $150-200$  мкг/сут). С помощью компьютерного программно-аппаратного комплекса «Холтеровская система мониторинга ЭКГ «DIACARD» фирмы «Сольвейг» и модифицированных грудных отведений (CM-5, CS-1, CS-2) изучали суточную вариабельность сердечного ритма, анализировали виды и количественные показатели его нарушений, а также оценивали величины спектральных факторов (VLF, LF, HF) вегетативной регуляции ритма сердца. Выявлено увеличение среднесуточной и средней ночной частоты сердечных сокращений, появление частых эпизодов тахикардии ( $100-140$  уд./мин) на протяжении суток, увеличение частоты (в 2-4 раза) экстрасистол, в большей степени предсердных, в сравнении с дооперационным периодом и данными здоровых людей аналогичной возрастной группы, что указывало на электрическую нестабильность миокарда. Нарушения ритма сердца у большинства обследованных ассоциировались с жалобами на ощущение сердцебиения, появление одышки при физической нагрузке, периодическими болями в области сердца и изменениями его вегетативной регуляции, которые характеризовались развитием у части больных десинхроноза суточной регуляции ритма сердца. Это проявлялось увеличением симпатического влияния на сердечную деятельность в ночной период суток. Установленные нарушения являются ранним проявлением сердечно-сосудистых изменений и могут быть использованы для стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений при данном заболевании.

**Ключевые слова:** рак щитовидной железы, супрессивная терапия, электрическая активность сердца, вегетативная регуляция ритма сердца.

State of heart electrical activity and its vegetative regulation in young patients with thyroid cancer in pre- and postoperative periods in the presence of suppressive therapy

S. T. Zubkova, T. K. Sovenko

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

State of heart electrical activity and its vegetative regulation was studied in 56 young patients (mean age  $28.6 \pm 4.5$  yrs) with thyroid cancer in pre- and postoperative periods (in 3-6 and 12-18 months after thyroidectomy in the presence of suppressive L-thyroxine therapy ( $150-200$  mkg/dl)). Using the computer program-apparatus complex Holter ECG-monitoring, «DIACARD» system (firm «Solvage») with the modified chest leads (CM-5, CS-12, CS-2), the daily variability of cardiac rhythm was studied, and types, and quantitative indices of its disorders were analyzed, and also values of spectral factors (VLF, LF, HF) of vegetative regulation of the cardiac rhythm were estimated. An increase in average daily and nightly frequency of the systole, appearance of frequent episodes of tachyarrhythmia ( $100-140$  beats/min) were revealed during 24 hours; an increase in extrasystole frequency (by 2-4 times), to a greater degree of precardiac ones compared to preoperative period and data of patients in the analogous age group, suggesting an electrical myocardial instability. The disorders of cardiac rhythm in the majority of patients under study were associated with complaints of tachycardia, appearance of dyspnea at exercise, periodical pain in the heart region, and changes in its vegetative regulation that were characterized by the appearance of desynchronization in daily vegetative regulation of cardiac rhythm in part of patients. This manifested itself in an increase in sympathetic influence on cardiac activity at night time. The obtained changes are an early manifestation of the stratification of cardiovascular complications and may be used for a stratification of cardiovascular complication risk in this disease.

**Key words:** thyroid cancer, suppressive therapy, heart electrical activity, vegetative regulation of cardiac rhythm.

(Надійшла 26.01.2009)

## УЗЛОВОЙ ЗОБ: ФАКТОРЫ РИСКА

В. В. Хазиев, С. А. Штандель\*

*Государственное учреждение «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского АМН Украины», г. Харьков, 61002, Украина*

В качестве факторов риска развития узлового эутиреоидного зоба проведена оценка значимости йододефицита, отдаленных последствий аварии на Чернобыльской АЭС и семейного накопления заболевания. На основе официальных статистических данных о распространенности узлового зоба было проанализировано влияние фактора йододефицита, отдаленных последствий аварии на Чернобыльской АЭС на распространенность узлового зоба в областях Украины. У 149 больных было анамнестически изучено семейное накопление узлового зоба среди родственников 1-й и 2-й степени родства. Показано, что выраженность йододефицита и отдаленные последствия аварии на Чернобыльской АЭС являются факторами, повышающими распространенность узлового зоба в популяции. Выявлено наличие семейного накопления. Показана значимость исследованных факторов для оценки риска развития заболевания.

**Ключевые слова:** узловой зоб, распространенность в популяции, йододефицит, отдаленные последствия аварии на Чернобыльской АЭС, семейное накопление заболевания.

Узловой эутиреоидный зоб (УЗ) — клиническое понятие, объединяющее все пальпируемые образования в щитовидной железе (ЩЖ), имеющие разные морфологические признаки доброкачественного характера и протекающие на фоне нормальной тиреоидной функции [1, 2]. Согласно классификации ВОЗ 1988 года одной из морфологических форм доброкачественных узловых заболеваний щитовидной железы является узловой коллоидный пролиферирующий зоб, факторы риска развития которого рассмотрены в настоящей работе. В патогенезе УЗ основную роль играет абсолютный или относительный дефицит йода, что приводит к нарушению тиреоидного гормонализа и гиперпродукции ТТГ с последующей пролиферацией тироцитов и накоплением коллоида [3]. Распространенность очаговых поражений ЩЖ у населения по официальным данным составляет от 3 до 7 %. Однако широкое внедрение ультразвукового исследования в клиническую практику, равно как и результаты аутопсии, показали, что распространенность узловой патологии ЩЖ значительно выше и составляет более 50 %, особенно в возрасте старше 50 лет. У женщин узлы ЩЖ выявляются в 2-4 раза чаще, чем у мужчин. Дети страдают узловыми поражениями крайне редко. Исследователями выявлено, что заболеваемость данной патологией прямо пропорциональна возрасту [4]. Проведенные в Украине исследования также подтверждают рост заболеваемости УЗ.

Во многом этот феномен связывается с последствиями аварии на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС) [5-7]. В последние годы развивается научная концепция многофакторной природы УЗ, в патогенезе которого

\* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського АМН України», вул. Артема, 10, м. Харків, 61002, Україна

отводится роль не только средовым (природным), но и генетическим факторам. Многими эпидемиологическими исследованиями и обследованиями близнецов установлена вероятность генетической предрасположенности к УЗ. В настоящее время на основе близнецовых и семейных исследований показано сильное влияние наследственных факторов на формирование УЗ [8, 9]. Поэтому данные генеалогического анамнеза можно использовать для прогнозирования риска развития УЗ.

Целью работы было оценить значимость выраженности йододефицита в регионе, отдаленных последствий аварии на ЧАЭС и семейного накопления УЗ в качестве факторов риска развития заболевания.

## Материалы и методы

Семейное накопление УЗ у родственников 1-й и 2-й степени родства было изучено у 149 больных УЗ (табл. 1), находившихся на лечении в клинике ГУ ИПЭП в 2006-2007 гг. Сведения о динамике распространенности УЗ и общей численности населения областей Украины получены из статистических сборников Института эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко АМН Украины за 1989, 2000-2007 гг. [10, 11]. Статистические данные о составе населения были взяты из результатов переписи населения 2001 г. [12]. При сравнении двух групп между собой достоверность различий оценивалась при помощи критерия  $\chi^2$  [13]. Влияние фактора ЧАЭС и выраженности йододефицита на особенности распространенности УЗ в популяциях Украины оценивали при помощи дисперсионного анализа двухфакторных иерархических неравномерных качественных признаков [14]. Данный вид анализа применяется, когда для каждой градации изучаемого фактора А (йододефицита или аварии на ЧАЭС) невозможно подобрать одинаковые градации фактора популяции В и влияние только популяции выделить невозможно. Дисперсионный анализ применяется для изучения влияния одного или нескольких факторов на результирующий признак (в данном случае распространенность УЗ в популяции). К факторам относят любое влияние, воздействие или состояние, чье разнообразие отражается на разнообразии результирующего признака. Понятие градации фактора подразумевает степень действия фактора. Понятие градации комплекса отображает группы исследования (в данном случае — области Украины). Факториальное влияние включает в себя простое или комбинированное статистическое влияние изучаемых факторов. Под случайным влиянием понимают действие многих факторов, которые не организованы в изучаемом комплексе и составляют общий фон, на котором действуют факторы. Общее влияние включает в себя действие всех организованных и неорганизованных факторов, которое определило данное развитие признака. В проводимом нами анализе вскрывались влияния фактора А (выраженности йододефицита или последствий аварии на ЧАЭС), фактора популяции (В) вместе с сочетанием градации популяции и исследуемого фактора воздействия (А+В), суммарное действие обоих факторов (х), случайное (z) и общее (у). Критический уровень значимости при проверке гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

Таблица 1. Характеристика обследованных больных

Количество обследованных больных			Средний возраст (лет) начала заболевания ( $\bar{x} \pm S_x$ )			Средний возраст (лет) пробанда ( $\bar{x} \pm S_x$ )		
Мужчины	Женщины	Всего	Мужчины	Женщины	Всего	Мужчины	Женщины	Всего
16	133	149	49,71± 2,79	44,22± 1,18	44,73± 1,11	51,60± 2,35	51,01± 1,06	51,07± 0,98

Примечание:  $\bar{x}$  – среднее арифметическое;  $S_x$  – стандартное отклонение.

Для изучения влияния йододефицита на распространенность УЗ регионы Украины были поделены согласно картограмме йододефицита на области с выраженным (Волинская, Ривненская, Львовская, Тернопольская, Ивано-Франковская, Закарпатская, Черновицкая, Черниговская), частичным (Киевская, г. Киев, Житомирская, Хмельницкая, АР Крым), умеренным (Винницкая, Черкасская, Полтавская, Сумская, Днепропетровская, Луганская) и незначительным (Одесская, Николаевская, Кировоградская, Херсонская, Запорожская, Донецкая, Харьковская) йододефицитом [15]. В качестве территорий, пострадавших от аварии на ЧАЭС, принимались регионы, имеющие официальный статус области, пострадавшей от аварии на ЧАЭС — Житомирская, Ривненская, Киевская, г. Киев, Черновицкая, Волинская, Ивано-Франковская, Винницкая, Тернопольская, Сумская, Кировоградская, Черкасская и Черниговская [16, 17].

## Результаты и их обсуждение

За последние 18 лет в Украине значительно увеличилась распространенность УЗ [10, 11] (табл. 2). Учитывая ведущую роль в патогенезе заболевания йододефицита, логично предположить его влияние на рост распространенности УЗ в популяциях Украины. Существующие работы подтверждают увеличение распространенности УЗ в районах, характеризующихся йодной недостаточностью [18]. Для выяснения влияния фактора выраженности йододефицита на распространенность УЗ нами был проведен двухфакторный дисперсионный анализ качественных признаков в неравновесных комплексах (табл. 3), показавший, что и фактор выраженности йододефицита, и фактор суммарного влияния области и выраженности йододефицита, являются факторами, влияющими на распространенность УЗ в 2007 г. в разных областях Украины. Следует отметить, что в областях Украины с максимально выраженным йододефицитом (Волинская, Ривненская, Львовская, Тернопольская, Ивано-Франковская, Закарпатская, Черновицкая, Черниговская), распространенность УЗ в популяции ниже, чем в областях с частичным йододефицитом (Киевская, г. Киев, Житомирская, Хмельницкая, АР Крым) (табл. 2). Это можно объяснить тем, что в областях с выраженным йододефицитом традиционно уделяется много внимания профилактике заболеваний щитовидной железы. Кроме того, нельзя игнорировать и тот факт, что такие регионы с частичным йододефицитом как Киевская, Житомирская области и г. Киев пострадали от аварии на ЧАЭС, что может быть фактором, увеличивающим распространенность в популяции УЗ. Таким образом, можно предположить, что проживание в регионах с выраженным йододефицитом можно рассматривать как фактор риска развития УЗ.

Одной из основных причин роста распространенности УЗ до настоящего времени считали отдаленные последствия ЧАЭС [6, 7]. Действительно, распространенность УЗ в г. Киеве к 2007 г. выросла в 42,9 раз по сравнению с показателями 1989 года, что может служить убедительным подтверждением предположения достоверного влияния последствий аварии на ЧАЭС на увеличение распространенности УЗ. Однако за этот же временной период увеличение распространенности УЗ наблюдалось как в областях, пострадавших от аварии на ЧАЭС, так и в других областях Украины. Так, например, если рост распространенности УЗ в Киевской области с 1989 по 2007 гг. составил 14,67 раза, то в Луганской области, не пострадавшей от аварии на ЧАЭС, распространенность УЗ выросла в 11,00 раз. Полученные результаты обусловили проведение анализа влияния последствий аварии на ЧАЭС на распространенность УЗ в областях Украины. Для оценки влияния фактора аварии на ЧАЭС на распространенность УЗ в Украине при помощи двухфакторного дисперсионного анализа качественных признаков в неравновесных

Таблица 2. Динамика распространенности УЗ в Украине

Область	Распространенность УЗ, %		Увеличение, раз
	1989 год	2007 год	
Житомирская	0,080	0,631	7,888
Ривненская	0,058	0,360	6,207
Киевская	0,055	0,807	14,673
г. Киев	0,023	0,987	42,913
Черниговская	0,063	0,771	12,238
Черкасская	0,046	0,449	9,761
Кировоградская	0,027	0,264	9,778
Сумская	0,034	0,738	21,706
Тернопольская	0,097	0,267	2,753
Винницкая	0,051	0,609	11,941
Ивано-Франковская	0,034	0,292	8,588
Волынская	0,051	0,485	9,510
Черновицкая	0,048	0,242	5,042
Харьковская	0,020	0,238	11,900
Донецкая	0,029	0,446	15,379
Луганская	0,015	0,165	11,000
Одесская	0,016	0,241	15,063
Днепропетровская	0,040	0,415	10,375
Запорожская	0,012	0,248	20,667
Полтавская	0,030	0,422	14,067
Херсонская	0,020	0,531	26,550
Хмельницкая	0,049	0,442	9,020
Николаевская	0,014	0,200	14,286
Львовская	0,070	0,237	3,386
Закарпатская	0,037	0,272	7,351
АР Крым	0,042	0,295	7,024

Таблица 3. Результаты двухфакторного дисперсионного анализа связи между выраженностью йододефицита и распространенностью УЗ в областях Украины

Показатель	Фактор А — выраженность йододефицита	Фактор В + АВ — влияние областей Украины	Суммарная факториальная (х)	Случайная (z)	Общая (y)
Дисперсия (С)	75,547	145,693	221,241	194318,600	194539,827
Степени свободы (v)	3	22	25	46087774	46087799
Квадрат среднего квадратического отклонения ( $\sigma^2$ )	25,182	6,622	6,622	0,004	-
Критерий Фишера (F)	5972,672	1570,683	2098,922	-	-
$F_{st}$ (табличное значение критерия Фишера)	3,9 6,7	1,57 1,88	1,57 1,88		

комплексах была изучена взаимосвязь отдаленных последствий аварии и распространенности УЗ в областях Украины и г. Киеве в 2007 г. (табл. 4). Показано, что и фактор аварии на ЧАЭС, и фактор суммарного влияния определенной области и аварии на ЧАЭС, являются факторами, влияющими на распространенность УЗ в 2007 г. в разных областях Украины. Самая высокая распространенность УЗ отмечена в г. Киеве, что можно объяснить как близостью расположения города к ЧАЭС, так и интенсивной миграцией жителей других областей, и более высоким уровнем развития медицинской службы в столице Украины. Таким образом, можно предположить, что проживание в регионах, пострадавших от последствий аварии на ЧАЭС, можно рассматривать как фактор риска развития УЗ.

Таблица 4. Результаты двухфакторного дисперсионного анализа связи между отдаленными последствиями аварии на ЧАЭС и распространенностью УЗ в областях Украины

Показатель	Фактор А — влияние аварии на ЧАЭС	Фактор В + АВ — влияние областей Украины	Суммарная факториальная (х)	Случайная (z)	Общая (у)
Дисперсия (С)	72,370	145,471	217,841	188522,753	188740,590
Степени свободы (v)	1	23	24	44119375	44119399
Квадрат среднего квадратического отклонения ( $\sigma^2$ )	72,370	6,325	9,077	0,004	-
Критерий Фишера (F)	16936,563	1480,174	2124,190	-	-
$F_{st}$ (табличное значение критерия Фишера)	3,6 6,6	1,57 1,88	1,57 1,88		

Имеющиеся к настоящему моменту результаты исследований свидетельствуют о значительной роли наследственных факторов в развитии УЗ [8, 9, 18] и позволяют использовать особенности семейного накопления заболевания для прогнозирования его развития. Данные семейного накопления УЗ по классам родственников у больных УЗ представлены в табл. 5. Учитывая то, что изучаемое заболевание УЗ является возрастзависимым, то целесообразно было изучать семейное накопление у тех классов родственников, представители которых дожили до среднего возраста манифестации патологии. Так, для иллюстрации вышесказанного, приведем сравнение накопления УЗ среди родителей и в группе «родители + дети»:  $3,72 \pm 1,10$  % и  $2,53 \pm 0,69$  %, соответственно. С учетом данных о детях доля заболевших родителей значительно превышает таковую в общей группе. Поэтому данные о заболеваемости детей и племянников не рассматривались с целью более точного анализа показателей семейного накопления.

Анализ генеалогических данных обнаружил семейное накопление УЗ, так как у обследованных больных частота выявления больных родственников была выше, чем распространенность заболевания в популяции, которая составляет 0,166 %. Среди родителей процент больных УЗ был в 22,41 раза выше ( $P < 0,01$ ), чем у жителей Харьковской области в целом. Семей-

Таблица 5. Частота УЗ среди родственников пробандов и в популяции Харьковской области

Группа родственников	Общее число	Больные	
		Абс. ч.	%
Сибсы	228	6	2,63±1,06
Родители	296	11	3,72±1,10
Дети	218	2	0,92±0,65
Родители + дети	514	13	2,53±0,69
Деды (бабки)	192	4	2,08±1,03
Дяди (тетки)	377	11	2,92±0,87
Популяция			0,166±0,002

ное накопление заболевания выявлено также у братьев и сестер — 2,63 %, что в 15,84 раза ( $P < 0,05$ ) выше, чем в популяции. У родственников второй степени родства (дяди и тети, прародители) также отмечалось семейное накопление заболевания — процент больных родственников второй степени родства в 12,53-17,59 раз выше, чем среди населения в целом (2,08 % — у прародителей и 2,92 % — у дядей-тётей,  $P < 0,01$ ). Кроме того, имеет место снижение частоты УЗ в группе более молодых родственников (у сибсов частота УЗ в 1,41 раза меньше родительской), однако, данный феномен может быть обусловлен фактором возраста: родители дожили до манифестации УЗ, а братья и сестры — нет. Таким образом, полученные данные подтверждают наследственный характер УЗ. Учитывая наличие более высокой частоты родственников с УЗ у больных этой патологией, чем средние показатели в популяции, можно утверждать, что данные семейного накопления УЗ следует использовать в качестве фактора риска развития заболевания.

## Выводы

1. Выраженность йододефицита региона влияет на распространенность УЗ в популяциях Украины. Проживание в областях с разной степенью выраженности йододефицита является фактором риска развития УЗ.

2. Последствия аварии на Чернобыльской АЭС оказывают влияние на распространенность УЗ в популяциях Украины. Проживание в регионах, пострадавших от последствий аварии на ЧАЭС, можно рассматривать как фактор риска развития УЗ.

3. Показано семейное накопление УЗ, что подтверждает наследственный характер заболевания. Наличие среди родственников индивида больных УЗ может рассматриваться как фактор риска развития этой патологии.

4. Врачам практического здравоохранения рекомендуется использовать полученные сведения о проживании в областях с йододефицитом и пострадавших от аварии на Чернобыльской АЭС, а также данные об особенностях генеалогического анамнеза обследуемого при первичном скрининге в качестве доступных маркеров для выделения группы риска УЗ.

## Литература

1. Анциферов М. Б., Плавунин Н. Ф., Степанова В. В. Организация помощи больным с заболеваниями щитовидной железы в г. Москве // В кн.: Лечение и профилактика эутиреоидного зоба. М., 1997, 3-7.
2. Ветшев П. С., Шкроб О. С., Чилингарида К. Е. и др. Возможности предоперационной морфологической верификации при узловых эутиреоидных образованиях щитовидной железы // Хирургия. 1998, № 2, 4-8.

3. Фадеев В. В. Эутиреоидный зоб: патогенез, диагностика, лечение // Клиническая тиреоидология. 2003, 1, № 1. – [http://www.voed.ru/Zob\\_1.htm#КЛАССИФИКАЦИЯ%20И%20ДИАГНОСТИКА](http://www.voed.ru/Zob_1.htm#КЛАССИФИКАЦИЯ%20И%20ДИАГНОСТИКА)
4. Ванушко В. Э., Кузнецов Н. С. Медицинские и экономические аспекты хирургии узлового зоба // ТироНет. – [http://www.rusmedserv.com/thyronet/th\\_spec/thyr-5-6-02-11.html](http://www.rusmedserv.com/thyronet/th_spec/thyr-5-6-02-11.html)
5. Картель М. М., Адерихо К. Н., Адерихо А. К. Эссенциальная артериальная гипертензия и полиморбидность в постчернобыльский период // Белорусский медицинский журнал. 2004, 9, № 3. – <http://bsmu.by/bmm/03.2004/14.html>.
6. Афанасьєва Н. І. Характеристика захворювань щитоподібної залози в учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС // Український радіологічний журнал. 1996, № 4, 349-352.
7. Шахтарин В. В., Цыб А. Ф., Степаненко В. Ф. Встречаемость доброкачественных заболеваний щитовидной железы при сочетании йодной недостаточности и облучения // Экология, безопасность и устойчивое развитие — XXI век. Опыт преодоления последствий катастрофы на Чернобыльской атомной станции: Сб. матер. междуна. науч.-практ. конф. Брянск: Изд-во БГУ, 2002, 11-12.
8. Böttcher Y., Eszlinger M., Tönjes A., Paschke R. The genetics of euthyroid familial goiter // Trends in Endocrinology and Metabolism. 2005, 16, N 9, 314-319.
9. Штандель С. А., Караченцев Ю. И., Хазиев В. В. и др. Генетический анализ узлового зоба // Вісник Українського товариства генетиків і селекціонерів. 2007, 5, № 1-2, 120-125.
10. Основные показатели специализированной эндокринологической помощи населению Украинской ССР в 1989-1990 гг. Киевский научно-исследовательский институт эндокринологии и обмена веществ. К., 1991, 30 табл.
11. Тронько М. Д., Чернобров А. Д. Основні показники діяльності ендокринологічної служби України за 2007 рік. К., 2008, 31 табл.
12. Про кількість та склад населення України за підсумками Всеукраїнського перепису населення 2001 року // Урядовий кур'єр. № 244, 28 грудня 2002 року, 11-12.
13. Лакин Г. Ф. Биометрия. М.: Высшая школа, 1990, 138-248.
14. Плохинский Н. А. Биометрия. М.: МГУ, 1970, с. 319.
15. Тимченко А. М., Козаков О. В., Кравчун Н. О. Сучасні аспекти профілактики йододефіцитних захворювань // Ваше здоров'я: медична газета України. 2008, № 734. — <http://www.vz.kiev.ua/med/734/1.shtml>.
16. Лихтарев И. А., Кайро И. А., Шпак В. М. и др. Радиоиндуцированный и спонтанный рак щитовидной железы у детей Украины (дозиметрическая интерпретация) // Международный журнал радиационной медицины. 1999, 3-4, 51-66.
17. Тронько Н. Д., Богданова Т. И. Рак щитовидной железы у детей Украины (последствия Чернобыльской катастрофы). К.: Чернобыльинтеринформ, 1997, 13-41.
18. Тананакіна Н. В., Кравченко В. І., Лузанчук І. А. та ін. Частота випадків зоба та йодна забезпеченість у південно-східних областях України на початку виконання державної програми йодної профілактики // International Journal of Endocrinology. 2005, № 1. — <http://endocrinology.mif-ua.com/archive/issue-2265/article-2276/>.
19. Neumann S., Bayer Y., Reske A. et al. Further indications for genetic heterogeneity of euthyroid familial goiter // Journal of Molecular Medicine. 2003, 81, N 11, 736-745.

### **Вузловий зоб: фактори ризику**

**В. В. Хазієв, С. А. Штандель**

*ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського АМН України»,  
м. Харків, 61002, Україна*

Оцінено значущість впливу йодної недостатності, віддалених наслідків аварії на Чорнобильській АЕС та родинного накопичення захворювання в якості чинників ризику розвитку вузлового зоба. На підставі офіційних статистичних даних про поширеність вузлового зоба було проаналізовано вплив фактора йодної недостатності, віддалених наслідків аварії на Чорнобильській АЕС на розповсюдженість вузлового зоба в областях України. У 149 хворих на вузловий зоб було анамнестично вивчено родинне накопичення вузлового зоба серед родичів 1-го та 2-го ступеня спорідненості. Показано, що виразність йодної недостатності та віддалені наслідки аварії на Чорнобильській АЕС є чинниками, що підвищують поширеність вузлового зоба в популяції. Визначено наявність родинного накопичення вузлового зоба. Показано значущість чинників, що були досліджені, для оцінки ризику розвитку захворювання.

**Ключові слова:** вузловий зоб, поширеність в популяції, йодна недостатність, віддалені наслідки аварії на Чорнобильській АЕС, родинне накопичення захворювання.

### **Nodular goiter: risk factors**

**V. V. Khaziev, S. A. Shtandel**

*State Institution «V. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems,  
Acad. Med. Sci. of Ukraine», 61002, Kharkiv, Ukraine*

The impact of the factors of iodine deficiency, remote consequences of the accident at the Chernobyl Nuclear Power Station, and nodular goiter family aggregation as nodular goiter risk factors was estimated. Using official statistic data on nodular goiter prevalence, the impact of iodine deficiency and remote consequences of the accident at the Chernobyl Nuclear Power Station on nodular goiter prevalence in Ukrainian regions was analyzed. Nodular goiter family aggregation among 1st and 2nd degree relatives was studied in 149 nodular goiter patients. It has been shown, that expression degree of iodine deficiency and remote consequences of the accident at the Chernobyl Nuclear Power Station are the factors which increase nodular goiter prevalence in the population. Nodular goiter family aggregation was revealed. It has been shown, that expression degree of iodine deficiency, remote consequences of the accident at the Chernobyl Nuclear Power Station, and nodular goiter family aggregation play an important role as risk factors.

**Key words:** nodular goiter, population prevalence, iodine deficiency, Chernobyl Nuclear Power Station accident remote consequences, disease family aggregation.

(Надійшла 1.07.2008; надійшла в остаточній формі 22.09.2008)

## МОНІТОРИНГ СТАНУ ЙОДНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЖІНОЧОГО ТА ДИТЯЧОГО НАСЕЛЕННЯ АВТОНОМНОЇ РЕСПУБЛІКИ КРИМ

В. І. Кравченко<sup>1</sup>, І. А. Лузанчук<sup>1\*</sup>, Л. А. Ткачук<sup>1</sup>,  
Д. Д. Дунаєва<sup>2</sup>, Л. І. Турчанинова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка АМН України», м. Київ, 04114;

<sup>2</sup> Республіканська лікарня АР Крим, м. Сімферополь, 95000; Україна

Проведено дослідження серед репрезентативних груп населення — жінок дітородного віку та дітей віком 7-12 років, які проживають у містах Сімферополі, Бахчисараї, Ялті та Джанкої Автономної Республіки Крим. Проводили ехографічну оцінку стану щитоподібної залози, визначали екскрецію йоду із сечею, за допомогою опитування оцінювали рівень профілактики з використанням йодованої солі та йодовмісних сполук. Збільшення щитоподібної залози виявлено у 16,7-93 % хлопчиків та дівчаток, які мали початкові стадії зоба, серед жінок спостерігалися збільшені розміри щитоподібної залози у 10-17 % обстежених. Показники йодурії вказували на більш ніж достатнє надходження йоду в організм більшості дитячого та жіночого населення Криму. Групова медіана екскреції йоду із сечею у жодному з населених пунктів не вказувала на йодну недостатність, як у жінок, так і у дітей, діапазон значень становив 236,4-578,6 мкг/л. За матеріалами опитування встановлено, що 39,4 % жінок, як і їх діти, використовували йодовану сіль постійно, періодичне її вживання зазначили 13,6 % опитуваних. Про постійне використання в раціоні харчування морепродуктів повідомляли 26,6 % і про періодичне — 62,21 % опитуваних.

**Ключові слова:** діти, йодний дефіцит, щитоподібна залоза, зоб, екскреція йоду із сечею.

Південний регіон України, зокрема АР Крим, вирізняється серед інших регіонів тим, що найбільше наближений до моря, що створює сприятливіші умови для надходження йоду в організм людей і тварин. Проте відомі дані літератури вказують на те, що і на територіях, прилеглих до моря, і навіть на островах, спостерігається йодна недостатність [1]. В той же час наявність гірської місцевості, що також характерне для АР Крим, зумовлює значну недостатність йоду в навколишній біосфері. Головним чинником, що забезпечує нормальне надходження йоду в організм, є достатній вміст цього мікроелемента в харчових продуктах.

Дослідження, які ми виконали у 2000 році при підтримці ВООЗ, показали наявність йододефіциту у всіх обстежених населених пунктах АР Крим від середнього до слабкого ступеня тяжкості [2]. Дослідження 2003 року, виконані в рамках національної програми в двох населених пунктах півострова Крим, також засвідчили наявність йододефіциту [3]. Масову чи групову йодну профілактику на той час не проводили.

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

## Матеріали і методи дослідження

Вивчення стану йодної забезпеченості населення Криму було виконане у відповідності до спільного наказу МОЗ та АМН України «Про затвердження плану-графіка обстежень репрезентативних груп населення в рамках системи біологічного моніторингу на 2004-2005 роки» №219/32 від 27.04.2004 р.

Дослідження проводили серед репрезентативних груп населення — жінок дитородного віку та дітей віком 7-12 років, які проживають у містах Сімферополі, Бахчисараї, Ялті та Джанкої АР Крим. Дітей для обстеження вибирали серед школярів методом пропорційного розподілу до всього дитячого населення. Обстеження дітей проводили у школах відповідних населених пунктів, куди виїжджала бригада у складі лікаря-ендокринолога, лікаря УЗД, лаборанта, інтерв'юера. В кожному населеному пункті обстежено 30 жінок та 60 дітей, з яких 30 хлопчиків та 30 дівчаток. Загальна кількість обстежених в АР Крим становила 360 осіб. В дослідженні використовували рекомендовані ВООЗ індикатори [4]. Розміри щитоподібної залози (ЩЗ) визначали відповідно до рекомендацій J. Brunn [5]. Вимірювали глибину (d), ширину (w) і довжину (l) кожної частки. Об'єм частки розраховували за формулою:  $V$  (мл) =  $0,479 \times d \times w \times l$  (см), де 0,479 — коефіцієнт поправки на еліпсоїдність. Об'єм ЩЗ дорівнював сумі об'ємів двох часток. Частоту випадків зоба вираховували, порівнюючи об'єми ЩЗ з нормативами F. Delage, як це робилося в попередніх дослідженнях [6]. Визначали також відповідність розмірів ЩЗ до їх сучасних критеріїв. Адекватність нормального йодного забезпечення визначалась у порівнянні з останніми рекомендаціями M. B. Zimmerman і співавторів [7]. Рівень екскреції йоду з сечею (ЕЙС) визначали церій-арсенітним методом R. Gutekunst в модифікації J. T. Dunn [8], за періодичним контролем якості визначень в центрі діагностики і профілактики захворювань (США, Атланта). Результати досліджень вносили до комп'ютерної бази даних, створеної в програмі Excel. Статистичну обробку результатів робили за допомогою вищевказаної програми.

Жінок, як і дітей, опитували про використання ними йодованої солі та йодовмісних препаратів.

## Результати та їх обговорення

Результати визначення медіани йодурії показали високий рівень йодного забезпечення у всіх обстежених населених пунктах АР Крим. Найвищі цифри виявлені у м. Сімферополі та у м. Джанкої (табл. 1). Характерно, що у дітей майже всіх населених пунктів, за винятком Бахчисарая, медіана йодурії була значно вища, ніж у жінок. Групова медіана ЕЙС у жодному з кластерів не вказувала на йодну недостатність, як у жінок, так і у дітей, діапазон значень був у межах 236,4-578,6 мкг/л.

Для країни з ендемією йодної недостатності такі цифри йодурії можна трактувати як передозування мікроелемента, небезпечне для тироїдного прогнозу. Особливо непокоїть високі показники ЕЙС у дітей, адже в дослідженні взяли участь школярі віком 6-12 років, для яких нормою добового споживання є 100-150 мкг йоду. Виділення його із сечею в кількості 500 мкг/л свідчить про перевищення добової норми у 2-3 рази, що у дітей з уразливою щитоподібною залозою може призвести до виникнення ювенільної струми, аутоімунного тироїдиту та інших ускладнень. Такі результати вимагають більш детального аналізу стану йодного забезпечення в регіоні. Необхідно згадати, що у Криму раніше вже проводилися дослідження йодної забезпеченості населення. Першим із таких клініко-епідеміологічних досліджень, що базувалося на світових критеріях вибору груп та інтерпретації результатів, було обстеження дітей у 2000 році [2]. Тоді дослідження охоплювало 330 дітей з міст Сімферополя, Джанкою, Бахчисарая та Ялти. Медіана йодурії в цих населених пунктах відповідно становила 71, 72, 40, 67 мкг/л, а частота

Таблиця 1. Медіана ЕЙС у жителів АР Крим та частота випадків йодурії за межами нормального діапазону

Населений пункт	Група обстежених	Медіана, мкг/л	Медіана (кластер)	<100 мкг/л, %	>300 мкг/л, %
м. Сімферополь	жінки	487,4	511,3	-	96,7
	хлопчики	548,9		-	46,7
	дівчатка	509,9		-	100
м. Бахчисарай	жінки	344,8	311,5	6,7	53,3
	хлопчики	319,3		10	56,7
	дівчатка	264,3		10	46,7
м. Ялта	жінки	236,4	396,4	3,3	33,3
	хлопчики	444,7		3,3	73,3
	дівчатка	444,7		-	90
м. Джанкой	жінки	286,6	558,5	13,3	46,7
	хлопчики	569,1		-	83,3
	дівчатка	578,6		3,3	86,7
Загалом	жінки	378,5	454,7	4,17	67,8
	діти	487,9			

зоба — від 10 до 22 %. В рамках національного проекту 2002-2003 років також проводилося обстеження в АР Крим [3]. До вибірки тоді увійшли два кластери: м. Севастополь та с. Красногвардійське. Визначення рівня споживання збагачених йодом продуктів та вмісту йоду в сечі жінок вказаних кластерів суттєво не відрізнялися від загальних результатів по Україні і свідчили про наявність легкого ступеня йододефіциту. Так, у мешканців Севастополя медіана ЕЙС становила 64,08 мкг/л, а в с. Красногвардійському — 67,56 мкг/л.

Звичайно, порівняно з даними усіх попередніх досліджень в інших регіонах України, дуже втішає той факт, що лише 4,17 % осіб мали показник йодурії нижчий 100 мкг/л. В м. Сімферополі дітей в стані йододефіциту взагалі не виявлено, у решті кластерів їх було від 3 до 10 %, що допустимо, адже за критеріями ВООЗ, навіть у країні з ліквідованим йододефіцитом може залишатися до 5 % населення з нижчими за норму показниками йодного забезпечення, що може відповідати індивідуальному споживанню йоду в досить обмежений час. Проте надлишкове надходження йоду до дитячого організму, яке у деяких кластерах охоплювало 90-100 % осіб, згідно з тими ж рекомендаціями ВООЗ, зайве для організму дитини. Загалом по регіону 67,8 % обстежених мали вміст йоду в сечі понад 300 мкг/л, тобто потенційно піддаються високому ризику розвитку йодіндукованих захворювань.

Вивчення частоти випадків зоба за даними ультразвукового дослідження засвідчило, що у порівнянні з попередніми роками частота випадків зоба суттєво скоротилася. В деяких населених пунктах випадків зоба у дітей взагалі не спостерігалось, в інших — вони були поодинокими і тільки в окремих поселеннях зоб виявлявся у більше ніж 5 % осіб, що могло би вказувати на зобну ендемію. Слід зазначити, що в останні роки визнані ВООЗ критерії норми ультразвукових розмірів щитоподібної залози, характерні для нормальної йодної забезпеченості, були суттєво знижені. Як видно з табл. 2, відсоток випадків збільшення щитоподібної залози (позначено в дужках) був досить високий, особливо серед дітей.

Згідно з цими критеріями, половина дітей Ялти, Джанкою, третина школярів Бахчисарая мали збільшення об'єму ЩЗ понад вікову норму, у Сім-

Таблиця 2. Середній об'єм ЩЗ ( $M \pm m$ ) та частота випадків зоба у обстежених жінок і дітей АР Крим

Населений пункт	Група обстежених					
	Жінки (n = 120)		Хлопчики (n = 120)		Дівчатка (n = 120)	
	V, см <sup>3</sup>	% зоба	V, см <sup>3</sup>	% зоба	V, см <sup>3</sup>	% зоба
м. Сімферополь	9,8±2,1	0 (10)	4,8±1,2	13,3(90)	4,2±0,9	6,7(93)
м. Бахчисарай	10,5±7,4	6,9(17)	5,6±1,9	0(26)	6,03±1,9	3,3(33,3)
м. Ялта	10,4±2,9	0(16,7)	6,7±1,6	10(50)	6,4±2,1	0(50)
м. Джанкой	10,3±2,9	3,3(16,7)	4,5±1,4	0(60)	5,9±2,5	3,3(16,7)

\*Примітка: в дужках — % випадків збільшеної щитоподібної залози відповідно до норм ВООЗ 2003 року.

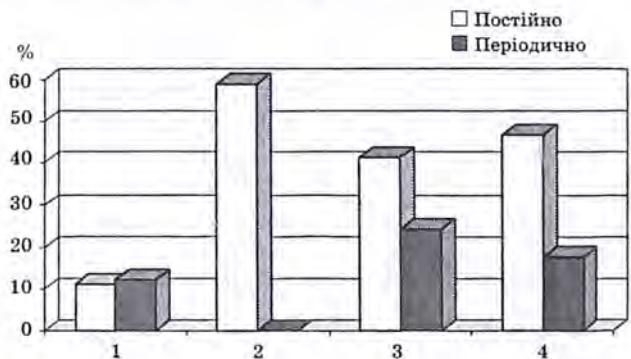
ферополі відсоток таких дітей становив 90-93 %. В той же час відповідно до колишніх критеріїв, процент зоба у дітей і жінок невисокий.

Як уже вказано вище, велика частота випадків збільшеної щитоподібної залози, зареєстрована навіть на тлі нормальних показників ЕЙС, ретроспективно підтверджує належність досліджуваної території до йододефіцитної. Про це ж свідчать дані, отримані при виконанні національного проекту вивчення мікронутрієнтної недостатності у 2002-2003 роках. З іншого боку, короткострокова дотація великої кількості йоду, отримана ендемічною щитоподібною залозою, не здатна швидко і повноцінно включитися в тироїдний гормоногенез, і це може призводити до негативних наслідків.

Результати опитування серед населення про вживання йодованої солі показали, що постійне використання її в домогосподарствах зазначено у 11,1-58,8 % спостережень. Загалом, в середньому серед всіх обстежених 39,4 % жінок і їх дітей використовували йодовану сіль постійно, а 13,6 % — періодично. Найвищий рівень постійного споживання солі у м. Сімферополь — 58,8 % обстежених вживали йодовану сіль (малюнок). Разом з тим, виявилось, що всі навчальні заклади, на базі яких проведено обстеження школярів, використовують її на харчоблоках для приготування їжі.

Про постійне використання в раціоні харчування морепродуктів заявили 26,6 % опитуваних, періодичне — 62,2 %.

Таким чином, проведені наприкінці 2007 року дослідження показали, що в Криму відбулися суттєві позитивні зміни у йодній забезпеченості населення. Можна зробити висновок, що у порівнянні з попередніми періодами 2000 та 2002 років, в обстежених населених пунктах йододефіцит серед населення повністю ліквідований. Випадків середнього і гострого ступенів йодного дефіциту не спостерігалося, а легкий ступінь йодної недостатності, хоча і був в окремих населених пунктах, але в дуже обмеженій частині обстежених (від 3,3 % до 13,3 %). Особливістю йодного дефіциту є те, що він є наслідком постійної недостатності йоду в навколиш-



Малюнок. Обсяг застосування йодованої солі жителями АР Крим. 1 — м. Ялта, 2 — м. Сімферополь, 3 — м. Джанкой, 4 — м. Бахчисарай.

ньому середовищі і в харчуванні людей даної території. Виходячи з цього, незважаючи на досягнуті успіхи, йодна профілактика не може бути короткочасною і, безсумнівно, її потрібно продовжувати. Порівняння об'ємів щитоподібної залози дітей з відповідними показниками попередніх досліджень свідчить про значне зменшення випадків частоти зоба і про успіхи в запровадженні йодної профілактики. В той же час, зіставлення визначених об'ємів залози з сучасними нормативами вказує на те, що все-таки у частини дітей щитоподібна залоза збільшена, тобто йодну профілактику потрібно продовжувати. Разом з тим, звертають на себе увагу високі рівні медіани йодурії. Такі та вищі рівні йодурії реєструвалися в деяких країнах світу з позитивним наслідком для здоров'я. Але на думку спеціалістів ВООЗ, перехід від помірного чи слабого ступеня йодного дефіциту до надлишкового його надходження небезпечний, бо може підвищити ризики виникнення автоімунного тироїдиту або тиротоксикозу, особливо у людей старшої вікової категорії [9]. Тому, очевидно, споживання йоду з продуктами, використання групової та індивідуальної йодної профілактики в АР Крим повинно бути проаналізовано більш ретельно та внесені корективи для забезпечення оптимального споживання йоду населенням.

## Висновки

1. Показники медіани йодурії у дітей і жінок в 4-х населених пунктах АР Крим (м. Сімферополь, м. Бахчисарай, м. Ялта і м. Джанкой) дорівнювали відповідно 511,3, 311,5, 396,4, 558,5 мкг/л, що, відповідно до рекомендацій ВООЗ, визначалось як надмірне надходження йоду в організм.

2. Зафіксована позитивна тенденція зменшення частоти випадків зоба у дітей АР Крим, хоча, згідно з нормативами ВООЗ 2003 року, збільшення ЩЗ виявлено у 16,7-93 % хлопчиків та дівчаток. Серед жінок збільшені розміри ЩЗ спостерігались у 10-17 % обстежених.

## Література

1. WHO, Global Database on Iodine Deficiency «Iodine status worldwide». Geneva, 2004. 48 p.
2. Лузанчук І. А., Кравченко В. І., Турчин В. І. Ендемія зоба серед дітей Харківської, Дніпропетровської, Донецької областей та Автономної Республіки Крим // Ендокринологія. 2004, 9, № 2, 46-53.
3. Кравченко В. І. Основні етапи дослідження йодної недостатності та динаміка її ліквідації в Україні // Міжнар. ендокрин. журн. 2006, №1(3), 40-46.
4. WHO, UNICEF, and ICCIDD. Assesment of the Iodine Dificiency Disorders and monitoring their elimination. Geneva: WHO, WHO/Euro/Nut, 2001. 107 p.
5. Brunn J., Blocjk U., Ruf J. et al. Volumetrie der Schildrusenlappen mittels real-time-sonographie // Deutsche Medizinische Wochenschrift. 1981, 106, 1338-1340.
6. Delange F., Benker G., Caron Ph. et al. Thyroid volume and urinary iodine in European schoolchildren: standardization of values for assessment of iodine deficiency // Europ. J. Endocr. 1997, 136, 180-187.
7. Zimmermann M. B., Hess S. Y., Benoist B. et al. New reference values for thyroid volume by ultrasound in iodine-sufficient schoolchildren: a WHO/NHD iodine deficiency study group report // Amer. J. Clin. Nutrit. 2004, 79, 231-237.
8. Dunn J. T., Grutchfield H. E., Gutekunst R., Dunn A. D. Methods for measuring iodine in urine // International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders. Netherlands, 1993.
9. WHO, UNICEF, and ICCIDD. Оцінювання йододефіцитних захворювань та моніторинг їх усунення. Третє видання. К.: «К.І.С.», 2008. 104 с.

## Мониторинг состояния йодного обеспечения женского и детского населения Автономной Республики Крым

В. И. Кравченко<sup>1</sup>, И. А. Лузанчук<sup>1</sup>, Л. А. Ткачук<sup>1</sup>,

Д. Д. Дунаева<sup>2</sup>, Л. И. Турчанинова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко АМН Украины», г. Киев, 04114;

<sup>2</sup> Республиканская больница АР Крым, г. Симферополь, 95000; Украина

Проведено исследование среди репрезентативных групп населения — женщин детородного возраста и детей в возрасте 7-12 лет, проживающих в городах Симферополь, Бахчисарай, Ялта и Джанкой Автономной Республики Крым. Проводили эхографическую оценку состояния щитовидной железы, определяли экскрецию йода с мочой, при помощи опроса оценивали уровень профилактики с применением йодированной соли и йодсодержащих веществ. Увеличение щитовидной железы отмечено у 16,7-93 % мальчиков и девочек, которые имели начальные стадии зоба, среди женщин увеличенные размеры щитовидной железы наблюдались у 10-17 % обследованных. Результаты йодурии свидетельствовали о более чем достаточном поступлении йода в организм большинства детского и женского населения Крыма. Групповая медиана экскреции йода с мочой ни в одном из населенных пунктов не указывала на йодную недостаточность как у женщин, так и у детей, диапазон значений колебался от 236,4 до 578,6 мкг/л. По материалам опроса установлено, что 39,4 % женщин, как и их детей, использовали йодированную соль постоянно, периодическое ее употребление отметили 13,6 % опрошенных. О постоянном использовании в рационе питания морепродуктов засвидетельствовали 26,6 % и периодическом — 62,21 % опрошенных.

**Ключевые слова:** дети, йодный дефицит, щитовидная железа, зоб, экскреция йода с мочой.

## Monitoring of iodine intake status of women's and children's population of the Autonomous Republic of Crimea

V. I. Kravchenko<sup>1</sup>, I. A. Luzanchuk<sup>1</sup>, L. A. Tkachuk<sup>1</sup>, D. D. Dunayeva<sup>2</sup>,

L. I. Turchaninova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> State Institution «V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Acad. Med. Sci. of Ukraine», Kyiv, 04114;

<sup>2</sup> Endocrinology Department of Republican Hospital, Autonomous Republic of Crimea, Simferopol, 95000; Ukraine

The authors have carried out a study among representative population groups: women of reproductive age and children aged 7 to 12 years being residents of the cities of Symferopol, Bakhchysarai, Yalta, and Dzhankoi of the Autonomous Republic of Crimea. Thyroid status was evaluated by echography, urinary iodine excretion assessment, and the degree of prophylaxis using iodized salt and iodine-containing components was estimated by questioning. Thyroid enlargement among women increased thyroid size was noted in 10-17 % of study subjects. The results of ioduria suggested a more than sufficient degree of iodine intake in most children and women of the Autonomous Republic of Crimea. Collective median of urinary iodine excretion in all of the cities under study indicated the absence of iodine deficiency neither in women nor in children; the range of values was within 236.4 to 578.6 mcg/l. Subjects' questioning showed that 39.4 % of women and their children consumed iodized salt permanently, and 13.6 % of respondents included salt in their ration periodically. 26.6 % answered that they consumed sea-food permanently, while 62.2 % of the interviewees did it periodically.

**Key words:** children, iodine deficiency, thyroid gland, goiter, urinary iodine excretion.

(Надійшла 25.11.2008)

## МІТОХОНДРІАЛЬНІ ТА ПОСТМІТОХОНДРІАЛЬНІ МЕХАНІЗМИ АПОПТОЗУ У ТКАНИНІ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ З ОЗНАКАМИ ЛІМФОЇДНОЇ ІНФІЛЬТРАЦІЇ ЧИ ХРОНІЧНОГО ТИРОЇДИТУ

Т. М. Мишуніна\*, О. В. Калініченко, М. Д. Тронько,  
Л. Ю. Зурнаджи, О. А. Стаценко

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

У позавузловій тканині щитоподібної залози хворих з вузловою патологією за наявності ознак лімфоїдної інфільтрації чи хронічного тироїдиту дослідили активність каспази-3, а також стан неспецифічної проникливості мембран мітохондрій та вплив на неї індуктора (іони Са) та модуляторів (антиоксиданти) відкриття мітохондріальних пор. Величина трансмембранного потенціалу мітохондрій була майже удвічі вищою у тканині, яка інфільтрована лімфоцитами, та незмінною у тканині з ознаками хронічного тироїдиту. При цьому в обох випадках мітохондрії були резистентними до дії іонів Са та  $\alpha$ -токоферолу, тоді як мелатонін у концентрації  $10^{-3}$  моль/л підвищував інтенсивність набряку мітохондрій з тканини щитоподібної залози з ознаками хронічного тироїдиту, що було протилежним до дії гормону на набряк мітохондрій з незміненої тканини. Активність каспази-3 у тканині з ознаками хронічного тироїдиту була вищою, ніж у незміненій тканині, при цьому ступінь змін залежав від вираженості процесу: при вогнищевому тироїдиті активність каспази-3 була зменшеною, а при автоімунному хронічному — значно підвищеною. Отримані дані свідчать про гальмування мітохондріальних і постмітохондріальних механізмів апоптозу в тканині щитоподібної залози за умов інфільтрації її лімфоцитами і при вогнищевому тироїдиті та активації позамітохондріальних каспазозалежних механізмів апоптозу в тканині залози при хронічному автоімунному тироїдиті.

**Ключові слова:** лімфоїдна інфільтрація, хронічний тироїдит, неспецифічна проникливість мітохондрій, каспаза-3, апоптоз, іони кальцію, антиоксиданти.

Вузлова патологія щитоподібної залози (ЩЗ) може супроводжуватися лімфоїдною інфільтрацією позавузлової тканини, що деякі автори розглядають як одну з типових характеристик автоімунного тироїдиту [1]. Частота останнього при аденомі ЩЗ сягає 7 %, багатовузловому еутироїдному зобі — 15 % [2], при карциномах ЩЗ — до 26-28 % [3, 4] і навіть до 55 % [5]. В той же час, лімфоїдна інфільтрація, виявлена при післяопераційному патогістологічному дослідженні тканини, не завжди супроводжується підвищенням у крові пацієнтів рівня специфічних тироїдних антитіл. Ряд дослідників зазначають, що отримання негативних результатів імунологічних досліджень ще не виключає хронічний автоімунний тироїдит, бо частота виявлення антитіл цілком залежить від активності процесу [5]. Інші вважають, що їх присутність у крові пацієнтів не можна розглядати в якості діагностичної ознаки, бо навіть високий титр антитіл до тироїдної пероксидази

\* Адреса для листування (Correspondence): e-mail: simona@svitonline.com

вказує лише на можливість наявності у хворого автоімунного тироїдиту чи його розвиток у майбутньому [6].

Встановлено, що хронічний автоімунний тироїдит супроводжується загибеллю тироцитів за механізмами апоптозу [7-9]. Невідомо, яке значення мають ці процеси в залозі за умов наявності лише лімфоїдної інфільтрації. У більшості випадків залишається до кінця нез'ясованою ієрархія змін: лімфоїдна інфільтрація у відповідь на розвиток патології або виникнення вузлової патології на тлі запальних чи автоімунних реакцій.

Зважаючи на центральне місце мітохондрій у процесах ініціації, координації та реалізації механізмів апоптозу [10, 11], у тканині ЩЗ з ознаками лімфоїдної інфільтрації чи хронічного тироїдиту дослідили стан неспецифічної проникливості мітохондріальних мембран та вплив на неї індуктора (іони Са) і модуляторів (антиоксиданти) відкриття мітохондріальних пор, які відіграють важливу роль у регуляції вивільнення з мітохондрій проапоптозних чинників, а також активність каспази-3 — ферменту, що активується внаслідок підвищення інтенсивності останнього процесу.

## Матеріал та методи

Досліджено 63 зразки позавузлової тканини ЩЗ, які були отримані від хворих на вузлову патологію ЩЗ (еутироїдний багатовузловий зоб, аденома чи карцинома): 18 зразків незміненої тканини нормофолікулярної будови, 11 зразків тканини з ознаками лімфоїдної інфільтрації, 4 зразка з ознаками вогнищового тироїдиту, 21 зразок з ознаками вираженого хронічного тироїдиту. Зразки позавузлової тканини ЩЗ від хворих з клінічно, лабораторно та патогістологічно підтвердженим діагнозом хронічного автоімунного тироїдиту склали окрему групу (9 зразків). На проведення досліджень був одержаний дозвіл від комісії Інституту з біоетики.

Спосіб виділення мітохондрій, метод визначення характеристик їх набряку і дослідження впливу на нього іонів Са та антиоксидантів описані раніше [12]. Величину інтенсивності набряку мітохондрій виражали у відсотках зниження за 20 хв світлорозсіювання суспензії мітохондрій від початкової її величини ( $\Delta A_{540}$ ). Швидкість набряку мітохондрій розраховували як відсоток зниження світлорозсіювання суспензії за 1 хв в межах кожного 5-хвилинного періоду спостережень. Визначення величини трансмембранного потенціалу ( $\Delta\psi$ , mV) проводили за методом Akerman та Wikstrom [13], застосовуючи у якості катіону, що проникає, сафранін О. Приготування лізатів тканини ЩЗ та визначення в них активності каспази-3 виконували за протоколом виробника набору реактивів для спектрофотометричного визначення активності ферменту (CASP-3, «Sigma», США). Активність каспази-3 виражали у мкмоль пара-нітроаніліну/(год x мг білка). Вміст білка у суспензії мітохондрій та лізатах тканин ЩЗ встановлювали за однією з модифікацій методу Лоурі [14]. Одержані дані опрацьовані статистично з використанням критерію t Стьюдента чи непараметричного критерію U Вілкоксона-Мана-Уїтні [15] та представлені в таблицях у вигляді  $M \pm m$ . Критичний рівень значимості приймали за 0,05. В таблицях у дужках наведена кількість спостережень.

## Результати та їх обговорення

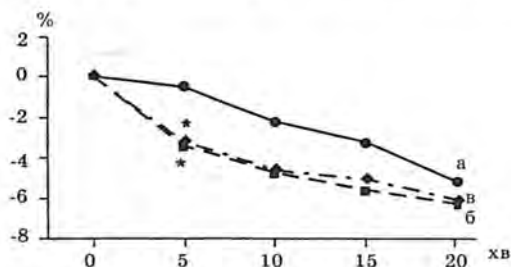
Інтенсивність набряку мітохондрій з позавузлової тканини ЩЗ з ознаками лімфоїдної інфільтрації чи ознаками хронічного тироїдиту не відрізнялась від інтенсивності набряку мітохондрій з позавузлової незміненої тканини нормофолікулярної будови (табл. 1), хоча характер динаміки цього процесу був дещо відмінним у зв'язку з підвищенням початкової швидкості набряку мітохондрій зі зміненої тканини (мал. 1, табл. 1).

При внесенні до середовища інкубації іонів Са набряк мітохондрій з позавузлової незміненої тканини ЩЗ підвищувався (табл. 1, мал. 2, А) за ра-

Таблиця 1. Інтенсивність набряку ( $\Delta A_{540}$ , %) мітохондрій ( $M \pm m$ ) з позавузлової незміненої тканини щитоподібної залози нормофолікулярної будови, тканини з ознаками лімфоїдної інфільтрації чи хронічного тиреоїдиту та вплив на неї іонів кальцію і антиоксидантів

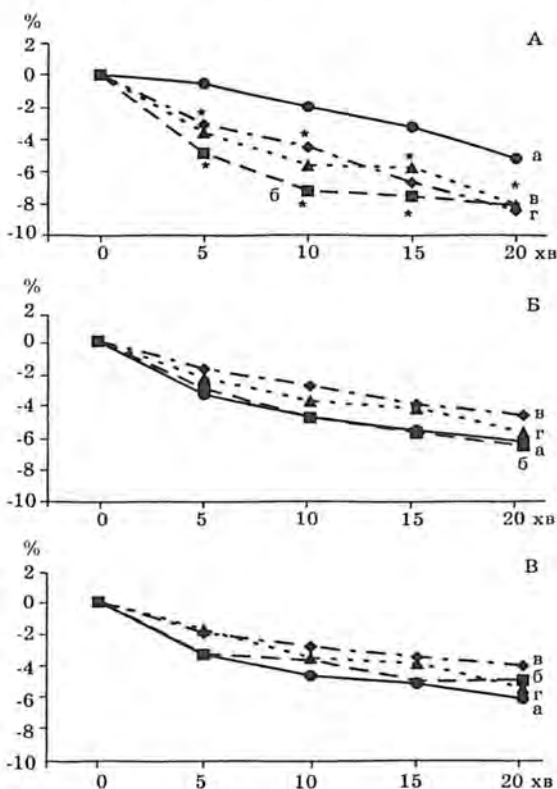
Умови досліджень	$\Delta A_{540}$ (%) для позавузлової тканини		
	незміненої (4)	з лімфоїдною інфільтрацією (6)	з хронічним тиреоїдитом (6)
Базальний рівень	-5,19±0,22	-6,25±1,60	-6,16±1,25
Іони Са, 10 <sup>-7</sup> моль/л	-8,17±1,19*	-6,51±1,54	-4,97±0,98
Іони Са, 10 <sup>-5</sup> моль/л	-8,44±0,22*	-4,64±1,33	-4,10±0,68
Іони Са, 10 <sup>-3</sup> моль/л	-8,11±1,12*	-5,71±0,97	-5,49±1,03
Мелатонін, 10 <sup>-7</sup> моль/л	-5,07±1,16**	-4,47±0,79	-4,32±0,33
Мелатонін, 10 <sup>-3</sup> моль/л	-4,34±0,30**	-6,59±1,42	-6,77±1,12**
$\alpha$ -Токоферол, 10 <sup>-7</sup> моль/л	-3,85±0,59**	-5,66±1,44	-5,15±1,30
$\alpha$ -Токоферол, 10 <sup>-3</sup> моль/л	-2,90±0,46**	-3,29±1,19	-3,64±0,90

Примітка. В усіх таблицях цифри у дужках означають кількість досліджень. \* — Різниця у порівнянні з базальним рівнем набряку вірогідна ( $P < 0,05$ ), \*\* — різниця у порівнянні з рівнем набряку за умов впливу іонів Са в концентрації 10<sup>-5</sup> моль/л вірогідна ( $P < 0,05$ ).



Мал. 1. Характер динаміки набряку мітохондрій з позавузлової незміненої тканини щитоподібної залози нормофолікулярної будови (а), позавузлової тканини з ознаками лімфоїдної інфільтрації (б) та тканини з ознаками хронічного тиреоїдиту (в). \* — Різниця у порівнянні з набряком мітохондрій з тканини нормофолікулярної будови вірогідна ( $P < 0,05$ ).

хунок зростання початкової швидкості, а при застосуванні іонів Са у концентрації 10<sup>-3</sup> моль/л — за рахунок збільшення як початкової, так і прикінцевої швидкості цього процесу (табл. 2, 3). Мелатонін та  $\alpha$ -токоферол попереджували дію іонів Са (мал. 3, А, табл. 1-3). В той же час, іони Са не змінювали інтенсивність та характер динаміки набряку мітохондрій з позавузлової тканини ЩЗ з ознаками лімфоїдної інфільтрації чи вираженого хронічного тиреоїдиту (табл. 1, мал. 2, Б, В). Відмічено лише підвищення прикінцевої швидкості набряку мітохондрій



Мал. 2. Вплив іонів Са на динаміку набряку мітохондрій з позавузлової незміненої тканини щитоподібної залози нормофолікулярної будови (А), тканини з ознаками лімфоїдної інфільтрації (Б) та тканини з ознаками хронічного тиреоїдиту (В); а — базальний рівень; б — Са<sup>2+</sup>, 10<sup>-7</sup> моль/л; в — Са<sup>2+</sup>, 10<sup>-5</sup> моль/л; г — Са<sup>2+</sup>, 10<sup>-3</sup> моль/л. \* — Різниця у порівнянні з базальним рівнем вірогідна ( $P < 0,05$ ).

Таблиця 2. Початкова швидкість (%  $\Delta A_{540}/xv$ ) набряку мітохондрій ( $M \pm m$ ) з позаузлової незміненої тканини щитоподібної залози нормофолікулярної будови, тканини з ознаками лімфоїдної інфільтрації чи хронічного тиреоїдиту та вплив на неї іонів кальцію і антиоксидантів

Умови досліджень	$\Delta A_{540}$ (%/хв) для позаузлової тканини		
	незміненої (4)	з лімфоїдною інфільтрацією (6)	з хронічним тиреоїдитом (6)
Базальний рівень	0,10±0,05	0,61±0,27*	0,58±0,23*
Іони Са, 10 <sup>-7</sup> моль/л	0,96±0,27**	0,60±0,21	0,65±0,12
Іони Са, 10 <sup>-5</sup> моль/л	0,61±0,11**	0,34±0,09	0,40±0,06
Іони Са, 10 <sup>-3</sup> моль/л	0,71±0,16**	0,46±0,15	0,35±0,09
Мелатонін, 10 <sup>-7</sup> моль/л	0±0#	0,28±0,15	0,49±0,06
Мелатонін, 10 <sup>-3</sup> моль/л	0,06±0,06#	0,67±0,24	0,62±0,21
$\alpha$ -Токоферол, 10 <sup>-7</sup> моль/л	0,16±0,10#	0,35±0,10	0,45±0,13
$\alpha$ -Токоферол, 10 <sup>-3</sup> моль/л	0,07±0,07#	0,27±0,12	0,35±0,16

Примітка: \* – різниця у порівнянні з швидкістю набряку у незміненій тканині вірогідна ( $P < 0,05$ ); \*\* – різниця вірогідна ( $P < 0,05$ ) у порівнянні з базальним рівнем набряку; # – різниця вірогідна ( $P < 0,05$ ) у порівнянні з швидкістю набряку за умов впливу іонів Са в концентрації 10<sup>-5</sup> М.

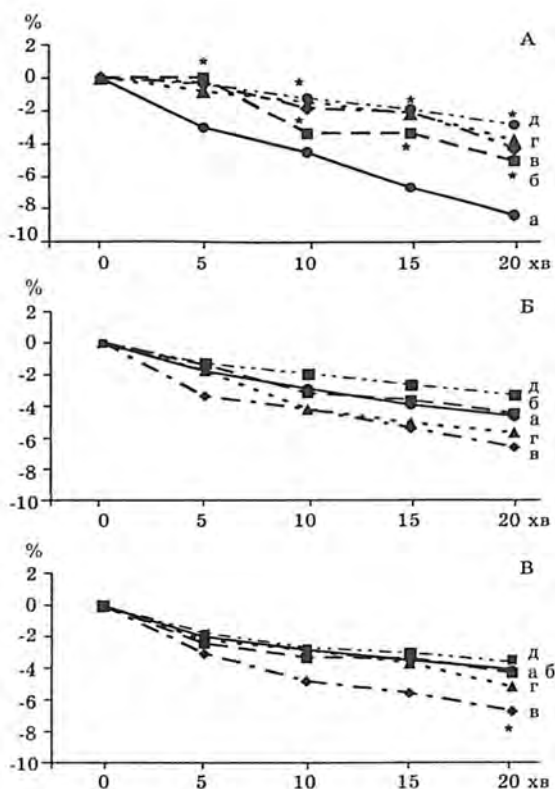
Таблиця 3. Прикінцева швидкість (%  $\Delta A_{540}/xv$ ) набряку мітохондрій ( $M \pm m$ ) з позаузлової незміненої тканини щитоподібної залози нормофолікулярної будови, тканини з ознаками лімфоїдної інфільтрації чи хронічного тиреоїдиту та вплив на неї іонів кальцію і антиоксидантів

Умови досліджень	$\Delta A_{540}$ (%/хв) для позаузлової тканини		
	незміненої (4)	з лімфоїдною інфільтрацією (6)	з хронічним тиреоїдитом (6)
Базальний рівень	0,25±0,03	0,14±0,04	0,19±0,06
Іони Са, 10 <sup>-7</sup> моль/л	0,12±0,06*	0,16±0,06	0,11±0,07
Іони Са, 10 <sup>-5</sup> моль/л	0,34±0,20	0,13±0,05	0,11±0,05
Іони Са, 10 <sup>-3</sup> моль/л	0,46±0,03*	0,30±0,05*	0,31±0,08
Мелатонін, 10 <sup>-7</sup> моль/л	0,32±0,18	0,16±0,06	0,17±0,05
Мелатонін, 10 <sup>-3</sup> моль/л	0,45±0,12	0,25±0,06	0,23±0,06
$\alpha$ -Токоферол, 10 <sup>-7</sup> моль/л	0,32±0,10	0,10±0,03	0,27±0,12
$\alpha$ -Токоферол, 10 <sup>-3</sup> моль/л	0,20±0,11	0,13±0,08	0,11±0,04

Примітка: \* – різниця у порівнянні з базальним рівнем набряку вірогідна ( $P < 0,05$ ).

з позаузлової тканини з лімфоїдною інфільтрацією при концентрації іонів Са 10<sup>-3</sup> моль/л (табл. 3), що аналогічно зазначеному вище для мітохондрій з незміненої тканини нормофолікулярної будови. Попередня до внесення іонів Са інкубація мітохондрій з мелатоніном чи  $\alpha$ -токоферолом не впливала на інтенсивність, характер динаміки та швидкість набряку з позаузлової тканини ЩЗ з ознаками лімфоїдної інфільтрації (табл. 1-3, мал. 3, Б).  $\alpha$ -Токоферол також не впливав, а мелатонін у концентрації 10<sup>-3</sup> моль/л підвищував інтенсивність набряку мітохондрій з позаузлової тканини з ознаками вираженого хронічного тиреоїдиту (табл. 1), суттєво не змінюючи характер динаміки та швидкість набряку мітохондрій (мал. 3, В, табл. 2, 3).

Трансмембранний потенціал мітохондрій, які були виділені з тканини з ознаками інфільтрації лімфоцитами, був вищим, а з тканини з ознаками вираженого хронічного тиреоїдиту знаходився на рівні, що характерний для мітохондрій з позаузлової незміненої тканини нормофолікулярної будови



Мал. 3. Вплив мелатоніну та  $\alpha$ -токоферолу на динаміку набряку мітохондрій з позавузлової незміненої тканини щитоподібної залози нормофолікулярної будови (А), тканини з ознаками лімфоїдної інфільтрації (Б) та тканини з ознаками хронічного тиреоїдиту (В); а —  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $10^{-5}$  моль/л; б — мелатонін,  $10^{-7}$  моль/л +  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $10^{-5}$  моль/л; в — мелатонін,  $10^{-3}$  моль/л +  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $10^{-5}$  М; г —  $\alpha$ -токоферол,  $10^{-7}$  моль/л +  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $10^{-5}$  моль/л; д —  $\alpha$ -токоферол,  $10^{-3}$  моль/л +  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $10^{-5}$  моль/л. \* — Різниця у порівнянні з впливом іонів Са вірогідна ( $P < 0,05$ ).

Таблиця 4. Трансмембранний потенціал ( $\Delta\Psi$ ) мітохондрій ( $M \pm m$ ) з позавузлової незміненої тканини щитоподібної залози нормофолікулярної будови, тканини з ознаками лімфоїдної інфільтрації чи хронічного тиреоїдиту та вплив на нього іонів Са

Позавузлова тканина	$\Delta\Psi$ (мВ)	Зміни $\Delta\Psi$ при різних концентраціях $\text{Ca}^{2+}$ , (%)	
		$10^{-7}$ моль/л	$10^{-5}$ моль/л
Незмінена нормофолікулярної будови (7)	$166,3 \pm 31,5$	$-55,7 \pm 17,8^{**}$	$-52,9 \pm 16,2^{**}$
З ознаками лімфоїдної інфільтрації (4)	$301,8 \pm 39,4^*$	$-48,7 \pm 49,9$	$-15,3 \pm 7,13$
З ознаками хронічного тиреоїдиту (6)	$230,7 \pm 63,5$	$-12,7 \pm 13,9$	$-26,3 \pm 32,4$

Примітка: \* — різниця у порівнянні з рівнем  $\Delta\Psi$  мітохондрій з незміненої тканини вірогідна ( $P < 0,05$ ); \*\* — різниця у порівнянні з вихідним рівнем  $\Delta\Psi$  вірогідна ( $P < 0,05$ , метод різниць).

(табл. 4). Іони Са не впливали на величину трансмембранного потенціалу таких мітохондрій, тоді як  $\Delta\Psi$  мітохондрій з незміненої тканини при дії іонів Са знижувався.

Ступінь та характер змін активності каспази-3 у позавузловій тканині ЩЗ з ознаками хронічного тиреоїдиту залежали від вираженості процесу: у тканині з ознаками вогнищового тиреоїдиту активність ферменту була зниженою, вираженого тиреоїдиту — децю збільшеною, при аутоімунному хронічному тиреоїдиті — значно вищою (табл. 5). Зниження активності каспази-3 у позавузловій тканині, інфільтрованій лімфоцитами, статистично не підтверджено.

Отже, отримані в результаті проведених досліджень дані свідчать про резистентність процесів регуляції проникливості мітохондріальних мембран у позавузловій тканині ЩЗ з ознаками лімфоїдної інфільтрації до дії апоптоз-індукуючих (іони Са) та апоптоз-модуючих (антиоксиданти) чинників на тлі підвищеного трансмембранного потенціалу мітохондрій і зниженої на третину активності каспази-3. Подібні зміни можуть свідчити про певне гальмування мітохондріальних механізмів апоптозу змінених клітин ЩЗ за умов її інфільтрації лімфоцитами, що може бути важливим у розвитку запальних процесів в позавузловій тканині ЩЗ хворих з вузловою патологією ЩЗ. У разі вогнищового ти-

Таблиця 5. Активність каспази-3 (мкмоль пара-нітроаніліну/[год x мг білка]) у позавузловій незміненій тканині щитоподібної залози нормофолікулярної будови, тканині з ознаками лімфоїдної інфільтрації чи хронічного тироїдиту

Позавузлова тканина	n	Активність каспази-3
Незмінена нормофолікулярної будови	11	0,156±0,028
З ознаками лімфоїдної інфільтрації	7	0,096±0,032
З ознаками тироїдиту, у т.ч.	28	0,302±0,045*#
вогнищевого	4	0,082±0,020*
вираженого	15	0,203±0,025 <sup>s</sup>
автоімунного	9	0,566±0,080* <sup>s&amp;</sup>

*Примітка:* \* – різниця у порівнянні з рівнем у позавузловій незміненій тканині нормофолікулярної будови вірогідна (P<0,05); # – різниця у порівнянні з рівнем у позавузловій тканині з ознаками лімфоїдної інфільтрації вірогідна (P<0,05); s – різниця у порівнянні з рівнем у тканині з ознаками вогнищевого тироїдиту вірогідна (P<0,05); & – різниця у порівнянні з рівнем у тканині з ознаками вираженого тироїдиту вірогідна (P<0,05).

роїдиту нечутливість механізмів регуляції проникливості мембран мітохондрій до апоптоз-індукуючих чинників супроводжується вже більш суттєвим гальмуванням активності каспази-3.

Децю інша картина спостерігалася при вивченні позавузлової тканини ЩЗ з ознаками вираженого хронічного тироїдиту. Проникливість мітохондріальних мембран не відрізнялася від нормальних значень, але мітохондрії виявляли резистентність до індуктора відкриття неспецифічних пор — іонів Са, а також до α-токоферолу, тоді як мелатонін дозозалежно проявляв дію, що сприяє активації вивільнення проапоптозних чинників з мітохондрій. В літературі є дані про активацію під впливом мелатоніну процесів апоптозу за умов пошкоджень у клітині за дії оксидативного стресу [16-18]. Як відомо, останній вважають одним з патогенетичних чинників розвитку тироїдиту [19, 20]. Підтвердженням проапоптозної дії мелатоніну є активація стимульованої міжнуклеосомної фрагментації ДНК у тканині з ознаками хронічного тироїдиту при інкубації зрізів тканини з мелатоніном [21]. Цікаво, що таким же впливом на міжнуклеосомну фрагментацію ДНК у тканині ЩЗ з ознаками хронічного тироїдиту характеризуються також іони йоду та α-токоферол [21, 22].

Слід зазначити, що активність каспази-3 у тканині з ознаками хронічного тироїдиту була удвічі вищою, ніж у незміненій тканині ЩЗ, при цьому ступінь змін залежав від вираженості процесу. Різке підвищення активності каспази-3 при клінічно підтверженому автоімунному хронічному тироїдиті свідчить про активацію за цих умов каспазозалежного шляху апоптозу.

Встановлено, що загибель тироцитів при автоімунному тироїдиті є результатом апоптозу. Постулюють, що основним механізмом деструкції тироцитів є автокринно-паракринна взаємодія рецепторів смерті та їх лігандів на сусідніх тироцитах або на одному з них, що призводить до запуску апоптозу, загибелі клітин і розвитку гіпотирозу [7-9]. Цей механізм вважають більш важливим у зменшенні кількості тироцитів, ніж цитотоксичність лімфоцитів [23]. Більш того, існує думка, що механізми апоптозу залучаються у патогенез автоімунного тироїдиту лише на пізніх стадіях розвитку цього захворювання.

Зважаючи на дані літератури, а також на ті, що одержані при виконанні цієї роботи, можна зробити висновок, що в апоптоз при хронічному автоімунному тироїдиті в основному залучається зовнішній рецепторний механізм ініціації програмованої загибелі клітин і активація каспази-3 від-

бувається внаслідок дії каспази-8. Участь мітохондрій при цьому, певно, менш суттєва. Підтвердженням цього є дані літератури, що заперечують роль антиапоптозного білка Bcl-2, який займає одне з центральних місць у регуляції апоптозної функції мітохондрій [11], у механізмах розвитку аутоімунного тироїдиту [24].

## Література

1. Старкова Н. Т. Структурные изменения щитовидной железы. Причины возникновения, постановка диагноза, методы лечения // Пробл. эндокринологии. 2002, 48, № 1, 3-6.
2. Саїдова Ф. Х. Клініко-морфологічна характеристика і тактика хірургічного лікування багатовузлового еутиреоїдного зоба: автореф. дис. д-ра мед. наук. К., 2008. 39 с.
3. Пальцев М. А., Коган Е. А., Тунцова О. И. и др. Морфологическая и молекулярно-генетическая характеристика рака, аденом и окружающей ткани щитовидной железы // Архив патол. 1998, № 3, 5-10.
4. Гульчій М. В. Рак щитоподібної залози у поєднанні з іншою тиреоїдною патологією: особливості клініки, діагностики та лікування: автореф. дис. д-ра мед. наук. К., 2008. 36 с.
5. Введение в радиационную тиреоидологию / под ред. А. Н. Коваленко, Д. Е. Афанасьева, А. Р. Самойлова. К.: Томирис-Н, 2006. 615 с.
6. Кандрор В. И. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы и апоптоз // Пробл. эндокринологии. 2002, 48, № 1, 45-48.
7. Giordano C., Stassi G., De Maria R. et al. Potential involvement of Fas and its ligand in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis // Science. 1997, 275, N 5302, 960-963.
8. Salmaso C., Bagnasco M., Pesce G. et al. Regulation of apoptosis in endocrine autoimmunity: insights from Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease // Ann. NY Acad. Sci. 2002, 966, 496-501.
9. Stassi G., Todago M., Bucchie F. et al. Fas/Fas ligand-driven T cell apoptosis as a consequence of ineffective thyroid immunoprivilege in Hashimoto's thyroiditis // J. Immunol. 1999, 162, N 1, 263-267.
10. Nieminen A. Apoptosis and necrosis in health and disease: role of mitochondria // Int. Rev. Cytol. 2003, 224, 29-55.
11. Бра М., Квиван Б., Сузин С. Митохондрии в программированной гибели клетки: различные механизмы гибели // Биохимия. 2005, 70, № 2, 284-293.
12. Мишуніна Т. М., Калініченко О. В. Особливості проникливості мембран мітохондрій клітин з ділянок нормальної тиреоїдної паренхіми мікро- та нормофолікулярної будови // Ендокринологія. 2008, 13, № 1, 35-43.
13. Akerman K., Wikstrom K. Safranin as a probe of the mitochondrial membrane potential // FEBS Lett. 1976, 68, N 2, 191-197.
14. Hartree T. Determination of protein: A modification of Lowry method that gives a linear photometric response // Anal. Biochem. 1972, 48, N 2, 422-427.
15. Гублер У. В., Генкин А. А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. Л.: Медицина, 1973. 140 с.
16. Мелатонин в норме и патологии / под ред. Ф. И. Комарова, С. И. Рапопорта, Н. К. Малиновской, В. Н. Анисимова. М.: ИД Медпрактика, 2004. 308 с.
17. Omurtag G., Tozan A., Sehirli A., Sener G. Melatonin protects against endosulfan-induced oxidative tissue damage in rats // J. Pineal Res. 2008, 30, N 1, 45-48.

18. Qi W., Reiter R., Tan D. et al. Increased levels of oxidatively damaged DNA induced by chromium (III) and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: protection by melatonin and related molecules // *J. Pineal Res.* 2000, 29, N 1, 54-61.
19. Надольник Л. И. Состояние тироцитов крыс при окислительном стрессе // *Пробл. эндокринолог.* 2005, 51, № 4, 38-41.
20. Erdamar H., Demirci H., Yaman H. et al. The effect of hypothyroidism, hyperthyroidism, and their treatment on parameters of oxidative stress and antioxidant status // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2008, 46, N 7, 1004-1010.
21. Мишуніна Т. М., Калініченко О. В., Пількевич Л. І. Вплив йоду на міжнуклеосомну фрагментацію ДНК у тканині щитоподібної залози хворих на різну тиреоїдну патологію // *Ендокринологія.* 2007, 12, № 2, 240-251.
22. Мишуніна Т. М., Калініченко О. В., Пількевич Л. І., Тронько М. Д. Вплив антиоксидантів на міжнуклеосомну фрагментацію ДНК у тканині щитоподібної залози хворих на різну тиреоїдну патологію // *Укр. біохім. журн.* 2007, 79, № 5, 178-187.
23. Kie J., Cho M., Yang W. Expression of CD40 and apoptosis related molecules in autoimmune thyroid diseases // *Yonsei Med. J.* 2001, 42, N 5, 488-496.
24. Bretz J. Apoptosis and autoimmune thyroid disease: following a TRAIL to thyroid destruction? // *Clin. Endocrinol.* 2001, 55, № 1, 1-11.

**Митохондриальные и постмитохондриальные механизмы апоптоза в ткани щитовидной железы при её лимфоидной инфильтрации или хроническом тиреоидите**

Т. М. Мишуніна, Е. В. Калініченко, Н. Д. Тронько,  
Л. Ю. Зурнаджи, А. А. Стаценко

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

Во внеузловой ткани щитовидной железы больных с узловой патологией при наличии признаков лимфоидной инфильтрации или хронического тиреоидита исследовали активность каспазы-3, а также состояние неспецифической проницаемости мембран митохондрий и влияние на неё индуктора (ионы Са) и модуляторов (антиоксиданты) открытия митохондриальных пор. Величина трансмембранного потенциала митохондрий была почти в два раза выше в ткани, инфильтрованной лимфоцитами, и неизменной в ткани с признаками хронического тиреоидита. При этом в обоих случаях митохондрии были резистентными к действию ионов Са и α-токоферола, тогда как мелатонин в концентрации 10<sup>-3</sup> моль/л повышал интенсивность набухания митохондрий из ткани щитовидной железы с признаками хронического тиреоидита, что было противоположно действию гормона на набухание митохондрий из неизменной ткани. Активность каспазы-3 в ткани с признаками хронического тиреоидита была выше, чем в неизменной ткани, при этом степень изменений зависела от выраженности процесса: при очаговом тиреоидите активность каспазы-3 была сниженной, а при аутоиммунном хроническом — значительно повышенной. Полученные данные свидетельствуют о торможении митохондриальных и постмитохондриальных механизмов апоптоза в ткани щитовидной железы при инфильтрации её лимфоцитами и при очаговом тиреоидите и активации немитохондриальных каспазозависимых механизмов апоптоза в ткани железы при хроническом аутоиммунном тиреоидите.

**Ключевые слова:** лимфоидная инфильтрация, хронический тиреоидит, неспецифическая проницаемость митохондрий, каспаза-3, апоптоз, ионы кальция, антиоксиданты.

**Mitochondrial and postmitochondrial mechanisms of apoptosis in thyroid tissue under conditions of its lymphoid infiltration or signs of chronic thyroiditis**

T. M. Mishunina, O. V. Kalinichenko, M. D. Tronko, L. Yu. Zurnadzhi,  
O. A. Statsenko

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

In extranodular thyroid tissue of patients with nodular pathology in the presence of signs of lymphoid infiltration or chronic thyroiditis, the authors have studied caspase-3 activity, as well as the state of unspecific permeability of mitochondrial membranes and effect of inductor (Ca ions) and modulators (antioxidants) of mitochondrial pore opening. The value of transmembranous mitochondrial potential was almost twice higher in the tissue infiltrated by lymphocytes, and was unchanged in the tissue with signs of chronic thyroiditis. At the same time, in both cases mitochondria were resistant to Ca ions and  $\alpha$ -tocopherol effect, while melatonin at a concentration of  $10^{-3}$  mole/l increased the intensity of mitochondria swelling in thyroid tissue with signs of chronic thyroiditis, which was contrary to the hormone's effect on mitochondria swelling in unchanged tissue. Caspase-3 activity in the tissue with signs of chronic thyroiditis was higher compared to unchanged issue, the degree of changes being dependent upon the degree of thyroiditis: in case of focal thyroiditis caspase-3 activity was decreased, and in case of autoimmune chronic thyroiditis it was significantly increased. The data obtained suggest the inhibition of mitochondrial and postmitochondrial mechanisms of apoptosis in thyroid tissue under conditions of its infiltration by lymphocytes and in case of focal thyroiditis, and the activation of extramitochondrial caspase-dependent mechanisms of apoptosis in thyroid tissue in the presence of chronic autoimmune thyroiditis.

**Key words:** lymphoid infiltration, chronic thyroiditis, unspecific mitochondrial permeability, caspase-3, apoptosis, calcium ions, antioxidants.

(Надійшла 23.01.2009)

## ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ МІКРОІНКАПСУЛЬОВАНОЇ ТКАНИНИ ПРИЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ЛЮДИНИ ДЛЯ ТЕРАПІЇ СТАЛОГО ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ГІПОПАРАТИРОЗУ

І. П. Пастер\*

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

Мікроінкапсульована тканина прищитоподібної залози людини зберігає високу гормональну активність при тривалому культивуванні та після ксенотрансплантації щурам з експериментальним гіпопаратирозом, що свідчить про перспективність її застосування для компенсації гіпофункціонального стану паратироїдної системи в клінічній практиці.

**Ключові слова:** прищитоподібна залоза, мікроінкапсуляція, культивування, ксенотрансплантація, паратгормон.

Найбільш серйозним ускладненням радикального хірургічного втручання на щитоподібній або прищитоподібних залозах (ПЩЗ) є сталий післяопераційний гіпопаратироз (ГПТ) [1], який супроводжується суттєвим погіршенням якості життя пацієнтів [2]. Замісна терапія з використанням паратгормону (ПТГ) людини або його синтетичних аналогів знаходиться на стадії клінічного випробування [3], а стандартне призначення препаратів кальцію і вітаміну D (кальцитріолу) не завжди здатне достатньо компенсувати захворювання та ускладнення, що пов'язані з ГПТ [4]. Зокрема, у кальцитріолу відсутня здатність ПТГ утримувати кальцій нирками, що підвищує у таких пацієнтів ризик виникнення нефролітіазу і нефрокальцинозу з наступним порушенням функції нирок [5]. Крім цього, ПТГ може мобілізувати кальцій з тканинних депо, що попереджує розвиток таких захворювань і ускладнень, як катаракта, кальцифікація базальних гангліїв тощо [6].

Одним з альтернативних методів терапії сталого ГПТ, що дозволяє адекватно реагувати на гормональні зміни в організмі, є трансплантація паратироїдної тканини або клітин [7]. Хоча ефективність цього методу доведена в експериментальних дослідженнях і в клінічній практиці, однак актуальною залишається проблема запобігання реакції відторгнення трансплантату без необхідності призначення імуносупресивної терапії, застосування якої протягом тривалого часу може призводити до зростання частоти випадків інфекційних захворювань та злоякісних новоутворень.

Попередити можливі негативні наслідки пересадки донорського матеріалу можна за допомогою методу інкапсуляції тканини або клітин в капсули з біосумісними напівпроникними мембранами, які при збереженні можливості вільної дифузії малих поживних речовин, гормонів, месенджерів і метаболітів створюють фізичний бар'єр для імунної системи реципієнта та виключають

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

можливість проникнення у капсули лімфоцитів, лейкоцитів, макромолекул імуноглобуліну та комплементу [8]. Протягом останнього часу спеціалісти активно вивчають два основних підходи (макро- та мікроінкапсуляція) з метою оцінки можливості їх клінічного застосування при трансплантації ендокринних залоз.

На жаль, перші клінічні випробування системи макроінкапсуляції аlogenної тканини ПЩЗ показали серйозні недоліки цього методу [9]. Так, в 2001 році співробітниками університетського шпиталю м. Стокгольма (Швеція) були опубліковані результати алотрансплантації макроінкапсульованої паратироїдної тканини пацієнтам з хронічним ГПТ без застосування імуносупресивної терапії. Для макроінкапсуляції використовували пристрій прямокутної форми розміром 4,5×1,0 см з двошаровою напівпроникною полімерною мембраною, на одному кінці якого знаходився порт для завантаження трансплантаційного матеріалу. Імплантацію здійснювали у підшкірну кишеню на передпліччі під місцевою анестезією. Тільки незначна кількість макроінкапсульованої паратироїдної тканини зберігала життєздатність у кожного пацієнта до одного року після трансплантації, а трансплантат містив переважно фіброзну тканину. При цьому рівень ПТГ у пацієнтів, що до імплантації був низьким або не визначався, вірогідно не збільшувався. Спочатку хворі приймали дотрансплантаційні дози вітаміну D і препаратів кальцію, однак через 2 міс дозу вітаміну D поступово знижували до тих пір, доки у пацієнтів не досягали легкої гіпокальціємії. На цій дозі пацієнтів підтримували протягом 1-2 міс, однак цей стан не впливав на рівень ПТГ. Вітамін D і препарати кальцію не були відмінені у жодного пацієнта.

В 1980 році F. Lim і A. M. Sun [10] першими впровадили нову технологію трансплантації імуноізолюваних в мікрокапсулах острівців Лангерганса підшлункової залози щурам із стрептозотин-індукованим цукровим діабетом, що забезпечувало життєздатність і функціонування ендокринної тканини, а також дозволяло досягти зворотного розвитку діабетичного стану у тварин протягом 2-3 тижнів.

На відміну від макрокапсул, мікрокапсули, завдяки своїм просторовим характеристикам, мають кращу дифузійну здатність, а сучасний прогрес у біосумісності мікрокапсул робить цю технологію більш перспективною для клінічного застосування. Для виготовлення мікрокапсул найчастіше застосовують біополімер альгінат, який отримують з морських водоростей або вирощують в біореакторі з використанням бактерій [11]. Альгінат складається з нерозгалужених подвійних гомо- і гетерополімерних 1-4-зв'язаних  $\beta$ -D-мануронової та  $\alpha$ -L-гулууронової кислот – різноманітних за складом і послідовністю залежно від джерела походження, що в кінцевому результаті визначає фізико-хімічні властивості біополімерних мікрокапсул.

Метою роботи було дослідити гормональну активність мікроінкапсульованої тканини ПЩЗ людини за умови тривалого культивування і ксенотрансплантації її щурам з експериментальним ГПТ.

## Матеріали та методи

Для проведення експериментальних досліджень тканину ПЩЗ людини отримували в хірургічному відділі клініки ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка АМН України». Паратироїдну тканину промивали декілька разів стерильним 0,9 % розчином хлориду натрію з антибіотиками (з розрахунку 100 Од бензилпеніциліну натрієвої солі та 100 мкг стрептоміцину сульфату на 1 мл розчину), очищали від жирової та сполучної тканини, після чого сікли на шматочки розміром до 1 мм<sup>3</sup> та знову промивали декілька разів стерильним 0,9 % розчином хлориду натрію з антибіотиками.

Шматочки тканини ПЩЗ людини переносили в 1 % розчин альгінату («Fluka», Норвегія), який безпосередньо перед застосуванням стерилізували фільтрацією через фільтр з порами 0,45 мкм («Filtrop», Німеччина), що дозволяє також видалити з розчину альгінату деякі забруднюючі речовини, такі як білки і поліфеноли, та досягти високої прозорості кінцевого розчину [12], після чого здійснювали мікроінкапсуляцію тканини ПЩЗ за стандартним методом [13].

Для цього через перший канал генератора мікрокапсул пропускали 1,0 % розчин альгінату з рівномірно розподіленими шматочками паратироїдної тканини, через другий канал – повітря зі швидкістю 8-10 л/хв. З вихідного отвору генератора мікрокапсули з тканиною потрапляли в гелеутворюючий розчин хлориду кальцію («Sigma», США) з концентрацією 100 ммоль/л для перехресного зв'язування карбоксильних груп мануронової та гулуранової кислот альгінату, в якому їх інкубували протягом 30 хв і промивали кілька разів 0,9 % розчином хлориду натрію.

Мікроінкапсульовану тканину ПЩЗ людини культивували по 5 мікрокапсул у флакончиках з 2 мл середовища RPMI-1640 («Sigma», США), яке містило 10 % сироватки новонародженого теляти («INC Biomedicals GmbH», Німеччина) і антибіотики, при постійному обертанні з частотою 10-12 об./год та температурі 37 °С. Середовище культивування змінювали через день. На 4-, 7-, 11-, 13-, 15- і 18-добу культивування відбирали аліквоти середовища та заморожували при температурі -20 °С для наступного визначення рівня ПТГ людини.

Для створення моделі експериментального ГПТ у щурів-самців масою тіла 100-150 г, які утримувалися на стандартному раціоні харчування, в асептичних умовах під ефірним наркозом видаляли ПЩЗ разом з прилеглою частиною щитоподібної залози, що відповідає клінічній практиці [1]. Трансплантацію мікроінкапсульованої тканини ПЩЗ людини в 2,0 мл стерильного 0,9 % розчину хлориду натрію здійснювали тваринам під ефірним наркозом в підшкірну жирову основу черевної стінки або внутрішньочеревно.

На 7-, 14-, 26-, 36-, 43- і 69-добу після ксенотрансплантації мікроінкапсульованої тканини ПЩЗ людини у щурів відбирали аліквоти сироватки крові та заморожували при температурі -20 °С для наступного визначення рівня ПТГ людини.

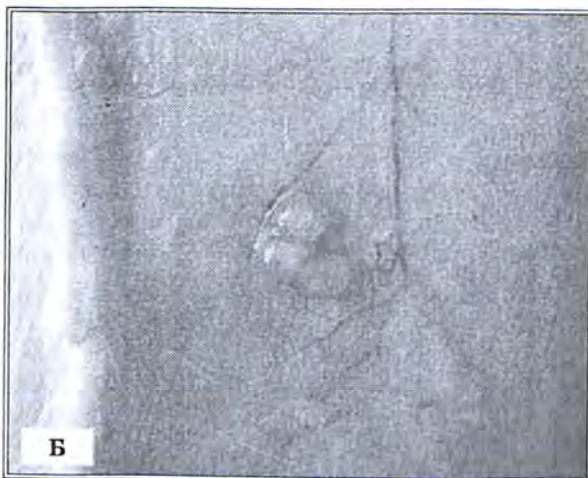
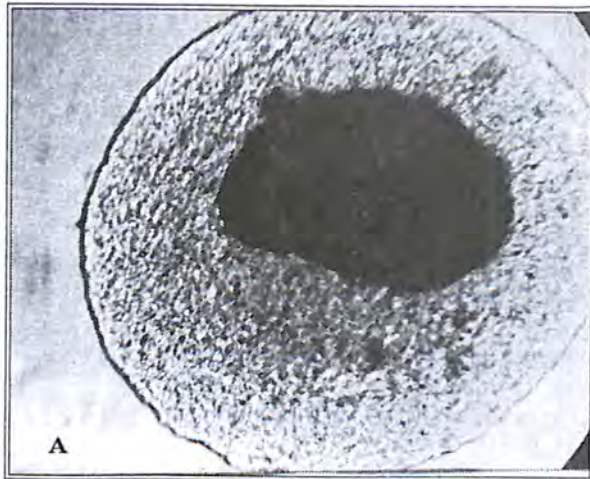
На всіх етапах мікроінкапсуляції, в динаміці культивування та в різні строки після ксенотрансплантації здійснювали макроскопічний контроль стану альгінатних мікрокапсул за допомогою мікроскопу «Біолам» («ЛОМО», Росія). Кількісне визначення рівня ПТГ людини в аліквотах середовища культивування та сироватки крові тварин робили імунорадіометричним методом з використанням набору реактивів «hPTH-120 min IRMA» («BioSource Europe S.A.», Бельгія) та вимірюванням поглинання на лічильнику «Beckmann 5500B» («Beckmann», США).

До початку дослідження було отримано позитивне рішення Комісії з етики ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка АМН України», а також інформована згода від кожного пацієнта. Всі маніпуляції з тваринами виконували відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985) і національних норм з біоетики (I Національний конгрес з біоетики. Київ, 2001).

Проведено по 2-3 незалежних експерименти в умовах *in vitro* та *in vivo*, а результати найбільш показових з них представлені в статті. Обробка даних здійснена стандартними методами варіаційної статистики із застосуванням критерію *t* Стьюдента.

## Результати та їх обговорення

Макроскопічно альгінатні мікрокапсули з тканиною ПЩЗ людини залишалися цілими протягом всього періоду спостереження, тобто протягом 18 днів культивування (мал. 1, А) та протягом 69 днів після ксенотрансплантації щурів з експериментальним ГПТ в підшкірну жирову основу черевної стінки (мал. 1, Б) або внутрішньочеревно (мал. 1, В).



Мал. 1. Альгінатні мікрокапсули з тканиною прищитоподібної залози людини при культивуванні (А) та після ксенотрансплантації щурам з експериментальним гіпаратирозом в підшкірну жирову основу черевної стінки (Б) або внутрішньочеревно (В).

Гормональні дослідження встановили наявність високої функціональної активності мікроінкапсульованої тканини ПЩЗ людини в динаміці тривалого культивування (мал. 2). Так, кількісне визначення ПТГ в культуральному середовищі показало, що його базальний рівень на 4 добу культивування тканини ПЩЗ людини становив  $30,11 \pm 3,81$  пг/мл ( $n=3$ ), після чого зазнавав певних коливань і становив на 7-, 11-, 13-, 15- і 18-добу культивування відповідно  $25,34 \pm 13,66$  пг/мл ( $n=3$ ),  $31,94 \pm 24,65$  пг/мл ( $n=3$ ),  $20,93 \pm 11,09$  пг/мл ( $n=3$ ),  $16,34 \pm 7,25$  пг/мл ( $n=3$ ) і  $27,25 \pm 21,76$  пг/мл ( $n=2$ ).

Ксенотрансплантація мікрокапсул з тканиною ПЩЗ людини супроводжувалася появою ПТГ людини в крові щурів, рівень якого на 7-добу становив  $49,08 \pm 8,38$  пг/мл ( $n=3$ ), на 14 –  $29,40 \pm 8,08$  пг/мл ( $n=2$ ), на 26 –  $20,49 \pm 3,61$  пг/мл ( $n=3$ ), на 36 –  $24,23 \pm 8,68$  пг/мл ( $n=3$ ), на 43 –  $32,93 \pm 10,15$  пг/мл ( $n=3$ ) і на 69 –  $32,01 \pm 4,98$  пг/мл ( $n=5$ ) (мал. 3).

В свій час позитивні результати експериментальних досліджень дозволили припустити, що трансплантація мікроінкапсульованої тканини ПЩЗ може стати альтернативним методом лікування пацієнтів із сталим ГПТ. Так, в 1997 році в провідному незалежному міжнародному журналі з теоретичної та практичної медицини «Lancet» (імпаکت-фактор – 28,600) групою дослідників з Philipps-University (м. Марбург, Німеччина) під керівництвом М. Rothmund були опубліковані результати першого клінічного застосування методу алотрансплантації мікроінкапсульованої тканини ПЩЗ людини у пацієнтів з післяопераційним ГПТ після субтотальної білатеральної резекції

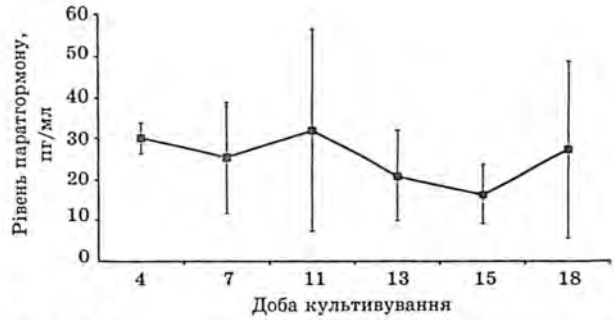
щитоподібної залози з приводу багатовузлового зоба [14]. Для компенсації симптомів гіпокальціємії (тетанія, біль у кістках, депресія, погіршення зору тощо) пацієнтам внутрішньовенно вводили кальцій в дозах 4-8 г щодня, а також давали високі дози вітаміну D. Починаючи з першого дня після алотрансплантації паратироїдної тканини, без призначення імуносупресивної терапії, щоденні дози кальцію та вітаміну D були зменшені наполовину, а в момент виписки з стаціонару вони становили 0,6 г і 0,25 мкг, відповідно. При цьому рівень інтактного ПТГ людини, який до імплантації не визначався у сироватці крові жодного пацієнта, зріс до величини понад 20 пг/мл, а рівень загального кальцію перевищував значення в 2,0 ммоль/л, що супроводжувалося відсутністю будь-яких симптомів гіпокальціємії.

Ця спільна група дослідників з Philipps-University (м. Марбург, Німеччина) та з Julius-Maximilians-University (м. Вюрцбург, Німеччина) під керівництвом відповідно M. Rothmund і U. Zimmermann зробила найбільш суттєвий вклад в розробку способу компенсації сталого ГПТ за допомогою ало- або ксенотрансплантації мікроінкапсульованої тканини ПЩЗ, однак їх дослідження не мали подальшого продовження.

Більш активно метод мікроінкапсуляції застосовувався для імуноізоляції фрагментів тканини, острівців Лангерганса або суспензії секреторних  $\beta$ -клітин підшлункової залози. Так, в 1989 році з'явилося перше повідомлення про попередні результати клінічного дослідження ефективності алотрансплантації імобілізованих в мікрокапсули з альгінат-полілізинними мембранами фетальних острівців підшлункової залози людини для терапії інсулінозалежного цукрового діабету [15].

В наступні роки після налагодження виробництва стерильного високоочищеного амітогенного альгінату, який відповідав критеріям безпеки American Society for Testing and Materials та US Food and Drug Administration [16] і який отримав дозвіл для клінічного застосування в багатьох країнах світу, дослідження в цьому напрямку значно активізувалися.

Так, співробітники шпиталю м. Окленд (Нова Зеландія) повідомили про результати ксенотрансплантації одного мільйона неонатальних острівців підшлункової залози поросят, які були інкапсульовані в альгінатні мікрокапсули, в черевну порожнину двох дорослих пацієнтів з цукровим діабетом першого типу, один з яких додатково отримував імуносупресивну терапію [17]. В обох пацієнтів трансплантати показали високу функціональну активність (зменшення дози інсуліну для ін'єкцій на 34 %, яке супрово-



Мал. 2. Рівень паратироїдного гормону в середовищі культивування мікроінкапсульованої тканини при щитоподібній залозі людини.



Мал. 3. Рівень паратироїдного гормону в сироватці крові щурів після ксенотрансплантації мікроінкапсульованої тканини при щитоподібній залозі людини.

джувалося зростанням рівня свинячого сироваткового С-пептиду) до двох років спостереження. При цьому альгінатні мікрокапсули слугували також перешкодою можливій передачі ендогенних ретровірусів поросят реципієнтам.

При проведенні лапароскопії в одного з цих пацієнтів через 9,5 років після трансплантації були виявлені численні вузли в черевній порожнині [18]. Біопсія цих вузлів виявила мікрокапсули, які містили групи живих клітин (за даними флюоресцентної мікроскопії). Імуногістологічне дослідження забарвлених клітин виявило дифузно розсіяний інсулін і помірну кількість глюкагону. При інкубації видалених мікрокапсул з живими клітинами в середовищі з високою концентрацією глюкози була зафіксована продукція невеликої кількості інсуліну. Проведення перорального тесту толерантності до глюкози призводило до невеликого збільшення у сироватці крові рівня свинячого імунореактивного інсуліну (за даними високоефективної рідинної хроматографії).

Технічні протоколи на процедуру очищення альгінату для клінічного застосування, спосіб іммобілізації острівців підшлункової залози людини в альгінатних мікрокапсулах та мінімально інвазивну техніку імплантації мікроінкапсульованих острівців Лангерганса людини в черевну порожнину реципієнта отримали офіційне схвалення Міністерства охорони здоров'я Італії, яке також дало дозвіл на проведення I фази клінічного дослідження ефективності трансплантації мікроінкапсульованих острівців підшлункової залози людини 10 пацієнтам з цукровим діабетом першого типу без застосування імуносупресії [19].

Співробітники терапевтичної клініки університету м. Перуджа (Італія) повідомили про попередні результати проведення першої фази пілотного клінічного дослідження алотрансплантації мікроінкапсульованих острівців підшлункової залози людини пацієнтам з довготривалим (20-25 років) цукровим діабетом першого типу, котрі отримували інтенсивну інсулінотерапію і у яких не визначався сироватковий С-пептид, без застосування імуносупресивних препаратів [20]. Трансплантацію острівців Лангерганса (по 400-600 тисяч на кожного пацієнта) здійснювали внутрішньочеревно пункцією під місцевою анестезією та ехографічним контролем, що робить цю процедуру простою, неінвазивною, безболісною і виключає побічні місцеві ефекти. Через декілька тижнів після трансплантації всі реципієнти показали поступове зниження споживання екзогенного інсуліну, покращення показників середнього щоденного рівня глюкози крові, появу та підвищення рівня сироваткового С-пептиду, зниження рівня глікованого гемоглобіну, що супроводжувалося зникненням випадків тяжких гіпоглікемій.

## Висновок

Мікроінкапсульована тканина прищитоподібної залози людини зберігає високу гормональну активність при тривалому культивуванні та після ксенотрансплантації щурам з експериментальним гіпарпаратирозом, що свідчить про перспективність її застосування для компенсації гіпофункціонального стану паратироїдної системи в клінічній практиці.

### *Подяка*

*Автор висловлює щире подяку дослідницькій групі з Philipps-University (м. Марбург, Німеччина) під керівництвом М. Rothmund (зокрема, Т. Bohrer, С. Hasse) за матеріально-технічне та науково-методичне забезпечення впровадження оригінальної методики в Інституті ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка АМН України.*

## Література

1. Thomusch O., Machens A., Sekulla C. et al. The impact of surgical technique on post-operative hypoparathyroidism in bilateral thyroid surgery: a multivariate analysis of 5846 consecutive patients // *Surgery*. 2003, 133, N 2, 180-185.
2. Bohrer T., Pasteur I., Lyutkevych O. et al. Permanenter hypoparathyreoidismus infolge von schilddrüsenkarzinomoperationen nach Tschernobyl in der Ukraine // *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2005, 130, N 44, 2501-2506.
3. Winer K. K., Ko C. W., Reynolds J. C. et al. Long-term treatment of hypoparathyroidism: a randomized controlled study comparing parathyroid hormone-(1-34) versus calcitriol and calcium // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003, 88, N 9, 4214-4220.
4. Arlt W., Fremerey C., Callies F. et al. Well-being, mood and calcium homeostasis in patients with hypoparathyroidism receiving standard treatment with calcium and vitamin D // *Eur. J. Endocrinol.* 2002, 146, N 2, 215-222.
5. Hasse C., Zielke A., Zimmermann U., Rothmund M. Transplantation of microencapsulated parathyroid tissue: clinical background, methods, and current status of research / W. M. Kühtreiber, R. P. Lanza, W. L. Chick (Eds.) *Cell encapsulation technology and therapeutics*. Birkhäuser, Boston, 1999, 240-251.
6. Rastogi R., Beauchamp N. J., Ladenson P. W. Calcification of the basal ganglia in chronic hypoparathyroidism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003, 88, N 4, 1476-1477.
7. Testini M., Rosato L., Avenia N. et al. The impact of single parathyroid gland autotransplantation during thyroid surgery on postoperative hypoparathyroidism: a multicenter study // *Transplant. Proc.* 2007, 39, N 1, 225-230.
8. Uludag H., De Vos P., Tresco P. A. Technology of mammalian cell encapsulation // *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 2000, 42, N 1-2, 29-64.
9. Tibell A., Rafael E., Wennberg L. et al. Survival of macroencapsulated allogeneic parathyroid tissue one year after transplantation in nonimmunosuppressed humans // *Cell Transplant.* 2001, 10, N 7, 591-599.
10. Lim F. and Sun A. M. Microencapsulated islets as bioartificial endocrine pancreas // *Science*. 1980, 210, N 4472, 908-910.
11. Zimmermann U., Cramer H., Jork A. et al. Microencapsulation-based cell therapy // *In.: Biotechnology*. Ed. by H.-J. Rehm and G. Reed. Weinheim: Wiley-VCH, 2001, 547-571.
12. Smidsrød O. and Skjåk-Bræk G. Alginate as immobilization matrix for cells // *Trends Biotechnol.* 1990, 8, N 3, 71-78.
13. Figliuzzi M., Plati T., Cornolti R. et al. Biocompatibility and function of microencapsulated pancreatic islets // *Acta Biomaterialia*. 2006, 2, N 2, 221-227.
14. Hasse C., Klöck G., Schlosser A. et al. Parathyroid allotransplantation without immunosuppression // *Lancet*. 1997, 350, N 9087, 1296-1297.
15. Wu Z. G., Shi Z. Q., Lu Z. N. et al. In vitro culture and transplantation of encapsulated human fetal islets as an artificial endocrine pancreas // *ASAIO Trans.* 1989, 35, N 3, 736-738.
16. Dornish M., Kaplan D., Skaugrud Ø. Standards and guidelines for biopolymers in tissue-engineered medical products: ASTM alginate and chitosan standard guides // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2001, 944, 388-397.
17. Elliott R. B., Escobar L., Garkavenko O. et al. No evidence of infection with porcine endogenous retrovirus in recipients of encapsulated porcine islet xenografts // *Cell Transplant.* 2000, 9, N 6, 895-901.

18. Elliott R. B., Escobar L., Tan P. L. et al. Live encapsulated porcine islets from a type 1 diabetic patient 9.5 yr after xenotransplantation // *Xenotransplantation*. 2007, 14, N 2, 157-161.
19. Calafiore R., Basta G., Luca G. et al. Microencapsulated pancreatic islet allografts into nonimmunosuppressed patients with type I diabetes // *Diabetes Care*. 2006, 29, N 1, 137-138.
20. Calafiore R., Basta G., Luca G. et al. Standard technical procedures for microencapsulation of human islets for graft into nonimmunosuppressed patients with type I diabetes mellitus // *Transplant. Proc.* 2006, 38, N 4, 1156-1157.

**Перспективы применения микроинкапсулированной ткани паращитовидной железы человека для терапии стойкого послеоперационного гипопаратиреоза**

И. П. Пастер

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

Микроинкапсулированная ткань паращитовидной железы человека сохраняет высокую гормональную активность при длительном культивировании и после трансплантации крысам с экспериментальным гипопаратиреозом, что свидетельствует о перспективности её применения для компенсации гипофункционального состояния паратиреоидной системы в клинической практике.

**Ключевые слова:** паращитовидная железа, микроинкапсуляция, культивирование, ксенотрансплантация, паратгормон.

**Prospects of using microencapsulated human parathyroid tissue for treatment of persistent postoperative hypoparathyroidism**

I. P. Pasteur

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

Microencapsulated human parathyroid tissue preserves the high ability to secrete parathormone in long-term culture and after transplantation to rats with experimental hypoparathyroidism, which suggests good prospects of using this tissue in the presence of compensated hypofunctional state of parathyroid system in clinical practice.

**Key-words:** parathyroid, microencapsulation, cultivation, xenotransplantation, parathormone.

(Надійшла 5.02.2009)

## ПРЕВЕНТИВНА ДІЯ ФЛУТАМІДУ ЩОДО ФУНКЦІОНАЛЬНИХ РОЗЛАДІВ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ У АНДРОГЕНІЗОВАНИХ В ПРЕПУБЕРТАТНОМУ ВІЦІ САМИЦЬ ЩУРІВ

О. Г. Резніков\*, І. Ю. Ганжій<sup>1</sup>, Н. Д. Носенко, П. В. Сініцин,  
Л. В. Тарасенко, Л. І. Полякова, А. А. Лимарева,  
Л. В. Чайковська

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

<sup>1</sup> Державна установа «Запорізька академія післядипломної освіти  
МОЗ України», м. Запоріжжя, 69000;  
Україна

Досліджено стан репродуктивної системи у самиць щурів за умов гіперандрогенії та застосування антиандрогену флутаміду (флутафарм, 25 мг/кг) в пубертатному періоді сомато-статевого розвитку. Гіперандрогенний стан моделювали підшкірною імплантацією силастикових капсул, що містили кристалічний тестостерон. Андрогенізація самиць щурів з початку пубертатного періоду затримувала статеве дозрівання і викликала патологічні зміни гістологічної будови яєчників, порушення овуляції, регулярності і фазової структури естральних циклів, фертильності і плодючості, толерантності до глюкози. Фармакологічна блокада тканинних рецепторів андрогенів запобігала зазначеним порушенням. Результати досліджень свідчать про ініціювальну роль андрогенів в патогенезі ановуляторної неплідності та превентивну дію флутаміду щодо порушень статевого дозрівання, розвитку експериментального ановуляторного синдрому та толерантності до вуглеводів у андрогенізованих в препубертатному віці самиць щурів.

**Ключові слова:** гіперандрогенія, ановуляція, антиандрогени, пубертація, репродуктивна система.

Функціональна гіперандрогенія оваріального та/або адренкортикального походження вважається найбільш поширеною причиною ановуляторної неплідності [1-4]. Вона є провідною патогенетичною ланкою синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ), адреногенітального синдрому, стромального текозу та деяких інших захворювань.

СПКЯ зустрічається у 4-7 % жінок у загальній популяції, переважно у віці 14-30 років. Найчастіше він виникає у пубертатному періоді сомато-статевого розвитку [5], коли виникає порушення амплітуди та частоти пульсації вмісту лютропіну в крові, яке зумовлено відповідними порушеннями секреції гіпоталамічного гонадоліберину. Гормональний спектр плазми крові у таких випадках характеризується підвищенням індексу ЛГ/ФСГ за рахунок зростання ЛГ (у 80 % хворих) і зменшення ФСГ (приблизно у 30 % хворих), підвищенням базального рівня андрогенів і зменшення базального рівня прогестерону. Вважається, що розлади гіпоталамо-гіпофізарної

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

регуляції функції яєчників починаються з підвищеної оваріальної секреції андрогенів, найімовірніше, через підвищену чутливість стромы яєчників до інсуліну. Деякі дослідники безспідставно вважають, що пусковим механізмом патології може бути підвищення секреції андрогенів корковим шаром надниркових залоз під час адренархе, з наступним переключенням головного джерела гіперандрогенії з надниркових залоз на яєчники. Незалежно від джерела гіперандрогенії, вона призводить до гальмування розвитку фолікулів, їх передчасної атрезії, утворення оваріальних кіст, ановуляторної неплідності.

Одним із перспективних напрямків нейтралізації гіперандрогенних станів з метою лікування ендокринної неплідності або розладів статевіої циклічності є застосування антагоністів тканинних рецепторів чоловічих статевих гормонів – антиандрогенів [6]. Стосовно нестероїдних антиандрогенів, зокрема, флутаміду, це було доведено результатами наших експериментальних досліджень [7-10]. Проведені на підставі цих досліджень клінічні випробування терапевтичної ефективності та безпеки флутаміду (флутафарм, таблетки, ВАТ «Фармак», Україна) довели доцільність його застосування при розладах оваріально-менструального циклу у жінок із СПКЯ. Наказом МОЗ України № 654 від 04.10.2006 р. затверджено відповідні доповнення до інструкції з медичного застосування флутаміду (флутафарму), який досі використовувався виключно у чоловіків для лікування раку передміхурової залози. У поодиноких публікаціях про клінічні дослідження повідомляється про спроби терапевтичного застосування блокаторів рецепторів андрогенів у пацієнтів із СПКЯ, але увагу акцентовано на дерматологічних проявах гіперандрогенії – гірсутизмі та алопеції [11, 12]. Натомість відсутні дані про те, чи можливо за допомогою флутаміду попередити розвиток ановуляторного синдрому гіперандрогенного генезу, якщо застосовувати його з самого початку пубертації.

Загальновідомо, що для гіперандрогенного стану у дорослих особин жіночої статі є характерними метаболічні розлади, зокрема, зменшення толерантності до вуглеводів внаслідок інсулінорезистентності [13, 14]. «Діабет бородатих жінок» був описаний у Франції ще в 1921 р. Значно менше відомо щодо ймовірності аналогічних змін у молодому віці, якщо сомато-статевий розвиток відбувався на тлі підвищеного рівня андрогенів в організмі.

Ми поставили за мету вивчення динаміки появи порушень статевого розвитку і стану репродуктивної системи самиць щурів в залежності від різної андрогенної насиченості організму протягом пубертатного періоду життя. Беручи до уваги, що гіперандрогенний стан може супроводжуватись порушеннями толерантності до вуглеводів, проводили глюкозотолерантний тест. Також у цій роботі ми вперше повідомляємо про можливість запобігання за допомогою антиандрогенного засобу розвитку експериментального ановуляторного синдрому, порушень статевого дозрівання та толерантності до вуглеводів на тлі гіперандрогенії в пубертатному періоді.

## Матеріали та методи

Дослідження здійснено на 48 самицях щурів Вістар з датованим народженням, які були отримані при плановому осіменінні самиць. Для спаровування відбирали статевозрілих самиць масою 180-200 г з регулярними, за даними щоденного мікроскопічного дослідження вагінальних мазків, естральними циклами (n=16). Самиці в стадії еструсу були підсажені до статевозрілих самців (по дві самиці на самця). Висновок про ймовірне настання вагітності робили на підставі виявлення сперматозоїдів у вагінальних мазках, взятих наступного ранку. День народження вважали за першу добу життя. На початок експерименту вік тварин становив 35 діб. Саме у цьому віці реєструються періодичні зростання рівня лютеїнізуючого гормону гіпофіза у

крові та інші гормональні ознаки початку пубертації. Дослідження проводилися у весняно-літній період (квітень-червень).

Експерименти виконували відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» [15], які узгоджуються з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986). Експериментальні тварини утримувалися у стандартних умовах віварію за природного освітлення та раціону, рекомендованого для даного виду тварин.

Експериментальну гіперандрогенію у самиць віком 35 діб ( $n=27$ ) моделювали, як описано раніше [7], за допомогою підшкірної імплантації виготовлених з силастикової трубки капсул (зовнішній діаметр 3,18 мм, внутрішній 1,57 мм, довжина 5 мм), що містили тестостерон («Fluka», Швейцарія). Кінці трубки заклеювали силіконовим клеєм. Перед імплантацією капсули преінкубували у фізіологічному розчині, забуференому 0,15 М фосфатним буфером, рН 7,2, протягом 48 год при 37 °С. Імплантацію капсул під шкіру шиї здійснювали під легким ефірним наркозом. Окрему групу становили самиці ( $n=6$ ), яким було імплантовано капсули завдовжки 2,5 мм з тестостероном (2,5 мг).

Частині самиць ( $n=15$ ) з моменту імплантації капсул з тестостероном (5 мг) розпочинали щоденне внутрішньошлункове введення флутаміду (флутафарму) у вигляді суспензії таблеткової маси в гелі Дорфмана (карбоксиметилцелюлоза у 0,9 % розчині натрію хлориду з доданням твіну-80 та бензилового спирту) в дозі діючої речовини 25 мг/кг (0,2 мл суспензії на 100 г маси тіла), яке тривало до досягнення тваринами трьохмісячного віку. Контрольну групу становили інтактні самиці щурів ( $n = 15$ ).

Для оцінки фізичного розвитку тварин зважували у віці 1,5 міс, 2,5 міс та 3 міс. Термін завершення пубертації реєстрували за добою відкриття піхви і появи першого еструсу. Вивчення фазової структури естральних циклів проводили відразу ж після відкриття піхви шляхом щоденного цитологічного аналізу вагінальних мазків за допомогою світлової мікроскопії.

Оральний глюкозолерантний тест було проведено за рекомендованою методикою [16]. Самицям щурів за допомогою шлункового зонду вводили перорально 40 % розчин глюкози з розрахунку 3 г/кг маси тіла. До та через 15, 30, 60 і 120 хв після глюкозного навантаження вимірювали рівень глюкози в крові, взятої з кінчика хвоста, за допомогою глюкометра «One Touch UltraEasy» (LifeScan).

Евтаназію тварин робили у трьохмісячному віці швидкою декапітацією під легким ефірним наркозом. Вилучали і зважували органи статеві системи та надниркові залози. Яєчники фіксували у рідині Буена для морфологічних досліджень. У гепаринізовані пробірки збирали кров, що відтікала із судин шиї, центрифугували для одержання плазми, яку зберігали при -20 °С до проведення гормональних аналізів. Концентрацію тестостерону та прогестерону в плазмі визначали радіоімунологічним методом за допомогою наборів RIA Testosterone direct та RIA Progesterone («Immuno-tech», Франція). Радіоактивність зразків вимірювали на гамма-лічильнику 5500-B («Beckman», США). Гістологічні препарати фарбували гематоксиліном і еозином та вивчали за допомогою світлового мікроскопа.

Частина контрольних та піддослідних самиць (андрогенізованих, що не отримували або отримували флутамід у дозі 25 мг/кг) підлягала плановому осіменінню з метою подальшого вивчення фертильності, яке здійснювали за загальноприйнятою стандартною методикою [17]. Для цього самиць щурів (по 5 тварин в кожній групі), що перебували у стадії еструсу, підсаджували до самців у співвідношенні 2 : 1. При виявленні у вагінальних мазках сперматозоїдів (1-й день вірогідної вагітності) введення флутаміду припиняли. З 16-17-ї доби вагітності самиць розсаджували поодиночі і залишали їх до пологів. Після пологів підраховували загальну кількість щуренят у приплоді, кількість самців і самиць у кожному приплоді, зважували їх (на 7-у добу після народження), а також підраховували індекси осіменіння та вагітності за наступними формулами:

$$\text{Індекс осіменіння} = \frac{\text{Кількість самиць, у яких виявлено сперматозоїди}}{\text{Кількість самиць, парованих із самцями}} \times 100 \%$$

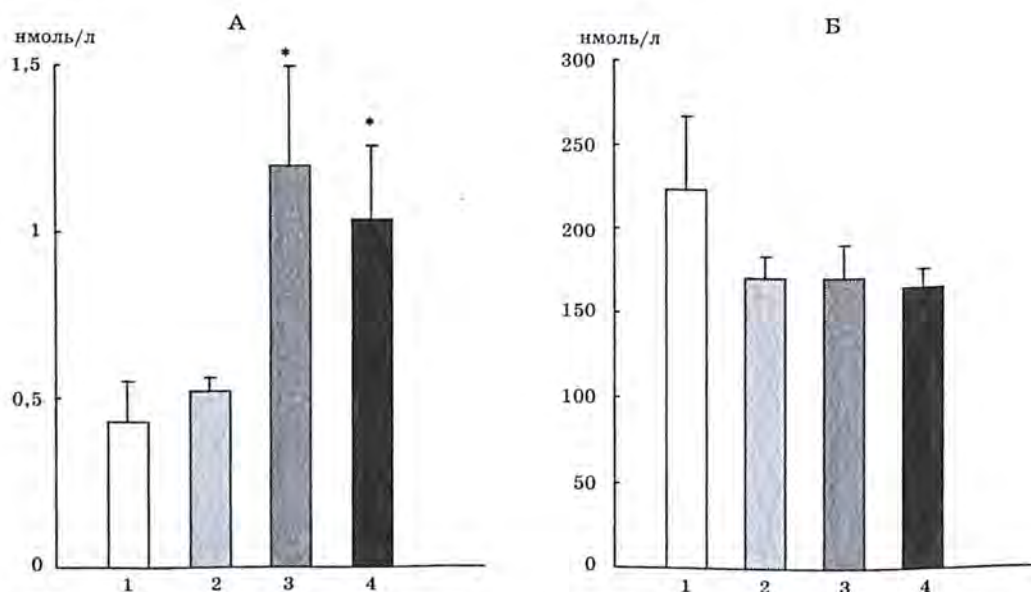
$$\text{Індекс вагітності} = \frac{\text{Кількість вагітних самиць}}{\text{Кількість самиць, у яких виявлено сперматозоїди}} \times 100 \%$$

Статистичну обробку даних проводили з використанням критерію t Стьюдента.

## Результати та їх обговорення

За даними вимірювання концентрації тестостерону в плазмі крові піддослідних тварин, імплантація силастикових капсул з 2,5 мг тестостерону виявилася неефективною щодо відтворення гіперандрогенного стану в самиць. Натомість удвічі більша доза забезпечила підвищення рівня тестостерону в плазмі майже в три рази (мал. 1). Додаткове введення флутаміду не призвело до подальшого підвищення концентрації тестостерону в плазмі, навпаки, спостерігалась тенденція до її зменшення, що ймовірно пояснюється прискоренням метаболізму гормону [18]. Відсутність вірогідного зростання концентрації тестостерону в плазмі після введення флутаміду відрізняє самиць щурів від самців, які реагують на блокаду андрогенних рецепторів гіпоталамуса і гіпофіза посиленням секреції тестостерону [19].

На тлі дії імплантованого тестостерону (5 мг) та введення флутаміду (25 мг/кг) маса тіла тварин наприкінці експерименту не зменшувалась порівняно з контрольними тваринами. Споживання води та їжі, поведінка щурів були однаковими у всіх групах, що свідчить про відсутність токсичного ефекту флутаміду за умов даного дослідження. Інтегральним показником статевого дозрівання самиць щурів є термін відкриття піхви. В контрольних самиць воно відбувалось в середньому на  $46,1 \pm 3,1$  добу життя і не було порушеним при імплантації 2,5 мг тестостерону ( $49,2 \pm 2,4$ ,  $P > 0,05$ ). У більшості андро-



Мал. 1. Концентрація тестостерону (А) і прогестерону (Б) в плазмі крові самиць щурів трьохмісячного віку.

1 – інтактні, 2 – андрогенізовані (2,5 мг тестостерону), 3 – андрогенізовані (5 мг тестостерону), 4 – андрогенізовані (5 мг тестостерону), що отримували флутамід (25 мг/кг); \* – вірогідна різниця ( $P < 0,05$ ) у порівнянні з контрольними самицями.

генізованих самиць, котрим імплантували 5 мг тестостерону, спостерігалось неповне відкриття піхви (у 10 з 12 тварин, тобто у 83,3 %), що свідчить про порушення морфогенезу епітелію цього органа. Відтоді у цих тварин повне відкриття піхви відбувалось в середньому на 11,7 діб пізніше ( $57,8 \pm 0,7$  доби), ніж у контрольних самиць ( $P < 0,001$ ). Введення флутаміду в дозі 25 мг/кг андрогенізованим тваринам нормалізувало строки пубертації. Відкриття піхви у самиць цієї групи спостерігалось в середньому на  $46,3 \pm 0,94$  добу, отже, не відрізнялось від контрольних показників. Таким чином, андрогенізація самиць щурів з початку пубертатного періоду значно затримує їх статеве дозрівання, а введення флутаміду запобігає порушенню строків пубертації.

Результати дослідження естральних циклів показали, що після імплантації капсул з тестостероном (5 мг) у 75 % тварин спостерігалися порушення статевої циклічності (табл. 1). Слід зазначити, що порушення естральних циклів розвивались у піддослідних самиць не одразу, а через деякий проміжок часу (1-2 цикли, тобто 4-8 діб). При цьому постійний ановуляторний стан, діагностований за наявністю персистентного дієструсу, був лише в однієї самиці. В інших спостерігалися нерегулярні естральні цикли із значно подовженою стадією спокою (метаеструс + дієструс), тобто інтервалами між овуляціями (відносна тривалість 73,7 % проти 50,5 % у контролі) (табл. 2). У кожній четвертій самиці зберігалися регулярні естральні цикли, що може бути пов'язано із посиленням функціональної активності репродуктивної системи у весняно-літній період, коли проводились зазначені дослідження. За умов імплантації капсул з тестостероном в дозі 2,5 мг порушення статевої циклічності були менш вираженими: у 50 % самиць спостерігалось подовження стадії спокою.

Таблиця 1. Характеристика естральних циклів у самиць щурів з експериментальною гіперандрогенією, які отримували флутамід

Групи тварин	n	Кількість щурів, %		
		регулярні цикли	нерегулярні цикли	персистентний дієструс
Інтактні самиці (контроль)	15	15 (100 %)	-	-
Андрогенізовані (тестостерон, 2,5 мг)	6	3 (50 %)	3 (50 %)	-
Андрогенізовані (тестостерон, 5 мг)	12	3 (25 %)	8 (66,7 %)	1 (8,3 %)
Андрогенізовані (тестостерон, 5 мг + флутамід, 25 мг/кг)	15	7 (46,7 %)	8 (53,3 %)	-

Таблиця 2. Фазова структура естральних циклів у щурів з експериментальною гіперандрогенією (5 мг тестостерону), які отримували флутамід (25 мг/кг)

Група тварин	Тривалість фази циклу, %			
	n	Проеструс	Еструс	Метаеструс + дієструс
Інтактні (контроль)	15	23,1	26,4	50,5
Андрогенізовані	12	7,1	19,2	73,7
Андрогенізовані + флутамід	15	21,0	22,3	56,7

Примітка: тривалість кожної фази естрального циклу наведена у % від загальної тривалості періоду спостереження, що становив 10 днів.

У групі андрогенізованих тварин (5 мг тестостерону) за умови введення флутаміду майже удвічі збільшувалась кількість самиць із регулярними естральними циклами (табл. 1). Водночас зменшувалась майже на третину кількість самиць із порушеннями структури естральних циклів (53,3 % проти 75 % у групі андрогенізованих тварин). Під впливом флутаміду структура естральних циклів в цілому по групі тварин наближалась до нормальних показників (табл. 2).

Оскільки при вивченні статеві циклічності у андрогенізованих самиць було виявлено зміни фазової структури циклів з подовженням стадії спокою (метаеструсу та діеструсу), всі досліджувані показники в подальшому порівнювали з аналогічними показниками у контрольних тварин, що перебували на відповідній стадії естрального циклу.

Статистично вірогідної різниці у рівні прогестерону в плазмі крові самиць контрольної групи, андрогенізованих та андрогенізованих, що отримували флутамід, не виявлено, хоча спостерігалась помітна тенденція до його зниження майже на 25 % в усіх андрогенізованих тварин (мал. 1). Ця тенденція, скоріш за все, віддзеркалює порушення овуляції та недостатність функції жовтих тіл, що узгоджується з даними про розлади естральних циклів та результатами гістологічних досліджень яєчників.

У групі андрогенізованих тварин після імплантації капсул з тестостероном (5 мг) спостерігалась помітна тенденція до зниження відносної маси яєчників, проте ці зміни не досягали рівня вірогідності у порівнянні з контролем ( $0,05 < P < 0,1$ ). У андрогенізованих самиць, які одержували флутамід, відносна маса яєчників не відрізнялась від контрольних показників (табл. 3).

Таблиця 3. Маса органів статеві системи та надниркових залоз у самиць щурів з експериментальною гіперандрогенією, які отримували флутамід ( $M \pm m$ )

Група тварин	n	Маса органів, мг/100 г маси тіла		
		Яєчники	Матка	Надниркові залози
Інтактні (контроль)	10	43,5±1,7	175,9±12,1	35,7±0,9
Андрогенізовані (тестостерон, 2,5 мг)	5	40,8±3,5	139,5±10,2*	30,2±1,1**
Андрогенізовані (тестостерон, 5 мг)	7	39,9±2,6	116,9±7,4***	25,1±2,7**
Андрогенізовані (тестостерон, 5 мг + флутамід, 25 мг/кг)	10	40,6±2,3	149,6±10,6#	32,3±1,5#

Примітка: \* – різниця у порівнянні з інтактними тваринами вірогідна (\* –  $P < 0,05$ , \*\* –  $P < 0,01$ , \*\*\* –  $P < 0,001$ ); # – різниця у порівнянні з андрогенізованими (тестостерон, 5 мг) вірогідна (# –  $P < 0,05$ ).

У самиць щурів після імплантації капсул з тестостероном (5 мг) спостерігалось суттєве зменшення відносної маси матки (з рідиною) і дозозалежне зменшення маси надниркових залоз порівняно з інтактними тваринами, що перебували в стадії спокою (табл. 3). Ці зміни, ймовірно, зумовлені послабленням адекватної естрогенної стимуляції з боку яєчників, які зазнають пригнічувального впливу надміру тестостерону. Пероральне введення флутаміду андрогенізованим самицям відновлювало масу матки і надниркових залоз, що свідчить про превентивний потенціал антиандрогену.

Морфологічні дослідження яєчників показали, що у молодих інтактних статевозрілих самиць щурів в яєчнику відбувався активний фолікулогенез, атрезія фолікулів та утворення жовтих тіл (мал. 2, а). Одночасно в яєчнику знаходили жовті тіла трьох послідовних овуляторних циклів – новоутворені, попереднього циклу та старі, що інволюють.

У андрогенізованих обома дозами тестостерону в пубертатному віці самиць процеси фолікулогенезу порушувались, проте в цілому він проходив більш активно. При застосуванні капсул з меншою дозою тестостерону (2,5 мг) на початкових етапах росту фолікулів посилювались процеси атрезії, а на кінцевих – спостерігалось дрібнокістозне перетворення частини фолікулів внаслідок посиленої дегенерації фолікулярного епітелію (мал. 2, б). В яєчнику значно більшу площу, ніж у контрольних тварин, займала інтерстиціальна тканина, що мала вигляд клітинних скупчень і тяжів.

При застосуванні більшої дози тестостерону (5 мг) в яєчнику щурів з'явилися великі ділянки зі згладженою поверхнею, без великих фолікулів і жовтих тіл.

Застосування флутаміду у пубертатних самиць на тлі постійної андрогенізації сприяло збереженню фолікулярного епітелію, попереджало утворення фолікулярних кіст і значно послаблювало дію андрогенів на преовуляторні фолікули. У цих самиць кількість преовуляторних фолікулів суттєво збільшувалась і наближалася до такої у нормальних тварин, проте площа інтерстиціальної тканини залишалась більшою (мал. 2, в). Наявність у них свіжих жовтих тіл свідчила про появу овуляцій. Як показали подальші дослідження, це забезпечувало збереження фертильного потенціалу і плодючості самиць.

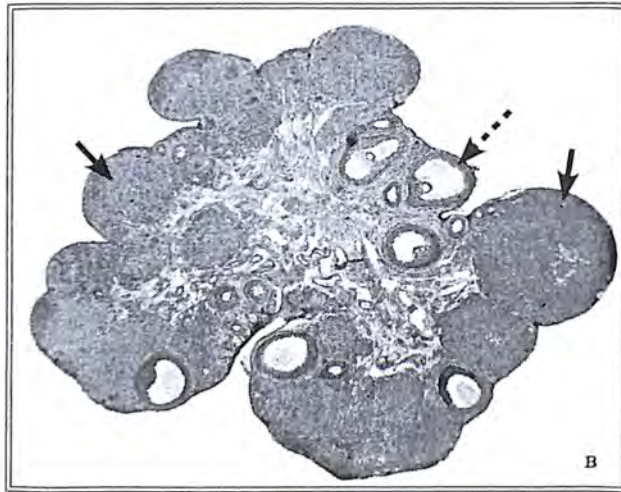
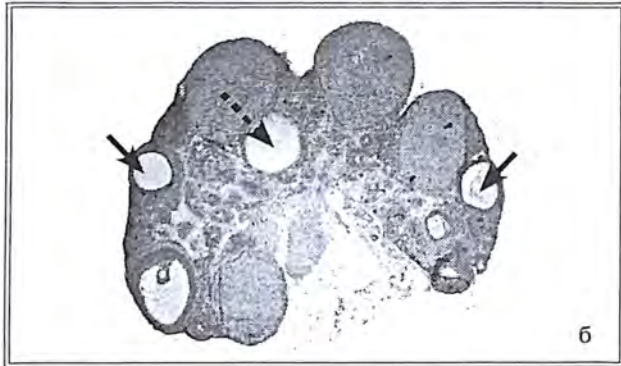
Результати досліджень фертильності та плодючості наведено в табл. 4. З п'яти осіменених андрогенізованих самиць (5 мг тестостерону) вагітність розвинулась тільки у двох, на відміну від контрольної групи, де завагітніли всі самиці. На тлі застосування флутаміду індекс вагітності залишився на стовідсотковому рівні, пологи відбулися в належний термін і завершилися народженням щурят із нормальною масою тіла. Зовнішній огляд не виявив відхилень у соматичному розвитку новонароджених щурят, хоча їх кількість у цій групі була дещо меншою в розрахунку на одну самицю порівняно з контрольною групою.

Одержані результати свідчать про наявність превентивного ефекту флутаміду щодо порушень фертильності і плодючості в андрогенізованих у пубертатному віці самиць щурів.

Звертає на себе увагу, що в той час як контрольні самиці народжували самців і самиць в однаковому кількісному співвідношенні (1:1), серед потомків андрогенізованих тварин превалювали самці (1,3:1), а в андрогенізованих, що отримували флутамід, переважали самиці (1:1,25). Причини цього явища потребують спеціального вивчення.

При проведенні глюкозотолерантного тесту виявилось, що базальний рівень глюкози в плазмі крові андрогенізованих тварин був вірогідно нижчий за такий у контрольних щурів, а в андрогенізованих самиць, що отримували флутамід, не відрізнявся від контрольних показників (табл. 5).

Після перорального введення глюкози у тварин всіх експериментальних груп глікемічна крива мала типовий вигляд, тобто через 15 хв спостерігалось вірогідне зростання рівня глюкози, який поступово знижувався, проте залишався вірогідно підвищеним на 30-й і 60-й хв в порівнянні з початковим рівнем і остаточно нормалізувався через 120 хв. Разом з тим, слід звернути увагу на те, що приріст рівня глюкози в андрогенізованих тварин протягом 15-60 хв майже вдвічі перевищував такий в контрольній групі, що свідчить про зниження толерантності до глюкози. Натомість динаміка змін



Мал. 2. Гістологічна будова яєчників щурів. Пофарбування гематоксилін-еозином, об. 4. а – контроль, метаеструс: жовті тіла (стрілка), фолікули на різних стадіях росту (пунктирна стрілка), помірна кількість атретичних тіл та інтерстиціальної тканини; б – андрогенізовані (5 мг тестостерону), метаеструс: фолікулярна кіста (пунктирна стрілка), фолікули з потоншеним шаром фолікулярного епітелію (стрілка), скупчення інтерстиціальних клітин; в – андрогенізовані (5 мг тестостерону), які отримували флутамід (25 мг/кг), метаеструс: група преовуляторних фолікулів без дегенеративних змін (пунктирна стрілка), постовуляторні жовті тіла (стрілка).

Таблиця 4. Показники фертильності та плодючості самиць щурів з експериментальною гіперандрогенією (5 мг тестостерону), які отримували флутамід (25 мг/кг)

Групи тварин	Кількість осіменених самиць (індекс осіменіння)	Кількість вагітних самиць (індекс вагітності)	Загальна кількість щуренят у приплоді	Кількість самців у приплоді	Кількість самиць у приплоді	Співвідношення самців до самиць у приплоді
Інтактні (контроль)	4 (100 %)	4 (100 %)	46	23	23	1/1
Андрогенізовані	5 (100 %)	2 (40 %)	23	13	10	1,3/1
Андрогенізовані + флутамід	5 (100 %)	5 (100%)	45	20	25	1/1,25

Таблиця 5. Рівень глюкози (ммоль/л) в плазмі крові андрогенізованих самиць щурів, що отримували флутамід в дозі 25 мг/кг, при проведенні орального глюкозотолерантного тесту ( $M \pm m$ )

Група тварин	n	Час після введення глюкози, хв				
		0	15	30	60	120
Інтактні (контроль)	14	6,25±0,20	8,76±0,36*	8,01±0,23*	7,44±0,23*	6,24±0,19
Андрогенізовані	12	5,62±0,21	10,48±0,58*	8,89±0,36*	7,86±0,22*	5,45±0,18
$P_k$		< 0,05	< 0,02	< 0,05	> 0,1	< 0,01
Андрогенізовані + флутамід	15	6,13±0,21	9,18±0,21*	8,33±0,17*	7,62±0,17*	6,03±0,19
$P_k$		> 0,5	> 0,1	> 0,1	> 0,5	> 0,1
$P_T$		= 0,1	< 0,05	> 0,1	> 0,1	< 0,05

Примітка: \* – різниця у порівнянні з початковим рівнем вірогідна ( $P < 0,001$ );  $P_k$  – різниця у порівнянні з інтактними тваринами;  $P_T$  – різниця у порівнянні з андрогенізованими тваринами (тестостерон, 5 мг).

рівня глюкози у андрогенізованих самиць, що отримували флутамід, не мала вірогідних відмінностей від контрольної групи. Таким чином, результати вимірювання концентрації глюкози протягом першої години експерименту досить чітко вказують на помірне зменшення толерантності до глюкози в молодих андрогенізованих тварин і на превентивний ефект флутаміду. Ймовірно, що під час старіння андрогенізованих у пубертатному віці самиць ці порушення набувають більшої виразності, але для з'ясування цього питання необхідні тривалі спостереження.

У науковій медичній літературі дискутується питання про те, що є первинним у патогенезі СПКЯ – посилене утворення андрогенів чи прихована інсулінорезистентність з гіперінсулінемією, яка начебто провокує в період статевого дозрівання і пізніше надмірний синтез андрогенних стероїдів у яєчниках. Насправді, фармакологічні препарати, які посилюють чутливість тканин до інсуліну, посіли чільне місце в лікуванні СПКЯ [20]. Зокрема, вони зменшують клінічні прояви гіперандрогенії і в окремих випадках сприяють відновленню овуляцій. Наші спостереження щодо збереження нормальної толерантності до глюкози у самиць щурів з індукованою гіперандрогенією

на тлі блокади тканинних рецепторів андрогенів дають підстави припускати, що зв'язок між гіперандрогенним станом і розладами вуглеводного метаболізму є двостороннім і відбувається за принципом взаємної стимуляції. Таке припущення має сенс лише в тому випадку, якщо недостатня засвоєваність глюкози в андрогенізованих молодих тварин є наслідком інсулінорезистентності, а не відсутності адекватної стимуляції бета-клітин острівців підшлункової залози, хоча це здається малоімовірним.

## Висновки

1. Андрогенізація самиць щурів з початку пубертатного періоду індивідуального розвитку затримує статеве дозрівання і викликає патологічні зміни гістологічної будови яєчників, порушення овуляції, регулярності і фазової структури естральних циклів, фертильності і плодючості, толерантності до глюкози.

2. Фармакологічна блокада тканинних рецепторів андрогенів антиандрогеном флутамідом запобігає зазначеним порушенням, викликаним андрогенізацією молодих тварин.

## Література

1. Пищулин А. А., Бутов А. В., Удовиченко О. В. Синдром овариальной гиперандрогении неопухолового генеза // Пробл. репрод. 1999, № 3, 6-16.
2. Дуринян Е. Р., Байбарина Г. В. Патогенез, дифференциальная диагностика и принципы лечения гиперандрогении // Акуш. гинекол. 2002, № 4, 62-64.
3. Чернуха Г. Е. Современные представления о синдроме поликистозных яичников // Гинекол. эндокринолог. 2002, 4, № 8, 24-27.
4. Homburg R. Polycystic ovary syndrome: induction of ovulation // J. Clin. Endocr. Metab. 1996, 10, 281-292.
5. Абабкова Г. Н., Зайченко О. Н., Юдина Т. В., Григоренко С. А. К вопросу о лечении начальной стадии синдрома поликистозных яичников у девушек // Репродуктивное здоровье женщины. 2004, 3, № 19, 93-94.
6. Резников А. Г. Гиперандрогения у женщин: чем она опасна и как её лечить // Schering News. 2003, № 6, 1-6.
7. Резников О. Г., Сініцин П. В., Тарасенко Л. В., Полякова Л. І. Нейроендокринні механізми розвитку ановуляторного синдрому гіперандрогенного походження у щурів // Фізіол. журн. 1995, 41, № 5-6, 33-37.
8. Пат. № 29025 А, А61К31/165. Спосіб лікування ендокринної неплідності / Резников О. Г., Сініцин П. В. (UA): - № 97125966; Заявл. 10.12.1997; Опубл. 16.10.2000, Бюл. № 5 -II.
9. Резников А. Г., Сініцын П. В., Тарасенко Л. В., Полякова Л. И. Нейроэндокринные механизмы развития экспериментальной ановуляции гиперандрогенного происхождения // Пробл. эндокринолог. 2002, 48, № 6, 50-53.
10. Тарасенко Л. В., Носенко Н. Д., Сініцин П. В., Резников О. Г. Експериментальна терапія порушень статевої циклічності у щурів з гіперандрогенією // Клін. експерим. патол. 2004, 3, № 2, 140-142.
11. Diamanti-Kandarakis E. How actual is a treatment with antiandrogen alone in patients with polycystic ovary syndrome // J. Endocr. Invest. 1998, 21, 623-629.
12. Rittmaster R. Antiandrogen treatment of polycystic ovary syndrome // Endocrinol. Metab. Clin. North Amer. 1999, 28, N 2, 409-423.
13. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanisms and implications for pathogenesis // Endocr. Rev. 1997, 18, N 6, 774-800.

14. Корпачева-Зінич О. В. Андрогени і цукровий діабет 2 типу // *Ендокринологія*. 2005, 10, № 1, 76-91.
15. Резніков О. Г. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // *Ендокринологія*. 2003, 8, № 1, 142-145.
16. Полторак В. В., Горбенко Н. І. Експериментальне вивчення нових гіпоглікемічних засобів // *Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації за ред. О. В. Стефанова*. К.: ДФЦ МОЗ України, 2001, 396-408.
17. Бариліак І. Р., Неумержицька Л. В., Бишовець Т. Ф., Даниленко В. С. Вивчення гонадотоксичної дії нових лікарських засобів та їх впливу на репродуктивну функцію тварин // *Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації за ред. О. В. Стефанова*. К.: ДФЦ МОЗ України, 2001, 139-208.
18. Корпачева Т. И. Изменение метаболизма тестостерона в печени и предстательной железе крыс при воздействии нестероидных антиандрогенов: автореф. дисс. канд. биол. наук. К., 1985. 31 с.
19. Reznikov A. G. Feedback control of gonadotropin secretion in mammalian and human males: effects of androgen receptor blockers // *Endocrinologia Experimentalis*. 1990, 24, 267-273.
20. Batukan C., Baysal B. Metformin improves ovulation and pregnancy rates in patients with polycystic ovary syndrome // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2001, 265, N 3, 124-127.

**Превентивное действие флутамида в отношении функциональных расстройств репродуктивной системы**

**у андрогенизированных в препубертатном возрасте самок крыс**

А. Г. Резников, И. Ю. Ганжий<sup>1</sup>, Н. Д. Носенко, П. В. Синицын, Л. В. Тарасенко, Л. И. Полякова, А. А. Лимарева, Л. В. Чайковская

*ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко АМН Украины», г. Киев, 04114;*

*<sup>1</sup>ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», г. Запорожье, 69000; Украина*

Изучено состояние репродуктивной системы у самок крыс в условиях гиперандрогении и применения антиандрогена флутамида (флутафарм, 25 мг/кг) в пубертатном периоде сомато-полового развития. Гиперандрогенное состояние моделировали подкожной имплантацией силикатных капсул, содержащих кристаллический тестостерон. Андрогенизация самок крыс с начала пубертатного периода задерживала половое созревание и вызывала патологические изменения гистологического строения яичников, нарушения овуляции, регулярности и фазовой структуры эстральных циклов, фертильности и плодовитости, толерантности к глюкозе. Фармакологическая блокада тканевых рецепторов андрогенов устраняла указанные нарушения. Результаты исследования свидетельствуют об иницирующей роли андрогенов в патогенезе ановуляторной стерильности и превентивном действии флутамида в отношении нарушений полового созревания, развития ановуляторного синдрома и толерантности к углеводам у андрогенизированных в препубертатном возрасте самок крыс.

**Ключевые слова:** гиперандрогения, ановуляция, антиандрогены, пубертация, репродуктивная система.

**Preventive effect of flutamide regarding functional disturbances of reproduction system in prepubertally androgenized female rats**

A. G. Reznikov, I. Yu. Ganzhiy<sup>1</sup>, N. D. Nosenko, P. V. Sinitsyn, L. V. Tarasenko, L. I. Polyakova, A. A. Limareva, L. V. Chaikovskaya

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

*<sup>1</sup>State Institution «Zaporizhyya Medical Academy for Postgraduate Studies, Ministry of Public Health of Ukraine », Zaporizhyya, 69000; Ukraine*

The state of reproduction system in hyperandrogenized female rats treated with antiandrogen flutamide (flutafarm, 25 mg/kg b.w.) has been studied during pubertate period of somato-sexual development. Hyperandrogenicity was designed by subcutaneous implantation of Silastic capsules with crystalline testosterone. Androgenization of female rats from the beginning of pubertation delayed sexual maturation and resulted in pathological changes in ovarian histology, disorders in ovulation, estrous cycle regularity and phase structure, fertility and fecundity, glucose tolerance. Pharmacological blockade of tissue androgen receptors prevented the above mentioned disorders. The data obtained suggest the androgen initiating role in the pathogenesis of anovulatory sterility and flutamide protective effect regarding sexual maturation disorders, anovulation syndrome development as well as glucose tolerance deviation in prepubertally androgenized female rats.

**Key words:** hyperandrogenism, anovulation, antiandrogen, pubertation, reproduction system.

(Надійшла 5.01.2009)

## АНАЛІЗ СМЕРТНОСТІ, ЧАСТОТИ ПРОЛІФЕРАТИВНОЇ РЕТИНОПАТІЇ ТА АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ХВОРИХ НА ПЕРШИЙ ТИП ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ, ЩО ПРОЖИВАЮТЬ НА ТЕРИТОРІЯХ З РІЗНОЮ ПОШИРЕНІСТЮ ЦЬОГО ЗАХВОРЮВАННЯ

М. Д. Халангот\*, В. І. Кравченко, Н. В. Охріменко,  
В. А. Ковтун, К. М. Тронько

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

За допомогою загальнонаціонального реєстру хворих на цукровий діабет (ЦД) дослідили поширеність проліферативної ретинопатії (ПР), артеріальної гіпертензії (АГ) та ризику смерті в когортах хворих на перший тип ЦД (ЦД-1), що проживають на територіях з різною поширеністю ЦД-1 (27 896 хворих). Смертність порівнювали за допомогою моделі регресії Cox, визначаючи співвідношення ризиків (hazard ratio – HR) та відповідні 95 % конфіденційні інтервали (95 % confidence intervals – 95 % CI). Для порівняння ризиків ПР та АГ застосували логістичну регресію, визначали відношення шансів (odds ratio – OR).

Стандартизовані за віком, статтю та тривалістю діабету HR для загальної смертності у максимальному кластері поширеності ЦД-1 відносно мінімального складають 1,56 (95 % CI 1,33-1,81),  $P < 0,001$ , а для смертності від ЦД – 1,5 (95 % CI 1,14-1,96),  $P < 0,001$ . Відповідні OR для АГ та ПР становлять 1,36 (95% CI 1,2-1,54),  $P < 0,001$ , та 2,04 (95 % CI 1,72-2,41),  $P < 0,001$ . Встановлено, що поширеність ЦД-1 прямо пов'язана із збільшенням ризику загальної і діабет-залежної смерті, наявністю ПР та АГ.

**Ключові слова:** цукровий діабет типу 1, поширеність, смертність, проліферативна ретинопатія, артеріальна гіпертензія.

Завдяки створенню та верифікації загальнонаціонального реєстру хворих на цукровий діабет (ЦД), ми виділили територіальні кластери областей України, що мають різну поширеність ЦД 1 типу (ЦД-1) у дорослих. Вони виявилися прямо пов'язаними із стандартизованими за тривалістю захворювання добовими дозами інсуліну [1]. Також ми знайшли прямий позитивний зв'язок між поширеністю ЦД-1 у дорослих та підвищенням антитіл до глутамат-декарбоксилази (GAD Ab) [2]. Виникло припущення, що на територіях з більшим розповсюдженням ЦД-1 хвороба може мати тяжчий перебіг. Тому цілком логічним було дослідити, чи не існує зв'язку, з одного боку, між територіальною поширеністю ЦД-1, а з другого, – між смертністю, частотою хронічних ускладнень та відомих чинників їх ризику серед хворих на ЦД. Пошук відповіді на це припущення і став метою даного дослідження.

### Методи досліджень

Ми використали кластеризацію областей України, проведenu раніше щодо поширеності ЦД-1 серед дорослих пацієнтів [1]. До територіального кластеру максимального поширення ЦД-1 віднесені хворі Запорізької, Хмельницької, Чернігівської об-

\*Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка АМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна; тел. 8 044 431-0242 ; E-mail: nikhalangot@ukr.net

ластей; проміжний кластер поширеності утворили Вінницька, Волинська, Дніпропетровська, Донецька, Житомирська, Закарпатська, Кіровоградська, Львівська, Рівненська, Київська, Сумська, Тернопільська, Полтавська, Херсонська, Черкаська області, а мінімальний – АР Крим, Івано-Франківська, Миколаївська, Одеська, Чернівецька, Луганська області. Діабет-залежним вважали випадок смерті, якщо подана лікарем до діабетичного реєстру причина смерті відповідала кодам Е 10.0 – Е10.5 за МКХ-10.

Для аналізу ризиків смерті, гіпертензії, частоти проліферативної ретинопатії для різних територіальних кластерів поширеності ЦД-1, за даними всієї наявної когорти хворих на ЦД-1 в Україні, використали дослідницьку базу реєстру «СІНАДІАБ», що містить дані про 509933 хворих, з першим та останнім внесенням 03.01.1998 р. та 14.03.2008 р., відповідно. Було відібрано 29708 записів про хворих на ЦД-1 (діагноз ЦД у віці менше 30 р.), що містили інформацію про дату введення в реєстр, дату народження та дату захворювання, отримане лікування і дату вибуття (якщо людина вибула). Для подальшого аналізу залежних від територіального чинника ризиків смерті в когорті залишили 27896 хворих, що відповідали вимогам, які виникають при побудові регресійних статистичних моделей.

Додаткову верифікацію даних про кластеризацію поширеності ЦД-1 та ризики смертності проведено на матеріалі реєстрів Чернігівської, Запорізької, Івано-Франківської та Чернівецької областей. Раніше ми знайшли позитивний зв'язок між поширеністю ЦД-1 та перистенцією антитіл до GAD під час дослідження хворих, відібраних з діабетичних реєстрів саме цих областей [2]. Перевірка відмінностей поширеності ЦД-1 за поточними даними СІНАДІАБ (захворювання у віці до 30 р., клінічний діагноз ЦД-1) проведена у 19 районах та 4 містах вказаних областей України. Дані обласних статистичних управлінь про кількість дорослого населення в обласних містах і випадково відібраних районах Чернігівської, Запорізької (максимальний кластер поширеності ЦД-1) та Івано-Франківської і Чернівецької областей (мінімальний кластер) враховані для обчислення поширеності ЦД-1. Протокол дослідження містить підсумовані дані поширеності ЦД-1 по областях та окремо – по районах і містах.

Для порівняння ризиків смерті була створена база даних, в яку увійшли обласні реєстри Чернігівської, Запорізької, Івано-Франківської та Чернівецької областей, за винятком тих районних реєстрів, що не подали даних на час останнього оновлення обласного реєстру. З отриманої когорти було відібрано 4234 записів про хворих віком понад 14 років, що мали маніфестацію ЦД у віці до 30 років. Протягом середнього періоду спостереження 4,1 р. (17376,45 персон-років) в даній когорті зафіксовано 445 випадків смерті від усіх причин.

*Статистичні процедури та моделі.* Під час аналізу даних дотримувалися вимог доказової медицини та біостатистики [3], застосовуючи підходи сучасної неінфекційної епідеміології [4]. Оцінку ризику подій проводили графічним методом та за допомогою моделей, які оцінюють дію кількох чинників у часі. Для оцінки впливу кожного із чинників розраховувалося співвідношення ризиків (hazard ratio – HR) та відповідні 95 % конфіденційні інтервали (95 % confidence intervals – 95 % CI) [5, 6]. У поперечних дослідженнях оцінювали відношення шансів (odds ratio – OR) для характеристики ризику подій за допомогою моделі логістичної регресії. Регресійний аналіз для епідеміологічних оцінок ЦД запропоновано використовувати у публікації ВООЗ [4]. Для кількісних показників визначали середнє арифметичне значення та стандартне відхилення ( $\sigma$ ). Для оцінки розподілу якісних показників розраховувалась частота прояву та визначали 95 % CI, за допомогою arcsin-перетворення [7]. В усіх випадках вірогідними вважали відмінності при рівні  $P < 0,05$ . Багатофакторний аналіз ризиків клінічних подій щодо кластерів поширеності ЦД-1 здійснили за допомогою створення статистичних моделей регресії Cox (ризики загальної і діабет-залежної смерті) та логістичної регресії (ризики ретинопатії, артеріальної гіпертензії). При виконанні статистичного аналізу використовували пакет програм MedStat [8] та пакет SPSS 11.0

## Результати та їх обговорення

Загальна характеристика когорти хворих наведена у табл. 1. Чоловіків у цій когорті більше, ніж жінок, вони мають меншу тривалість захворювання ( $P < 0,001$ ), більші рівні артеріального тиску (АТ) ( $P < 0,001$ ), а у жінок – децю більша глікемія натще ( $P < 0,05$ ), більш поширена сліпота, проліферативна ретинопатія та катаракта ( $P < 0,001$ ). Протягом 122656,9 персон-років (медіана періоду спостереження 4,7 років) зафіксовано 1958 випадків смерті.

Таблиця 1. Загальна характеристика когорти хворих на ЦД-1

Показники	Чоловіки	Жінки	Всього хворих
Кількість хворих	n=15738	n=13970	n=29708
Середній вік, роки ( $\sigma$ )	34,35(12,55)	34,61(13,30)	34,47(12,91)
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup> ( $\sigma$ )	23,01(3,84) n=14331	23,34 (4,37) n=12729	23,16(4,10)
Систолічний АТ, мм.рт.ст. ( $\sigma$ )	126,29(18,75)	125,48(20,81)	125,91(19,75)
Діастолічний АТ, мм.рт.ст. ( $\sigma$ )	78,57(10,53) n=14298	77,66(11,38) n=12654	78,15(10,94)
Глюкоза крові натще, ммоль/л ( $\sigma$ )	9,23(2,82) n=13747	9,30(2,87) n=12174	9,26(2,85)
HbA1c, % ( $\sigma$ )	8,68(2,53) n=1784	8,83(2,61) n=1789	8,75(2,57)
Кількість людей, які курять, n (%) <sup>*</sup>	3223 (20,48)	414(2,96)	3637(12,24)
Середня тривалість ЦД, роки	16,73	17,98	17,32
Лікування гіпертензії, n (%) <sup>*</sup>	3074(20,88)	3186(24,34)	6260(22,50)
Лікування гіпертензії інгібіторами АПФ, n (%) <sup>*</sup>	344(2,33)	275(2,1)	619(2,23)
Лікування ІХС, n (%) <sup>*</sup>	1614(10,96)	1632(12,47)	3246(11,67)
Лікування нефропатії, n (%) <sup>*</sup>	4627(31,42)	4921(37,59)	9548(34,32)
Кількість випадків катаракти, n (%) <sup>*</sup>	1573(10,68)	2041(15,59)	3614(12,99)
Кількість випадків проліферативної ретинопатії, n (%) <sup>*</sup>	1187(8,06)	1297(9,91)	2484(8,93)
Кількість випадків сліпоти, n (%) <sup>*</sup>	459(3,1)	506(3,9)	965(3,47)
Медіана періоду спостереження, роки	4,7	4,73	4,71
Випадки смерті від усіх причин, n (%)	1149 (7,30)	809(5,79)	1958(6,59)
Від серцево-судинних захворювань	266(1,69)	182(1,30)	448(1,51)
Злоякісних новоутворень	16(0,10)	7(0,05)	23(0,08)
Ниркової недостатності	295(1,87)	262(1,88)	557(1,87)
Діабетичної коми	25(0,16)	36(0,26)	61(0,21)
Інші причини	344(2,19)	174(1,25)	518(1,74)
Не вказані причини	203(1,29)	148(1,06)	351(1,18)

Примітка: n – кількість вимірювань, АТ – артеріальний тиск, ІХС – ішемічна хвороба серця, АПФ – ангіотензин-перетворюючий фермент; <sup>\*</sup> – дані щодо 14723 чоловіків та 13092 жінок.

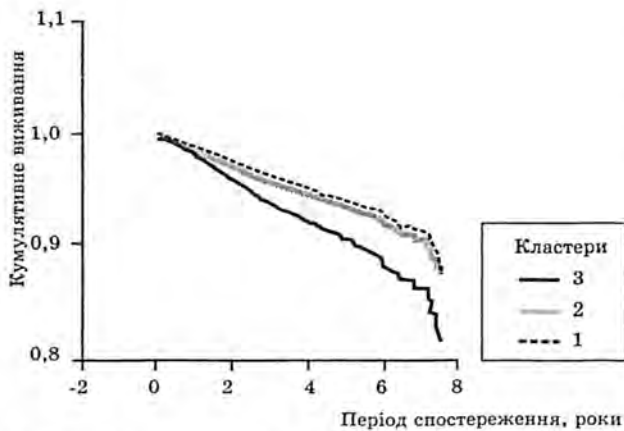


Рис. 1. Смертність від усіх причин, представлена функцією виживання у мінімальному (1), проміжному (2) та максимальному (3) кластерах поширеності ЦД-1.

ної смертності у порівнянні з мінімальним кластером (рис. 1). У мінімальному територіальному кластері поширеності ЦД-1 смертність становить 15,68, а у максимальному – 22,64 випадки на 1000 персоно-років спостереження,  $P < 0,001$  (табл. 2). Ризик померти від усіх причин для хворих з максимального кластеру поширеності відносно до мінімального складає  $OR = 1,5$  (95 % CI 1,31-1,79). Стандартизація за статтю та тривалістю діабету майже не змінює цей ризик (табл. 3). Ризик загальної смертності для хворих з проміжного кластеру не відрізняється від мінімального.

Таблиця 2. Порівняння загальної смертності хворих на ЦД-1 за кластерами поширеності хвороби

Кластер поширеності	Кількість хворих	Кількість персоно-років	Середня тривалість спостереження, роки	Стандартне відхилення	Випадків смерті	На 1000 персоно-років
Мінімальний	5860	20083,33	3,43	1,78	315	15,68
Проміжний	18095	77323,3	4,27	1,72	1203	15,56
Максимальний	3941	17974,66	4,56	1,82	407	22,64

Таблиця 3. Ризик (HR) смерті від усіх причин для хворих, що є жителями територій з максимального кластеру поширеності ЦД-1, відносно до мінімального кластеру, стандартизований за тривалістю хвороби та статтю (модель регресії Cox)

Змінні	Характер змінної	P	HR	95 % CI
Смертність у кластері	Категоріальний			
мінімальному			1	
проміжному		0,506	1,046	0,917-1,193
максимальному		<0,001	1,556	1,333-1,817
Стать чоловіча	Категоріальний		1	
жіноча		<0,001	0,752	0,684-0,827
Тривалість, 1 рік	Продовжений	<0,001	1,027	1,023-1,031

Головною причиною смерті була ниркова недостатність. Характеризуючи структуру причин смерті, слід вказати на дуже низьку частку злоякісних новоутворень, яка менша, ніж смертність від діабетичної коми. Однією з причин цього явища може бути невелика тривалість життя хворих на ЦД-1.

Для побудови регресійної моделі використали 1925 випадків смерті, зафіксованих у 27896 осіб. Встановлено, що проживання хворих на ЦД-1 у максимальному кластері поширеності ЦД-1 пов'язано із збільшенням ризику загальної смертності.

Встановлено, що поширеність ЦД-1 прямо пов'язана із збільшенням діабет-залежної смертності (табл. 4, рис. 2): вона більша у проміжному кластері порівняно з мінімальним та у максимальному – порівняно з проміжним. Стандартизація за статтю, тривалістю діабету та віком значимо не змінює ці ризики (табл. 5).

Оцінку ризиків наявності артеріальної гіпертензії серед хворих в різних територіальних кластерах поширеності ЦД-1 проводили, використовуючи ту саму когорту з 27896 хворих. Слід вказати на низький рівень застосування інгібіторів АПФ для лікування артеріальної гіпертензії (табл. 1).

Всього зафіксовано 4159 випадків гіпертензії, або 14,91 %. У мінімальному кластері – 691 випадків (11,79 %), максимальному – 570 випадків (14,46 %), проміжному – 2898 випадків (16,02 %). Ризик гіпертензії у максимальному або проміжному кластерах більший відносно мінімального (табл. 6, рис. 3). Відношення ризиків становить 1,36 для максимального та 1,46 для проміжного щодо мінімального, ризик у якому прийнятий за 1. Кожен рік тривалості збільшує ризик наявності гіпертензії. Стандартизація за статтю, тривалістю хвороби та віком значимо не змінює її ризик (табл. 7).

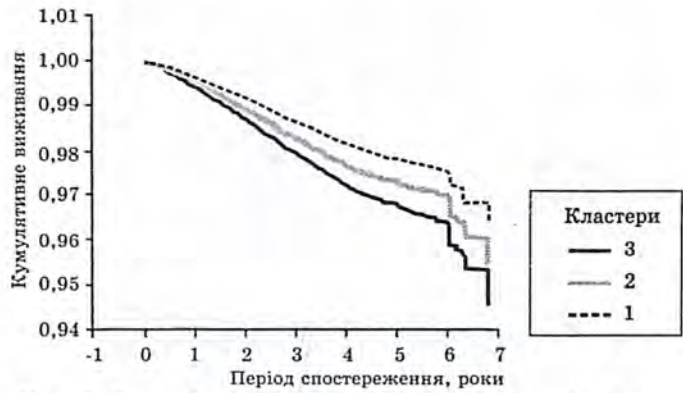


Рис. 2. Смертність від ЦД, представлена функцією виживання у мінімальному (1), проміжному (2) та максимальному (3) кластерах поширеності ЦД-1.

Таблиця 4. Порівняння діабет-залежної смертності в кластерах поширеності хвороби

Кластер поширеності	Кількість хворих	Кількість персон-років	Середня тривалість спостереження, роки	$\sigma$	Випадків смерті від ЦД	На 1000 персон-років
Мінімальний	5860	20083,33	3,43	1,78	109	5,43
Проміжний	18095	77323,3	4,27	1,72	471	6,10
Максимальний	3941	17974,66	4,56	1,82	130	7,23

Таблиця 5. Ризик (HR) смерті від ЦД залежно від кластеру поширеності ЦД-1, стандартизований за тривалістю хвороби та статтю (модель регресії Cox)

Змінні	Характер змінної	P	HR	95 % CI
Смертність у кластері	Категоріальний			
мінімальному			1	
проміжному		0,05	1,25	1,00-1,57
максимальному		<0,001	1,50	1,14-1,96
Стать чоловіча	Категоріальний		1	
жіноча		0,65	0,97	0,83-1,13
Тривалість, 1 рік	Продовжений	<0,001	1,02	1,01-1,04
Вік, 1 рік	Продовжений	0,12	0,99	0,98-1,00

Таблиця 6. Частота випадків гіпертензії у хворих на ЦД-1 за кластерами поширеності хвороби

Кластер поширеності ЦД-1	Кількість хворих	Випадків гіпертензії	%	95 % CI
Мінімальний	5860	691	11,8	11,0-12,6
Проміжний	18095	2898	16,0	15,5-16,6
Максимальний	3941	570	14,5	13,4-15,6



Рис. 3. Артеріальна гіпертензія в різних кластерах поширеності ЦД-1.

Примітки: наведені рівні поширеності АГ (центри фігур), їх стандартні похибки (висота фігур) та 95 % CI (лінії, що виступають); різниця між кластерами статистично значима ( $P < 0,001$ ).

Таблиця 7. Оцінка ризику (OR) артеріальної гіпертензії для хворих на ЦД-1 залежно від кластеру поширеності хвороби з урахуванням статі і тривалості (модель логістичної регресії)

Змінні	Характер змінної	P	OR	95 % CI
Ризик АГ для кластеру мінімального	Категоріальний		1	
проміжного		<0,001	1,467	1,337-1,610
максимального		<0,001	1,363	1,203-1,544
Стать (жінки/чоловіки)	Категоріальний	0,134	0,948	0,884-1,017
Тривалість, 1 рік	Продовжений	<0,001	1,075	1,071-1,078

При оцінці ризику наявності проліферативної ретинопатії у хворих на ЦД-1 в різних територіальних кластерах використовували вже виділену когорту із 27896 хворих, в якій виявилися записи про 1867 випадків проліферативної ретинопатії, або 6,96 %. Відповідно, у мінімальному кластері поширеності ЦД-1 частка хворих з проліферативною ретинопатією становила 4,57 (95 % CI 4,1-5,1) %, максимальному – 8,48 (95 % CI 7,6-9,4) %, проміжному – 6,99 (95 % CI 6,6-7,4) %, відповідно,  $P < 0,001$  (рис. 4).

Стандартизований щодо статі та тривалості ЦД-1 ризик ПР у максимальному кластері поширеності ЦД-1 більший ( $P < 0,001$ ) відносно мінімального (табл. 8). Відношення ризиків складає 2,04. Ризик ПР у жінок вірогідно більший, ніж у чоловіків ( $P = 0,005$ ). Відношення ризиків становить 1,15. Кожен рік тривалості збільшує ризик проліферативної ретинопатії ( $P < 0,001$ ).

Результати проведеної у 2009 р. перевірки стабільності та коректності кластеризації поширеності ЦД-1 підтверджують попередні оцінки – поширеність ЦД-1 у районах Чернігівської та Запорізької областей виявилася

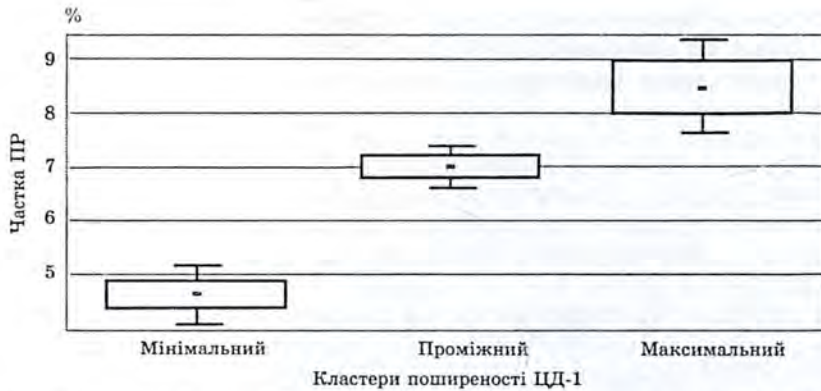


Рис. 4. Частка (%) хворих з проліферативною ретинопатією в різних кластерах поширеності ЦД-1. Наведені рівні поширеності ПР (центри фігур), їх стандартні похибки (висота фігур) та 95 % СІ (лінії, що виступають).

Таблиця 8. Оцінка ризику (OR) проліферативної ретинопатії для хворих на ЦД-1 залежно від поширеності хвороби з урахуванням тривалості діабету і статі (модель логістичної регресії)

Змінні	Характер змінної	P	OR	95 % CI
Ризик ПР у кластері	Категоріальний			
мінімальному			1	
проміжному		<0,001	1,576	1,375-1,807
максимальному		<0,001	2,040	1,724-2,414
Стать (жінки/чоловіки)	Категоріальний	0,005	1,148	1,043-1,263
Тривалість, 1 рік	Продовжений	<0,001	1,053	1,048-1,057

значно більшою ( $P < 0,001$ ), ніж у районах Івано-Франківської та Чернівецької областей: 0,083 (95 % СІ 0,074-0,092), 0,10 (0,09-0,10) та 0,057 (0,050-0,065), 0,058 (0,051-0,065), відповідно. Визначення стандартизованого за віком, тривалістю ЦД-1 та статтю ризику смерті від усіх причин в когорті, утвореній з хворих, що проживають у Чернігівській, Запорізькій (максимальний кластер) та Івано-Франківській і Чернівецькій областях (мінімальний кластер) також підтвердило зв'язок між поширеністю ЦД-1 та ризиком смерті: HR загальної смертності для максимального кластеру відносно до мінімального становить 1,42 (95 % СІ 1,15-1,77),  $P < 0,001$ .

Таким чином, ми встановили, що поширеність ЦД-1 пов'язана із збільшенням ризику діабет-залежної смерті, поширеністю проліферативної ретинопатії та артеріальної гіпертензії.

В доступній нам літературі ми знайшли лише одне порівняння смертності між популяціями, які відрізняються за поширеністю ЦД-1 – це спільне дослідження епідеміологів з Фінляндії та Японії [9]. Раніше було відомо, що захворюваність та поширеність ЦД-1 у Фінляндії у кілька разів більша, ніж у Японії, проте смертність виявилася вищою серед хворих в Японії. Дослідники пояснюють цей феномен тим, що «стурбована» найвищою у світі захворюваністю на ЦД-1 система охорони здоров'я Фінляндії вже давно впроваджує відповідні державні програми якісного лікування ЦД [9]. Порівняння зібраних нами випадків смерті серед хворих на ЦД-1 в Україні (від 15,7 до 22,6 на 1000 персон-років, відповідно у мінімальному та максимальному кластерах поширеності) з смертністю хворих на ЦД-1, що захворіли у дитячому віці в Японії та Фінляндії (6,07 та 3,52 на 1000 персон-років, відповідно), свідчить як про значно вищу смертність в Україні, так і про наявність протилежної

залежності між частотою ЦД-1 у порівнюваних країнах та смертністю в когортах хворих на дитячий ЦД [9]. Слід зауважити, що наведене дослідження Asao із співавторами порівнювало смертність в когортах хворих на дитячий ЦД-1, що належать до різних країн, тоді як наше дослідження є порівнянням ЦД-1, що почався до 30 років в межах однієї країни.

Перспективним напрямком пошуку нових чинників ризику розвитку судинних ускладнень, що пов'язані з територією проживання, може бути порівняння рівнів цинку в плазмі крові хворих на ЦД, зниження рівня якого є чинником ризику судинних уражень у цих пацієнтів [10]. Є повідомлення про профілактику ЦД та його ускладнень за допомогою цинку [11]. Згідно з нашими попередніми оцінками вмісту цинку у плазмі крові хворих на ЦД-1, концентрація цього металу вища серед жителів мінімального кластеру поширеності ЦД-1. Встановлення причин територіальної гетерогенності частоти ЦД-1 та його перебігу потребує ретельного вивчення.

Виявлений нами феномен повинен привернути увагу з боку організаторів охорони здоров'я, тому що врахування зв'язку між поширеністю ЦД-1 і важкістю його перебігу та наслідків буде сприяти більш коректному розподілу ресурсів та коштів.

## Висновки

1. В Україні підтверджена територіальна неоднорідність поширеності ЦД-1 серед дорослого населення.

2. Хворі на ЦД-1, що проживають на територіях з найбільшою поширеністю ЦД-1, мають більший ризик артеріальної гіпертензії, проліферативної ретинопатії та смерті, ніж ті хворі, що є жителями територій з найменшою в Україні поширеністю ЦД-1.

3. Жіноча стать є чинником ризику проліферативної ретинопатії у хворих на ЦД-1 в Україні.

## Література

1. Халангот М. Д., Кравченко В. І., Тронько М. Д., Кульчинська Я. Б. Позитивна кореляція середньої добової дози інсуліну у дорослих хворих на цукровий діабет типу 1 з тривалістю та поширеністю цього захворювання // Лікарська справа. 2007, № 4, 56-62.
2. Халангот М. Д., Гур'янов В. Г, Гаврилюк В. М. та ін. Дослідження рівня діабет-асоційованих антитіл та С-пептиду у дорослих хворих на цукровий діабет типу 1, що є жителями територій з різною поширеністю цього захворювання // Журнал АМН України. 2008, 14, № 3, 550-557.
3. Власов В. В. Введение в доказательную медицину. М.: Медиа Сфера, 2001. 392 с.
4. Биглхол Р., Бонита Р., Кьельстрём Т. Основы эпидемиологии. Женева: ВОЗ, 1994. 259 с.
5. Cox D. R. Regression models and life tables (with discussion) // Journal of the Royal Statistical Society. 1972, 34, 187-220.
6. Katz D., Baptists J., Azen S. F., Pike M. C. Obtaining confidence intervals for the risk ratio in cohort studies // Biometrics. 1978, 34, 469-474.
7. Сергиенко В. И., Бондарева И. Б. Математическая статистика в клинических исследованиях // М.: ГЭОТАР Медицина, 2000. 256 с.
8. Лях Ю. Е., Гурьянов В. Г. Анализ результатов медико-биологических исследований и клинических испытаний в специализированном статистическом пакете MEDSTAT // Вестник гигиены и эпидемиологии. 2004, 8, № 1, 155-167.
9. Asao K., Satri C., Forsen N. et al. Long-term mortality in nationwide cohorts of childhood-onset type 1 diabetes in Japan and Finland // Diabetes Care. 2003, 26, 2037-2042.

10. Soinio M., Marniemi J., Laakso M. et al. Serum zinc level and coronary heart disease events in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 2007, 30, N 3, 523-528.
11. Islam M. S., Loots D. T. Diabetes, metallothionin, and zinc interactions: a review // *BioFactors*. 2007, 29, 203-212.

*Подяка. Автори висловлюють подяку ендокринологам В. В. Черніковій, О. К. Руснаку, В. М. Гаврилюку та І. С. Лесніковій за плідну співпрацю. Ці лікарі співпрацювали з ІЕОР ім. В. П. Комісаренка щодо додаткового обстеження та отримання біологічних зразків від хворих на ЦД-1.*

**Анализ смертности, распространенности пролиферативной ретинопатии и артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 1-го типа, проживающих на территориях с разной распространенностью этого заболевания**  
Н. Д. Халангот, В. И. Кравченко, Н. В. Охрименко, В. А. Ковтун, Е. Н. Тронько  
ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко АМН Украины», г. Киев, 04114, Украина

При помощи общенационального регистра больных сахарным диабетом (СД) изучили распространенность пролиферативной ретинопатии (ПР), артериальной гипертензии (АГ) и риски смерти в когортах больных СД 1 типа (СД-1), которые проживают на территориях с разной распространенностью СД-1 (27 896 больных). Смертность сравнивали при помощи модели регрессии Соx, определяя соотношение рисков (hazard ratio – HR) и соответствующие 95 % доверительные интервалы (95 % confidence intervals – 95 % CI). Для сравнения ПР и АГ использовали логистическую регрессию, определяли соотношение шансов (odds ratio – OR). Стандартизованные по возрасту, полу и продолжительности СД-1 HR для смерти от всех причин в максимальном кластере распространенности СД-1 относительно минимального составляют 1,56 (95 % CI 1,33-1,81),  $P < 0,001$ , а для смертности от СД – 1,5 (95 % CI 1,14-1,96),  $P < 0,001$ . Соответствующие OR для АГ и ПР составляют 1,36 (95 % CI 1,2-1,54),  $P < 0,001$  и 2,04 (95 % CI 1,72-2,41),  $P < 0,001$ . Обнаружено, что распространенность СД-1 прямо связана с увеличением риска общей и диабет-зависимой смертности, а также с распространенностью ПР и АГ.

**Ключевые слова:** сахарный диабет типа 1, распространенность, смертность, пролиферативная ретинопатия, артериальная гипертензия.

**Analysis of mortality, proliferative retinopathy prevalence, and arterial hypertension among type 1 diabetic patients residing in areas that differ in prevalence of this disease**  
M. D. Khalangot, V. I. Kravchenko, N. V. Okhrimenko, V. A. Kovtun, E. M. Tronko  
State institution «V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Acad. Med. Sci. of Ukraine» 04114, Kyiv, Ukraine

We have evaluated the prevalence of proliferative retinopathy (PR), arterial hypertension (AH), and mortality risks in cohorts of type 1 diabetes mellitus (T1DM) patients residing in areas that differ in T1DM prevalence (27,896 patients) using National Diabetes Mellitus Patient Register. Mortality was assessed using Cox regression model, determining hazard ratios (HRs) and corresponding 95 % confidence intervals (95 % CI). We calculated odds ratios (ORs), and used a logistic regression to compare PR and AH. HRs standardized according to age, gender, and T1DM duration for all cause mortality in the maximal T1DM prevalence cluster, as regards to the minimal, made up 1.56 (95 % CI 1.33-1.81),  $P < 0.001$ , whereas the same value for diabetes-related mortality was 1.5 (95 % CI 1.14-1.96),  $P < 0.001$ . Corresponding ORs for AH and PR were 1.36 (95 % CI 1.2-1.54),  $P < 0,001$  and 2.04 (95 % CI 1.72-2.41),  $P < 0.001$ . A direct link has been established between T1DM prevalence and increase of all-cause and diabetes-related mortality risks, as well as PR and AH prevalence.

**Key words:** Type 1 diabetes mellitus, prevalence, mortality, proliferative retinopathy, arterial hypertension.

(Надійшла 27.02.2009)

## БІЛОК ГОСТРОЇ ФАЗИ ГАПТОГЛОБІН: КОРЕЛЯТИВНІ ЗВ'ЯЗКИ З МАРКЕРАМИ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ ТА АТЕРОГЕНЕЗУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ ЗА НАЯВНОСТІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

М. Ю. Горшунська<sup>1\*</sup>, Ю. І. Караченцев<sup>1,2</sup>, Н. С. Красова<sup>2</sup>,  
Е. Йенсен<sup>3</sup>, В. В. Полторак<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, 61176;

<sup>2</sup> Державна установа «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського АМН України», м. Харків, 61002; Україна

<sup>3</sup> Національний інститут охорони здоров'я та довкілля, 3720 ВА Білтховен, Нідерланди

Обстежено 31 хворого на цукровий діабет 2 типу, суб- та декомпенсованого за глікемією та ліпідним профілем, з надлишковою масою тіла або ожирінням, середнього віку. Метаболічний синдром був діагностований за критеріями NCEP АТР III. Верифіковано підвищення в циркуляції рівнів гаптоглобіну, асоційованого з маркерами глікемічної декомпенсації, атерогенезу і складовими інсуліно-резистентності. Потрібні подальші дослідження з метою визначення механізмів реалізації патогенетичного зв'язку між хронічним запаленням та розвитком діабетичних серцево-судинних ускладнень за наявності метаболічного синдрому.

**Ключові слова:** гаптоглобін, цукровий діабет 2 типу, інсулінорезистентність, маркери атерогенезу.

Натепер наявні численні докази залучення процесів хронічного запалення низької інтенсивності до патогенезу цукрового діабету (ЦД) 2 типу. Так, доведено, що циркулюючі маркери запалення – реактанти гострої фази (С-реактивний білок, інтерлейкін-6, феритин, фібриноген, сироватковий амлоїд А,  $\alpha$ -1 кислий глікопротеїн та ін.), є обов'язковими предикторами розвитку метаболічного синдрому та ЦД 2 типу [1-7]. Останнім часом інтенсивно досліджується участь окремих складових запального процесу у тих чи інших механізмах формування вищезазначених патологічних станів, а також пов'язаних з ними серцево-судинних ускладнень [7-9].

Гаптоглобін (Hr) – гемоглобін (Hb)-зв'язуючий білок сироватки крові, також відноситься до білків гострої фази та синтезується, головним чином, у печінці під впливом інтерлейкіну (ІЛ)-6, ІЛ-1 та фактора некрозу пухлин альфа (ФНП- $\alpha$ ). У відповідь на прозапальні стимули деякі спеціалізовані непечінкові клітини також здатні експресувати Hr. Так, адипоцити та клітини легень синтезують цей білок на відносно низькому рівні, тоді як для гладеньком'язових клітин артерій верифіковано достатньо високий рівень його експресії [10].

Найбільш дослідженою функцією Hr є зв'язування вільного Hb, який з'являється у кровоплинні внаслідок фізіологічного або патологічного гемо-

\*Адреса для листування (Correspondence): Харківська медична академія післядипломної освіти, вул. Корчагінців, 58, м. Харків, 61176, Україна

лізу еритроцитів і являє собою токсичну для нирок речовину та потужний прооксидант, здатний каталізувати велику кількість оксидативних і пероксидативних реакцій, таких, як реакція Фентона з утворенням гідроксильного радикалу, наприклад, у складі ліпопротеїнів. Таким чином, Нр захищає нирки від Нв-обумовлених ушкоджень та виступає превентивним антиоксидантом завдяки своєчасній інактивації вільного Нв. До 90 % комплексів Нр-Нв потрапляє у печінку для подальшого катаболізму, але близько 10 % зв'язується з макрофагами через рецептор CD163 і деградує в лізосомах до амінокислот, заліза та білірубину. Макрофаги захоплюють вищевказані комплекси як із плазми, так і з ушкоджених запаленням тканин, наприклад, судинної стінки, що є важливим антиатерогенним процесом. Доведено, що активація CD163 пов'язана як з про-, так і з антизапальними ефекторними шляхами [11, 12].

Останнім часом дослідження Нр у пацієнтів з ЦД 2 типу більшою мірою спрямовані на визначення ролі поліморфізму гена цього білка для процесів атерогенезу та розвитку серцево-судинних ускладнень, але дотепер недостатньо виявлений його зв'язок із параметрами, що характеризують ступінь глікемічної компенсації та інсулінорезистентність у вищевказаного контингенту хворих. Метою дослідження, що подається, було визначення корелятивних зв'язків циркулюючого Нр з параметрами інсулінорезистентності, вуглеводного обміну та атерогенезу у хворих на ЦД 2 типу з проявами метаболічного синдрому.

## Матеріали та методи

Обстежено 31 пацієнта (ж/ч: 21/10, клініка ДУ ІПЕП ім. В. Я. Данилевського АМНУ), хворого на ЦД 2 типу, переважно суб- та декомпенсованого за показниками глікемічного контролю та ліпідного профілю, з надлишковою масою тіла або ожирінням, середнього віку (табл. 1). У 30 хворих спостерігалися мікроангіопатії (у 28 – полінейропатії, у 19 – ретино-, у 6 – енцефало-, у 1 – кардіоміо- та у 1 – нефропатія). У 18 хворих діагностовано ішемічну хворобу серця (ІХС), сполучену з есенціальною гіпертонією у 14 випадках, у 11 пацієнтів – ізольовану есенціальну гіпертонію; у 2 хворих були відсутні як ІХС, так і гіпертонія. У обстеженого контингенту хворих верифікована наявність метаболічного синдрому за критеріями NCEP ATR III [13].

Зразки крові для біохімічних та гормональних досліджень були взяті повторно протягом 6-місячного періоду спостереження (n=77). В якості контролю обстежено 8 здорових осіб відповідного віку.

Рівні гаптоглобіну, загального заліза сироватки, сечової кислоти, креатиніну, білірубину, тригліцеридів, загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), апопротеїнів А- та В-вмісних ліпопротеїнів (АпоА, АпоВ), неестерифікованих жирних кислот (НЕЖК) фруктозаміну, високочутливого С-реактивного білка (вчСРБ), гомоцистеїну були визначені у сироватці крові на клінічному автоаналізаторі Hitachi 912 з використанням наборів фірми «Roche Diagnostics» (Швейцарія). Рівень ХС ЛПНЩ розраховано за формулою Friedewald. Феритин та трансферин сироватки визначали за допомогою імуноаналізатора («Access», «Beckman»). Концентрацію гідропероксидів у сироватці крові визначали як реактивні метаболіти кисню в реакції з N, N,-диметилфенілендіаміном. Рівень малонового діальдегіду (МДА) у плазмі досліджували за допомогою вискоефективної рідинної хроматографії. Рівні інтерлейкіну-10 (ІЛ-10), фактора некрозу пухлин альфа (ФНП- $\alpha$ ), розчинних рецепторів до кінцевих продуктів посиленого глікозилювання (Р-КППГ), адипонектину, лептину та резистину вимірювали з використанням відповідних імуноферментних наборів («R&D Systems Europe Ltd.», Велика Британія; «Bio Vendor Lab. Med. Inc.», Чеська Республіка). Для характеристики рівня імунореактивного інсуліну (ІРІ) у сироватці крові використано стандартні набори «ріо-ІНС-ІІГ-125І» (Беларусь, метод радіоімунологічного аналізу «in vitro»). Глікемію визначено глюко-

Таблиця 1. Клініко-біохімічна характеристика обстежених

Показники	Хворі на ЦД 2 типу, n=31	Контрольна група, n=8
Вік (роки)	55,61±1,69	53,28±2,25
Тривалість діабету (роки)	7,82±1,16	-
Індекс маси тіла (кг/м <sup>2</sup> )	31,76±0,93 P<0,05	25,84±0,9
Обвід стегон/обвід талії	0,92±0,02 P<0,05	0,79±0,05
Систолічний тиск (мм рт. ст.)	133,30±3,11 P<0,05	108,75±1,92
Діастолічний тиск (мм рт. ст.)	78,83±1,69	75,12±1,43
Глікемія натще (ммоль/л)	11,54±0,43 P<0,001	5,04±0,19
ІРІ (мкОд/мл)	16,96±1,12 P<0,001	8,02±1,78
НОМА-ІР	8,89±0,76 P<0,001	1,77±0,41
НОМА-ІР/адипонектин	1,29±0,22 P<0,001	0,19±0,11
Фруктозамін (ммоль/л)	373,97±9,09 P<0,05	321,91±20,50
Тригліцериди (ммоль/л)	2,25±0,20 P<0,002	1,23±0,26
НЕЖК (ммоль/л)	0,56±0,03 P<0,05	0,34±0,07
ХС ЛПВЩ (ммоль/л)	1,16±0,04 P<0,01	1,54±0,17
Гаптоглобін (г/л)	1,54±0,06	1,24±0,13
Феритин (мкг/л)	151,75±20,32 P<0,001	32,47±12,71
вчСРБ (мг/л)	3,50±0,29 P<0,01	1,18±0,44
ФНП-α (пг/мл)	5,42±0,68 P<0,001	1,73±0,46
ІЛ-10 (мкг/л)	0,80±0,17	0,33±0,18

Примітка: P – вірогідність розбіжностей по відношенню до контрольної групи.

зооксидазним методом. Індекс інсулінорезистентності (ІР), що ґрунтується на одночасному визначенні індивідуальних рівнів ІРІ та глюкози у сироватці крові натще, розраховували за допомогою алгоритму НОМА (Homeostasis Model Assessment) [14]. Статистичний аналіз проведено за програмним комплексом SPSS, версія 13. Нормальність розподілу змінних величин оцінювали за допомогою тесту Колмогорова-Смірнова. Порівняння між групами проведено за допомогою непарного t-тесту. Для верифікації зв'язку між рівнями біохімічних або гормональних показників використано рангову кореляцію Спірмана.

## Результати та їх обговорення

У обстежених хворих на ЦД 2 типу, поза залежністю від наявності ускладнень, порівняно до контрольних здорових осіб відповідного віку визначено вірогідну (P<0,05 – <0,001) гіперглікемію, дисліпідемію (гіпертри-

гліцеридемія, знижений рівень ХС ЛПВЩ, підвищений рівень НЕЖК), інсулінорезистентність (суттєве підвищення інсулінемії натще, індексів НОМА-ІР та НОМА-ІР/адипонектин, зниження рівня адипонектину в циркуляції), посилення перекисного окиснення ліпідів (зростання рівня МДА) і хронічне запалення (підвищення вчСРБ, ФНП- $\alpha$ , феритину та гаптоглобіну в циркуляції) (див. табл. 1). Рівні креатиніну та загального білірубину у пацієнтів знаходилися в межах норми.

Кореляційний аналіз дозволив виявити виразний за силою прямий зв'язок вмісту Нр у циркуляції з рівнями базальної глікемії та показником неферментативного глікозилювання білків – продуктом Амадорі – фруктозаміном (табл. 2). Відомо, що неферментативне глікозилювання Нб призводить до затримання комплексів Нр-Нб у циркуляції та недостатності антиоксидантної функції Нр у їх складі, що може спричиняти активацію процесів перекисного окиснення ліпідів ЛПНЩ, в першу чергу тих, що потрапили до судинної стінки [15]. В зв'язку з наведеним, привертає увагу виявлена вірогідна обернена асоціація досліджуваного показника з таким параметром, що характеризує антиатерогенні процеси, як розчинний Р-КППГ. Цей циркулюючий рецептор виконує захисну функцію завдяки інактивації кінцевих продуктів посиленого глікозилювання у судинному руслі без подальшої ініціації прозапальних ефекторних шляхів [16, 17].

Таблиця 2. Рангові коефіцієнти за Спірманом між рівнями гаптоглобіну у сироватці крові та іншими біохімічними показниками у хворих на ЦД 2 типу

Показники	$r_s$	P
Глюкоза (k=75)	0,503	<0,001
ІРІ (k=61)	0,126	0,332
НОМА-ІР індекс (k=61)	0,343	0,007
НЕЖК (k=61)	0,228	0,078
Фруктозамін (k=61)	0,482	<0,001
вчСРБ (k=75)	0,334	0,003
Р-КППГ (k=75)	-0,288	0,012
ІЛ-10 (k=75)	-0,302	0,008
ФНП- $\alpha$ (k=75)	0,132	0,261
Адипонектин (k=75)	-0,164	0,161
Лептин (k=75)	0,081	0,489
Резистин (k=61)	-0,377	0,003
Апо-А (k=75)	-0,120	0,307
Апо-В (k=75)	0,062	0,595
Тригліцериди (k=61)	0,288	0,024
Загальний холестерин (k=61)	0,027	0,835
Холестерин ЛПВЩ (k=61)	-0,366	0,004
Холестерин ЛПНЩ (k=61)	0,023	0,860
Гемоцистеїн (k=75)	-0,316	0,006
Сечова кислота (k=75)	-0,273	0,018
Креатинін (k=75)	-0,208	0,074
Білірубін (k=75)	-0,336	0,003
Білірубін (k=75)	0,363	0,001
Гідропероксиди (k=75)	0,274	0,017
МДА (k=75)	0,274	0,017
Загальне залізо (k=75)	-0,247	0,032

Верифікована наявність прямого зв'язку Нр з індексом інсулінорезистентності НОМА, але не з рівнями базального та індукованого інсуліну, як це спостерігали дослідники М. К. Heliovaara та співавтори на здоровій популяції [18]. Більше того, відомо, що за нормальних фізіологічних умов інсулін на транскрипційному рівні гальмує викликану цитокінами або глюкокортикоїдами активацію синтезу білків гострої фази [19], але за умов інсулінорезистентності спостерігається втрата цих антизапальних ефектів інсуліну. Також, на відміну від вищезазначених здорових осіб, у обстежених нами хворих на ЦД 2 типу з метаболічним синдромом було виявлено пряму кореляцію Нр з таким показником, що характеризує діабетичну дисліпідемію, як тригліцериди сироватки крові. Крім того, спостерігалася зворотна виразна за силою зв'язку кореляція Нр з антиатерогенним параметром ліпідного обміну ХС ЛПВЩ, але не було відзначено вірогідної асоціації з загальним холестерином та проатерогенними складовими – ХС ЛПНЩ і АпоВ.

Цілком зрозумілим було виявлення зворотного зв'язку циркулюючого Нр з концентрацією загального заліза та білірубину у сироватці крові, що, скоріше за все, пояснюється описаними вище процесами детоксикації вільного Нв.

Визначені нами на тлі тісної асоціації рівнів Нр з параметрами гіперглікемії та інсулінорезистентності вірогідні прямі кореляції з іншими маркерами запального процесу (вчСРБ, феритин) та продуктами ліпідної пероксидації (гідропероксида, МДА) і обернений зв'язок з антизапальним ІЛ-10, чітко узгоджуються з обґрунтованою концепцією щодо патогенетичної ролі хронічного низькоінтенсивного запалення у розвитку ЦД 2 типу.

В той же час, привертає увагу відсутність у Нр прямих кореляцій зі складовими атерогенезу, характерних для провідного реактанта гострої фази вчСРБ (ХС ЛПНЩ, АпоА, АпоВ, загальний холестерин, ФНП- $\alpha$ ), що наголошує на розбіжності їх ролі у процесах запалення.

Вищезазначене поряд з наявністю обернених асоціацій Нр з антиатерогенними маркерами (Р-КППГ, ХС ЛПВЩ) та маркерами ризику розвитку серцево-судинних ускладнень (гомоцистеїн, прозапальна сечова кислота), скоріше за все свідчить про адаптивний, компенсаторний характер підвищення цього білка гострої фази. У зв'язку з цим необхідно нагадати про нещодавно виявлені властивості Нр виконувати свою провідну функцію локально у атеросклеротичних бляшках, що має потужний захисний ефект [10]. На додаток до вищенаведеного привертає увагу верифікована обернена середньої сили кореляція між Нр та циркулюючим гормоном жирової тканини і макрофагів резистином за наявності ожиріння, яка потребує подальшого дослідження. Слід зазначити, що фундаментальна роль резистину у тварин і, особливо, у людей все ще залишається невизначеною як за фізіологічних умов, так і за наявності інсулінорезистентних станів, в тому числі, асоційованих з маніфестним ЦД 2 типу [20-22]. Не виключено, що спостережений зв'язок зумовлено активацією рецептора макрофагів CD163 комплексами Нр-Нв. Можна припустити, що у подальшому цей зв'язок призведе до змін (у даному випадку – зменшення) експресії резистину активованими макрофагами.

Таким чином, отримані дані дозволяють дійти висновку щодо наявності виразного зв'язку між білком гострої фази гаптоглобіном та маркерами глікемічної декомпенсації, атерогенезу і складовими інсулінорезистентності у хворих на ЦД 2 типу з метаболічним синдромом.

Отримані результати обґрунтовують необхідність подальших комплексних досліджень щодо більш повного визначення патогенетичної ролі та механізмів реалізації зв'язку між процесами низькоінтенсивного хронічного запалення та серцево-судинними ускладненнями у хворих на ЦД 2 типу за наявності метаболічного синдрому.

## Висновки

1. У хворих на цукровий діабет 2 типу на тлі метаболічного синдрому верифіковано підвищення в циркуляції рівнів гаптоглобіну, прямо асоційованого з маркерами глікемічної декомпенсації (базальна гіперглікемія, фруктозамін) та складовими інсулінорезистентності (НОМА-ІР, гіпертригліцеридемія).

2. Виявлена пряма кореляція циркулюючого гаптоглобіну з чинниками атерогенезу (вчСРБ, продукти ліпопероксидації) та обернена – з антиатерогенними метаболітами і маркерами ризику розвитку серцево-судинних ускладнень (ХС ЛПВЩ, Р-КППГ, гомоцистеїн, сечова кислота) засвідчує можливість компенсаторного, адаптивного характеру підвищення цього білка гострої фази.

3. Показана наявність у хворих на цукровий діабет 2 типу з метаболічним синдромом негативного кореляційного зв'язку між гаптоглобіном та циркулюючим резистином, що може розширити уявлення про біологічну роль останнього.

4. Обґрунтована необхідність подальших досліджень ролі взаємозв'язку компонентів хронічного запального процесу та інсулінорезистентності у розвитку судинних ускладнень за наявності цукрового діабету та метаболічного синдрому.

## Література

1. Han T. S., Sattar N., Williams K. et al. Prospective study of C-reactive protein in relation to the development of diabetes and metabolic syndrome in the Mexico City Diabetes Study // *Diabetes Care*. 2002, **25**, 2016-2021.
2. Ford E. S. The metabolic syndrome and C-reactive protein, fibrinogen, and leukocyte count: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey//*Atherosclerosis*. 2003, **168**, 351-358.
3. Fumeron F., Pean F., Driss F. et al. Ferritin and transferrin are both predictive of the onset of hyperglycemia in men and women over 3 years. Data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR study) // *Diabetes Care*. 2006, **29**, 2090-2094.
4. Gonzalez A. S., Guerrero D. B., Soto M. B. et al. Metabolic syndrome, insulin resistance and the inflammation markers C-reactive protein and ferritin // *Europ. J. Clin. Nutr.* 2006, **60**, 802-809.
5. Festa A., D'Agostino R., Tracey R. P., Haffner S. M. Elevated levels of acute phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study // *Diabetes*. 2002, **51**, 1131-1137.
6. Spranger J., Kroke A., Mohling M. et al. Inflammatory cytokines and the risk to development type 2 diabetes: result of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study // *Diabetes*. 2003, **52**, 812-817.
7. Pickup J. C. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 2004, **27**, 813-823.
8. Ridker P. M., Hennekens C. H., Buring J. E., Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women // *N. Engl. J. Med.* 2000, **344**, 836-843.
9. Tilg H., Moschen A. R. Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance // *Mol. Med.* 2008, **14**, 222-231.
10. Asleh R., Lewy A. P. In vivo and in vitro studies establishing haptoglobin as a major susceptibility gene for diabetic vascular disease // *Vasc. Health Risk Manag.* 2005, **1**, 19-28.

11. Graversen J. H., Madsen M., Moestrup S. K. CD163: a signal receptor scavenging haptoglobin-hemoglobin complexes from plasma // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2002, **34**, 309-314.
12. Philippidis P., Mason J. C., Evans B. J. et al. Hemoglobin scavenger receptor CD163 mediates interleukin-10 release and heme oxygenase-1 synthesis: anti-inflammatory monocyte-macrophage responses in vitro, in resolving skin blisters in vivo, and after cardiopulmonary bypass surgery // *Circ. Res.* 2004, **94**, 119-126.
13. Adult Treatment Panel III. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults // *JAMA.* 2001, **285**, 2486-2497.
14. Matthews D. R., Hosker J. P., Rudenski A. S. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man // *Diabetologia.* 1985, **28**, 412-419.
15. Asleh R., Marsh S., Shilkrot M. et al. Genetically determined heterogeneity in hemoglobin scavenging and susceptibility to diabetic cardiovascular disease // *Circ. Res.* 2003, **92**, 1193-1200.
16. Tan K. C. B., Shiu S. W. M., Chow W. S. et al. Association between serum levels of soluble receptor for advanced glycation end products and circulating advanced glycation end products in type 2 diabetes // *Diabetologia.* 2006, **49**, 2756-2762.
17. Горшунська М. Ю., Караченцев Ю. І., Красова Н. С. та ін. Розчинний рецептор до кінцевих продуктів посиленого глікозилювання у хворих на цукровий діабет 2 типу: зв'язок з інсулінорезистентністю // *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія.* 2008, № 1, 64-70.
18. Heliövaara M. K., Teppo A. M., Karonen S. L. et al. Plasma IL-6 concentration is inversely related to insulin sensitivity, and acute phase proteins associate with glucose and lipid metabolism in healthy subjects // *Diabetes Obes. Metab.* 2005, **7**, 729-736.
19. Campos S. P., Baumann H. Insulin is a prominent modulator of the cytokine-stimulated expression of acute phase plasma protein genes // *Mol. Cell. Biol.* 1992, **12**, 1789-1797.
20. Ukkola O. Resistin – a mediator of obesity-associated insulin resistance or an innocent bystander? // *Eur. J. Endocrinol.* 2002, **147**, 571-574.
21. Vendrell J., Broch M., Molina N. et al. Resistin, adiponectin, ghrelin, leptin, and proinflammatory cytokines: relationships in obesity // *Obes. Res.* 2004, **12**, 962-971.
22. Горшунська М. Ю., Караченцев Ю. І., Красова Н. С. та ін. Рівні резистину в циркуляції хворих на цукровий діабет 2 типу: відношення до складових метаболічного синдрому // *Проблеми ендокринної патології.* 2007, № 1, 5-14.

**Белок острой фазы гаптоглобин: корреляционные связи с маркерами инсулинорезистентности и атерогенеза у больных сахарным диабетом 2 типа с метаболическим синдромом**  
 М. Ю. Горшунская<sup>1</sup>, Ю. И. Караченцев<sup>1, 2</sup>, Н. С. Красова<sup>2</sup>,  
 Э. Йенсен<sup>3</sup>, В. В. Полтораки<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, 61176;

<sup>2</sup> ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского АМН Украины», г. Харьков, 61002; Украина

<sup>3</sup> Национальный институт охраны здоровья и окружающей среды, 3720 ВА Билтховен, Нидерланды

Обследован 31 больной сахарным диабетом 2 типа, суб- и декомпенсированный по показателям гликемии и липидного профиля, с избыточной массой тела или ожире-

нием, среднего возраста. Метаболический синдром был диагностирован по критериям NCEP ATP III. Верифицировано повышение в циркуляции уровней гаптоглобина, ассоциированного с маркерами гликемической декомпенсации, атерогенеза и параметрами инсулинорезистентности. Необходимы дальнейшие исследования с целью выявления механизмов реализации патогенетической связи между хроническим воспалением и развитием диабетических сердечно-сосудистых осложнений при наличии метаболического синдрома.

**Ключевые слова:** гаптоглобин, сахарный диабет 2 типа, инсулинорезистентность, маркеры атерогенеза.

**Acute phase protein haptoglobin: relation to insulin resistance and atherogenesis markers in type 2 diabetic patients with metabolic syndrome**

M. Gorshunsk<sup>1</sup>, Y. Karachentsev<sup>1,2</sup>, N. Krasova<sup>2</sup>, E. Jansen<sup>3</sup>, V. Poltorak<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Kharkiv Postgraduate Medical Academy, Kharkiv, 61176;*

<sup>2</sup>*State Institution «V. Ya. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems, Acad. Med. Sci. of Ukraine», Kharkiv, 61002; Ukraine*

<sup>3</sup>*National Institute for Public Health and the Environment, 3720 BA Bilthoven, Netherlands*

31 middle-aged patients with type 2 diabetes mellitus, dysglycaemia, dyslipidemia and overweight or obesity were observed. Metabolic syndrome was diagnosed using NCEP ATP III criteria. It was revealed an increase in circulating haptoglobin level, which was associated with markers of glycaemic control and atherogenesis, and insulin resistance parameters. Further investigations are required to establish a causative link between low-grade inflammation and development of cardiovascular diabetic complications against in the presence of metabolic syndrome.

**Key words:** haptoglobin, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, atherogenic markers.

(Надійшла 6.03.2009)

## ЗВ'ЯЗОК МІЖ РОЗВИТКОМ ХРОНІЧНОГО ГАСТРИТУ АБО ГАСТРОДУОДЕНІТУ І УРАЖЕННЯМ АВТОНОМНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 1 ТИПУ

С. М. Ткач\*

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

Розвиток запально-дистрофічних захворювань шлунково-кишкового тракту у хворих на цукровий діабет пов'язують з автономною нейропатією. З метою вивчення цього питання обстежували стан автономної нервової системи у 69 хворих на цукровий діабет 1 типу (34 з яких мали хронічний гастрит або гастродуоденіт) і у 40 здорових осіб того ж віку та статі. Оцінювали автономні рефлекторні тести (ортостатичний, глибокого дихання, коефіцієнта 30:15, Вальсальви) і аналізували варіабельність серцевого ритму. За результатами автономних рефлекторних тестів у 30 з 34 хворих з хронічним гастритом або гастродуоденітом діагностовано діабетичну автономну нейропатію, а серед 35 пацієнтів без захворювань шлунка – лише у 6 ( $P < 0,01$ ). За даними спектрального аналізу варіабельності ритму серця у хворих на хронічний гастрит або гастродуоденіт, на відміну від пацієнтів без патології шлунка, відмічалися нижчі показники потужностей дуже низькочастотних (VLF), низькочастотних (LF) та високочастотних (HF) коливань спектра, а також зниження показника низькочастотного компонента спектра (LFn) та підвищення показника високочастотного компонента спектра (HFn) у нормалізованих одиницях. До того ж в них був значно нижчим, у порівнянні з пацієнтами без гастриту або гастродуоденіту і здорових осіб, симпато-вагальний індекс (LF/HF). Таким чином, наші результати вказують на зв'язок між розвитком хронічного гастриту або гастродуоденіту у хворих на цукровий діабет з ураженням автономної нервової системи, яке характеризується падінням тону функціональної активності симпатичного і парасимпатичного її відділів, церебральних систем надсегментарного рівня вегетативної регуляції і порушенням симпато-вагального балансу зі зниженням симпатичної і відносним підвищенням парасимпатичної активності.

**Ключові слова:** цукровий діабет, діабетична автономна нейропатія, хронічний гастрит.

У хворих на цукровий діабет хронічні запально-дистрофічні хвороби верхніх відділів шлунково-кишкового тракту розвиваються в 2-7 разів частіше, ніж в осіб без діабету [1, 2]. Повідомляється про підвищення частоти розвитку при діабеті атрофічного гастриту, реактивного гастриту та інфікування *Helicobacter pylori* [2, 3]. Однак антибактеріальне лікування інфікування *Helicobacter pylori* далеко не завжди призводило до зникнення явищ гастриту і самої інфекції [4]. Стійкий розвиток запально-дистрофічних захворювань шлунково-кишкового тракту у хворих пов'язують з діабетичною автономною нейропатією [5]. Однак недостатньо дослідженим залишається

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



у ділянці шлунка, нудоту, порушення випорожнення у вигляді діареї або закріпів.

За результатами проведених автономних рефлекторних тестів у 34 хворих з хронічним гастритом або гастродуоденітом патологічні або більш ніж один граничний показники були виявлені у 30 пацієнтів, що дало підстави діагностувати в них діабетичну автономну нейропатію (клінічну стадію). Натомість, при обстеженні 35 хворих на цукровий діабет без захворювань шлунка, клінічну діабетичну автономну нейропатію за цими даними було діагностовано лише у 6 пацієнтів ( $P < 0,01$ ).

За даними спектрального аналізу серцевого ритму у пацієнтів без хронічного гастриту або гастродуоденіту була нижча, ніж у здорових осіб, потужність дуже низькочастотних (VLF) коливань спектра (таблиця). Потужності низькочастотних (LF) та високочастотних коливань спектра (HF), а також показники низькочастотного (LFn) та високочастотного (HFn) компонентів спектра у нормалізованих одиницях суттєвих змін не зазнали. Залишився нормальним симпато-вагальний індекс (LF/HF).

У хворих хронічним гастритом або гастродуоденітом, на відміну від пацієнтів без запально-дистрофічних захворювань верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, за результатами спектрального аналізу ритму серця зареєстровані нижчі потужності дуже низькочастотних (VLF), низькочастотних (LF) та високочастотних (HF) коливань спектра. Крім того, в них спостерігався суттєво нижчий, ніж у хворих без хронічного гастриту або гастродуоденіту і здорових осіб, показник низькочастотного компонента спектра (LFn) і був вищим показник високочастотного компонента спектра у нормалізованих одиницях (HFn). До того ж, у цих осіб був значно нижчим, на відміну від пацієнтів без захворювань шлунка і здорових осіб, симпато-вагальний індекс (LF/HF) (таблиця).

За допомогою аналізу варіабельності серцевого ритму безпосередньо оцінюють не лише стан вегетативної регуляції серця, але й шлунка, жовчного міхура та інших органів з погляду на їх загальну іннервацію, вважаючи його індикатором нейропатії іншого органа чи системи [15, 16]. На підтримку цього вказують численні дані про паралелізм еволюції кардіоваскулярної і шлунково-кишкової автономних нейропатій у хворих на цукровий діабет [17, 18]. Генералізований характер порушень автономної нервової системи при цукровому діабеті є підставою співвідносити в наукових дослідженнях дані аналізу варіабельності серцевого ритму з результатами порушень в інших органах і системах [9].

Таблиця. Результати аналізу варіабельності ритму серця у хворих на цукровий діабет з хронічним гастритом або гастродуоденітом та без них ( $M \pm m$ )

Показник	Здорові особи (n=40)	Хворі без захворювань шлунка (n=35)	Хворі з хронічним гастритом або гастродуоденітом (n=34)
TP, мс <sup>2</sup>	1815,1±180,4	1044,7±197,5 *	144,8±61,7 <sup>**</sup> , <sup>aa</sup>
VLF, мс <sup>2</sup>	637,0±76,8	294,7±52,4 **	40,6±15,1 <sup>**</sup> , <sup>aa</sup>
LF, мс <sup>2</sup>	549,7±60,9	392,7±80,5	49,1±26,4 <sup>**</sup> , <sup>aa</sup>
HF, мс <sup>2</sup>	628,4±101,9	357,3±92,7	55,0±24,0 <sup>**</sup> , <sup>a</sup>
LFn, %	49,2±2,5	54,9±2,9	38,3±2,3 <sup>*</sup> , <sup>aa</sup>
HFn, %	50,8±2,5	45,1±2,9	60,2±2,4 <sup>*</sup> , <sup>aa</sup>
LF/HF	1,203±0,133	1,653±0,244	0,657±0,069 <sup>**</sup> , <sup>aa</sup>

Примітка: \* -  $P < 0,01$ , \*\* -  $P < 0,001$  - у порівнянні з показниками здорових осіб; а -  $P < 0,01$ , aa -  $P < 0,001$  - у порівнянні з хворими без захворювань шлунка.

Отримані зміни показників спектрального аналізу варіабельності серцевого ритму у хворих на цукровий діабет без хронічного гастриту або гастродуоденіту, згідно з сучасними поглядами на природу їх формування [12–14], свідчать про зниження активації церебральних систем надсегментарного рівня вегетативної регуляції на тлі ще нормальної функції симпатичного і парасимпатичного відділів автономної нервової системи.

Однак у хворих з хронічним гастритом або гастродуоденітом спостерігалися порушення функціонального стану автономної нервової системи. В них за даними спектрального аналізу варіабельності серцевого ритму зареєстроване суттєве зниження загальної спектральної потужності та її спектральних компонентів, що свідчить про значне порушення функціональної активності як симпатичного, так і парасимпатичного відділів автономної нервової системи, а також церебральних систем надсегментарного рівня вегетативної регуляції. Крім того, в них відмічене порушення симпато-парасимпатичного балансу зі зниженням активності симпатичного і відносним підвищенням парасимпатичного відділу автономної нервової системи. При цьому ступінь зниження активації церебральних систем надсегментарного рівня вегетативної регуляції в них був більш суттєвим, ніж у хворих без патології шлунково-кишкового тракту.

Отже, хронічний гастрит або гастродуоденіт у хворих на цукровий діабет головним чином спостерігалися на тлі діабетичної автономної нейропатії. Це відбувалося при суттєвому зниженні тону симпатичного і парасимпатичного відділів автономної нервової системи та активації церебральних систем надсегментарного рівня вегетативної регуляції; при цьому спостерігався виражений симпато-вагальний дисбаланс з істотною відносною перевагою парасимпатичної активності над симпатичною.

Результати дослідження вказують на доцільність при лікуванні хронічного гастриту або гастродуоденіту у хворих на цукровий діабет 1 типу проводити одночасну терапію діабетичної автономної нейропатії, як чинника ризику їх розвитку.

## Висновки

1. У хворих на цукровий діабет 1 типу спостерігається зв'язок між розвитком хронічного гастриту або гастродуоденіту зі ступенем ураження автономної нервової системи, при якому діабетична автономна нейропатія виступає чинником ризику їх появи.

2. Хронічні запально-дистрофічні захворювання верхніх відділів шлунково-кишкового тракту – хронічний гастрит або гастродуоденіт у хворих на цукровий діабет спостерігаються на тлі вираженого порушення стану автономної нервової системи, який характеризується падінням тону функціональної активності симпатичного і парасимпатичного відділів автономної нервової системи, церебральних систем надсегментарного рівня вегетативної регуляції і порушенням симпато-парасимпатичного балансу зі зниженням симпатичної і відносним підвищенням парасимпатичної активності.

## Література

1. Malecki M., Bien A. I., Galicka-Latala D. et al. Reactive gastritis in patients with diabetics with dyspeptic symptoms // *Przegl. Lek.* 1996, 53, 540-543.
2. Ivandic A., Bozic D., Dmitrovic B. et al. Gastropathy and diarrhea in diabetic patients: the presence of helicobacteriosis and PAS-positive vascular deposits in gastric and duodenal mucosa // *Wien. Klin. Wochenschr.* 2001, 113, 199-203.
3. Raubalik J. Diabetes mellitus and the digestive tract // *Vnitr. Lek.* 1993, 39, 408-415.

4. Luis D. A., Cordero J. M., Caballero C. et al. Effect of the treatment of *Helicobacter pylori* infection on gastric emptying and its influence on the glycaemic control in type 1 diabetes mellitus // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2001, **51**, 1-9.
5. Gentile S., Turco S., Oliviero B., Torella R. The role of autonomic neuropathy as a risk factor of *Helicobacter pylori* infection in dyspeptic patients with type 2 diabetes mellitus // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1998, **42**, 41-48.
6. Ewing D. J., Boland O., Neilson J. M. et al. Autonomic neuropathy, QT interval lengthening, and unexpected deaths in male diabetic patients // *Diabetologia.* 1991, **34**, 182-185.
7. Kempler P., Tesfaye S., Chaturvedi N. et al. Blood pressure response to standing in the diagnosis of autonomic neuropathy: the EURODIAB IDDM Complications Study // *Arch. Physiol. Biochem.* 2001, **109**, 215-222.
8. Jermendy G., Davidovits Z., Khor S. Silent coronary artery disease in diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy // *Diabetes Care.* 1994, **17**, 1231-1232.
9. Vinik A. I., Maser R. E., Mitchell B. D., Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy // *Diabetes Care.* 2003, **26**, 1553-1579.
10. Boulton A. J., Vinik A. I., Arezzo J. C. et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association // *Diabetes Care.* 2005, **28**, 956-962.
11. Коркушко О. В., Шатило В. Б., Писарук А. В. и др. Анализ вариабельности ритма сердца в клинической практике: 25-летний опыт изучения // Анализ вариабельности ритма сердца в клинической практике: Матер. I междуна. научн. конф. (Киев, 24-25 октября 2002 года). К.: ИПЦ «Алькон», 2002, 5-20.
12. Коркушко О.В., Шатило В.Б., Писарук А.В. и др. Методы анализа и возрастные нормы вариабельности ритма сердца: Рекомендации рабочей группы Института геронтологии по изучению вариабельности сердечного ритма // Анализ вариабельности ритма сердца в клинической практике: Матер. I междуна. научн. конф. (Киев, 24-25 октября 2002 года). К.: ИПЦ «Алькон», 2002, 193-213.
13. Heart rate variability. Standart of measurement, physiological, and clinical use. Task Force of European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology // *Europ. Heart J.* 1996, **17**, 354-381.
14. Хаспекова Н. Б., Мусаева З. А., Тумалаева З. Н. и др. Вариабельность сердечного ритма в исследовании панических атак, нейрогенных обмороков и приступов мигрени // *Архив клин. эксперим. медицины.* 2000, **1**, 173-176.
15. Gaur S., Mathur A., Agarwal A. et al. Diabetic autonomic neuropathy causing gallbladder dysfunction // *J. Assoc. Physicians India.* 2000, **48**, 603-605.
16. Asakawa H., Onishi M., Hayashi I. et al. Comparison between coefficient of R-R interval variation and gastric emptying in type 2 diabetes mellitus patients // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2005, **20**, 1358-1364.
17. Huszno B., Trofimiuk M., Placzkiewicz E. et al. Co-occurrence of diabetic gastropathy and cardiovascular vegetative neuropathy in patients with diabetes type 1 // *Folia Med. Cracov.* 2001, **42**, 105-111.
18. Dupuy O., Mayaudon H., Le Berre J. et al. Evolution of cardiac and gastric autonomic neuropathies in type 1 diabetes // *Diabetologia.* 2005, **48**, Suppl. 1, A 367.

**Связь между развитием хронического гастрита или гастродуоденита и поражением автономной нервной системы у больных сахарным диабетом 1 типа**  
С. Н. Ткач

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

Развитие воспалительно-дистрофических заболеваний желудочно-кишечного тракта у больных сахарным диабетом связывают с автономной нейропатией. С целью изуче-

ния данного вопроса проведено обследование состояния автономной нервной системы у 69 больных сахарным диабетом 1 типа (34 из которых имели хронический гастрит или гастродуоденит) и 40 здоровых лиц того же возраста и пола. Оценивали автономные рефлекторные тесты (ортостатический, глубокого дыхания, коэффициент 30:15, Вальсальвы) и анализировали вариабельность сердечного ритма. По результатам автономных рефлекторных тестов у 30 из 34 больных с хроническим гастритом или гастродуоденитом диагностировано диабетическую автономную нейропатию, а среди 35 пациентов без заболеваний желудка – лишь у 6 ( $P < 0,01$ ). По данным спектрального анализа сердечного ритма у больных с хроническим гастритом или гастродуоденитом, в отличие от пациентов без патологии желудка, отмечались более низкие показатели мощностей очень низкочастотных (VLF), низкочастотных (LF) и высокочастотных (HF) колебаний спектра, а также снижение показателя низкочастотного компонента спектра (LFn) и повышение показателя высокочастотного компонента спектра (HFn) в нормализованных единицах. К тому же, у них был значительно ниже, в отличие от пациентов без гастрита или дуоденита и здоровых лиц, симпатовагальный индекс (LF/HF). Таким образом, наши результаты указывают на связь между развитием хронического гастрита или гастродуоденита у больных сахарным диабетом с поражением автономной нервной системы, которое характеризуется падением тонуса функциональной активности симпатического и парасимпатического ее отделов, церебральных систем надсегментарного уровня вегетативной регуляции и нарушением симпатовагального баланса со снижением симпатической и относительным повышением парасимпатической активности.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, диабетическая автономная нейропатия, хронический гастрит.

#### Relationship between development of chronic gastritis or gastroduodenitis and lesion of autonomic nervous system in type 1 diabetes mellitus patients

S. M. Tkach

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

Development of inflammatory-dystrophic diseases of gastrointestinal tract in diabetes mellitus patients is generally attributed to autonomic neuropathy. To clear up this issue, the author has carried out a study of the status of autonomic nervous system in 69 patients with type 1 diabetes mellitus (34 out of which had a chronic gastritis or gastroduodenitis), and in 40 sex and age matched healthy subjects, and evaluated autonomic reflector tests (orthostatic test, deep breathing, coefficient 30:15, Valsalva), and analyzed heart rate variability. According to the results of autonomic reflector tests, in 30 out of 34 patients with chronic gastritis or gastroduodenitis diabetic autonomic neuropathy was diagnosed, and among 35 patients without gastric diseases it was detected only in 6 persons ( $P < 0,01$ ). According to the results of spectral analysis of heart rate variability, in patients with gastric diseases or gastroduodenitis, in contrast to patients without gastric diseases, lower data of powers of very low-frequency (VLF), low-frequency (LF) and high frequency (HF) spectral fluctuations were noted, as well as a decreased index of low-frequency spectral component (LFn) and an increased high-frequency spectral component in normalized units (HFn). Besides, the sympatho-vagal index (LF/HF) was significantly lower, compared with patients without gastritis or gastroduodenitis and normal subjects. Thus, the results obtained suggest a relationship between the development of chronic gastritis or gastroduodenitis in diabetes mellitus patients and a lesion of autonomic nervous system, which is characterized by a decreased tonus of functional activity of sympathetic and parasympathetic sectors, of cerebral systems of suprasegmental level of vegetative regulation, and by a disturbance of sympatho-parasympathetic balance with a decreased sympathetic and relatively increased parasympathetic activity.

**Key words:** diabetes mellitus, diabetic autonomic neuropathy, chronic gastritis.

(Надійшла 29.01.2009)

## ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ХВОРИХ З ДІАБЕТИЧНОЮ КАРДІОМІОПАТІЄЮ

В. О. Сергієнко\*

Національний медичний університет ім. Данила Галицького, Львів,  
79010, Україна

Показники варіабельності серцевого ритму у хворих на цукровий діабет 2 типу з кардіоміопатією характеризуються пригніченням тонічних впливів парасимпатичної та переважанням симпатичної регуляції ритму міокарда. Артеріальна гіпертензія у хворих на цукровий діабет 2 типу супроводжується зниженням тону симпатичної, парасимпатичної та гуморальної регуляції вегетативної нервової системи з переважанням тону симпатичної (в тому числі протягом пасивного періоду доби), що призводить до формування ригідного циркадного профілю частоти скорочень серця та симпто-парасимпатичного співвідношення. Зниження потужності спектра низьких частот та загальної потужності спектра варіабельності серцевого ритму відображає величину ризику ускладнень у даної групи пацієнтів, а саме — розвитку автономної нейропатії серця.

**Ключові слова:** цукровий діабет 2 типу, кардіоміопатія, артеріальна гіпертензія, холтеровське моніторування ЕКГ.

Патогенез появи і/або прогресування уражень міокарда (МК) при цукровому діабеті 2 типу (ЦД-2), а також в осіб старших вікових груп з ЦД 1 типу, є досить складним і пов'язаний з впливом традиційних чинників ризику ішемічної хвороби серця (вік, есенціальна артеріальна гіпертензія, дисліппротеїнемія, гіперхолестеринемія, ожиріння, інсулінорезистентність, порушення гемореологічних властивостей крові) та розвитком специфічних обмінних порушень і ускладнень самого діабету [1, 2].

В даний час існують реальні докази існування діабетичної кардіоміопатії (ДКМП) — самостійної форми ураження МК, пов'язаної безпосередньо з наявністю ЦД [3, 4]. Патогенетично ДКМП є обмінною міокардіодистрофією, спричиненою змінами енергозабезпечення клітин, синтезу білків, обміну електролітів, окисно-відновних процесів, киснево-транспортної функції крові тощо. Вважають, що ДКМП зумовлюється метаболічними порушеннями в МК, розвитком діабетичної нейропатії та вегетативної нейропатії серця [2, 3, 5].

Рання діагностика ДКМП можлива лише при використанні комплексного інструментального дослідження функціонального стану міокарда [2, 3, 6]. Перспективним методом ранньої діагностики ДКМП вважається оцінка показників варіабельності серцевого ритму (ВСР) за даними 24-годинного моніторування ЕКГ. Актуальність вивчення особливостей ВСР найперше пов'язана з тим, що ВСР є маркером вегетативних впливів на МК, від яких безпосередньо залежить потреба МК в кисні та розвиток ішемії міокарда з певною циркадною закономірністю. Визначення і оцінка добових біоритмів вегетативної регуляції дозволяє діагностувати вегетативну дисфункцію на доклінічній стадії, оцінити вегетативний резерв і прогноз захворювання, реалізувати ефективну хронотерапію та оптимізувати лікування з урахуванням характеру змін вегетативної регуляції ритму серця [7-9].

\*Адреса для листування (Correspondence): Національний медичний університет ім. Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна

Мета роботи: вивчити особливості варіабельності серцевого ритму на основі результатів добового моніторингу ЕКГ у хворих на цукровий діабет 2 типу з діабетичною кардіоміопатією.

## Матеріали і методи дослідження

З метою контролю отримано відомості про стан досліджуваних показників у 12 практично здорових людей, які мали такий же вік, як хворі на діабет ( $51,9 \pm 8,8$  років), і не відрізнялися від них за показниками індексу маси тіла (1 група). Як групу порівняння обстежували 15 хворих аналогічного віку з гіпертонічною хворобою (ГХ) I стадії, I ступеня артеріальної гіпертензії (АГ) та фізіологічними показниками глюкозо-толерантного тесту (2 група). Хворі на ЦД були розділені на три групи. 14 хворих на ЦД-2 без серцево-судинних порушень увійшли до 3 групи, 38 хворих на ЦД-2 з кардіоміопатією — до 4 групи, і 32 хворих на ЦД-2 з артеріальною гіпертензією — до 5 групи.

Діагностика та визначення ступеня компенсації ЦД-2 проводилась відповідно до рекомендацій Європейського бюро ВООЗ і Міжнародної федерації діабетологів [10, 11].

Верифікація діагнозу ДКМП здійснювалась на підставі наявності змін, виявлених при визначенні параметрів внутрішньосерцевої гемодинаміки та структурно-функціонального стану МК за допомогою ехо-доплеркардіографії, виконанні ЕКГ, добового моніторингу ЕКГ, добового моніторингу артеріального тиску (АТ) та визначення особливостей функціонального стану серцево-судинної системи і систем її вегетативної регуляції [2, 4, 6, 12].

Ішемічну хворобу серця виявляли за скаргами хворого і даними анамнезу, за результатами ЕКГ і холтер-ЕКГ [13]. Артеріальна гіпертензія діагностувалась за 2-етапною схемою, з встановленням ступеня АГ [13]. Цільовим рівнем вважалось досягнення АТ < 130/80 мм рт. ст. протягом доби, АТ < 135/85 мм рт. ст. — протягом активного періоду доби, < 120/75 мм рт. ст. — протягом пасивного періоду [12].

Визначення параметрів внутрішньосерцевої гемодинаміки та структурно-функціонального стану МК оцінювали ехокардіографічно (Ехо-КГ) за допомогою апарата «Siemens Sonoline Versa Plus» (Німеччина). Ехо-КГ-дослідження проводилось з використанням секторного широкополосного датчика з частотою 3-8 МГц в В- та М-режимах. Ехокардіографічні вимірювання здійснювали згідно з рекомендаціями Американського товариства ехокардіографії [14].

ЕКГ виконували за допомогою 12-канального електрокардіографа ЮКАРД-200 виробництва фірми «UTAS» (Україна) у 12 загальноприйнятих відведеннях; добуве моніторингу ЕКГ (Холтер-ЕКГ) — за допомогою холтеровської системи ЕКГ «ЕС-3Н» виробництва фірми «Labtech» (Угорщина), діапазон пропускання частот — від 0,05 до 100 Гц. З метою оцінки механізмів регуляції фізіологічних функцій аналізували варіабельність серцевого ритму на основі довгочасного запису ЕКГ (24 год) [12]. Головну структуру ритму серця оцінювали на підставі розрахунку величини циркадного індексу (ЦІ), як співвідношення середнього значення частоти серцевих скорочень (ЧСС) в активний період до середнього значення ЧСС в пасивний період [12].

Аналізували часові показники ВСР: SDNN [стандартне відхилення (SD) всіх NN інтервалів (мс)]; SDANNi [стандартне відхилення середніх NN інтервалів, обчислених за 5-хвилинними проміжками протягом всього запису (мс)]; RMMSD [квадратний корінь із середньої суми квадратів різниць між послідовними парами інтервалів NN (мс)]; pNN50 % [значення NN50, розділене на загальну кількість NN інтервалів (%)] [12].

Вивчали стандартні діапазони частоти спектральних компонентів ВСР: високочастотний (HF) — коливання ритму серця при частоті 0,15-0,40 Гц з періодом 2,0-6,6 с (парасимпатична активність); низькочастотні коливання (LF) — коливання ритму серця в діапазоні частот 0,04-0,15 Гц з періодом 6,6-20,0 с; дуже низькочастотні коливання (VLF) — коливання ритму в діапазоні частот 0,0015-0,04 Гц, з періодом 25,0-66,0 с; симпто-парасимпатичний індекс (LF/HF); загальну силу спектру/пов-

ний спектр частот (ТР) — сила в діапазоні від 0,0015 до 0,4 Гц [12, 15].

Добове моніторування артеріального тиску проводили за допомогою монітору АТ АВРМ-04 виробництва фірми «Meditech» (Угорщина). Отримані значення АТ порівнювали з нормальними [13].

Концентрацію глюкози в капілярній крові вимірювали глюкозооксидазним методом з використанням реактивів «Фотоглюкоза». Вміст НbА1с у венозній крові визначали методом високочутливої іонообмінної рідинної хроматографії за допомогою автоматичного аналізатора D-10 та реактивів «BIO-RAD» (США).

Дослідження виконане згідно з принципами Гельсінської декларації [16].

Аналіз отриманих даних проводився варіаційно-статистичним методом з використанням параметричного критерію t Стьюдента і непараметричного критерію Wilcoxon. При порівняльному аналізі відносних величин між різними групами обстежених пацієнтів використовувався t-критерій Фішера згідно з аналізом ANOVA (MicroCal Origin v. 8.0) [17].

## Результати дослідження та їх обговорення

Особливості порушень вегетативного статусу у хворих можна визначати за допомогою оцінки циркадного профілю ритму миокарда. Отримані нами результати свідчать, що значення циркадного індексу в межах  $1,32 \pm 0,03$  є показником стабільної вегетативної організації добового ритму МК (табл. 1), що узгоджується з даними літератури [12].

Середні значення ЦІ у хворих на ЦД-2 знаходились в межах нормативних значень. Однак у хворих на ГХ з незмінними показниками глюкозотолерантного тесту (ГТТ), у хворих на ЦД-2 та ДКМП, ЦД-2 і АГ спостерігалася тенденція до зниження показників циркадного індексу (відносно параметрів контрольної групи та пацієнтів з ЦД-2 без верифікованої ДКМП і АГ), проте вірогідне зниження ЦІ зареєстровано лише у хворих на ЦД і артеріальну гіпертензію. У пацієнтів з діабетом і ДКМП виявлено тенденцію до формування ригідності циркадного профілю (табл. 1).

Таблиця 1. Величина циркадного індексу ЧСС у обстежуваних усіх груп ( $M \pm m$ )

Показники	Контрольна група (n=12)	Хворі на ГХ (n=15)	Хворі на ЦД-2		
			без ДКМП та АГ (n=14)	з ДКМП (n=38)	з АГ (n=32)
	1	2	3	4	5
ЧСС (день)	$71,2 \pm 4,1$	$85,2 \pm 4,0$ $P < 0,05$	$74,1 \pm 3,7$ $P > 0,05$ $P_1 < 0,05$	$80,2 \pm 3,8$ $P > 0,05$ $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$	$88,3 \pm 4,3$ $P < 0,01$ $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,05$ $P_3 > 0,05$
ЧСС (ніч)	$53,50 \pm 3,8$	$66,9 \pm 3,9$ $P < 0,05$	$55,9 \pm 3,6$ $P > 0,05$ $P_1 < 0,05$	$62,17 \pm 3,7$ $P > 0,05$ $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$	$71,0 \pm 4,1$ $P < 0,01$ $P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,01$ $P_3 > 0,05$
ЦІ ЧСС	$1,32 \pm 0,03$	$1,27 \pm 0,03$ $P > 0,05$	$1,31 \pm 0,03$ $P > 0,05$ $P_1 > 0,05$	$1,29 \pm 0,02$ $P > 0,05$ $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$	$1,25 \pm 0,02$ $P < 0,05$ $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$ $P_3 > 0,05$

Примітка. У таблицях 1-3 вірогідність відмінностей позначена: P — при порівнянні з контрольною групою,  $P_1$  — з показниками 2 групи,  $P_2$  — з показниками 3 групи,  $P_3$  — з показниками 4 групи.

Очевидно, правомірно припускати, що у формування ригідності ЦІ вносять вклад ушкодження парасимпатичної і симпатичної ланок нервової регуляції ритму МК в залежності від ступеня вираженості вегетопатії. Відомо, що згладжування циркадного профілю ритму відображає вичерпання адаптаційних резервів ритму МК і клінічно асоціюється з високим ризиком аритмогенних синкопальних станів, «раптової» смерті у хворих групи ризику [18].

Ми провели аналіз часових показників (табл. 2, мал. 1) та спектральних компонентів ВСП (табл. 3, мал. 2) у хворих на цукровий діабет 2 типу.

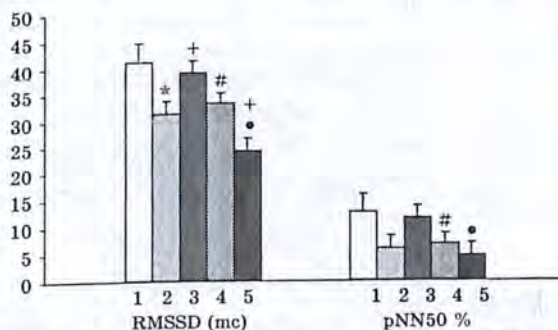
Отримані нами результати не виявили значних відмінностей в показниках ВСП контрольної групи та хворих на ЦД 2 типу без верифікованої серцево-судинної патології, що вказує на відсутність дисфункції кардіального контролю зі сторони автономної нервової системи.

Таблиця 2. Часові показники ВСП — SDNN і SDANNi (M±m)

Показники	Контрольна група (n=12)	Хворі на ГХ (n=15)	Хворі на ЦД-2		
			без ДКМП та АГ (n=14)	з ДКМП (n=38)	з АГ (n=32)
			3	4	5
SDNN (мс)	152,3±4,4	130,6±4,5 P<0,001	148,1±4,2 P>0,05 P <sub>1</sub> <0,01	137,2±4,6 P<0,05 P <sub>1</sub> >0,05 P <sub>2</sub> >0,05	99,7±5,0 P<0,001 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,001 P <sub>3</sub> <0,001
SDANNi (мс)	136,6±6,5	113,3±4,3 P<0,05	129,5±6,4 P>0,05 P <sub>1</sub> <0,05	105,5±6,9 P<0,001 P <sub>1</sub> >0,05 P <sub>2</sub> >0,05	80,49±4,77 P<0,001 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,001 P <sub>3</sub> <0,01

Варіабельність ритму серця у хворих на ГХ з фізіологічними показниками ГТТ характеризується зниженням часових та спектральних показників (у порівнянні з даними контрольної групи та хворих на ЦД-2 без верифікованої ДКМП та АГ). При проведенні спектрального аналізу встановлено переважання низькочастотних хвиль, що супроводжується зростанням симпато-парасимпатичного співвідношення LF/HF і, без сумніву, характеризує превалювання симпатичних впливів на регуляцію ритму. Відмічено тенденцію до згладжування циркадного профілю LF/HF.

За результатами часового аналізу ВСП, у хворих на ЦД-2 та ДКМП (у порівнянні з контрольною групою та хворими на ЦД-2 без діагностованих серцево-судинних порушень) виявлено зниження функції розкиду та підвищення функції концентрації ритму. Про це свідчить виявлене нами зниження показників pNN50, RMSSD, що ха-



Мал. 1. Величини часових показників ВСП — RMSSD та pNN50 %.

На мал. 1 і 2: 1 — контрольна група, 2 — хворі на ГХ з незміненим ГТТ, 3 — пацієнти з ЦД-2 без АГ та ДКМП, 4 — хворі на ЦД-2 з ДКМП; 5 — хворі на ЦД-2 з АГ. Різниця є вірогідною при порівнянні: \* — з контрольною групою, + — з показниками 2 групи, # — з показниками 3 групи, • — з показниками 4 групи.

Таблиця 3. Величина спектральних компонентів ВСР (M±m)

Показники	Контрольна група (n=12)	Хворі на ГХ (n=15)	Хворі на ЦД-2		
			без ДКМП та АГ (n=14)	з ДКМП (n=38)	з АГ (n=32)
	1	2	3	4	5
LF (мс <sup>2</sup> )					
День	714,2±58,4	623,4±63,6	692,2±50,6	554,3±46,4	409,1±51,2
		P>0,05	P>0,05	P>0,05	P<0,001
			P <sub>1</sub> >0,05	P <sub>1</sub> >0,05	P <sub>1</sub> <0,01
				P <sub>2</sub> <0,05	P <sub>2</sub> <0,01
				P <sub>3</sub> >0,05	
Ніч	922,1±89,6	838,3±78,4	901,4±72,4	698,1±71,2	581,4±96,3
		P>0,05	P>0,05	P>0,05	P<0,05
			P <sub>1</sub> >0,05	P <sub>1</sub> >0,05	P <sub>1</sub> <0,05
				P <sub>2</sub> <0,05	P <sub>2</sub> <0,05
				P <sub>3</sub> <0,05	
HF (мс <sup>2</sup> )					
День	392,3±14,1	304,1±18,4	385,3±12,1	349,2±13,8	242,1±17,2
		P<0,001	P>0,05	P<0,05	P<0,001
			P <sub>1</sub> <0,01	P <sub>1</sub> >0,05	P <sub>1</sub> <0,05
				P <sub>2</sub> <0,001	P <sub>2</sub> <0,001
				P <sub>3</sub> <0,001	
Ніч	526,1±18,6	424,2±22,4	522,1±20,8	463,3±20,3	348,1±26,9
		P<0,01	P>0,05	P<0,05	P<0,001
			P <sub>1</sub> <0,01	P <sub>1</sub> >0,05	P <sub>1</sub> <0,05
				P <sub>2</sub> <0,05	P <sub>2</sub> <0,001
				P <sub>3</sub> <0,01	
VLF (мс <sup>2</sup> )					
День	1521,3±90,3	1238,6±86,4	1504,8±76,2	1379,2±74,3	1118,6±89,4
		P<0,05	P>0,05	P>0,05	P<0,01
			P <sub>1</sub> <0,05	P <sub>1</sub> <0,05	P <sub>1</sub> <0,05
				P <sub>2</sub> >0,05	P <sub>2</sub> <0,01
				P <sub>3</sub> <0,05	
Ніч	1982,2±101,4	1646,4±98,8	1946,2±94,4	1861,2±89,1	1478,2±89,2
		P<0,05	P>0,05	P>0,05	P<0,001
			P <sub>1</sub> <0,05	P <sub>1</sub> >0,05	P <sub>1</sub> <0,05
				P <sub>2</sub> >0,05	P <sub>2</sub> <0,001
				P <sub>3</sub> <0,01	
Ці LF/HF	1,05±0,006	1,03±0,006	1,04±0,007	1,03±0,007	1,01±0,008
		P>0,05	P>0,05	P<0,05	P<0,05
			P <sub>1</sub> >0,05	P <sub>1</sub> >0,05	P <sub>1</sub> <0,05
				P <sub>2</sub> >0,05	P <sub>2</sub> <0,05
				P <sub>3</sub> <0,05	

рактризує пригнічення тонічних впливів парасимпатичної і переважання симпатичної регуляції ритму МК, а також посилення гуморальних дій на синусовий вузол [12]. На підставі даних спектрального аналізу ВСР відмічено зниження потужності частотних діапазонів, порівняно з контрольною групою та хворими на ЦД-2 без верифікованих серцево-судинних змін, з віднос-

ним превалюванням низько-частотних хвиль та зниженням значення LF/HF. Показники ЦІ LF/HF виявились незмінними порівняно з даними, отриманими у хворих на ГХ з фізіологічними показниками ГТТ.

У хворих на ЦД 2 типу з верифікованою АГ встановлено зниження показників часових параметрів BCP (SDNN, SDANNi, RMSSD і PNN50) порівняно з контрольною групою, хворими на ЦД-2 без діагностованих серцево-судинних порушень, пацієнтами з ЦД-2 і ДКМП та хворими на ГХ з фізіологічними показниками ГТТ.

Спектральні характеристики BCP у цих пацієнтів також характеризувались зниженням потужності всіх частотних діапазонів, співвідношення компонентів LF/HF протягом активного періоду. Вказані зміни сприяють формуванню стабільного циркадного ритму та ригідного циркадного індексу LF/HF [19].

Хворі на ЦД-2 з АГ характеризуються зниженням тону симпатичної, гуморальної (за оцінкою SDANNi, VLF, LF) та парасимпатичної (за показниками RMSSD, pNN50 і HF) регуляції ВНС із переважанням тону симпатичної іннервації, що особливо виражено в нічний період доби. У цих пацієнтів зареєстровано найнижчі значення RMSSD і pNN50 ( $24,17 \pm 2,54$  мс і  $4,54 \pm 0,79$  %, відповідно).

На основі аналізу ряду досліджень можна вважати, що посилення симпатичної та пригнічення парасимпатичної активності можуть бути попередниками різних порушень ритму та провідності, що має особливе клінічне значення [15]. Зокрема, підвищення тону симпатичної нервової системи на початкових стадіях розвитку серцево-судинних захворювань розцінюється в якості компенсаторної реакції, скерованої на забезпечення захисних резервів організму, підвищення енергозабезпечення, кровопостачання, активацію метаболізму. Одночасне підвищення тону парасимпатичної нервової системи також вважається компенсаторною реакцією, скерованою на збереження вегетативного балансу [7, 18].

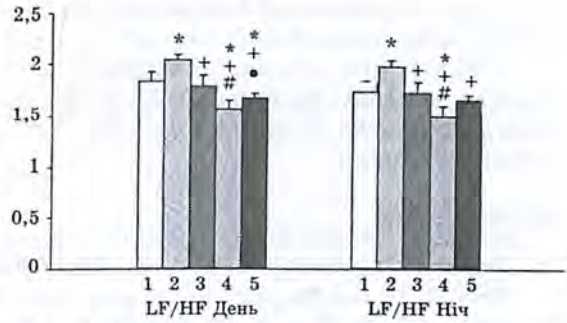
Припускають, що верифікація змін вегетативної рівноваги у хворих на ЦД 2 типу при проведенні добового моніторування ЕКГ підтверджує наявність діабетичної автономної нейропатії серця (ДАНС). Пропонується вважати зниження показників RMSSD нижче 17 мс одним з критеріїв ДАНС [6]. Отримані нами результати досліджень також свідчать на користь думки, що хворі на ЦД-2 та АГ мають схильність до розвитку діабетичної автономної нейропатії серця.

## Висновки

1. Вегетативний контроль міокарда при ЦД 2 типу, за умов відсутності діабетичної кардіоміопатії та артеріальної гіпертензії, практично не порушується.

2. Показники варіабельності серцевого ритму у хворих на ЦД 2 типу та діабетичну кардіоміопатію характеризуються пригніченням тонічних впливів парасимпатичної та переважанням симпатичної регуляції ритму міокарда.

3. Артеріальна гіпертензія у хворих на ЦД 2 типу супроводжується зниженням тону симпатичної, парасимпатичної та гуморальної регуляції вегетативної нервової системи з переважанням тону симпатичної нервової системи (в тому числі протягом пасивного періоду доби), що призводить до



Мал. 2. Величина симпато-парасимпатичного співвідношення протягом активного та пасивного періодів доби у обстежуваних усіх груп.

формування ригідного циркадного профілю ЧСС та симпато-парасимпатичного співвідношення.

4. Зниження потужності спектра низьких частот та загальної потужності спектра варіабельності серцевого ритму відображає величину ризику ускладнень у хворих на АГ у поєднанні з ЦД 2 типу, а саме — розвитку автономної нейропатії серця.

## Література

1. Дедов И. И., Александров А. А. Диабетическое сердце: Causa Magna // Сердце. 2004, 3, № 1, 5-8.
2. Зубкова С. Т., Тронько Н. Д. Сердце при эндокринных заболеваниях. К.: Библиотечка практикующего врача, ДСГ ЛТД, 2006. 200 с.
3. Diamant M., Lamb H. J., Smith J. W. A. Diabetic cardiomyopathy in uncomplicated type 2 diabetes is associated with the metabolic syndrome and systemic inflammation // Diabetologia. 2005, 48, № 12, 1669-1670.
4. Сміян І. С. Фурдела В. Б. Діабетична кардіоміопатія у дітей. Львів: КІНПАТРИ ЛТД, 2007. 240 с.
5. Сергієнко О. О., Урбанович А. М., Сергієнко В. О. Діабетична кардіоміопатія: патогенез, діагностика, лікування, профілактика: метод. рекомендації. К., 2007. 24 с.
6. Сергієнко О. О., Єфімов А. С., Єфімов Д. А., Сергієнко В. О. Діабетична кардіоміопатія. Львів — Київ: Кварт, 2007. 341 с.
7. Зубкова С. Т., Варгачий С. Я. Вегетативна регуляція серця у хворих на цукровий діабет 1 та 2 типів // Міжнародн. ендокринол. журн. 2006, № 1(3), 35-39.
8. Казакова Л. В., Гордцов А. С., Лукушкина Е. Ф. Значение спектрального анализа в диагностике диабетической кардиомиопатии у детей с инсулинзависимым сахарным диабетом // Рос. педиатр. журн. 2004, № 4, 35-38.
9. Мальчевська Т. Й. Варіабельність серцевого ритму у хворих з ішемічною хворобою серця та нічною артеріальною гіпертензією в поєднанні з цукровим діабетом // Укр. мед. часопис. 2008, 1(63), № I/II, 43-46.
10. European Diabetes Policy Group. A Desktop Guide to Type 2 Diabetes Mellitus. Brussels: Walter Wirtz Druck&Verlag, 1999. 35 p.
11. Международная диабетическая федерация. Всемирное руководство по сахарному диабету 2-го типа // Therapia. 2006, 3, № 1, 5-10.
12. Макаров Л. М. Холтеровское мониторирование. М.: Медпрактика-М, 2003. 340 с.
13. Ryden L., Standl E., Bartnik M. et al. Task Force on Diabetes and Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // Eur. Heart J. 2007, 28, № 1, 88-136.
14. Recommendation for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology // J. Amer. S. EchoCG. 2005, 18, № 12, 1447-1448.
15. Баевский Р. М., Иванов Г. Г. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2001, № 3, 11-16.
16. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. WMA, 2004. 32 p.
17. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. К.: Морион, 2000. 320 с.

18. Балаболкин М. И., Чернышева Т. Е. Функциональное состояние симпатико-адреналового состояния на этапах поздних осложнений сахарного диабета // *Терап. арх.* 2003, № 10, 11-16.
19. Salvatore T., Tufano N., Natale M. et al. Cardiac arrhythmias and hypoglycaemia: preliminary results of an ECG Holter Study // *Diabetologia.* 2000, 43, Suppl. 1, A744.

#### **Вариабельность сердечного ритма у больных с диабетической кардиомиопатией**

В. А. Сергиенко

*Национальный медицинский университет им. Данилы Галицкого,  
79010, Львов, Украина*

Показатели variability сердечного ритма у больных сахарным диабетом 2 типа и кардиомиопатией характеризуются угнетением тонических влияний парасимпатической и преобладанием симпатической регуляции ритма миокарда. Артериальная гипертензия у больных сахарным диабетом 2 типа сопровождается снижением тонуса симпатической, парасимпатической и гуморальной регуляции вегетативной нервной системы с преобладанием тонуса симпатической нервной системы (в том числе на протяжении пассивного периода суток), что приводит к формированию ригидного циркадного профиля частоты сердечных сокращений и симпато-парасимпатического соотношения. Снижение мощности спектра низких частот и общей мощности спектра variability сердечного ритма отображает величину риска осложнений у данной группы пациентов, а именно — развитие автономной нейропатии сердца.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, кардиомиопатия, артериальная гипертензия, холтеровское мониторирование ЭКГ.

#### **Heart rate variability in patients with diabetic cardiomyopathy**

V. Serhiyenko

*National Medical University named after Danylo Galytskyi, 79010, Lviv, Ukraine*

Heart rate variability properties in patients with type 2 diabetes mellitus are characterized by decreasing of parasympathetic tonic effects and prevailing of sympathetic effects on rhythm regulation. Arterial hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus is associated with decreasing of sympathetic, parasympathetic and humoral regulation of vegetative nervous system with prevailing of sympathetic tonus (including night time interval), that leads to rigid circadian profile of heart rate frequency and sympathetic/parasympathetic ratio formation. Decreasing of total power and power of low frequency spectrum are clearly demonstrating the complications' risk in this patients' group, namely, development of autonomic heart neuropathy.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, cardiomyopathy, arterial hypertension, holter monitoring ECG.

(Надійшла 6.03.2009)

## ВМІСТ АНТИТІЛ ДО ІНСУЛІНУ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ, ПРОЛІКОВАНИХ РІЗНИМИ ДОБОВИМИ ДОЗАМИ ПРЕПАРАТІВ ІНСУЛІНІВ

*В. В. Корпачев, Р. Г. Лукашова, С. В. Мельниченко\*,  
Н. М. Степура, П. М. Карабун*

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

Визначали рівень антитіл до інсуліну (ІА) та циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у 255 хворих на цукровий діабет 1 і 2 типів, пролікованих різними добовими дозами препаратів інсуліну людини. Всі обстежені розподілялись на 4 групи. Хворі першої групи отримували інсулін не більш як 40 Од на добу, другої – від 41 до 60 Од, третьої – від 61 до 80 Од і четвертої – більш як 80 Од. Рівень ІА у сироватці крові хворих на ЦД визначали імуноферментним методом, а ЦІК – методом преципітації їх поліетиленгліколом (Mg = 6000). Показано, що у крові 36 осіб з 255 обстежених хворих на ЦД (14,1 %) виявляються ІА. Кількість виявлених ІА в усіх обстежених груп хворих коливається від 10,0 % до 19,1 %. Не встановлено суттєвих відмінностей рівня ІА в крові хворих на ЦД, які лікувались різними дозами препаратів інсуліну. В той же час спостерігається пряма залежність кількості ЦІК від дози введеного інсуліну.

**Ключові слова:** цукровий діабет, антитіла до інсуліну, циркулюючі імунні комплекси.

Комплексне дослідження ендокринної та імунної систем організму хворих на цукровий діабет (ЦД) закономірне, враховуючи взаємопов'язаність їхніх функцій, що й забезпечує підтримку гомеостазу хворого організму. Значна роль у патогенезі ЦД належить антитілам до ендогенного та екзогенного інсулінів. Інтенсивність синтезу антитіл до введеного інсуліну (ІА) залежить від багатьох складових: віку, HLA-належності хворих, типу ЦД, видової специфічності та чистоти препаратів інсуліну. З титром циркулюючих ІА також пов'язують порушення механізму імунітету, характер перебігу хвороби (стабільний, лабільний) [1, 2].

Протягом довгого часу в науковій літературі утримувалася думка, що причиною розвитку інсулінорезистентності у хворих на ЦД, які отримували інсулін у великій (>100 Од) добовій дозі, якраз і є ІА [3, 4]. Але згодом з'ясувалося, що тільки приблизно у 10 % випадків нечутливості до інсуліну відіграють роль підвищені рівні ІА [5, 6]; решта випадків зумовлені гормональними чи метаболічними порушеннями. Однак прямих робіт щодо інтенсивності утворення ІА у крові хворих на ЦД в залежності від добової дози введених інсулінів ми не знайшли. Враховуючи те, що частина ІА циркулює у крові у вигляді імунних комплексів (ЦІК), які відіграють важливу роль у розвитку ускладнень ЦД (перш за все, ангіопатій), вважалось за доцільне порівняти результати визначення цих обох показників при дослідженні тих

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

самих зразків сироваток крові хворих на ЦД при лікуванні їх різними дозами інсулінів.

Мета представленого дослідження полягала у визначенні рівня ІА та ЦДК у крові хворих на ЦД 1 і 2 типів при лікуванні їх препаратами інсулінів людини, які найширше використовуються в клінічній практиці сьогодні.

## Матеріали і методи

Всього обстежено 255 хворих на ЦД, які тривалий час (більш як 6 міс) знаходились на інсулінотерапії. З цього загалу 153 особи, віком від 17 до 64 років, мали ЦД 1 типу (ЦД-1) і 102 особи, віком від 34 до 76 років, хворіли на ЦД 2 типу (ЦД-2). Середній вік осіб, які входили до кожної групи, та тривалість їх захворювання відображені в табл. 1. Відсутність різниці у виявленні антитіл до антигенів підшлункової залози в залежності від статі хворих на ЦД стало підставою не розподіляти обстежених на осіб чоловічої та жіночої статі [7].

Щоб дослідити вплив різних добових доз інсуліну на утворення ІА, відібрано такі препарати інсулінів людини: Актрапід НМ, Протафан НМ і Мікстард виробництва компанії «Ново Нордиск» (Данія); Хумулін Р і НРХ фірми «Елі Ліллі» (США) та Фармасулін НК і L фірми «Фармак» (Україна). Усі ці препарати мають загальну властивість – їх отримали біосинтетичним (рекомбінантним) способом.

Добова доза інсуліну підбиралась індивідуально. Досягнення компенсації вуглеводного обміну було критерієм її достатності. В залежності від дози інсуліну всіх хворих поділили на 4 групи: 1 група – доза інсуліну < 40 Од, 2 – 41-60 Од, 3 – 61-80 Од і 4 – > 80 Од.

Рівень ІА у сироватках крові хворих на ЦД-1 та ЦД-2 визначали за допомогою імуноферментного методу [8]. Реакція вважалась позитивною, якщо співвідношення показни-

Таблиця 1. Розподіл хворих на ЦД, в яких виявлено ІА, в залежності від добової дози екзогенного інсуліну людини

Загальне число обстежених хворих на ЦД	Характеристика хворих на ЦД						Кількість хворих, в крові яких виявлено ІА					
	ЦД 1 типу		ЦД 2 типу		ЦД 1 типу		ЦД 2 типу		Всього хворих на ЦД			
	п	Середній вік (роки)	Тривалість хвороби (роки)	п	Середній вік (роки)	Тривалість хвороби (роки)	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%		
94	62	39,90±1,42	16,27±1,28	32	61,23±1,63	15,27±1,67	14	22,6	4	12,5	18	19,1
Добова доза до 40 Од												
102	61	31,71±1,47	13,49±1,00	41	59,23±1,47	14,95±0,97	8	13,1	1	2,4	9	8,8
Добова доза 41 – 60 Од												
39	23	38,52±2,89	14,52±2,02	16	57,77±2,46	17,19±1,88	4	17,4	3	18,8	7	17,9
Добова доза > 80 Од												
20	7	38,86±2,46	21,43±3,57	13	55,00±2,46	14,0±2,44	1	14,3	1	7,7	2	10,0

ка оптичної густини в досліджуваному зразку сироватки крові до граничного значення (0,135), встановленого для донорських сироваток, дорівнювало 1,0; 1,0-1,9 – низькотитражною позитивною; 2,0-3,9 – середньотитражною і більше 4,0 – високо-титражною позитивною.

Концентрацію ЦК середнього розміру визначали методом преципітації їх поліетиленгліколем («Serva», м. м. 6000) з наступним вимірюванням оптичної густини досліджуваних зразків на спектрофотометрі СФ-46 при 450 нм, а результати виражали в умовних одиницях (Е450 x 103) [9]. Статистичний аналіз отриманих даних проводився за допомогою комп'ютерної програми Excel за непараметричним методом з використанням критерію  $\chi^2$  та парним t-критерієм.

## Результати та їх обговорення

З даних, представлених в табл. 1, випливає, що у більшості хворих на ЦД добова доза інсуліну була меншою 60 Од. У першій групі (до 40 Од інсуліну) відсоток таких осіб дорівнював 36,8, майже стільки ж – 40,0 – їх було в другій групі. При збільшенні добової дози інсуліну до 61-80 Од та більше кількість хворих, які входили до цих груп, зменшувалася і становила 15,29 % та 7,84 %, відповідно.

Отримані дані про імуногенність препаратів інсуліну в залежності від їх добової дози дали змогу дійти до висновку, що підвищені рівні ІА спостерігаються при обстеженні всіх груп хворих, проте частота виявлення їх у хворих на ЦД-2 дещо менша, ніж у хворих на ЦД-1. Так, ІА зафіксовано тільки в одній людині з 41 обстеженого на цей тип ЦД з добовою дозою інсуліну 41-60 Од. Однак не виключено, що відсутність надійних критеріїв для діагностики ЦД-2 (особливо при призначенні хворому інсуліну) може стати причиною помилки при розподілі хворих на групи з ЦД-1 і ЦД-2.

Що стосується утворення ІА у хворих на ЦД-1, які отримували різні добові дози інсуліну, то з представлених даних виходить, що кількість осіб, у яких виявлено ІА, коливається в межах від 13,1 % до 22,6 %, а найбільший відсоток їх припадає на першу групу обстежених (табл. 1). Спроба оцінити за критерієм  $\chi^2$  вірогідність різниці значень вмісту ІА в першій групі у порівнянні з кількістю їх у другій, третій і четвертій призвела до того, що критерій вірогідності ( $P < 0,05$ ,  $P = 0,0360$ ) існує лише при порівнянні кількості позитивних сироваток в першій і другій групах, і тільки в тому випадку, коли враховувалася загальна кількість виявлених ІА при обстеженні хворих на ЦД-1 та ЦД-2. Прямого пояснення цьому фактові поки немає. Можна тільки припустити, що введення препаратів інсуліну саме в дозах 41-60 Од на добу сприяє утворенню комплексів інсулін-антиінсулінові антитіла в таких конфігураціях, які не дають можливості визначати вільні, незв'язані ІА.

Якщо ж проаналізувати титражність ІА у сироватках крові в кожній з досліджуваних груп хворих, слід зазначити, що серед позитивних сироваток найбільше припадає на сироватки з незначним вмістом ІА. У першій групі, до якої входять хворі на ЦД-1 і ЦД-2, визначено 8 сироваток низькотитражних за вмістом ІА, у другій – 4, у третій – 3 і одна з двох позитивних сироваток в четвертій групі. Майже таку ж кількість (5, 3, 1) середньотитражних сироваток встановлено відповідно в перших трьох групах хворих на ЦД.

Всупереч очікуваним результатам, частота виявлення ІА у хворих на ЦД, які отримували  $> 80$  Од інсуліну на добу, була менша, ніж у перших 3-х групах обстежених пацієнтів.

Як було зазначено в роботах більш раннього періоду (70-80-ті рр. минулого сторіччя), залежність між кількістю виявлених ІА і дозою на той час застосовуваних інсулінів у хворих з середньою і важкою формами ЦД перебувала в прямій кореляції [10]. Однак після застосування високоочищених

препаратів інсуліну, найбільш наближених до природних, та вдосконалення методів визначення ІА погляди на залежність кількості утворених ІА від дози препаратів інсулінів і тривалості захворювання дещо змінилися. У деяких роботах проводилось визначення як вмісту ІА, так і ЦІК у хворих на ЦД, пролікованих інсулінами [1]. Виходячи з цього, передбачалось, що визначення такого показника як рівень ЦІК, може дати пояснення розбіжностей при встановленні залежності поміж дозою інсуліну та рівнем ІА. Підставою для цього були також дані, які показали, що формування ЦІК може призвести до хибно-негативних результатів при визначенні ІА [11]. Крім того, інші автори спостерігали збільшення титру ІА і кількості ЦІК у хворих на ЦД, які отримували інсулін [12, 13], однак, частіше при цьому не наводилось даних про співвідношення дози інсуліну, рівня ІА та ЦІК.

Беручи до уваги сказане раніше, ми проводили визначення рівня ІА та ЦІК у сироватках крові хворих на ЦД при лікуванні їх препаратами інсулінів різних фірм-виробників. Всього обстежено 18 пацієнтів з ЦД-1 і ЦД-2, характеристику яких і результати визначення вмісту ІА та ЦІК в їхніх сироватках крові надано в табл. 2. В досліджувану групу включено також пацієнтів, які отримували препарати інсуліну Епайдра та Лантус (фірма «Авентіс», Німеччина) та хворих, пролікованих інсуліном Хумодар («Індар», Україна).

Аналіз вказаних параметрів показав, що кореляція ( $r = 0,41$ ,  $P < 0,05$ ,  $t = 2,13$ ) існує лише при порівнянні дози інсулінів та кількості ЦІК. У всіх

Таблиця 2. Вміст ІА та ЦІК в крові хворих на ЦД, які отримували різні добові дози препаратів інсуліну

№ пп	Хворі	Характеристика хворих				Доза інсуліну (Од)	ІА (ОГ)	ЦІК (у.о.)	Препарати інсуліну
		Стать	Вік (роки)	Тип ЦД	Тривалість хвороби (роки)				
1	К-к	м	33	1	1	12	0,028	114,0	Протафан
2	Ш-ць	ж	24	1	22	22	0,048	76,0	Епайдра+Лантус
3	В-я	ж	36	1	32	32	0,067	124,0	Актрапід+Протафан
4	П-о	ж	54	2	17	26	0,058	66,0	Протафан
5	П-а	ж	32	1	19	28	<b>0,929</b>	<b>136,0</b>	<b>Протафан</b>
6	Д-к	ж	48	1	18	30	0,036	140,0	Фармасулін NPH
7	С-о	м	32	1	8	36	0,064	111,0	Хумулін NPH
8	Ч-й	ж	50	2	25	40	0,053	97,0	Актрапід+Протафан
9	П-ць	м	33	1	11	42	<b>0,231</b>	<b>77,0</b>	<b>Актрапід+Протафан</b>
10	Ф-а	ж	54	2	7	52	0,032	134,0	Фармасулін NPH
11	З-о	м	33	1	19	54	0,035	121,0	Фармасулін NPH
12	Г-о	м	62	2	14	53	0,051	69,0	Актрапід+Протафан
13	К-н	ж	55	2	5	53	0,073	131,0	Фармасулін
14	К-а	ж	28	1	5	66	<b>0,560</b>	<b>76,0</b>	<b>Актрапід+Протафан</b>
15	С-н	ж	54	2	19	68	<b>0,232</b>	<b>100,0</b>	<b>Актрапід+Протафан</b>
16	П-о	ж	56	2	10	72	0,042	155,5	Фармасулін NPH
17	Н-я	ж	54	2	20	76	0,061	134,0	Хумодар
18	Г-к	м	53	2	23	108	<b>0,273</b>	<b>167,0</b>	<b>Актрапід+Протафан</b>

Примітки. Граничне значення оптичної густини (ОГ) при визначенні ІА – 0,135. Рівень ЦІК в контролі (донори) (ОГ×103) – 60,0 у. о.

інших випадках (доза інсулінів – ІА, ЦІК – ІА, тривалість захворювання – доза інсулінів, ІА або ЦІК) вірогідність між вказаними показниками в нашому дослідженні не була доведена.

У табл. 2 виділено жирним шрифтом зразки сироваток крові, де зафіксовано підвищені рівні ІА, однак не в усіх цих пробах визначаються патологічні значення ЦІК. Логічно припустити, що до складу ЦІК у хворих на ЦД, які перебували на інсулінотерапії, крім ІА, входять також й інші компоненти сироватки крові, і підставою для цього є дані, отримані при дослідженні білків, що зв'язують інсулін у сироватках крові як хворих на ЦД, так і здорових людей [14]. Слід також взяти до уваги, що часто для визначення ІА використовували методи радіоімунного аналізу, в яких передбачено застосування поліетиленгліколю. Як доведено багатьма дослідниками, цей реагент здатний осаджувати не тільки ІА, але й інші інсулінзв'язуючі білки [8]. Така обставина також може пояснити розбіжності в отриманих нами результатах щодо впливу великих (> 80 Од) добових доз інсуліну на інтенсивність синтезу ІА та наявними в літературі даними.

Таким чином, спираючись на дані обстеження 255 хворих на ЦД-1 і ЦД-2 та визначення в їхніх сироватках крові вмісту ІА і ЦІК, ми дійшли до таких висновків:

1. Встановлено, що у 36 осіб з 255 хворих на ЦД (14,1 %), пролікованих різними добовими дозами препаратів інсуліну людини, виявлено ІА.

2. Не відмічено суттєвих змін рівня ІА у сироватках крові хворих на ЦД в залежності від добової дози введених їм інсулінів людини, і цей рівень знаходиться в межах від 10,0 % до 19,1 %.

3. Спостерігається пряма залежність кількості ЦІК від дози введених препаратів інсуліну.

## Література

1. Корпачев В. В., Мельниченко С. В., Лукашова Р. Г. та ін. Антигенність інсуліну та методи визначення антитіл до нього в сироватках крові здорових людей та хворих на цукровий діабет // Ендокринологія. 2005, 10, №2, 206-223.
2. Dozio N., Sodoyez-Goffaux F., Koch M. et al. Polymorphism of insulin antibodies in six patients with insulin-immune hypoglycaemic syndrome // Clin. Exp. Immunol. 1991, 85, N 8, 282-287.
3. Пляц О. М. Лечение инсулинрезистентной формы сахарного диабета внутривенным капельным введением инсулина // Пробл. эндокринолог. 1978, 24, № 4, 14-17.
4. Ярошевский Ю. А., Степанова Н. А. Связанный с белками инсулин крови у больных с инсулинорезистентной формой сахарного диабета // Сов. мед. 1983, № 10, 29-31.
5. Wichterle D., Stolba P., Bendlova B., Krnakova A. Anti-insulin antibodies and insulin resistance // Uniter. Lek. 1995, 41, N 2, 146-150.
6. Kellerer M., Lammers R., Haring H. Insulin signal transduction: possible mechanisms for insulin resistance // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 1999, 107, 97-106.
7. Зверева Я. С., Дубинкин И. В., Зилов А. В. и др. Иммунологические подходы к предикции инсулинзависимого сахарного диабета // Пробл. эндокринолог. 1999, № 6, 3-9.
8. Корпачев В. В., Мельниченко С. В., Карабун П. М. та ін. Порівняння розробленої імуноферментної тест-системи («ІФА-АТ-інс») з комерційними наборами для виявлення антиінсулінових антитіл у сироватках крові людей // Ендокринологія. 2003, 8, № 2, 158-168.
9. Haskova V., Kaslik Y., Riha I. et al. Simple method of circulating immune complex detection in human sera by polyethylene glycol precipitation // Z. Immunitats Forsch. Immunobid. 1978, 154, N 4, 399-406.

10. Ляшко К., Михайлова В., Древаль А. Антитела к инсулину при сахарном диабете // Терап. архив. 1971, 43, № 12, 68-71.
11. Tittanen M., Knip M., Vaarala O. Anti-insulin activity in IgG-fractions from children with newly-diagnosed type 1 diabetes and negative from insulin autoantibodies // Autoimmunity. 2004, 37, N 1, 45-49.
12. Халилова И. С., Гельфгай Е. В., Джохридзе Т. З., Джавадов С. А. Сравнительное изучение основных параметров иммунного статуса и антител к инсулину у больных СД // Иммунология. 1993, № 1, 46-47.
13. Кондратьева Е. И., Менявцева Т. А. Циркулирующие иммунные комплексы и антитела к инсулину у детей с ожирением // Педиатрия, 1990, № 6, 21-24.
14. Корпачев В. В., Гуріна Н. М., Мельниченко С. В. и др. Білки, що зв'язують інсулін, та контррецепторні білки сироватки крові хворих на цукровий діабет і здорових людей // Ендокринологія. 2004, 9, № 2, 221-235.

**Содержание антител к инсулину в сыворотке крови больных сахарным диабетом, леченных разными суточными дозами препаратов инсулина**

В. В. Корпачев, Р. Г. Лукашова, С. В. Мельниченко, Н. М. Степура, П. М. Карабун  
 ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко  
 АМН Украины», г. Киев, 04114, Украина

Определяли уровень антител к инсулину (ИА) и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) у 255 больных сахарным диабетом (СД) 1 и 2 типов, леченных разными суточными дозами инсулина человека. Все обследованные были поделены на 4 группы. Пациенты первой группы получали инсулин не более 40 Ед в сутки, второй – от 41 до 60 Ед, третьей – от 61 до 80 Ед и четвертой – более 80 Ед. Содержание ИА в сыворотке крови больных СД определяли иммуноферментным методом, а ЦИК – методом преципитации их полиэтиленгликолем ( $M_r = 6000$ ). Показано, что в крови 36 лиц из 255 обследованных (14,1 %), выявляются ИА. Не установлено существенных изменений уровня ИА в крови больных СД, леченных разными дозами инсулина, и количество выявленных ИА во всех обследованных группах колебалось от 10,0 % до 19,1 %. Наблюдается прямая зависимость количественного содержания ЦИК от дозы введенного инсулина.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, антитела к инсулину, циркулирующие иммунные комплексы.

**Levels of anti-insulin antibodies in sera samples of diabetes mellitus patients treated by different daily insulin doses**

V. V. Korpachov, R. G. Lukashova, S. V. Melnychenko, N. M. Stepura, P. M. Karabun  
 State Institution «V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology & Metabolism,  
 Acad. Med. Sci. of Ukraine», Kyiv, 04114, Ukraine

The authors estimated levels of anti-insulin antibodies (IA) and circulating immune complexes (CIC) in 255 patients with diabetes mellitus (DM) types 1 and 2 treated by different daily doses of human insulin preparations. All patients investigated were divided into four groups depending on insulin doses. The patients of the 1st, 2nd, 3rd, and 4th group received daily 40, 41-60, 61-80, and more than 80 units, respectively. IA levels in sera samples of these patients were assayed using ELISA approach, the CIC concentrations being determined following their precipitation by polyethyleneglycol ( $M_r = 6000$ ). 36 (14.1 %) out of 255 tested patients were found to contain IA. No significant changes in IA levels were shown in DM patients treated by different insulin doses, these levels being within the range 10.0 % to 19.1 % in all patients' groups. At the same time, a direct dependence of CIC levels upon administered insulin doses was observed.

**Key words:** diabetes mellitus, anti-insulin antibodies, circulating immune complexes.

(Надійшла 26.02.2009)

## АДРЕНОКОРТИКАЛЬНИЙ РАК: ЗНАЧЕННЯ РАДИКАЛЬНОГО ВТРУЧАННЯ НА РЕГІОНАРНИХ ЛІМФАТИЧНИХ КОЛЕКТОРАХ

А. М. Кваченюк\*

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

Адренокортикальний рак – це рідкісна та агресивна пухлина, що часто діагностується на останній стадії розвитку. Вивчена порівняльна ефективність радикальних видів хірургічного лікування адренокортикального раку (АКР) з лімфодисекцією та без неї. Було проведено 280 операцій з приводу первинного АКР. Оптимальним хірургічним втручанням є адrenaлектомія з пухлиною en bloc і систематична дисекція лімфовузлів паранефрального, парааортального (зліва) і паракавального (справа) колекторів. Адrenaлектомія з дисекцією заочеревинного простору є операцією вибору у випадку діагностики АКР. Традиційна адrenaлектомія з пухлиною en bloc без лімфодисекції з аналогічною очікуваною високою ефективністю лікування може проводитися тільки при I-II стадіях пухлинного процесу, коли до- чи інтраопераційно неможливо підтвердити злоякісну природу ураження.

**Ключові слова:** адренокортикальний рак, надпиркові залози, регіональне метастазування, хірургічне лікування, лімфодисекція, прогноз.

Найбільш прийнятним варіантом хірургічного втручання для радикального лікування адренокортикального раку (АКР) є адrenaлектомія з пухлиною en bloc, яка проводиться одночасно з систематичною дисекцією лімфовузлів паранефрального, паракавального (справа) і парааортального (зліва) колекторів. Термін «радикальне втручання» базується на роботі, що показує вірогідне покращення виживаності [1] у порівнянні з оперованими хворими після традиційної адrenaлектомії з пухлиною en bloc (без проведення лімфодисекції заочеревинного простору). Однак це зовсім не значить, що дисекційні процедури на регіонарних колекторах лімфовідтоку не проводились до цього. В значній частині випадків виконувалась традиційна адrenaлектомія з пухлиною en bloc, а лімфодисекцію робили тільки при виявленні макроскопічного метастатичного ураження заочеревинних лімфовузлів [2, 3]. При цьому дисекційні дії здійснювалися емпірично, без чітко визначеного об'єму, а переважно – вибірково вилучали тільки уражену клітковину [4]. В основному вивчалися і аналізувалися різні види доступів, необхідність виконання резекційних процедур [4, 5]. Крім того, ряд авторів стверджували, що проведення лімфодисекції помітно не покращує показник виживаності.

Розробка питань радикального хірургічного лікування АКР, що входить в поняття «золотого стандарту», повинна вирішуватися відповідно до досягнень сучасної ендокринної хірургії. Так, докорінно змінилися методи діагностики, серед яких переважаючим є візуальне ультразвукове сканування, комп'ютерна магнітно-резонансна томографія (МРТ), а тепер і мульти-

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

спіральна комп'ютерна томографія (КТ), що узагальнює клінічне розпізнавання пухлини надниркової залози [8]. Передопераційна оцінка у хворих з пухлинним ураженням надниркової залози передбачає 4 принципові мети: виявити саме новоутворення чи підтвердити діагноз пухлини надниркової залози, диференціювати доброякісний чи злоякісний процес, визначити стадію раку і відокремити анатомічні деталі, важливі для безпечного проведення оперативного втручання [3].

В клінічній практиці зменшились труднощі проведення диференційної діагностики злоякісних і доброякісних новоутворень надниркових залоз. Як правило, їх розпізнавання не складне при традиційному використанні сучасних візуалізуючих методик. При УЗД вірогідними критеріями злоякісного процесу є розмір пухлини більше 10,1 см, неправильна форма, нечіткі межі, наявність інвазії, лімфаденопатії, регіонарних чи віддалених метастазів [8]. Чутливість методу УЗД становить 45,3 %, специфічність – 64,6 % і точність – 51,4 % [8]. При КТ вірогідними критеріями злоякісного процесу є розмір пухлини більше 10,1 см, неправильна форма, нечіткі межі, нерівні контури, щільність більше +51НУ, наявність інвазії, лімфаденопатії, регіонарних чи віддалених метастазів [8]. Чутливість методу КТ складає 76,0 %, специфічність – 72,0 % і точність – 58,0 % [8]. Використовуючи вищеперераховані критерії, у 76 % хворих з АКР можливо визначити злоякісний генез ураження до операції. У чверті пацієнтів (24 %) для виявлення природи пухлин необхідно використовувати методики цитологічної верифікації – доопераційну тонкоголкову аспіраційну пункційну біопсію (ТАПБ) і інтраопераційне експрес-цитологічне дослідження (ЕЦД) [9]. Алгоритм диференційної діагностики злоякісних і доброякісних новоутворень при виявленні пухлини надниркової залози складається з наступного: якщо на основі обов'язкових методів клініко-лабораторних досліджень, УЗД, КТ/МРТ при гормонально неактивних пухлинах менших 4 см неможливо визначити природу ураження, необхідно застосовувати ТАПБ, а у решті випадків (пухлини більше 4 см і/чи гормонально активні) – інтраопераційне ЕЦД. Гормонально неактивні пухлини менші 4 см (доброякісні за даними КТ і ТАПБ) підлягають динамічному спостереженню і оперуються при об'єктивному рості новоутворення.

Клінічне визначення стадії базується на радіологічній оцінці місцевого розповсюдження, врахуванні можливості втягнення нижньої порожнинної вени, аорти, сусідніх органів, наявності збільшених лімфовузлів, а також стану легенів і печінки, як потенційних депо метастазів. Така оцінка повинна бути проведена як можна більш точно, а досягнення у візуальній техніці допомагають забезпечити збільшене зображення анатомічних деталей та полегшити планування операції. Необхідні дані, що раніше отримували інвазивними методами зображення – артеріографією чи венографією, посунуті можливостями реконструкції сучасних візуалізацій з використанням повздовжніх зрізів.

Для виконання адреналектомії з лімфодисекцією можна використовувати різні доступи, переваги і недоліки яких широко дискутуються у багатьох роботах [5, 7]. В нашій клініці віддається перевага ретроперитонеальному боковому люмботомному доступу за Гирголавом в комбінації з підреберним чи міжреберним розтинами [1]. Альтернативним є кризьчеревний доступ, чіткі переваги якого помітні при вилученні двобічних пухлин [7]. Кризьчеревний підхід здійснюється шляхом повздовжнього від верхівки мечоподібного відростка до пупка чи строго поперечного розтину тканин черевної стінки. При значному локальному розповсюдженні пухлинного процесу, особливо – за наявності пухлинного тромбу в нижній порожнинній вені, використовують торакоабдомінальний доступ. Однак у зв'язку з високою травматичністю даний доступ застосовують досить рідко – у 2-3 % пацієнтів [7].

За останнє десятиріччя в нашій клініці активно розробляється використання радикального втручання через ретроперитонеальний боковий люмботомний доступ за Гірголамом, завдяки якому можливо вилучення пухлин великих розмірів і проведення адекватної лімфодисекції. Не дивлячись на відносно глибоку рану, розроблена методика дозволяє виконувати радикальні адrenaлектомії при великих пухлинах і адекватно проводити лімфодисекцію паранефрального, паракавального і парааортального колекторів. При цьому травматичність даного втручання менша, ніж трансперитонеального і, тим більше, торакоабдомінального.

Положення хворого – на боці з валиком під поперековою ділянкою, нижня нога зігнута в кульшовому і колінному суглобах, верхня – випрямлена поверх зігнутої нижче. Розтин м'язів тканин проводять за ходом XI ребра. Оперативний доступ здійснювали максимально великим – від фасціальної піхви прямого м'яза живота до m. erector spinae з частковим розтином вказаного м'яза. Виконують підокістну резекцію XI ребра (при необхідності також і XII ребра), що призводить до збільшення ширини і довжини операційної рани і сприяє зменшенню глибини рани. Після розтину м'язів поперекової ділянки оголяється фасція Томсона та заочеревинна жирова клітковина. Орієнтиром дії хірургічної бригади є верхній полюс нирки. Важливим етапом операції є мобілізація нирки і її каудальна тракція. Дана процедура виконується як з використанням хірургічних інструментів, так і за допомогою ручного розділення фіксуючої нирку клітковини. Як правило, з початку мобілізують дорсальну поверхню нирки, потім фронтальну. Мобілізацію ділянки воріт нирки і верхнього полюса здійснюють особливо ретельно з візуальним контролем судинної ніжки, ходу сечовода, перев'язкою зрощень і наявних патологічних утворень в даних зонах. У випадках інвазії або прилипання пухлини до нирки провести мобілізацію нирки важко чи неможливо без виконання резекційних процедур, чи нефректомії. Після зведення вниз нирки візуалізується пухлина і визначається можливість її видалення en bloc в єдиній капсулі з наднирковою залозою і навколишньою клітковиною без порушення цілості капсули новоутворення.

Як правило, починають мобілізацію пухлинно-надниркового конгломерату з каудальної і дорсальної поверхні. Розділення зрощень здійснюється як за допомогою коагуляції, так і з перев'язкою судин, що живлять пухлину. Одним з відповідальних моментів операції є візуалізація і перев'язка центральної вени надниркової залози. Враховуючи анатомічні особливості, необхідна повна візуалізація (і при можливості – мобілізація) ниркової вени при лівобічних пухлинах, і нижньої порожнинної вени на 7-10 см вгору від ниркової вени – при правобічних. У зазначені судини спрямовується основний венозний відтік від пухлини. Після візуалізації і перев'язки центральної вени надниркової залози проводилась повна мобілізація і вилучення пухлини en bloc з наднирковою залозою і навколишньою клітковиною. Адекватній візуалізації пухлини та її судинної системи сприяла раціональна тракція печінки краніально та органів черевної порожнини – медіально (при правобічних пухлинах); селезінки, хвоста підшлункової залози і органів черевної порожнини – медіально (при лівобічних пухлинах).

В ряді випадків у зв'язку з виразною пухлинною інвазією і для досягнення радикальності втручання виконувались резекційні процедури (нефректомія, резекція нирки, печінки, хвоста підшлункової залози, стінки порожнинної вени та інші). При доопераційному чи інтраопераційному підтвердженні злоякісної природи ураження ми в обов'язковому порядку розширюємо об'єм оперативного втручання за рахунок виконання системної дисекції лімфовузлів заочеревинного простору. Обов'язковою процедурою дисекції є видалення паранефральної, парааортальної (зліва) і паракавальної

(справа) клітковини: 1) вилучається паранефральна клітковина з верхнього полюса нирки до *septi fasciales reni* і від *fascia prerenalis* до *fascia retrorenalіs* з обов'язковою «скелетизацією» воріт нирки; 2) вилучається парааортальна чи паракавальна клітковина (*textus cellulosus retroperitonealis*) від *promontorium* до *fascia diaphragmatic* і від *fascia retroperitonealis* до *fascia quadrata* та від фасціального вузла (місця поєднання парієтальної очеревини, внутрішньої черевної і заочеревинної фасцій); проводиться «скелетизація» нижньої порожнинної вени при правобічних операціях і аорти – при лівобічних операціях на зазначених рівнях. Після виконання оперативного прийому здійснюється контроль гемостазу, активне дренивання і (при показаннях) тампонування рани, пошарове зашивання. Вищеописане оперативне втручання – адреналектомія (з резекцією-вилученням органів чи без) з дисекцією заочеревинного простору – ми вважаємо оптимальним для радикального хірургічного лікування АКР. Решту видів хірургічних процедур ми виконуємо за відсутності до- та інтраопераційних ознак злоякісності процесу (традиційна адреналектомія) чи при неможливості зробити радикальне втручання (паліативні чи експлоративні операції).

З радикальних втручань найчастіше операції, що були застосовані, – це адреналектомія (АЕ) і вищеописана АЕ з лімфодисекцією (АЕ+Д). З 280 операцій в 126 (45,0±3,0 %) випадках виконувалась АЕ і в 131 (46,8±3,0 %) – АЕ+Д. Двом хворим (0,7±0,5 %) була зроблена резекція надниркової залози з вилученням пухлини, але, у зв'язку з невеликою кількістю спостережень та через неспецифічність операції, даних хворих ми не аналізували. З 126 пацієнтів, яким була зроблена АЕ, п'ятирічна виживаність становила 55,6±4,4 %, а із 131 пацієнта, у яких була виконана АЕ+Д, – 84,7±3,1 % ( $P < 0,05$ ). Наведені дані засвідчують, що АЕ+Д є найрадикальнішою операцією за онкологічними критеріями, що забезпечує максимальну кількість позитивних результатів лікування АКР, а також має значуще кращі показники п'ятирічної виживаності хворих після хірургічного лікування.

Аналіз результатів лікування в залежності від загальної стадійності процесу показав, що при виконанні АЕ на I стадії п'ятирічна виживаність становила 100,0 %, II – 87,5±6,6 %, III – 78,9±9,4 %, IV – 25,0±5,4 %. При виконанні АЕ+Д на I стадії п'ятирічна виживаність дорівнювала 100,0 %, II – 100,0 %, III – 95,2±3,3 %, IV – 65,4±6,6 %. Таким чином, чим вища стадія пухлинного процесу, тим менше показник п'ятирічної виживаності. При порівнянні видів оперативного лікування АКР (АЕ і АЕ+Д) видно, що тільки на I і II стадії вірогідної різниці в показниках п'ятирічної виживаності немає ( $P > 0,05$ ), і як АЕ, так і АЕ+Д призводять в більшості випадків до тривалої ремісії хвороби. В решті випадків (III і IV стадії) при АЕ+Д п'ятирічна виживаність значно більша ( $P < 0,05$ ), ніж при АЕ. Значить, на ефективність хірургічного лікування і на прогноз хвороби впливають не стільки розміри та прояви інвазивності самої первинної пухлини, скільки наявність регіонарних метастазів. Тому застосування дисекції заочеревинного простору дозволяє поліпшити результати лікування і виживаність хворих саме на III і IV стадіях пухлинного процесу. Це робить АЕ+Д операцією вибору у випадку діагностики АКР. АЕ виправдана тільки в тих випадках, коли до- та інтраопераційно неможливо підтвердити злоякісну природу новоутворення. Після АЕ очікувати відносно добрих результатів лікування і тривалої виживаності хворих можна тільки при I і II стадіях пухлинного процесу.

Спираючись на наш досвід, можна навести декілька аргументів на користь необхідності виконання лімфодисекції: а) трудно визначити точну стадію пухлини; б) зменшення вірогідності розвитку локальних пухлинних рецидивів; в) збільшення загальної виживаності шляхом зменшення ризику

розвитку віддалених метастазів. Частота ураження лімфовузлів зростає з підвищенням стадії пухлини [4]. Наявність метастазів в лімфовузлах зменшує показники виживаності, незважаючи на зусилля під час ретельної лімфодисекції. Але без проведення лімфодисекції показники виживаності, як було показано вище, суттєво гірші.

В окремих пацієнтів діагностика лімфатичних метастазів сприяє, за відсутності інших ознак метастатичної хвороби, уточненню стадії розвитку пухлини. Необхідно відмітити і той факт, що іноді метастазування відбувається гематогенним, насамперед венозним шляхом, поза лімфатичними колекторами. В окремих хворих з «негативними» лімфовузлами можуть діагностуватися системні метастази внаслідок дисемінації пухлини по судинному руслу, оскільки гематогенні пухлинні вогнища є, вірогідно, частішою причиною смерті від АҚР, ніж лімфогенні метастази. Переважно лімфогенне метастазування диктує необхідність регіонарної лімфодисекції, що є обов'язковим етапом радикального втручання при всіх онкологічних захворюваннях. Хоч і рекомендується визначена послідовність виконання лімфодисекції, в клініці віддаємо перевагу послідовному проведенню вилучення лімфовузлів після радикальної адреналектомії. Лімфодисекція відноситься до розряду дуже ретельних процедур з дотриманням принципу онкологічної радикальності. Найбільш технічно важким етапом є дисекція паравазальних лімфовузлів. Необхідно при цьому керуватися наступним принципом: як можна ширше залишати оголеним заочеревинний простір. І все ж лікувальна цінність лімфодисекції в деяких випадках залишається дискусійною. Лімфодисекція, за нашими даними, дійсно покращує прогноз лікування АҚР, але такі чинники, як локалізація лімфатичних метастазів, об'єм їх вилучення, взаємозв'язок гістологічного типу пухлини і частота швидкого системного метастазування визначають виживаність оперованих.

Таким чином, єдиним радикальним методом лікування АҚР є хірургічний, від об'єму і своєчасності якого залежить ефективність лікування і тривалість життя хворого. Оптимальним хірургічним втручанням є адреналектомія з пухлиною en bloc одночасно з систематичною дисекцією лімфовузлів паранефрального, парааортального (зліва) і паракавального (справа) колекторів, що за нашими даними дозволить досягнути 84,7 % п'ятирічної виживаності хворих. Втручання на інших лімфатичних колекторах, а також проведення видалення органів і тканин, резекційних процедур здійснюються за показаннями при їх пухлинному ураженні. Традиційна адреналектомія з пухлиною en bloc без лімфодисекції з аналогічною очікуваною високою ефективністю лікування може проводитися тільки при I-II стадіях пухлинного процесу ( $T_1N_0M_0$ ), коли до чи інтраопераційно неможливо підтвердити злоякісну природу ураження.

## Література

1. Кваченюк А. Н. Выбор оперативного вмешательства в комбинированном лечении злокачественных опухолей надпочечных желез // Клінічна хірургія. 2005, № 9, 39-42.
2. Кваченюк А. М. Рецидивування злоякісних пухлин надниркових залоз // Онкологія. 2004. 6, № 2, 124-126.
3. Schulick R. D., Brennan M. F. Long-term survival after complete resection and repeat resection in patients with adrenocortical carcinoma // Arch. Pathol. Lab. Med. 2000, 124, N 1, 17-20.
4. Комиссаренко И. В., Рыбаков С. И., Кваченюк А. Н. Анализ регионарного метастазирования злокачественных опухолей надпочечников // Журнал АМН України. 2004, 10, № 1, 177-182.

5. Дяченко В. В., Ничитайло М. Е., Кваченюк А. Н., Гулько О. Н. Лапароскопические вмешательства по поводу опухоли надпочечников // *Клінічна хірургія*. 2006, № 1, 49-52.
6. Meyer A., Nieman U., Behrend M. Experience with the surgical treatment of adrenal cortical carcinoma // *Gan To Kagaku Ryoho*. 2004, 31, N 3, 435-437.
7. Proye C. A. G., Lokey J. S. Thoracoabdominal adrenalectomy for malignancy // *Operative Techniques in General Surgery*. 2002, 4, N 4, 338-345.
8. Комиссаренко И. В., Рыбаков С. И., Кваченюк А. Н. и др. Роль компьютерной томографии в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных опухолей коркового вещества надпочечников // *Клінічна хірургія*. 2005, № 7, 42-45.
9. Комиссаренко И. В., Рыбаков С. И., Родзаевский С. А., Кваченюк А. Н. Применение пункционной биопсии в диагностике злокачественных опухолей надпочечников // *Клінічна хірургія*. 2004, № 10, 29-31.

**Адренокортикальный рак: значение радикального вмешательства на регионарных лимфатических коллекторах**

А. Н. Кваченюк

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

Адренокортикальный рак – это редкая и агрессивная опухоль, которая часто диагностируется на последней стадии развития. Изучена сравнительная эффективность радикальных видов хирургического лечения адренокортикального рака (АКР) с лимфодиссекцией и без нее. Было проведено 280 операций по поводу первичного АКР. Оптимальным хирургическим вмешательством является адrenaлэктомия с опухолью en bloc и систематическая диссекция лимфоузлов паранефрального, парааортального (слева) и паракавального (справа) коллекторов. Адrenaлэктомия с диссекцией забрюшинного пространства является операцией выбора в случае диагностики АКР. Традиционная адrenaлэктомия с опухолью en bloc без лимфодиссекции с аналогичной ожидаемой высокой эффективностью лечения может проводиться только при I-II стадиях опухолевого процесса, когда до- или интраоперационно невозможно подтвердить злокачественную природу поражения.

**Ключевые слова:** адренокортикальный рак, надпочечники, региональное метастазирование, хирургическое лечение, лимфодиссекция, прогноз.

**Adrenocortical cancer: significance of radical procedure on regional lymphatic collectors**

А. М. Кваченюк

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

Adrenocortical carcinoma is a rare and aggressive tumor, which is often diagnosed at the latest tumor's stage. The comparative effectiveness was analyzed of radical surgical interventions with and without lymphodissection for treatment of adrenocortical cancer (ACC). 280 surgical interventions have been carried out for primary ACC. The optimal surgical procedure is adrenalectomy with tumor en bloc and systematic dissection of lymph nodes of paranephral, paraaortal (left) and paracaval (right) collectors. Adrenalectomy with retroperitoneal dissection is an operation of choice in case of ACC diagnosis. Traditional adrenalectomy with tumor en bloc without lymphodissection with a similar expected highly effective result could be done only for I-II tumor stage, when it is impossible to confirm pre- or intraoperatively the malignant nature of the lesion.

**Key words:** adrenocortical cancer, adrenal glands, regional metastasis, surgical treatment, lymphatic dissection, prognosis.

(Надійшла 10.09.2008)

## 17 $\beta$ -ЕСТРАДІОЛ *IN VITRO* ЗБІЛЬШУЄ ЕКСПРЕСІЮ мРНК БІЛКА-РЕГУЛЯТОРА ШВИДКОЇ ФАЗИ СТЕРОЇДОГЕНЕЗУ ТА ДЕСМОЛАЗИ В КОРИ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ ЛЮДИНИ

О. І. Ковзун\*, Н. М. Костюченко, Є. М. Грінченко<sup>1</sup>,  
О. С. Микоша

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

<sup>1</sup> Інститут біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України, м. Київ, 01601, Україна

Досліджували вплив 17 $\beta$ -естрадіолу на зміну рівня мРНК білка-регулятора швидкої фази стероїдогенезу (StAR) та десмолази в тканині кори надниркових залоз людини. Показано, що внесення 17 $\beta$ -естрадіолу до середовища інкубації призводить до збільшення рівня мРНК StAR та десмолази в адренкортикоцитах у порівнянні з контролем на 38 % та 79 %, відповідно. Отримані дані дозволяють вважати, що збільшення продукції кортикостероїдів за дії 17 $\beta$ -естрадіолу забезпечується посиленням як транспорту холестерину через мітохондріальну мембрану за участю StAR, так і його конверсії у прегненолон десмолазою.

**Ключові слова:** кора надниркових залоз, естрадіол, StAR, десмолаза.

Зв'язок активності адренкортикоцитів та рівня естрогенних гормонів не викликає сумнівів: рецептори естрогенів ER $\alpha$  та ER $\beta$  знайдені в корі надниркових залоз багатьох видів тварин та людини [1-3], спостерігається збільшення продукції кортикостероїдів під впливом естрогенів *in vivo* [4]. Естрогени здатні впливати на надниркові залози шляхом зміни секреції кортикотропіну гіпофізом [5]. В наших дослідженнях була показана можливість опосередкування ефектів естрадіолу на кору надниркових залоз пролактином *in vivo* [6]. Синтез кортикостероїдних гормонів збільшується також за умов *in vitro*, коли зміни активності гіпоталамо-гіпофізарної системи є виключеними [7, 8]. В такому випадку механізми, за якими естрогени впливають на функцію надниркових залоз, залишаються нез'ясованими.

Показано, що під впливом естрадіолу утворення в адренкортикальній тканині цАМФ істотно зростає, внаслідок чого відбувається активація протеїнкінази А [8], яка є важливою ланкою регуляції функції кори надниркових залоз. З регуляцією стероїдогенезу через цАМФ-залежні шляхи тісно пов'язана активація особливого білка-регулятора швидкої фази стероїдогенезу – StAR (Steroidogenic acute regulatory protein). Припущення щодо участі певного лабільного білка в регуляції стероїдогенезу кортикотропіном було висловлене більше тридцяти років тому [9]. Зараз напрямок, пов'язаний з вивченням механізмів дії StAR, інтенсивно розвивається. У відповідь на стимуляцію тропними гормонами в цитозолі синтезується білок-попередник з молекулярною масою 37 кДа, сигнальна ділянка якого взаємодіє з рецепторами мітохондрій. Після відщеплення протеазами сигнальної ділянки

\*Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка АМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна; E-mail: endo@i.kiev.ua

утворюється зріла форма StAR з молекулярною масою 29-30 кДа, яка вже не може забезпечувати перенесення холестерину, тому стимуляція стероїдогенезу потребує постійного утворення StAR з масою 37 кДа [10]. Доведено, що StAR відіграє вирішальну роль в доставці холестерину на внутрішню мембрану мітохондрій [10, 11] за участю родини спеціальних білків (START), що містять домени, здатні зв'язувати ліпіди [12].

Збільшення експресії StAR може обумовлювати збільшення швидкості лімітуючої стадії стероїдогенезу – відщеплення бічного ланцюга холестерину. Цікаво, що у промоторній ділянці гена *StAR*, продукт якого є важливим регулятором транспорту холестерину з зовнішньої до внутрішньої мембрани мітохондрій, де за допомогою десмолази (цитохрому P450<sub>sc</sub>) здійснюється реакція, яка лімітує швидкість стероїдогенезу, не знайдено цАМФ-респонсивних елементів [13]. Прямих доказів впливу естрогенів на експресію мРНК StAR або десмолази в корі надниркових залоз ми не знайшли.

## Матеріали і методи

У роботі використовували післяопераційну тканину кори надниркових залоз людини, яку одержували з хірургічного відділення Інституту. Проведення експериментів узгоджено з комітетом з біоетики Інституту. Зрізи з ділянок візуально незміненої тканини кори надниркових залоз (умовно нормальна тканина) вагою 20-40 мг інкубували в 1 мл буфера (мМ: 10 Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 1 NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 130 NaCl, 1,27 MgSO<sub>4</sub>, 2 CaCl<sub>2</sub>, 20 HEPES, рН 7,4) протягом 3 год при 37 °С та постійному струшуванні. До середовища інкубації додавали розчин 17β-естрадіолу (E<sub>2</sub>) («Koch-Light», Велика Британія) в етанолі у кінцевій концентрації 10<sup>-5</sup> та 10<sup>-4</sup> М. В контрольні проби додавали відповідну кількість етанолу. Після закінчення інкубації середовище інкубації зливали і проводили екстракцію РНК. Для виділення РНК зрізи кори надниркових залоз гомогенізували в 1 мл TRIzol LS («Invitrogen», США), гомогенат струшували з хлороформом, фази розділяли центрифугуванням (12000 g, 4 °С, 15 хв). РНК осаджували з водної фази ізопропанолом. Осад збирали центрифугуванням (12000 g, 4 °С, 15 хв), двічі промивали 75 % етанолом (7500 g, 4 °С, 5 хв), підсушували і розчиняли у воді, що не містить рибонуклеаз. Розчин РНК прогрівали при 60 °С протягом 10 хв. Концентрацію РНК визначали на спектрофотометрі «Nanodrop» при довжині хвилі 260 і 280 нм. Виділену РНК аналізували методом електрофорезу на біочіпах в біоаналізаторі Agilent-2100 за методикою, що запропонована фірмою-виробником.

Реакцію зворотної транскрипції проводили (ампліфікатор GeneTech фірми «Stuart Scientific») в реакційній суміші, що містила: стандартний буфер для полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), 5 мМ хлористого магнію, по 1 мМ всіх дНТФ, інгібітор РНКаз (1 од/мкл), зворотну транскриптазу (2,5 од/мкл) («Sigma», США), суміш випадкових гексамерів (2,5 мкМ) та 1 мкг екстрагованої РНК. Інкубація проводилась за таких умов: 22 °С – 10 хв, 42 °С – 15 хв, 99 °С – 5 хв, 4 °С – 5 хв.

Реакцію полімеразної ланцюгової реакції здійснювали (ампліфікатор Techgene фірми «Techne») в суміші, що містила: стандартний буфер для ПЛР, 2 мМ хлористого магнію, по 1 мМ всіх дНТФ, 5 од/мкл Taq ДНК полімерази («Sigma», США), прямий та зворотний праймери до StAR і десмолази («Sigma», США), по 0,2 мкМ, 5 мкл кДНК, одержаної в результаті реакції зворотної транскрипції. Умови інкубації (StAR) : 94 °С – 30 с, 55 °С – 75 с, 72 °С – 15 с, 4 °С; кількість циклів становила 27. Цитохром P450<sub>sc</sub>: 94 °С – 45 с, 53 °С – 45 с, 72 °С – 1,5 хв, 4 °С; кількість циклів становила 30.

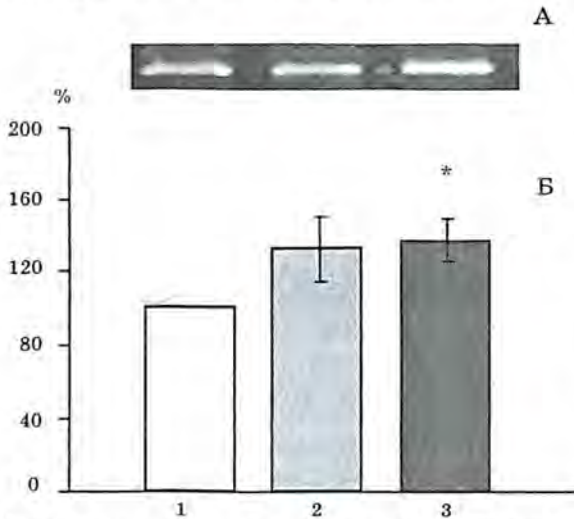
Продукти ПЛР аналізували в агарозному гелі (1,7 %), який готували на буфері, що містив: 40 мМ трис-ацетат (рН 8,5), 2 мМ ЕДТА (ТАЕ-буфер). У гель додавали бромистий етидій до концентрації 1 мкг/мл. Проби готували змішуванням розчину проби з розчином бромфенолового синього та сахарози (відповідно 0,025 % та 45 %) на ТАЕ-буфері. Загальний об'єм проби не перевищував 20 мкл. В роботі використовували маркери ДНК – 100-1000 пар основ (п.о.). Тривалість електрофорезу становила

1 год при напрузі 100 мВ. Гелі фотографували в транслюмінаторі, сканували за допомогою програми «Scion Image» і порівнювали інтенсивність смуг ДНК, одержаної шляхом ампліфікації комплементарної ДНК з контрольної та дослідної тканин.

Статистичний аналіз одержаних даних проводили за непараметричним U-тестом Вілкоксона-Манна-Уїтні.

## Результати та їх обговорення

Як видно з наведених даних, внесення до середовища інкубації  $E_2$  викликає вірогідні зміни експресії мРНК StAR в адренкортикоцитах (мал. 1).



Мал. 1. Вплив  $E_2$  на рівень експресії мРНК StAR в корі надниркових залоз людини.

А – електрофоретичний аналіз продуктів ПЛР із використанням праймерів до StAR; Б – кількісна характеристика експресії мРНК. 1 – контроль, 2 –  $E_2$   $10^{-5}$  М, 3 –  $E_2$   $10^{-4}$  М; \* – різниця з контролем є вірогідною ( $P < 0,05$ ,  $M \pm m$ ,  $n = 4$ , U-критерій).

Інкубація викликає зростання рівня мРНК StAR та цитохрому P450<sub>sc</sub> в адренкортикоцитах людини, що може пояснювати встановлене нами у попередніх дослідженнях посилення стероїдогенезу в корі надниркових залоз внаслідок дії естрогенів [4, 8]. Слід зазначити, що іншими авторами в дослідженнях на ооцитах щодо рівнів мРНК StAR та цитохрому P450<sub>sc</sub> було показано, що їх експресія суттєво зростала за дії *in vitro* 17 $\alpha$ -етинілестрадіолу у концентраціях 0,01-1 мкМ [14].

Відомо, що в усіх стероїдогенних тканинах білок-регулятор гострої фази стероїдогенезу StAR є одним з найважливіших субстратів протеїнкіназ [10, 15]. Процеси регуляції експресії StAR кортикотропіном є залежними від цАМФ/протеїнкіназа А [16], фосфорилування StAR посилюється під дією ангіотензину та іонів калію [17]. Активатор протеїнкінази С, форболовий ефір, форбол-12,13-дибутират, посилював секрецію кортикостероїдів калієм [18]. Інший форболовий ефір, 12-тетрадеканоїлфорбол-13-ацетат, посилював фосфорилування StAR [17], що свідчить про участь залежних від протеїнкінази С сигнальних шляхів у цьому фосфорилуванні.

Ми показали збільшення рівня циклічного АМФ і активності протеїнкінази С в корі надниркових залоз внаслідок дії естрадіолу *in vitro* [8]. За нашими даними, система циклічний АМФ/протеїнкіназа А відіграє вирішальну

Під впливом  $E_2$  у концентрації  $10^{-4}$  М спостерігається збільшення рівня експресії мРНК StAR на 38 % (мал. 1). Рівень експресії мРНК StAR при додаванні до середовища інкубації естрадіолу у концентрації  $10^{-5}$  М становить 33 % від контролю, проте ці зміни не є вірогідними (мал. 1).

Подібна ситуація спостерігається при дослідженні експресії мРНК цитохрому P450<sub>sc</sub>. Рівень експресії мРНК цитохрому P450<sub>sc</sub> у присутності  $E_2$  вже у концентрації  $10^{-5}$  М збільшує експресію мРНК десмолази по відношенню до контролю на 68 % (мал. 2). У концентрації  $10^{-4}$  М  $E_2$  підвищує експресію мРНК цитохрому P450<sub>sc</sub> при порівнянні з контролем як в абсолютних величинах (в 1,8 рази), так і у відсотках (на 79 %) (мал. 2).

Отже, внесення  $E_2$  до середовища

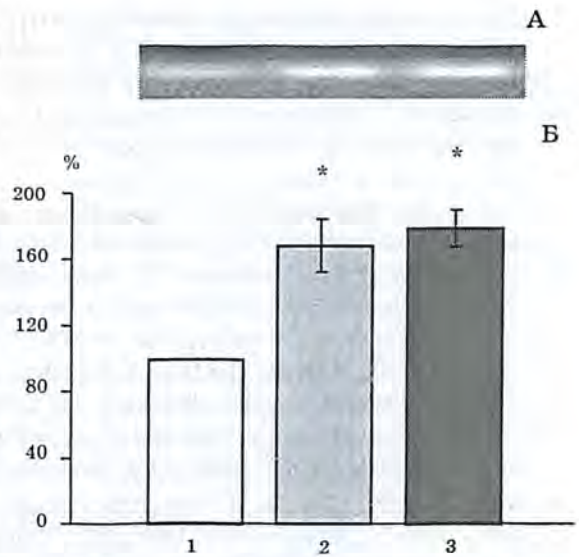
роль у проведенні та ампліфікації регуляторного сигналу естрогенів в адренокортикальних клітинах [4, 7, 8]. Можливо, активація цієї месенджерної системи відображає трофічні та проліферативні ефекти гормону – посилення транскрипції та реплікації ДНК, активацію білкового синтезу.

Певне значення в регуляції стероїдогенезу можуть мати залежні від циклічного ГМФ механізми, оскільки за останніми даними, цГМФ-залежна протеїнкіназа II бере участь у підтриманні базального синтезу мінералокортикоїдів [19]. Субстратом для цієї кінази також може бути StAR. З іншого боку, гуанілін, невеликий пептид, що секретується хромафінними клітинами медулярної зони надниркових залоз і здатний активувати гуанілатциклазу, пригнічує секрецію кортикостероїдів, ймовірно, шляхом гальмування потенціалзалежних  $Ca^{2+}$  каналів [20].

Нещодавно методом зворотної транскрипції-полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі транскрипти мРНК StAR та стероїдогенних ферментів були знайдені як у фетальних стероїдогенних органах, так і в інших органах, що не мають відношення до стероїдогенезу, таких як мозок, печінка, легені [21]. В ретиноцитах дорослих самців щурів було підтверджено присутність десмолази, експресія мРНК та білка цитохрому P450<sub>ssc</sub> збільшувалась під впливом 17β-естрадіолу [22]. Результати досліджень рівня мРНК та вмісту білка цитохрому P450<sub>ssc</sub> за умов дії різних естрогенів підтверджують припущення, що регуляція експресії StAR та цитохрому P450<sub>ssc</sub> має складний багаторівневий характер і контролюється на всіх етапах біосинтезу: від транскрипції до стабілізації білка [23, 24]. Таким чином, отримані нами результати дозволяють зробити висновок, що ефекти 17β-естрадіолу на кору надниркових залоз проявляються у впливі на рівень експресії білка-регулятора швидкої фази стероїдогенезу та десмолази, які можуть діяти на рівні мРНК.

## Література

1. Cutler G. B., Barnes K. M., Sauer M. A., Loriaux D. L. Estrogen receptor in rat adrenal gland // *Endocrinology*. 1978, 102, N 1, 252-257.
2. Nakao M., Sato B., Koga M. et al. Biochemical and immunological characterization of estrogen binding components in human neoplastic adrenocortical tissues // *J. Steroid Biochem.* 1986, 25, N 1, 1-9.
3. Pelletier G. Localization of androgen and estrogen receptors in rat and primate tissues // *Histol. Histopathol.* 2000, 15, N 4, 1261-1270.
4. Тронько М. Д., Ковзун О. І., Грінченко Є. М., Микоша О. С. Вплив естрадіолу на синтез кортикостероїдів, активність протеїнкіназ А та С в корі надниркових залоз інтактних та орхіектомованих щурів // *Фізіол. журн.* 2006, 52, N 6, 30-34.



Мал. 2. Вплив  $E_2$  на рівень експресії мРНК цитохрому P450<sub>ssc</sub> в корі надниркових залоз людини. А – електрофоретичний аналіз продуктів ПЛР із використанням праймерів до десмолази; Б – кількісна характеристика експресії мРНК. 1 – контроль, 2 –  $E_2$   $10^{-5}$  М, 3 –  $E_2$   $10^{-4}$  М; \* – різниця з контролем є вірогідною ( $P < 0,05$ ,  $M \pm m$ ,  $n = 4$ , U-критерій).

5. Lesniewska B., Nowak M., Malendowicz L. K. Sex differences in adrenocortical structure and function. XXVIII. ACTH and corticosterone in intact, gonadectomized and gonadal hormone replaced rats // *Horm. Metab. Res.* 1990, **22**, 378-381.
6. Ковзун О. І., Мікоша О. С. Участь пролактину в реалізації дії естрадіолу на кору надниркових залоз щурів // *Ендокринологія.* 1996, **1**, N 1, 116-118.
7. Микоша А. С., Ковзун Е. И., Гринченко Е. Н. Эстрадиол-17 $\beta$  активує образование кортикостероидов и тормозит пролиферацию культивируемых клеток надпочечников свиней // *Укр. біохім. журн.* 2003, **75**, N 1, 29-32.
8. Гринченко Е. Н., Ковзун Е. И., Микоша А. С. Влияние 17 $\beta$ -эстрадиола на содержание циклических нуклеотидов и активность протеинкиназ А и С в коре надпочечных желез человека // *Укр. біохім. журн.* 2006, **78**, N 5, 88-92.
9. Garren L. D., Gill G. N., Masui H., Walton G. M. On the mechanism of action of ACTH // *Recent. Prog. Horm. Res.* 1971, **27**, 433-478.
10. Stocco D. M. The role of the StAR protein in steroidogenesis: challenges for the future // *J. Endocrinol.* 2000, **164**, 247-253.
11. Stocco D. M., Clark B. J. Regulation of the acute production of steroids in steroidogenic cells // *Endocr. Rev.* 1996, **17**, 221-244.
12. Strauss J. F., Kishida T., Christenson L. K. et al. START domain proteins and the intracellular trafficking of cholesterol in steroidogenic cells // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2003, **202**, N 1-2, 59-65.
13. Christenson L. K., Strauss J. F. Steroidogenic acute regulatory protein (StAR) and the intramitochondrial translocation of cholesterol // *Biochim. Biophys. Acta.* 2000, **1529**, 175-187.
14. Vang S. H., Kortner T. M., Arukwe A. Steroidogenic acute regulatory (StAR) protein and cholesterol side-chain cleavage (P450<sub>sc</sub>) as molecular and cellular targets for 17 $\alpha$ -ethynylestradiol in salmon previtellogenic oocytes // *Chem. Res. Toxicol.* 2007, **20**, N 12, 1811-1819.
15. Su Y., Carey L. C., Valego N. K., Rose J. C. Developmental changes in adrenocorticotrophin (ACTH)-induced expression of ACTH receptor and steroid acute regulatory protein mRNA in ovine fetal adrenal cells // *J. Soc. Gynecol. Investig.* 2005, **12**, N 6, 416-420.
16. Li L.A., Xia D., Wei S. et al. Diminished expression of ACTH signaling proteins and steroidogenic limiting factors in adrenocortical cells isolated from halothane in pigs // *Domest. Anim. Endocrinol.* 2008, **35**, N 1, 1-7.
17. Betancourt-Calle S., Calle R. A., Isales C. M. et al. Differential effects of agonists of aldosterone secretion on steroidogenic acute regulatory phosphorylation // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2001, **173**, N 1-2, 87-94.
18. Alvarez C., Lorenzo C., Santana F., Borges R. Interaction between G protein-operated receptors eliciting secretion in rat adrenals. A possible role of protein kinase C // *Biochem. Pharmacol.* 1997, **53**, N 3, 317-325.
19. Gambaryan S., Butt E., Marcus K. et al. cGMP-dependent protein kinase type II regulates basal level of aldosterone production by zona glomerulosa cells without increasing expression of the steroidogenic acute regulatory protein gene // *J. Biol. Chem.* 2003, **278**, N 32, 29640-29648.
20. Andreis P. G., Tortorella C., Malendowicz L. K. et al. Guanylin: a novel regulatory peptide possibly involved in the control of Ca<sup>2+</sup>-dependent agonist-stimulated aldosterone secretion in rats // *Int. J. Mol. Med.* 1999, **3**, N 1, 59-62.
21. Pezzi V., Mathis J. M., Rainey W. E., Carr B. R. Profiling transcript levels for steroidogenic enzymes in fetal tissues // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2003, **87**, 181-189.

22. Cascio C., Russo D., Drago G. et al. 17beta-estradiol synthesis in the adult male rat retina // *Exp. Eye. Res.* 2007, 85, N 1, 166-172.
23. Lyssimachou A., Arukwe A. Alteration of brain and interrenal StAR protein, P450<sub>sec</sub>, and Cyp11beta mRNA levels in atlantic salmon after nominal waterborne exposure to the synthetic pharmaceutical estrogen ethynylestradiol // *J. Toxicol. Environ. Health.* 2007, 70, N 7, 606-613.
24. Kortner T. M., Arukwe A. The xenoestrogen, 4-nonylphenol, impaired steroidogenesis in previtellogenic oocyte culture of Atlantic cod (*Gadus morhua*) by targeting the StAR protein and P450<sub>sec</sub> expressions // *Gen. Comp. Endocrinol.* 2007, 150, N 3, 419-429.

**Влияние 17β-эстрадиола на экспрессию мРНК белка-регулятора острой фазы стероидогенеза и десмолазы в коре надпочечников человека**

Е. И. Ковзун, Н. Н. Костюченко, Е. М. Гринченко<sup>1</sup>, А. С. Микоша

*ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко АМН Украины», г. Киев, 04114;*

<sup>1</sup>*Институт биохимии им. А. В. Палладина НАН Украины, г. Киев, 01601; Украина*

Изучали влияние 17β-эстрадиола на изменение уровня мРНК белка-регулятора острой фазы стероидогенеза (StAR) и десмолазы в ткани коры надпочечников человека. Показано, что внесение 17β-эстрадиола в среду инкубации вызывает увеличение уровня мРНК StAR и десмолазы в аденокортикоцитах по сравнению с контролем на 38 % и 79 %, соответственно. Представленные данные позволяют считать, что увеличение продукции кортикостероидов под влиянием 17β-эстрадиола осуществляется за счет усиления транспорта холестерина через митохондриальную мембрану с участием StAR и его конверсии в прегненолон десмолазой.

**Ключевые слова:** кора надпочечников, эстрадиол, StAR, десмолаза.

**Effect of 17β-estradiol on the mRNA expression of steroidogenic acute regulatory protein StAR and cytochrome P450<sub>sec</sub> in human adrenal cortex**

O. I. Kovzun, N. N. Kostuchenko, E. M. Grinchenko<sup>1</sup>, A. S. Mikosha

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

<sup>1</sup>*Palladin Institute of Biochemistry, Natl. Acad. Sci. of Ukraine, Kyiv, 01601; Ukraine*

The effect of 17β-estradiol on the change in steroidogenic acute regulatory protein (StAR) and cytochrome P450<sub>sec</sub> in human adrenal cortex tissue was studied. Adding 17β-estradiol to incubation medium caused an increase in StAR and cytochrome P450<sub>sec</sub> mRNA levels in adrenocorticytes by 38 % and 79 %, respectively, compared with control. The data obtained suggest that 17β-estradiol causes a rise in corticosteroid production after the transport of cholesterol across the mitochondrial membrane by the StAR protein and subsequent conversion to pregnenolone by P450<sub>sec</sub>.

**Key words:** adrenal cortex, estradiol, StAR, cytochrome P450<sub>sec</sub>.

(Надійшла 16.02.2009)

## ВПЛИВ ТАКСОЛУ НА АПОПТОЗНУ ФРАГМЕНТАЦІЮ ДНК В ПОЗАПУХЛИННИХ ТА ПУХЛИННИХ ТКАНИНАХ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ ЛЮДИНИ

Н. І. Левчук\*, В. М. Пушкар'єв, О. І. Ковзун, М. Д. Тронько

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

Досліджували вплив протипухлинного препарату таксолу на фрагментацію ДНК в позапухлинній та пухлинній тканині надниркових залоз. В дослідях використовували пухлинну тканину феохромоцитоми, феохромобластоми, андростероми, андробластоми, альдостероми, кортикостероми, гіперплазовану тканину кори надниркових залоз (хвороба Іценка-Кушинга) та метастази.

Найбільш чутливою до таксолу виявилась феохромоцитома та метастази. Максимальна фрагментація ДНК у тканині феохромоцитоми спостерігалась при низькій концентрації таксолу ( $10^{-7}$  М). Гормонально-активні пухлини кори надниркових залоз, їх метастази та гіперплазована тканина були більш стійкими до дії антиміотичного препарату. Обговорюються можливі механізми їх стійкості до таксолу.

**Ключові слова:** надниркова залоза, пухлини, фрагментація ДНК, таксол.

Таксол є високоефективним протипухлинним препаратом, який використовується для лікування багатьох видів раку, в тому числі і злоякісних пухлин ендокринного походження [1]. Вивчаються можливості його застосування для терапії пухлин надниркових залоз людини [2, 3]. Одержані дані свідчать, що не всі злоякісні пухлини є чутливими до таксолу. Тому актуальними є дослідження, які б давали змогу визначити типи пухлин, які піддаються лікуванню цим препаратом, та встановити оптимальні, необхідні і достатні концентрації таксолу, що зумовляють загибель всіх трансформованих клітин при мінімальних пошкодженнях нормальних тканин організму.

Метою роботи було порівняльне дослідження ефектів різних концентрацій таксолу на різні типи пухлин надниркових залоз.

### Матеріали та методи

На проведення досліджень був одержаний дозвіл від комісії Інституту з питань біоетики. Експерименти проведені на постопераційних тканинах. Всього досліджено 29 зразків тканин, з них 5 зразків позапухлинної тканини, 5 зразків гіперплазованої, 15 зразків тканин доброякісних пухлин (12 зразків тканин пухлин кори надниркових залоз та 3 зразки тканин пухлин мозкового шару), 3 зразки злоякісних пухлин (2 зразки тканин мозкового шару — феохромобластоми та 1 зразок тканини кори надниркових залоз — андробластоми) та 1 зразок метастазів, що походили з раку легень.

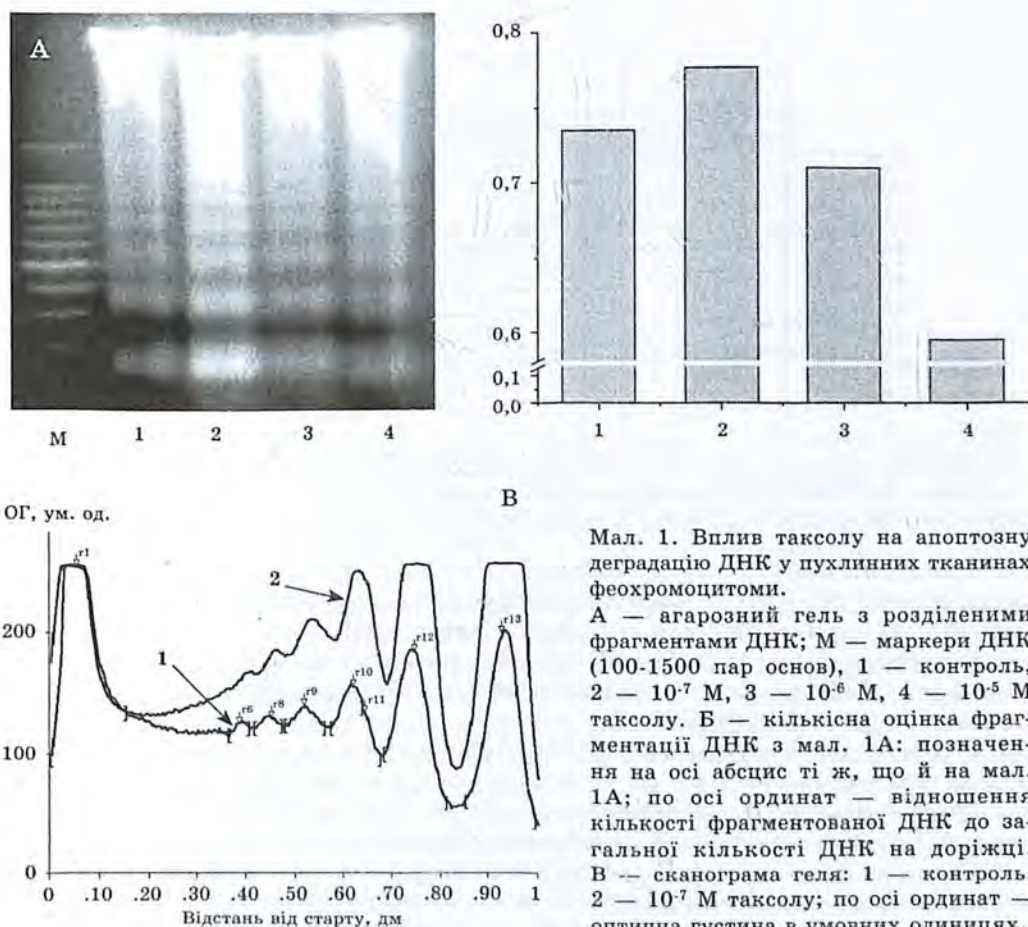
Умови інкубації, метод виділення ДНК та проведення електрофорезу в агарозному гелі описані раніше [2]. У досліджувані проби вносили таксол до кінцевої концентрації  $10^{-7}$ - $10^{-5}$  М. Контрольна проба містила розчинник (диметилсульфоксид) у відповідній концентрації. Розподіл фрагментів ДНК на гелі проводили за допомогою програми «Gel-Pro Analyzer». Статистичний аналіз даних виконували із застосуванням непараметричних критеріїв та *t*-критерію Стьюдента [4].

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

## Результати та їх обговорення

Проапоптозна дія таксолу досліджувалась за ступенем міжнуклеосомної фрагментації ДНК, яка розглядається як прикінцевий етап апоптозу. Для кількісної оцінки ступеня фрагментації обчислювали відношення фрагментів ДНК до загальної кількості ДНК. Фрагментацію ДНК у контрольній пробі приймали за 100 %. Як додатковий показник проводили розрахунок відношення суми фрагментів ДНК до нефрагментованої ДНК.

Найбільш чутливою до дії таксолу виявилась феохромоцитома (мал. 1). Інтенсивний апоптоз спостерігався при низькій концентрації сполуки ( $10^{-7}$  М) (мал. 1В). З підвищенням концентрації таксолу фрагментація ДНК помітно послаблювалася (мал. 1А, Б; табл. 1-3). Подібне явище спостерігали і при вивченні дії таксолу на клітини анапластичного раку щитовидної залози [5]. В клітинах і тканинах з підвищеною чутливістю до таксолу апоптоз викликають тільки низькі концентрації сполуки — 5-25 нМ, а при зростанні концентрації препарату інтенсивність всіх апоптозних процесів (активація проапоптозних протеїназ та пов'язаних з ними транскрипційних факторів, активація каспаз, розщеплення субстратів каспаз) в клітинах помітно знижується [5]. Один досліджений зразок метастазів також виявився чутливим до таксолу, але максимальна фрагментація спостерігалась при найвищій його концентрації —  $10^{-5}$  М (мал. 2Б).



Мал. 1. Вплив таксолу на апоптозну деградацію ДНК у пухлинних тканинах феохромоцитом.

А — агарозний гель з розділеними фрагментами ДНК; М — маркери ДНК (100-1500 пар основ), 1 — контроль, 2 —  $10^{-7}$  М, 3 —  $10^{-6}$  М, 4 —  $10^{-5}$  М таксолу. Б — кількісна оцінка фрагментації ДНК з мал. 1А: позначення на осі абсцис ті ж, що й на мал. 1А; по осі ординат — відношення кількості фрагментованої ДНК до загальної кількості ДНК на доріжці. В — сканограма геля: 1 — контроль, 2 —  $10^{-7}$  М таксолу; по осі ординат — оптична густина в умовних одиницях.

Таблиця 1. Вплив таксолу у концентрації  $10^{-7}$  М на рівень фрагментації ДНК в позапухлинній та пухлинній тканині надниркових залоз людини

Тип тканини		n	Розмір фрагментів ДНК, п. о. (%)					сума 200-800	(200-800)/не фрагм. ДНК
			200	400	600	800			
Позапухлинна тканина		5	100,6	102,4	112,2	114,8	104,2	133,0	
Гіперплазована тканина		5	106,2	110,4	100,2	97,4	101,8	92,7**	
Доброякісна гормонально активна пухлина кори надниркових залоз	Кортикостерома	4	95,7	100,7	100,3	104,7	109,0	132,0*	
	Альдостерома	5	96,8	94,0	98,0	102,8	91,5*	78,0*	
	Андростерома	3	98,0	98,3	104,7	106,0	101,3	86,3**	
Злоякісна гормонально активна пухлина кори надниркових залоз людини	Андробластома	1	ф.в.	ф.в.	ф.в.	ф.в.	ф.в.	ф.в.	
Доброякісна гормонально активна пухлина мозкового шару надниркових залоз	Феохромоцитома	3	140,0*	150,0*	150,7*	111,3*	133,3*	220,7*	
Злоякісна гормонально активна пухлина мозкового шару надниркових залоз	Феохромобластома	2	83,5	93,0	113,5	129,5	100	131,5	
Метастази		1	70,3	189,0	193,5	106,1	153,6	185,8	

Примітка. За 100 % прийнятий ступінь фрагментації ДНК у контрольних пробах (без таксолу); відмінність від контролю вірогідна: \* —  $P < 0,05$ , \*\* —  $P < 0,001$ ; ф. в. — фрагментація відсутня.

Гіперплазована тканина, злоякісні пухлини та гормонально активні пухлини виявились значно стійкішими до дії таксолу. В деяких зразках пухлинної тканини апоптоз не вдавалося викликати навіть високими концентраціями сполуки (мал. 2А). В інших пухлинних тканинах посилити фрагментацію ДНК вдавалося тільки із застосуванням найвищої концентрації таксолу —  $10^{-5}$  М (мал. 2В).

Порівняльний аналіз фрагментації ДНК у різних пухлинах показав, що в позапухлинній тканині вірогідного посилення апоптозу не спостерігається (табл. 1-3) при всіх досліджених концентраціях таксолу. Гіперплазована тканина та альдостерома є найбільш стійкими до дії канцеростатика. Реакція цих тканин на таксол була відсутня, або навіть відбувалося помітне пригнічення фрагментації (табл. 1-3). У андростеромах та кортикостеромах посилення апоптозу спостерігали при підвищених концентраціях таксолу.

Таблиця 2. Вплив таксолу у концентрації  $10^{-6}$  М на рівень фрагментації ДНК в позапухлинній та пухлинній тканині надниркових залоз людини

Тип тканини		n	Розмір фрагментів ДНК, п. о. (%)					
			200	400	600	800	сума 200-800	(200-800)/не фрагм. ДНК
Позапухлинна тканина		5	101,6	113,4	117,4	126,8	112,4	161,6
Гіперплазована тканина		5	102,8	101,4	90,8*	95,4*	103,0	81,0*
Доброякісна гормонально активна пухлина кори надниркових залоз	Кортикостерома	4	92,0*	104,8	104,5	104,3	121,8	100,8
	Альдостерома	5	99,6*	104,2	105	110,6	96,0*	96,8*
	Андростерома	3	104,7	108,7*	118,0*	117,0*	112,0	136,7
Злоякісна гормонально активна пухлина кори надниркових залоз людини	Андробластома	1	ф.в.	ф.в.	ф.в.	ф.в.	ф.в.	ф.в.
Доброякісна гормонально активна пухлина мозкового шару надниркових залоз	Феохромоцитома	3	102,3	129,0*	122,0	100,7	110,0*	99,7
Злоякісна гормонально активна пухлина мозкового шару надниркових залоз	Феохромобластома	2	49,5	67,5	73,5	83,5	67,5	104
Метастази		1	64,4	129,9	167,3	173,7	139,8	205,4

Примітка. За 100 % прийнятий ступінь фрагментації ДНК у контрольних пробах (без таксолу); відмінність від контролю вірогідна: \* —  $P < 0,05$ .

Збільшення кількості фрагмента ДНК 180-200 п. о., що свідчить про повноту, прогрес апоптозу, відбувалося тільки у феохромоцитомах при низькій концентрації таксолу (табл. 1). Найбільш надійний (інтегральний) показник — співвідношення суми фрагментів 200-800 п. о. та загальної кількості ДНК підтверджує наведені вище висновки (табл. 1). Введений нами новий показник — відношення суми фрагментів ДНК до нефрагментованої ДНК загострює, підкреслює тенденцію процесу і може бути рекомендований для подальшого застосування при оцінці інтенсивності апоптозного процесу.

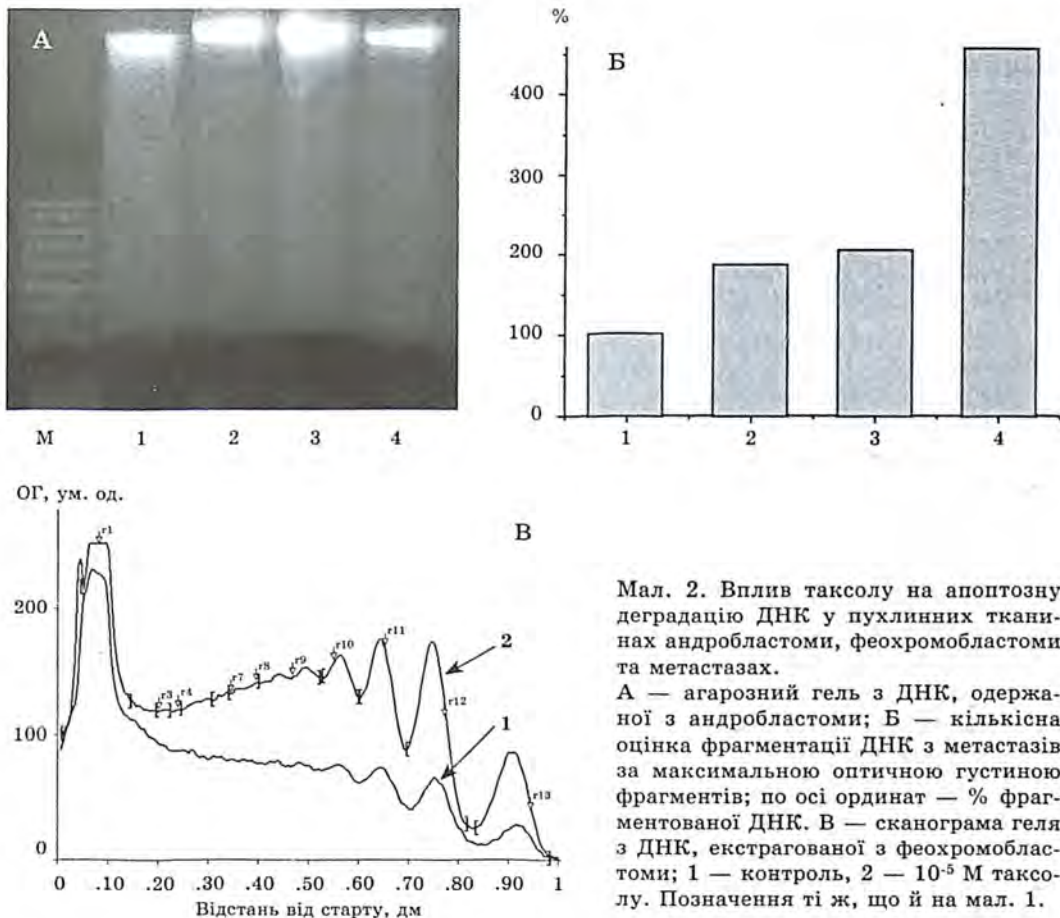
Таким чином, на відміну від гормонально неактивних пухлин [3], гормонально активні пухлини кори надниркових залоз виявилися значно стійкішими до дії таксолу. Це можна пояснити негативним впливом стероїдів щодо індукованого таксолем апоптозу. Відомо, що в цілому ряді солідних

Таблиця 3. Вплив таксолу у концентрації 10-5 М на рівень фрагментації ДНК в позапухлинній та пухлинній тканині надниркових залоз людини

Тип тканини		n	Розмір фрагментів ДНК, п. о. (%)					
			200	400	600	800	сума 200-800	(200-800)/не фрагм. ДНК
Позапухлинна	тканина	5	79,2	98,6	93,2	106,8	98,4	98,2
Гіперплазова-	на тканина	5	105,8	111,8*	92,2	89,8*	98,0	83,2
Доброякісна гормонально активна пух- лина кори надниркових залоз	Кортико- стерома	4	97,3	104,7	105,7	128,3*	121,3*	125,0
	Альдо- стерома	5	96,6*	95,4	100	105,6	99,2	102,6
	Андро- стерома	3	98,7	118,3	127,3*	134,7*	120,7	132,0
Злоякісна гормонально активна пух- лина кори надниркових залоз людини	Андро- бластома	1	ф.в.	ф.в.	ф.в.	ф.в.	ф.в.	ф.в.
Доброякісна гормональ- но активна пухлина моз- кового шару надниркових залоз	Феохромо- цитома	3	95,3	98,7	123,3*	108,7	104,0	95,7
Злоякісна гормональ- но активна пухлина моз- кового шару надниркових залоз	Феохромо- бластома	2	96	135	99	91	104	175
Метастази		1	325,3	204,5	205,2	188,3	219,7	456,9

Примітка. За 100 % прийнятий ступінь фрагментації ДНК у контрольних пробах (без таксолу); відмінність від контролю вірогідна: \* — P<0,05.

пухлин, в тому числі в клітинах раку молочної залози та яєчників, стероїди суттєво пригнічують, або навіть зупиняють ініційований таксолем апоптоз [6]. Причиною такого гальмування апоптозу стероїдними гормонами може бути зупинка клітинного циклу на стадії G0/G1. Відомо, що необхідною умо-вою індукції таксолем апоптозу є здатність клітин до проходження клітин-ного циклу [7, 8] і арешт циклу на будь-якій стадії, чи то за рахунок природ-них інгібіторів (p21<sup>WAF1</sup>, p27<sup>KIP1</sup>, p14-p18<sup>INK</sup>), чи в результаті гено- та хемо-токсичного стресу, може призвести до зупинки апоптозу і ініціації репара-ційних процесів [9]. Іншим механізмом гальмування апоптозу може бути ак-тивація стероїдами ядерного стероїдного ксенобіотичного рецептора (SXR), який посилює експресію цитохромів P-450, що метаболізують таксол, та про-дукта гена множинної стійкості *Mdr*, який виводить таксол з клітини [10].



Мал. 2. Вплив таксолу на апоптозну деградацію ДНК у пухлинних тканинах андробластоми, феохромобластоми та метастазах.

А — агарозний гель з ДНК, одержаної з андробластоми; Б — кількісна оцінка фрагментації ДНК з метастазів за максимальною оптичною густиною фрагментів; по осі ординат — % фрагментованої ДНК. В — сканограма геля з ДНК, екстрагованої з феохромобластоми; 1 — контроль, 2 —  $10^{-5}$  М таксолу. Позначення ті ж, що й на мал. 1.

Пригнічення фрагментації ДНК в гіперплазованій тканині можна пояснити антиапоптозним ефектом АКТГ [11]. І хоча інкубація тканини з таксолу відбувається за відсутності впливу кортикотропіну, вже ініційовані цим гормоном процеси можуть блокувати дію таксолу в тканині.

Складніше пояснити пригнічення апоптозу у гіперплазованій тканині та гормонально активних пухлинах до рівня, що є нижчим від контрольного. Іншими словами, в цих тканинах таксол не тільки не ініціює апоптоз, але й здійснює протекторний вплив на пухлини. Напевно це пов'язано з тим, що у присутності таксолу активуються не тільки проапоптозні механізми, але й сигнальні каскади, які захищають клітину від апоптозу. В першу чергу це МАРК-, РІЗК- та NFκB-залежні каскади [5]. Зокрема, у результаті активації таксолу останнього сигнального ланцюга посилюється експресія білків-інгібіторів апоптозу XIAP, cIAP1-2, сурвайвіну [5, 12], які пригнічують активність каспаз [13]. На тлі блокади стероїдами таксол-індукованого апоптозу активовані таксолу ці захисні механізми можуть пригнічувати навіть фоновий апоптоз, який відбувається у будь-якій тканині.

## Висновки

1. Феохромоцитома та гормонально неактивні пухлини кори надниркових залоз є перспективними моделями для доклінічних досліджень щодо дії таксолу на ці пухлини, як сольного протипухлинного препарату.

2. Гормонально активні пухлини кори надниркових залоз є більш стійкими до дії таксолу, можливо, за рахунок підвищеної продукції стероїдних гормонів, які гальмують апоптозні процеси в цих пухлинних тканинах.

## Література

1. Jordan M. A., Wilson L. Microtubules as a target for anticancer drugs // *Nat. Rev. Canc.* 2004, 4, 253-265.
2. Kostyuchenko N., Pushkarev V., Kashevarov G. et al. Effects of N-acylethanolamines and various antimetabolic agents on apoptotic DNA fragmentation in conventionally normal and tumor tissue of human adrenals // *Exp. Oncol.* 2005, 27, N 3, 215-219.
3. Левчук Н. І., Пушкарьов В. М. Вплив таксолу на рівень фрагментації ДНК і стероїдогенну функцію в доброякісній гормонально-неактивній пухлині та позапухлинній тканині кори надниркових залоз людини // *Ендокринологія.* 2008, 13, № 1, 98-103.
4. Рокицкий П. Ф. Биологическая статистика. Минск: Высшэйшая школа, 1973. 318 с.
5. Pushkarev V. M., Starenki D. V., Saenko V. A. et al. Molecular mechanisms of the effects of low concentrations of taxol in anaplastic thyroid cancer cells // *Endocrinology.* 2004, 145, N 7, 3143-3152.
6. Fan W. Possible mechanisms of paclitaxel-induced apoptosis // *Biochem. Pharmacol.* 1999, 57, 1215-1221.
7. Henley D., Isbill M., Fernando R. et al. Paclitaxel induced apoptosis in breast cancer cells requires cell cycle transit but not Cdc2 activity // *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2007, 59, 235-249.
8. Pushkarev V. M., Starenki D. V., Saenko V. A. et al. Differential effects of low and high doses of taxol in anaplastic thyroid cancer cells: possible implication of the Pin1 prolylisomerase // *Exp. Oncol.* 2008, 30, N 3, 190-194.
9. Garner E., Raj K. Protective mechanisms of p53-p21-pRb proteins against DNA damage-induced cell death // *Cell Cycle.* 2008, 7, N 3, 277-282.
10. Schuetz E., Strom S. Promiscuous regulator of xenobiotic removal // *Nature medicine.* 2001, 7, N 5, 536-537.
11. Ковзун О. І., Костюченко Н. М., Микоша О. С. Вплив кортикотропіну на вміст каспази-3 і рівень фрагментації ДНК в гіперплазованій тканині надниркових залоз людини // *Укр. біохім. журн.* 2007, 79, N 2, 38-43.
12. Пушкарьов В. М., Старенький Д. В., Гончарук В. М. та ін. Комбінована дія паклітакселю та селективного інгібітора NFκB дегідроксиметилепоксиквіно-міцину на клітини фолікулярного раку щитоподібної залози // *Доп. НАН України.* 2008, N 10, 182-185.
13. Wang C. Y., Mayo M. W., Korneluk R. G. et al. NF-kappaB antiapoptosis: induction of TRAF1 and TRAF2 and c-IAP1 and c-IAP2 to suppress caspase-8 activation // *Science.* 1998, 281, 1680-1683.

### **Влияние таксола на апоптическую фрагментацию ДНК во внеопухолевых и опухолевых тканях надпочечников человека**

Н. И. Левчук, В. М. Пушкарев, Е. И. Ковзун, Н. Д. Тронько

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

Исследовали влияние противоопухолевого препарата таксола на фрагментацию ДНК во внеопухолевой и опухолевой ткани надпочечников. В опытах использовали опухолевую ткань феохромоцитомы, феохромобластомы, андростеромы, андробласто-

мы, альдостеромы, кортикостеромы, гиперплазированную ткань коры надпочечных желез (болезнь Иценко-Кушинга) и метастазы. Наиболее чувствительной к таксолу оказалась феохромоцитома и метастазы. Максимальная фрагментация ДНК в ткани феохромоцитомы наблюдалась при низкой концентрации таксола ( $10^{-7}$  М). Гормонально-активные опухоли коры надпочечников, их метастазы и гиперплазированная ткань были более стойкими к действию антimitотического препарата. Обсуждаются возможные механизмы их устойчивости к таксолу.

**Ключевые слова:** надпочечник, опухоли, фрагментация ДНК, таксол.

**The effect of taxol on apoptotic DNA fragmentation in extratumoral and tumor tissues of human adrenals**

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

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

The effect of an antitumor drug, taxol, on DNA fragmentation in conventionally normal and tumor tissue of adrenals was studied. Tumoral tissue of pheochromocytoma, pheochromoblastoma, androblastoma, aldosteroma, corticosteroma, adrenocortical hyperplastic tissue (Itsenko-Cushing disease), and metastases was used in experiments. Pheochromocytoma and metastases turned out most sensitive to taxol. Maximal DNA fragmentation in pheochromocytoma tissue was observed at low taxol concentration ( $10^{-7}$  М). Hormonally active tumors of the adrenal cortex, their metastases and hyperplastic tissue were more resistant to antimitotic drug action. The possible mechanisms of their resistance to taxol were discussed.

**Key words:** adrenals, tumors, DNA fragmentation, taxol.

(Надійшла 17.02.2009)

## РАДІОЙОДРЕЗИСТЕНТНІ РЕГІОНАЛЬНІ МЕТАСТАЗИ ПАПІЛЯРНОГО РАКУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ: КЛІНІКО-БІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ І ВЛАСНІ ДАНІ)

Г. В. Зелінська\*, С. В. Гулеватий, Т. К. Сovenко,  
Ю. М. Божок, В. В. Марков

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

На основі даних літератури та власних досліджень проведено клініко-біологічний аналіз радіоїодрезистентних метастазів папілярного раку щитоподібної залози. Наведена їх класифікація, розглянуті чинники їх виникнення (молекулярно-біологічні, фізичні, гістологічні та ін.). Представлені власні дані щодо цитоморфологічних та імуноцитохімічних особливостей клітин таких метастазів, на основі чого запропоновано метод доопераційного прогнозування радіоїодрезистентності. Показано перспективи розвитку діагностики та лікування радіоїодрезистентних метастазів тироїдного папілярного раку.

**Ключові слова:** щитоподібна залоза, папілярна карцинома, радіоїодрезистентні метастази.

Як відомо, в переважній більшості випадків диференційований рак щитоподібної залози (ЩЗ) ефективно лікується завдяки застосуванню терапії радіоїодом. Але тріумфальне застосування радіоїодтерапії в лікуванні тироїдного раку ускладнюється існуванням метастазів, резистентних до радіоїоду, що можуть виникати навіть після проведення тотальної тироїдектомії з наступною радіоїодтерапією. В таких метастазах клітини папілярного та фолікулярного раків неспроможні зв'язувати радіоїод, або втрачають з часом цю здатність.

Йодрезистентність ставить пацієнтів на рак ЩЗ в загальний ряд з хворими на раки інших локалізацій, для яких не існує такого специфічного лікування. Тому дуже важливим є питання можливості діагностики, лікування та прогнозування появи подібних метастазів. Вирішення його можливе на основі комплексного вивчення клініко-біологічних особливостей йодрезистентних метастазів. Цей огляд присвячений саме таким йодрезистентним метастазам диференційованого раку щитоподібної залози. Зважаючи на складність проблеми, ми обмежимось розглядом лише регіональних метастазів тироїдних папілярних карцином. За даними світової літератури [1-4], поява радіоїодрезистентних метастазів папілярного раку ЩЗ спостерігається в 7-30 % випадків.

В той же час, за даними відділення радіології нашого Інституту, в якому протягом 15 років пройшли лікування біля 2200 хворих, радіоїодрезистент-

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

ні метастази появились у 3 % пацієнтів. Значну розбіжність у відсотках пацієнтів з йоднегативними метастазами у звітах різних клінік можна пояснити наступними причинами.

По-перше, на цей показник може впливати вік пацієнтів. Зокрема, в нашій клініці лікуються хворі переважно молодого віку (від 8 до 40 років), які на момент Чорнобильської аварії були дітьми та підлітками. В той же час, в закордонних клініках, де спостерігається вищий відсоток радіоїодрезистентних метастазів, лікувались хворі на рак ЩЗ переважно старшого віку. Так, в Інституті ендокринології університету Пізи лікувались хворі віком до 81 року [4], в тироїдній клініці Ногучи – вік пацієнтів досягав 80 років [5], у медичному відділенні університету Невади – пацієнти мали вік до 75 років [6]. Тут доречно згадати, що ефективність радіоїодтерапії значно вища у пацієнтів молодого віку [7].

Другою причиною розбіжностей у відсотках хворих з йоднегативними метастазами може бути урахування в різних звітах різних типів карциноми ЩЗ. Наприклад, в нашій клініці радіоїод отримували пацієнти з папілярним та фолікулярним раком ЩЗ. В той же час, в закордонних статтях часто мова йде не тільки про зазначені класичні форми раку, а й про оксифільноклітинні тироїдні карциноми та висококлітинний варіант папілярного раку, які, як відомо, погано накопичують радіоїод й можуть додавати різною до визначення загального проценту йоднегативних метастазів [8]. Крім того, інколи незрозуміло, що саме підраховується у звіті – відсоток хворих з радіоїоднегативними метастазами, чи відсоток окремих радіоїодрезистентних утворень (у одного хворого їх може бути декілька). Інколи відсоток хворих з радіоїоднегативними метастазами визначають не серед усіх пацієнтів, а обмежуються групою пацієнтів з рецидивами раку ЩЗ.

Третьою причиною розбіжностей може бути використання в різних клініках різних методів виявлення метастазів (ультразвукова діагностика [УЗД], позитронна емісійна томографія, діагностика за допомогою ТсМіВі або комп'ютерна томографія) [9].

Слід зауважити, що оскільки в нашому Інституті використовується загально визнаний протокол [10, 11], розбіжності між даними нашої та закордонних клінік не можна пояснити різними методами лікування. Зазначений протокол складається з радикальної тироїдектомії і лімфаденотомії, післяопераційної радіоїодтерапії через 4-6 тижнів та призначення супресивної гормонотерапії L-тироксином (2,5 мкг/кг). До лікування радіоїодом проводиться УЗД, визначення тиротропного гормону (ТТГ), визначення кальцію, гемограма, рентгенографія легень, комп'ютерна томографія (за наявності метастазів в легенях). Терапевтична доза радіоактивного йоду розраховується на підставі 24-годинного тесту накопичення радіоїоду залишковою тканиною і становить для дорослих від 2,6 до 4 ГБк/кг, а для дітей – 25-50 МБк/кг (за наявності метастазів – 100 МБк/кг). Якщо показник тесту складає більше 20 % накопичення, розглядається необхідність реоперації. На 2-3 день після прийому радіоактивного йоду призначаються гормони ЩЗ, на 5-7 день після прийому радіоактивного йоду проводиться скінтиграфія всього тіла на залишкових активностях.

За даними літератури, існують первинні та вторинні радіоїодрезистентні метастази раку ЩЗ, що й зумовлює необхідність їх класифікації [4, 12]. Найбільш розгорнуту класифікацію подає Н. І. Афанасьєва [12], яка пропонує виділяти такі варіанти.

1. **Первинно радіоїодрезистентні метастази** – ті, що ніколи не накопичували йод.

2. **Вторинно радіоїодрезистентні метастази** – ті, що упродовж радіонуклідної терапії втратили спроможність накопичувати радіоїод.

3. Частково радіоїодрезистентні пухлинні осередки – випадки, коли частина тканини метастазу або рецидиву тироїдного раку накопичує радіоїод, а інша частина втратила таку здатність.

Крім того, в літературі зустрічається термін «стійка хвороба», який застосовують в тих випадках, коли результати сканування залишаються позитивними після одного чи декількох курсів радіоїодтерапії та рівень тироглобуліну у сироватці незмінно перевищує верхню граничну межу [4].

Розглянемо послідовно ті чинники, що відіграють важливу роль у розвитку радіоїодрезистентності.

## 1. Молекулярно-біологічні чинники, що впливають на зв'язування йоду

Лікування метастазів диференційованого раку ЩЗ за допомогою радіоактивного йоду базується на вибірковій концентрації та тривалому перебуванні в тироїдних клітинах. Щоб розібратись з причинами появи радіоїодрезистентних метастазів раку ЩЗ, розглянемо клітинні механізми, що впливають на зв'язування йоду тироцитами.

*Мембранні чинники.* Захоплення йоду тироцитами є активним процесом, який відбувається проти градієнту концентрації за участю енергозалежних мембранних систем. Існує думка, що в функціонуванні мембранних насосів, які здійснюють захоплення йодиду з крові, бере участь  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -стимульована АТФ-аза, а для накопичення йодиду необхідні іони  $\text{Ca}^{++}$  [13].

В літературі описаний симпортер натрію/йоду (NIS) – глікопротеїн, інтегрований до плазматичної мембрани, що бере участь у захопленні радіоїоду тироцитами [14]. Його також розглядають як важливий чинник, що може впливати на процеси зв'язування радіоїоду тироцитами при лікуванні раку [15, 16].

За даними літератури, до процесу метаболізму йоду має відношення пендрин – протеїн, розташований на апікальній поверхні мембрани тироцитів, який здійснює транспорт йоду з тироциту до колоїду, що заповнює порожнину фолікулів [17, 18]. Підвищення експресії натрій-йод-симпортеру та зменшення активності пендрину сприяє відновленню чутливості до радіоїодтерапії у пацієнтів з метастазами тироїдних карцином, резистентними до радіоїоду [19].

*Цитоплазматичні чинники.* Н. Yamashita [20] показав, що йодпероксидаза, яка розташована на поверхні мікроворсинок тироциту, відіграє важливу роль в активному зв'язуванні радіоїоду. Численними дослідженнями встановлено, що йод, потрапивши в клітину у вигляді йодиду, окиснюється до високоактивного молекулярного йоду за допомогою ферменту йодпероксидази, а далі зв'язується з молекулою тирозину, яка входить до складу тироглобуліну. Цей процес називають органіфікацією йоду. В результаті процесу розщеплення утворюються моно- та дийодтирозин (MIT, DIT) [13]. Крім того, на думку багатьох дослідників, йодпероксидаза бере участь в процесі окиснювальної конденсації [21], необхідної для утворення біологічно активних тироїдних гормонів – трийодтироніну та тироксину.

Тироглобулін є субстратом для зв'язування активного йоду та утворення тироїдних гормонів [13]. Він відсутній в тих клітинах ЩЗ (як нормальних, так і пухлинних), які не зв'язують радіоїод (С-клітини, клітини анапластичних та низькодиференційованих карцином). Відомо, що за наявності метастазів раку ЩЗ у сироватці крові пацієнтів виявляються тироглобулін чи антитіла до нього [22]. Однак в літературі описані випадки, коли за наявності метастазів (навіть тих, що активно зв'язують радіоїод) тироглобулін не визначався [22, 23].

*Генетичні чинники.* Однією з причин агресивної поведінки деяких форм папілярного раку ЩЗ, що втрачають чутливість до радіоїоду, вважають генетичні порушення, зокрема, мутацію гена BRAF. Існує думка, що наявність мутації BRAF<sup>V600E</sup> можливо розглядати як чинник появи нечутливих до радіоїоду рецидивів раку ЩЗ [24].

Також були проведені дослідження з перенесенням NIS-гена в клітини ліній тироїдних карцином, які мають дефект цього гена. В результаті відбувалося відновлення здатності клітин тироїдних карцином до зв'язування радіоїоду. В інших дослідженнях було показано, що під впливом трихостатину А (гістоновий диацетилуючий інгібітор) відновлюється експресія гена NIS та редукується експресія гена пендрину. Це також відновлює чутливість до радіоїодотерапії пухлин, які втратили здатність до зв'язування радіоїоду [25, 26].

Втрата клітинами карциноми ЩЗ здатності до зв'язування радіоїоду також можлива, якщо відбувається порушення синтезу тироїдспецифічних сполук, зокрема, тироглобуліну та йодпероксидази [15].

## **2. Фізичні чинники, що впливають на ефективність радіоїодотерапії**

За даними літератури, успіх лікування радіоїодом залежить від поглиненої дози ізотопу в пухлинних осередках, яка визначається інтенсивністю накопичення радіоїоду, що в свою чергу залежить від ефективного періоду напіввиведення йоду ( $T_{1/2}$ ), об'єму неопластичної тканини та введеної активності.

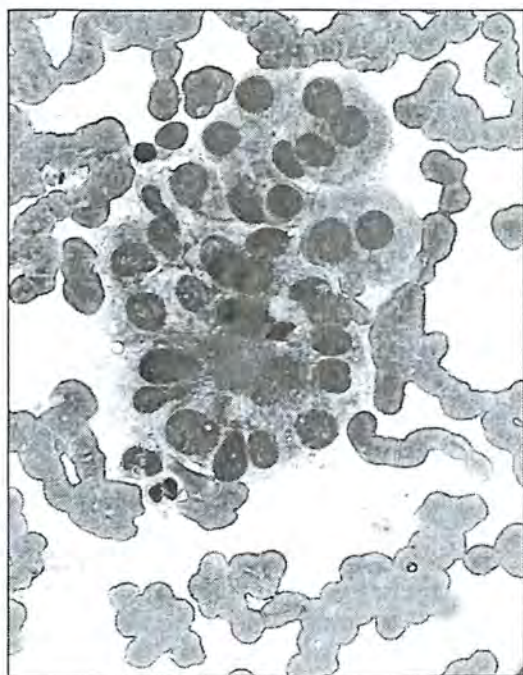
*Ефективний період напіввиведення йоду* залежить від періоду напіврозпаду елементу та часу його знаходження в тканині, яка поглинула цей елемент [27]. Цей період є індивідуальним для різних пацієнтів і навіть у одного хворого може варіювати серед декількох метастазів та змінюватися з часом. Н. Р. Махон та співавтори [28] вважають, що головною причиною невдач при радіоїодотерапії метастатичних осередків є короткий ефективний період напіввиведення йоду, який за наявності відповіді пухлини на лікування дорівнював 72,7 год, а за її відсутності – 45,8 год.

*Об'єм неопластичної тканини* впливає на ефективність лікування дещо парадоксально. Зокрема, вважають, що легеневі мікрометастази, менші за 1-2 мм, не піддаються лікуванню тому, що максимум енергії  $\beta$ -випромінювання поглинається за межами вузлів [27].

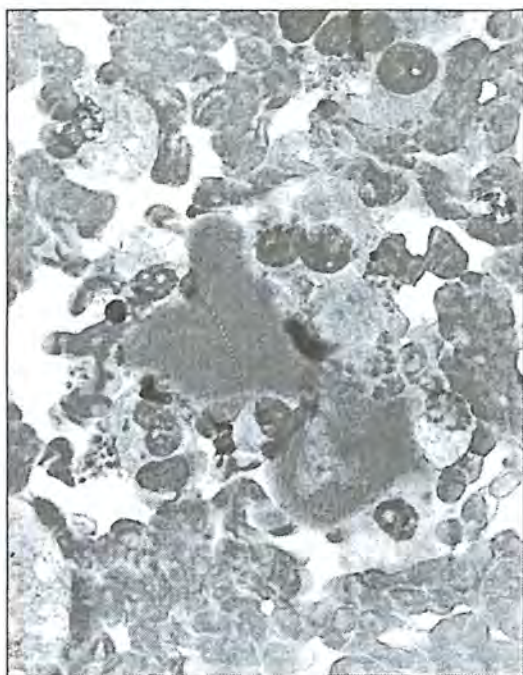
## **3. Взаємозв'язок між морфологічними особливостями метастазів та їх чутливістю до радіоїоду**

Деякі автори вважають, що до йоднакопичення здатні новоутворення, в структурі яких наявні фолікули, що містять колоїд. Пухлини, які втрачають фолікулярну структуру, не можуть концентрувати та зберігати йод протягом тривалого часу (наприклад, метастази солідної будови) [29-31]. Між тим, наші дослідження показали відсутність кореляції між наявністю фолікулярних структур та радіоїодчутливістю метастазів. В 30 % випадків в пунктатах радіоїоднегативних метастазів були знайдені фолікулярні структури з колоїдом всередині або краплини колоїду (мал. 1, 2).

Аналізуючи цитологічні та гістологічні особливості йодрезистентних метастазів папілярного тироїдного раку хворих нашої клініки, ми звернули увагу на те, що 80 % таких метастазів мали ознаки масивної кістозної дегенерації. Натомість, в загальній популяції папілярних карцином ознаки кістозної дегенерації знайдено лише в 27 % метастазів. В кістозно дегенеруючих метастазах значна частина об'єму утворення належить не клітинам, а



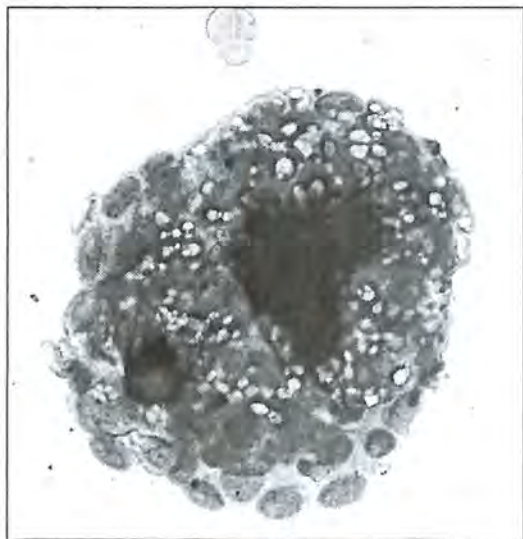
Мал.1. Фолікулярна структура з колоїдом в пункті радіоїодрезистентного метастазу папілярного раку щитовидної залози. Пофарбування за Романовським. Об.  $\times 40$ .



Мал. 2. Краплини колоїду в пункті радіоїодрезистентного метастазу папілярного тироїдного раку. Об.  $\times 40$ .

індіферентній до радіоїоду кістозній порожнині. Виходячи з цього, можна припустити, що для успіху радіоїодтерапії має значення не тільки здатність клітин до зв'язування йоду, а й їх кількість в одиниці об'єму метастазу.

Наші цитоморфологічні дослідження також показали, що в пунктатах



Мал. 3. Комплекс Нехорошкова в пункті метастазу папілярного раку щитоподібної залози, нечутливого до радіоїодтерапії. Пофарбування за Романовським. Об.  $\times 40$ .

радіоїодрезистентних метастазів в 3,5 рази частіше, ніж в загальній популяції папілярних карцином, зустрічаються описані нами раніше комплекси Нехорошкова (мал. 3) [32]. Крім того, існують дані літератури з приводу кореляції між радіоїодрезистентністю та наявністю ознак дегенерації і вакуолізації клітин [30]. Ці ознаки характерні і для клітин, що входять до комплексів Нехорошкова.

Деякі автори вважають, що патоморфологічні особливості первинної пухлини ПЦЗ корелюють з ефективністю радіоїодтерапії [33]. Доведено, що такі ознаки, як центральний некроз пухлинного осередку, дегенеративні зміни клітин, ступінь інвазійності пухлини також є прогностичними критеріями щодо зниження ефективності зазначеного методу післяопераційного лікування.

#### 4. Чинник проліферативної активності клітин метастазу

Відповідно до основного радіобіологічного закону (Бергонье-Трибондо), тканини, які складаються з малодиференційованих клітин, що активно проліферують, відносяться до радіочутливих, а тканини, які містять диференційовані клітини, що слабо проліферують, або зовсім не проліферують, є радіорезистентними. Як свідчать джерела літератури, пухлина тим активніше відповідає на радіаційну терапію, чим більша проліферативна здатність її клітин. Причина полягає в тому, що uszkodження ДНК, хромосомні перебудови та аберації виявляються завдяки наступному фатальному поділу клітин (абортивний мітоз), що призводить до утворення нежиттєздатних нащадків. Тому радіаційне uszkodження краще проявляється в тканинах, які містять клітини, що швидко проліферують [34].

#### 5. Гетерогенність розподілу ізотопу в тканинах

Цей чинник є головною причиною існування феномену «стійкої хвороби», тобто рецидивів або метастазів диференційованого раку ЩЗ, які спроможні накопичувати радіоїод, але не зникають протягом декількох курсів радіоїодтерапії, а в деяких випадках навіть продовжують розповсюджуватися [4]. Як приклад, можна навести інсулярні карциноми. Незважаючи на те, що їх клітини в 60 % випадків здатні до накопичування радіоїоду, піддаються радіоїодтерапії тільки 30 % з них [35]. Ми також спостерігали феномен «стійкої хвороби» у деяких пацієнтів радіологічного відділення нашого Інституту.

На сьогоднішній день можна запропонувати кілька варіантів пояснення останнього феномену. Всі вони базуються на припущенні існування декількох субпопуляцій клітин метастазу папілярної карциноми з різною чутливістю до радіоїоду. В результаті цього накопичення ізотопу йоду може бути гетерогенним, як серед пухлинних локусів, так і в межах одної ділянки. За даними літератури, у великих гетерогенних за будовою неопластичних осередках (масою більше 1 г), розподіл поглиненої активності також завжди гетерогенний, тобто певні ділянки метастазу здатні до зв'язування радіоїоду, а інші – радіоїодрезистентні.

Можна дати принаймні три пояснення існування феномену «стійкої хвороби».

1. Одна з субпопуляцій клітин метастазу втратила здатність до захоплення радіоїоду з причин порушення синтезу чинників, необхідних для зв'язування йоду і активно проліферує. Друга субпопуляція спроможна захоплювати ізотоп йоду і теж проліферує. Такий метастаз хоча й накопичуватиме ізотоп, але не буде піддаватись терапії. Через певний час, під дією радіоїоду друга субпопуляція загине, і залишиться перша, нездатна захоплювати йод. Метастаз перетвориться у повністю радіоїодрезистентний.

2. Одна з субпопуляцій клітин не має, або втратила здатність до захоплення радіоїоду. Друга субпопуляція спроможна захоплювати ізотоп йоду, але є резистентною до його радіаційної дії за рахунок дуже повільної проліферативної активності. Такий метастаз буде довгий час існувати, незважаючи на накопичення радіоїоду.

3. Під дією радіаційного випромінювання ізотопу йоду в одній з клітин відбуваються мутації генів, що кодують синтез ферментів та антигенів, важливих для захоплення та метаболізму йоду тироцитом. Її нащадки утворюють йодрезистентний клон, що має переваги, необхідні для виживання за умов радіоїодтерапії. Це може пояснювати появу вторинної радіоїодрезистентності метастазів.

Крім зазначених вище, описаний факт залежності радіорезистентності пухлинних клітин від недостатку кисню та розвитку гіпоксії клітин [34]. Можливо, ці дані також заслуговують на увагу.

## Досягнення та перспективи

На сьогоднішній день в світі існує декілька напрямків досліджень, спрямованих на прогнозування появи радіоїоднегативних метастазів, їх своєчасне виявлення та вдосконалення способів їх знищення.

Запізнення у виявленні метастазів різко погіршує показники виживання хворих на рак ЩЗ [36, 37]. Тому дуже важливим є питання прогнозування розвитку радіоїоднегативних метастазів з метою можливого запобігання їх появи або своєчасного виявлення. За даними літератури, важливими чинниками прогнозу ефективності лікування радіоїодом вважаються вік, стать хворих, розмір первинної пухлини, наявність віддалених метастазів [38].

В літературі є окремі натяки відносно морфологічних чинників прогнозу успіху лікування пацієнтів з раком ЩЗ. Так, за даними деяких авторів, прогностичним чинником може виступати тип пухлини. Найбільш небезпечними в прогностичному плані вважають інсулярну карциному, а також окремі варіанти папілярного тироїдного раку – висококлітинний, стовбчасто-клітинний та дифузно-склерозуючий. І навпаки, прогностичним чинником успішного лікування радіоїодом вважають наявність фолікулів, колоїд яких містить тироглобулін та тетраїодтиронін [2]. Між тим, наші імуноцитохімічні дослідження тироглобуліну в пунктатах радіоїодрезистентних метастазів, як і дані досліджень розподілу тироглобуліну на гістологічному матеріалі показали, що зменшення вмісту, або відсутність імунореактивного тироглобуліну в метастазах папілярних карцином, як не дивно, не корелює з їх здатністю зв'язувати радіоїод.

В ряді публікацій в якості специфічного методу прогнозу радіоїодрезистентності пропонується використати імуноцитохімічне визначення на парафінових зрізах первинних пухлин мембранного протеїну, задіяного у системі транспортування йоду в цитоплазму клітин – NIS. Логічно було б сподіватись, що за його відсутності метастази будуть нечутливими до радіоїодтерапії. Але, насправді, прогноз за цією ознакою справджувався лише у 46 % випадків [12, 39]. Недоліком цього методу є також і те, що дослідження здійснюється на післяопераційному матеріалі, коли операція вже зроблена.

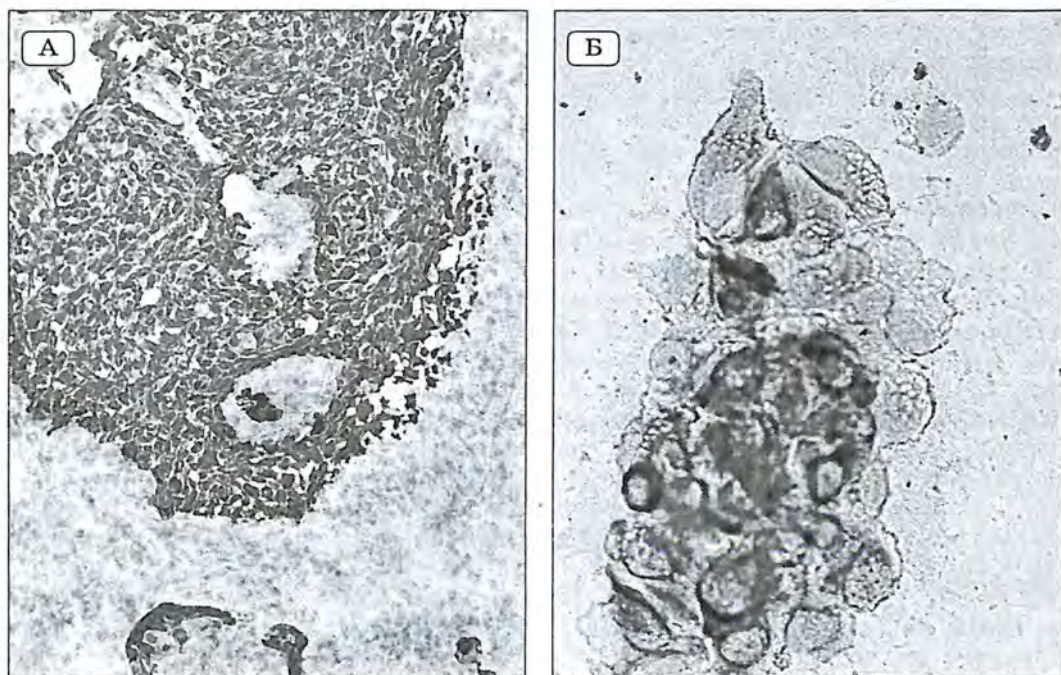
Виходячи з цього, залишається відкритим питання пошуку специфічних чинників і розробки нових ефективних методів прогнозування появи радіоїодрезистентних метастазів. На це були спрямовані також і наші дослідження.

Ми не знайшли чітких цитоморфологічних критеріїв, на основі яких можна було б прогнозувати появу йоднегативних метастазів. Як зазначалося вище, тироглобулін теж не став надійним чинником такого прогнозу.

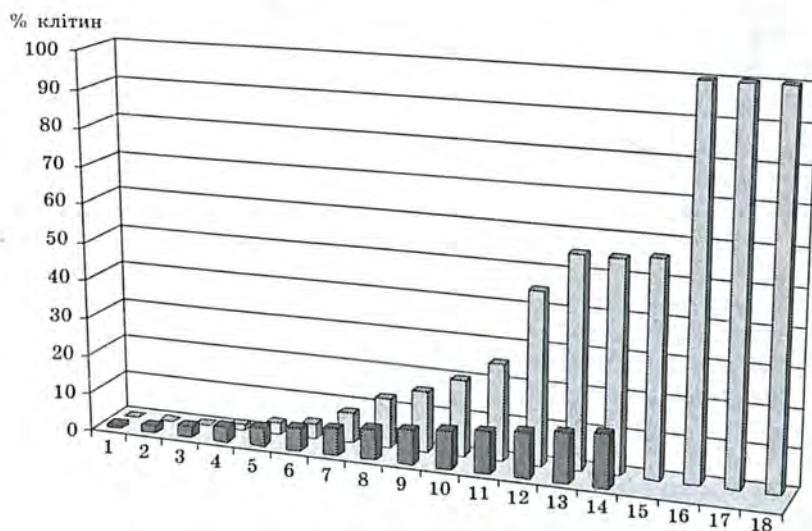
Досить несподівано виявилось, що в якості імуноцитохімічного чинника прогнозу появи радіоїодрезистентних метастазів папілярного тироїдного раку може виступати один з структурних білків цитоскелету епітеліальних клітин – цитокератин-17. Наші попередні дослідження показали, що цей цитокератин є маркером малігнізації тироїдного епітелію та цікавий тим, що клітини, здатні до його експресії, характеризуються відсутністю чи зниженням вмісту деяких тироїдспецифічних компонентів, причетних до метаболізму йоду (йодпероксидаза та тироглобулін) [40]. Таким чином, ці клітини можуть бути одним з джерел метастазів, резистентних до радіоїоду. Це припущення було перевірено порівнянням ефективності радіоїодтерапії для груп хворих з різним вмістом цитокератину-17 в клітинах пунктів первинних пухлин папілярної карциноми. Виявилось, що пацієнти, в пунктатах пухлин яких вміст тироцитів з цитокератином-17 становив менше 5 %, успішно лікувалися радіоїодом. В той же час, у 70 % хворих з вмістом цього антигену більш ніж у 5 % клітин, спостерігалися радіоїодрезистентні метастази. Таким чином, цитокератин-17 може бути використаний як цито-

логічний маркер прогнозування радіоїодрезистентності з вірогідністю 70 % (мал. 4, 5), що перевищує такий показник для NIS-протеїну.

В сучасній онкологічній практиці для неспецифічного виявлення радіоїодрезистентних метастазів папілярного тироїдного раку пропонують такі



Мал. 4. Імуноцитохімічне пофарбування антитілами до цитокератину-17 епітелію метастазу дифузно-склерозуючого варіанту папілярної карциноми, резистентного до радіоїоду. А – гістологічний зріз (об.  $\times 10$ ). Б – цитологічний препарат пунктату (об.  $\times 40$ ). Ядра клітин дофарбовані гематоксилином.



Мал. 5. Розподіл пацієнтів з високою (темні стовпчики) та низькою (світлі стовпчики) ефективністю радіоїодтерапії за процентним вмістом цитокератин-17-позитивних клітин в пунктатах папілярних карцином.

методи, як позитронна емісійна томографія (ПЕТ) з F-18-FDG, сканування за допомогою TcMiBi, Tl-201 хлориду, комп'ютерна томографія [41, 42].

Дуже цікавим напрямком кардинального вирішення проблеми радіоїодрезистентності є розробка методів відновлення чутливості клітин метастазів до терапії радіоактивним йодом. Для цього використовують хіміотерапевтичні препарати (5-фторурацил, циклофосфан, доксирубіцин, вінкрисдин), що сприяють збільшенню накопичення радіоїоду в пухлинах, що втратили цю здатність [26].

Досліди з переносу гена, що кодує NIS, до ракових тироїдних клітин, які неспроможні акумулювати йод (наприклад, клітини анапластичної карциноми), продемонстрували, що в такий спосіб можна відновити процеси поглинання радіоїоду [43]. Іншими дослідниками показано, що під впливом трихостатину А відновлюється експресія гена NIS та редукується експресія гена пендрину. Це призводить до підвищення ефективності радіоїодотерапії для пухлин, клітини яких втратили здатність до зв'язування радіоїоду [25, 26]. Для відновлення чутливості до радіоїодотерапії використовують ретиноїдну кислоту (РК) (наприклад, препарат «Роаккутан») [43]. РК є біологічно активним метаболітом вітаміну А, який регулює процеси проліферації та диференціювання різних типів клітин, в тому числі тироїдних [44]. Продемонстровано, що під впливом РК в клітинах анапластичної карциноми ЩЗ людини, трансфікованих геном NIS, вірогідно посилюється експресія NIS та процеси NIS-опосередкованого поглинання йоду [44]. Клінічні дослідження свідчать, що застосування РК чи її похідних пацієнтами з рецидивом раку ЩЗ призводить до стимулювання поглинання йоду в 20-50 % випадків, що сприяє підвищенню ефективності радіоїодотерапії [45]. Значне підвищення рівня ТТГ при прийманні ретиноїдної кислоти та відновлення гіперфіксації йоду в пухлинних осередках розцінюють як прояв редиференціації клітин метастазів раку ЩЗ. В результаті 5-6-тижневого курсу лікування цим препаратом, відмічалось відновлення накопичення I-131 у 50 % хворих та зростання рівня тироглобуліну на 63 % [12, 27].

Ще одним цікавим підходом є використання препаратів літію в якості ад'юванту при радіоїодотерапії. Ці препарати здатні пригнічувати вихід радіоактивного йоду з пухлинних клітин, чим збільшується ефективний період напіввиведення ізотопу більш ніж на 50 %. Внаслідок цього поглинена доза ізотопу йоду зростає більше ніж в 2 рази [27].

## Підсумок

Узагальнюючи вищевикладене, можна сказати, що на сьогоднішній день головною проблемою радіоїодотерапії папілярного раку щитоподібної залози є діагностика та лікування радіоїодрезистентних метастазів. Розробка ефективних методів діагностики та лікування таких метастазів потребує подальшого вивчення їх клініко-біологічних особливостей та механізмів розвитку радіоїодрезистентності. Ми запропонували доопераційне прогнозування появи радіоїодрезистентних метастазів папілярного раку щитоподібної залози шляхом визначення в пунктатах первинних пухлин процентного вмісту тирцитів, які реагують з антитілами до цитокератину-17.

## Література

1. Pacini F. I-131 therapy for metastatic thyroid cancer // *World J. Surgery*. 1994, 18, N 4, 598-604.
2. Batge B. Histology and immunocytochemistry of differentiated thyroid carcinomas do not predict radioiodine uptake: a clinicomorphological study of 62 recurrent or metastatic tumors // *Virchows Arch. Pathol. Anat.* 1992, 421, 521-526.

3. Lee M. C., Chung J. K., So Y. et al. Value of FDG PET in papillary thyroid carcinoma with negative <sup>131</sup>I whole-body scan // *J. Nucl. Med.* 1999, 40, N 6, 986-992.
4. Pacini F., Cetani F., Miccoli P. et al. Outcome of 309 patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma // *World J. Surgery.* 1994, 13, N 4, 600-604.
5. Noguchi S., Murakami N. Classification of papillary cancer of the thyroid based on prognosis // *World J. Surgery.* 1994, 18, 552-554.
6. Mazzaferri E. L., Young R. L. Papillary thyroid carcinoma: a 10 year follow-up report of the impact of therapy in 576 patients // *Amer. J. Med.* 1981, 70, 511-518.
7. Young R. L., Mazzaferri E. L. Pure follicular thyroid carcinoma: impact of therapy in 214 patients // *J. Therap. Nucl. Med.* 1980, 21, 733-737.
8. Samman N. A., Maheshwari Y. K. Impact of therapy for differentiated carcinoma of thyroid: an analysis of 706 cases // *J. Clin. Endocrin. Metab.* 1981, 56, N 6, 1131-1138.
9. Rubello D., Saladini G., Carpi A., Casara D. Nuclear medicine imaging procedures in differentiated thyroid carcinoma patients with negative iodine scan // *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2000, 54, N 6, 337-44.
10. Dietlein M., Dressler J., Eschner W. et al. Procedures for iodine-131 whole body scintigraphy in the differential diagnosis of thyroid cancer // *Nuklearmedizin.* 1999, 38, N 6 A, 213-214.
11. Reiners C., Farahati J. <sup>131</sup>I therapy of thyroid cancer patients // *J. Nucl. Med.* 1999, 43, N 4, 324-335.
12. Афанасьєва Н. І. Йоднегативні метастази та рецидиви тиреоїдного раку. Напрямки таргетної терапії // Сучасні досягнення ядерної медицини: наук.-практ. конф., 30 вересня - 1 жовтня, 2008 р. К.: ВІЦ «Медицина України», 2008, 20-24.
13. Балаболкин М. И. Эндокринология. М: Медицина, 1989. 416 с.
14. Baker C. H., Morris J. C. The sodium-iodide symporter // *Curr. Drug. Targets Immun. Endocrin. Metab. Disord.* 2004, 4, N 3, 167-174.
15. Min J. J., Chung J. K., Lee Y. J. et al. Relationship between expression of the sodium/iodide symporter and <sup>131</sup>I uptake in recurrent lesions of differentiated thyroid carcinoma // *Europ. J. Nucl. Med.* 2001, 28, N 5, 639-645.
16. Nilsson M. Iodide handling by the thyroid epithelial cell // *Experim. Clin. Endocrin. Diabetes.* 2001, 109, N 1, 13-17.
17. Fugazzola L., Cerutti N., Monnavola D. et al. The role of pendrin in iodide regulation // *Experim. Clin. Endocrin. Diabetes.* 2001, 109, N 1, 18-22.
18. Mian C., Lacroix L., Alzieu L. et al. Sodium iodide symporter and pendrin expression in human thyroid tissues // *Thyroid.* 2001, 11, N 9, 825-830.
19. Taylor J. P., Metcalfe R. A., Watson P. F. et al. Mutations of the PDS gene, encoding pendrin, are associated with protein mislocalization and loss of iodide efflux: implications for thyroid dysfunction in Pendred syndrome // *J. Clin. Endocrin. Metab.* 2002, 87, N 4, 1778-1784.
20. Yamashita H., Noguchi S., Murakami N. et al. Ultrastructural localisation of endogenous peroxidase activity in benign diseases // *Acta Pathol. Jap.* 1987, 37, N 5, 755-762.
21. Dunn J. T., Dunn A. D. Update on intrathyroidal iodine metabolism // *Thyroid.* 2001, 11, N 5, 407-417.
22. Mertens I. J., De Klerk J. M., Zelissen P. M. et al. Undetectable serum thyroglobulin in a patient with metastatic follicular thyroid cancer // *Clin. Nucl. Med.* 1999, 24, N 5, 346-349.
23. Fatourechhi V., Hay I. Treating the patient with differentiated thyroid cancer with thyroglobulin-positive iodine-131 diagnostic scan-negative metastases: including com-

- ments on the role of serum thyroglobulin monitoring in tumor surveillance // *Seminars in nuclear medicine*. 2000, 30, N 2, 107-114.
24. Riesco-Eizaguirre G., Gutierrez-Martinez P. The oncogene BRAF V600E in associated with a high risk of recurrence and less differentiated papillary thyroid carcinoma due to the impairment of Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup>-targeting to the membrane // *Endocrine-Related Cancer*. 2006, 13, 257-269.
  25. Zarnegar R., Brunaud L., Kanauchi H. et al. Increasing the effectiveness of radioactive iodine therapy in the treatment of thyroid cancer using Trichostatin A, a histone deacetylase inhibitor // *Surgery*. 2002, 132, N 6, 984-990.
  26. Kitasono M., Robey R., Zhan Z. et al. Low concentrations of the histone deacetylase inhibitor, depsipeptide (ER9012280, increase expression of the Na<sup>+</sup> /I<sup>-</sup>) symporter and iodine accumulation in poorly differentiated thyroid carcinoma cells // *J. Clin. Endocrin. Metab*. 2001, 86, N 7, 3430-3435.
  27. Родичев А. А. Применение радиоактивного йода при лечении дифференцированного рака щитовидной железы // *Журнал Тиронет*. 2003, N 4. Режим доступа до журналу: [http://www.rusmedserv.com/thyronet/th\\_spec/thyr-4-03-3.html](http://www.rusmedserv.com/thyronet/th_spec/thyr-4-03-3.html).
  28. Maxon H. R., Thomas S. R., Hertzberg V. S. et al. Relation between effective radiation dose and outcome of radioiodine therapy for thyroid cancer // *New Eng. J. Med*. 1983, 309, N 16, 937- 941.
  29. Kodama T., Fujimoto Y., Obara T. et al. Histochemical demonstration of thyroxine, triiodothyronine, and thyroglobulin in the primary lesion of thyroid carcinoma, and its predictability for radioiodine uptake by metastatic lesions // *World J. Surgery*. 1988, 12, 439-444.
  30. Akslen L. A., LiVolsi V. A. Prognostic significance of histologic grading compared with subclassification of papillary thyroid carcinoma // *Cancer*. 2000, 88, N 4, 1902-1908.
  31. Shaha A. R., Lorec T. R., Shah J. P. Prognostic factors and risk group analysis in follicular carcinoma of the thyroid // *Surgery*. 1995, 118, 1131-1138.
  32. Божок Ю. М. Цитоморфологія, цитогенетика та імуноцитохімія в доопераційній діагностиці новоутворень щитовидної залози: дис. доктора біол. наук: К., 2004. 229 с.
  33. Ruegamer J. J., Hay I. D., Bergstahl E. J. et. al. Distant metastases in differentiated thyroid carcinoma: a multivariate analysis of prognostic variables // *J. Clin. Endocrin. Metab*. 1988, 67, N 3, 501-508.
  34. Ярмоненко С. П. Радиобиология человека и животных. М.: Высш. шк., 1988. 424 с.
  35. Palestini N., Papotti M., Durando R., Fortunato M. Poorly differentiated «insular» carcinoma of the thyroid: long-term survival // *Minerva Chirurgica*. 1993, 48, N 21-22, 1301-1305.
  36. Эпштейн Е. В., Олейник В. А., Совенко Т. К. Лечение дифференцированного рака щитовидной железы // *Променева діагностика, променева терапія*. 2000, N 1, 53-54.
  37. Джужа Д. А. Вопросы оптимизации радиойодтерапии и мониторинга больных дифференцированным раком щитовидной железы // *Сучасні досягнення ядерної медицини: наук.-практ. конф.*, 30 вересня - 1 жовтня, 2008 р. К.: ВІЦ «Медицина України», 2008, 20-24.
  38. Tesbrek T., Kissov D. Clinical analysis of 43 surgically-treated patients with thyroid carcinoma // *Neoplasma*. 1975, 22, N 3, 329-334.
  39. Castro M. R., Bergert E. R., Goellner J. R. et al. Immunohistochemical analysis of sodium iodide symporter expression in metastatic differentiated thyroid cancer: correlation with radioiodine uptake // *J. Clin. Endocrin. Metab*. 2001, 86, N 11, 5627-5632.

40. Зелінська Г. В. Йодпероксидаза та цитокератин № 17 в доопераційній діагностиці папілярного раку щитовидної залози та визначенні резистентності його метастазів до радіоїоду: дис. канд. біол. наук. К., 2007. 139 с.
41. Wang W., Macapinlac H., Larson S. et al. 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography localizes residual thyroid cancer in patients with negative diagnostic 131 iodine whole body scans and elevated serum thyroglobulin levels // *J. Clin. Endocrin. Metab.* 1999, 84, 2291-2302.
42. Dadparvar S., Chevres A., Tulchinsky M. Clinical utility of methoxisisonitrile imaging in differential thyroid carcinoma: comparison with thallium-201 and iodine-131 Na scintigraphy, and serum thyroglobulin quantitation // *Europ. J. Nucl. Med.* 1995, 22, N 11, 1330-1338.
43. Grenwald F., Menzel C., Bender H. et al. Redifferentiation therapy-induced radioiodine uptake in thyroid cancer // *J. Nucl. Med.* 1998, 39, N 11, 1903-1906.
44. Jeong H., Kim Y. R., Kim K. N. et al. Effect of all-trans retinoid acid on sodium/iodide symporter expression, radioiodine uptake and gene expression profiles in a human anaplastic thyroid carcinoma cell line // *Nucl. Med. Biol.* 2006, 33, N 7, 875-882.
45. Coelho S. M., Vaisman M., Carvalho D.P. Tumour re-differentiation effect of retinoid acid: a novel therapeutic approach for advanced thyroid cancer // *Curr. Pharm. Des.* 2005, 11, N 19, 2525-2531.

**Радиойодрезистентные региональные метастазы папиллярного рака щитовидной железы: клинико-биологические аспекты (обзор литературы и собственные данные)**  
 А. В. Зелинская, С. В. Гулеватый, Т. К. Сovenko, Ю. М. Божок, В. В. Марков  
*ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко АМН Украины», г. Киев, 04114, Украина*

На основании данных литературы и собственных исследований проведен клинико-биологический анализ радиойодрезистентных метастазов папиллярного рака щитовидной железы. Приведена их классификация, рассмотрены факторы, определяющие их возникновение (молекулярно-биологические, физические, гистологические и др.). Представлены собственные данные о цитоморфологических и иммуноцитохимических особенностях клеток таких метастазов. На основании этого предложен метод дооперационного прогноза радиойодрезистентности. Показаны перспективы развития диагностики и лечения радиойодрезистентных метастазов тиреоидного папиллярного рака.

**Ключевые слова:** щитовидная железа, папиллярная карцинома, радиойодрезистентные метастазы.

**Radioiodine-resistant regional metastases of thyroid papillary cancer. Clinical - biological aspects (review of literature and own results)**

A. V. Zelinska, S. V. Gulevatiy, T. K. Sovenko, Yu. M. Bozhok, V. V. Markov  
*State Institution «V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Acad. Med. Sci. of Ukraine», Kyiv, 04114, Ukraine*

A clinical-biological analysis of radioiodine-resistant metastases of papillary thyroid cancer based on literature data and own studies was carried out. A classification of this metastases is given, the factors determining their appearance (molecular-biological, physical, histological, etc.) are considered. The results of our studies of cytochemical and immunohistochemical features of such metastatic cells are submitted, and a method of preoperative prognosis of the radioiodine-resistant metastases is suggested. The prospects of development of diagnosis and treatment of radioiodine-resistant metastases of thyroid papillary cancer are demonstrated.

**Key words:** thyroid gland, papillary carcinoma, radioiodine-resistant metastases.

(Надійшла 29.01.2009)

## ГРЕЛІН – СТРУКТУРА, ФУНКЦІЇ ТА ЙОГО РОЛЬ В ОРГАНІЗМІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Т. М. Маліновська\*

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

В оглядовій статті наведені дані щодо структури, функцій та ролі нещодавно відкритого «гормону голоду» – греліну в організмі людини. Детально описана роль греліну у формуванні апетиту у людини, величини його вмісту у крові хворих на ожиріння та анорексію. Показана роль рівня греліну в процесах запам'ятовування і здатності до навчання, а також його роль в разі депресій та станів хронічного стресу. З'явилася перспектива на основі греліну розробити нові способи лікування вказаних захворювань.

**Ключові слова:** грелін, гормон голоду, ожиріння, анорексія.

Грелін (Ghrelin) – відкритий нещодавно пептидний гормон, що має властивості рилізінг-гормону росту й інші метаболічні й ендокринні функції.

Гормон росту необхідний для розвитку та регенерації тканин, збільшення маси м'язів, підтримки міцності кісток та багатьох інших біологічних процесів. Хоча основна дія гормону росту відбувається в період внутрішньо-утробного розвитку та у дитинстві, недавно було виявлено й ще одну важливу його дію – сповільнення старіння [1]. Незважаючи на те, що гормон росту нині навчилися одержувати генно-інженерним способом, вчені продовжують з'ясовувати регуляцію його продукції в організмі. В процесі пошуку субстанції, яка б підсилювала секрецію гормону росту в самому організмі, у 1999 році японські вчені під керівництвом Masayasu Kojima з Національного центру серцево-судинних досліджень (м. Осака) знайшли нову біологічно активну сполуку, що відповідає за відчуття голоду [1]. Ця сполука має невелику молекулу, що складається з 28 амінокислот (пептид), і діє на клітині гіпофіза, де виробляється гормон росту. При введенні цього пептиду лабораторним мишам спостерігалось підвищення продукції гормону росту [2, 3].

Японські вчені назвали нову сполуку греліном. Це скорочення є похідним від англійських слів «вивільнення гормону росту», а на мові хінді корінь *ghre* означає також ріст. Хоча грелін діє на гіпофіз, що знаходиться в мозку, виробляється він у шлунку, а в мозок попадає через кров. При введенні препарату у кров людини з дефіцитом гормону росту додаткова доза греліну викликала збільшення секреції гормону росту [4].

Ще в 2000 році американські фармакологи спостерігали в лабораторних мишей, яким вводили грелін, швидке збільшення маси тіла. Подальші спостереження за пацієнтами зі зниженою секрецією гормону росту показали, що біля 80 % хворих, які отримували грелін, скаржилися на значне збільшення апетиту [4].

**Функції.** Грелін часто називають «гормоном голоду», тому що саме таким є точне значення його головної функції в організмі. Грелін, що виробляється

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

ся шлунком і тонким кишечником, впливає на мозок та викликає відчуття голоду. Коли грелін досягає мозку, він направляється до трьох ділянок: ромбовидного мозку, що контролює автоматичні, підсвідомі процеси; гіпоталамуса, який керує метаболізмом, та до мезолімбічного центру, де формуються й обробляються позитивні відчуття задоволення в середньому мозку. Завдяки цій нейронній трійці мозок сприймає інформацію, яку йому надає грелін [3].

D. Cummings та співавт. [5] провели дослідження, в яких рівень гормону в крові добровольців вимірювали кожні 20 хвилин; як результат спостереження отримали відсоток підвищення його вмісту в разі наближення часу прийому їжі. Додатковий або пропущений прийом їжі призводив відповідно до зменшення або збільшення рівня греліну.

На думку експертів, рівень цього гормону в крові періодично збільшується, що і підсилює бажання їсти [5]. Саме тому людям з надлишковою масою тіла найчастіше не вдається дотримуватися дієти – з часом рівень греліну підвищується, а разом з ним різко підсилюється відчуття голоду. В той же час, багато пацієнтів, в яких були прооперовані шлунок і тонкий кишечник, худнуть за допомогою дієти без особливих проблем. Британські медики, обстеживши декількох пацієнтів, встановили, що після операції рівень греліну в крові різко знижується (на 70-75 %) і в подальшому практично не підвищується. Саме тому багато прооперованих людей не відчувають голоду і їм вдається легко позбутися зайвої ваги [6]. Поки що вченим не вдалося встановити, як саме оперативне втручання впливає на вироблення греліну, але, мабуть, відповідь на це питання буде знайдена найближчим часом. Є також думки з приводу того, що подальші дослідження в цьому напрямку зможуть допомогти у створенні ефективних лікарських препаратів для схуднення.

Італійські медики [7] вивчали рівень греліну в крові людей, хворих на анорексію, і при цьому виявили у них неймовірно високий рівень греліну, що є особливим хімічним сигналом небезпеки, який ігнорують ці хворі. Дані дослідження підтвердили важливість греліну для відчуття голоду – в обох випадках гормон виробляється, коли ми маємо їсти, а також в разі очікування їжі.

Грелін відіграє важливу роль у регуляції біохімічних процесів, пов'язаних із травленням, в основному, шляхом впливу на синтез різних ферментів.

Якби грелін був би єдиним чинником, що впливає на поглинання їжі, то люди і тварини загодували б себе до смерті. В той же час, коли одна система стимулює апетит, є інша, котра його знижує. Перший етап – процес пригнічення апетиту відбувається в шлунку і у верхній частині кишечника. В цих органах розташовані нерви, що реагують на розтягування і подовження стінок, які й повідомляють в мозок про наближення організму до насичення. Цей сигнал підсилюється трьома речовинами: перша – пептид, який виробляється у верхній частині кишечника – холецистокінін, найшвидший із трьох, що досягають мозку та посилюють відчуття насичення. Дія його триває недовго. Потім починають діяти два інших гормони – глюкагоноподібний пептид-1 (ГПП-1) і пептид тирозин-тирозин ПТТ (ПТТ), які значно гальмують відчуття апетиту. Ці гормони виробляються в нижній частині травного тракту і «повідомляють» шлункові, коли варто «зупинитися». Якщо, незважаючи на всі перешкоди на шляху до переїдання, споживається зайва їжа – в організмі є ще гормон гальмування апетиту – лептин. Цей гормон був виявлений у 1994 році; він виробляється в самому організмі, звичайно в пропорції до об'єму тканин. Чим опасистіша людина, тим більше виробляється лептину в її організмі. Потрапляючи в кров, лептин направляється до гіпоталамуса, де грелін частково приглушує його сигнали. Як результат – опасистим людям потрібно їсти менше [8]. Відкриття лептину

стало великою подією в галузі дієтології. Припускали, що люди, які страждають від ожиріння, просто страждали через нестачу лептину в організмі, звідси і рішення – регулярні ін'єкції лептину з метою лікування ожиріння. Як виявилось насправді – все це набагато складніше. Проблема полягає в тому, що якщо людина з цією проблемою народжується, то лептинові ін'єкції успішно допомагають її виправити – організм реагує на лікування, але в інших випадках воно неефективне. Чутливість до лептину може відновитися за допомогою дієт і з втратою жиру, тим самим введення лептину стає ефективнішим [9].

Як вже було показано, за психологічний голод відповідає група гормонів: грелін, що стимулює апетит, а також лептин і оксінтомодулін, які навпаки, пригнічують апетит. Дослідження засвідчують, що недостатність сну сприяє різкому підвищенню рівня греліну і зниженню рівня лептину. Лептин посилає сигнали про достатній стан жирових запасів. Коли ж його рівень знижується, мозок посилає сигнал про відчуття голоду [9].

У дослідженнях на мишах було доведено, що вуглеводи і білки ефективніше і швидше пригнічують вироблення гормону, ніж жири. Введення в кишечник мишей жирів зменшує вміст греліну на 50 %, а введення вуглеводів і білків знижує концентрацію гормону на 70 % [10].

*Роль в організмі.* Латинське прислів'я «*satur venture non studit libertur*» підтвердили дослідники Йельської медичної школи, які встановили пряму залежність здібності до навчання і пам'яті від гормону греліну, рівень якого в крові найвищий впродовж дня на порожній шлунок [11].

Раніше вважалося, що роль греліну полягає тільки у вивільненні гормону росту і формуванні апетиту, однак останні дослідження показали, що він має безпосередній, швидкий і потужний вплив на гіпокамп – ділянку мозку, задіяну в процесах навчання і запам'ятовування. Грелін проникає в гіпокамп і зв'язується з рецепторами поверхневих нейронів, що забезпечують взаємодію нервових клітин між собою. Подальші експерименти на лабораторних тваринах показали, що виникаючі при цьому зміни в роботі мозку пов'язані з підвищенням здатності до запам'ятовування. Ґрунтуючись на результатах досліджень, було зроблено наступний висновок: діти не повинні переїдати під час обіду, тому що це не сприяє найефективнішому і найповнішому засвоєванню ними інформації, отриманої під час уроків. Крім того, з огляду на зниження рівня греліну в організмі при ожирінні і у процесі старіння, підвищення рівня гормону або прийом грелінподібних препаратів можуть бути використані з метою профілактики деяких форм розумових розладів [12].

За останні роки були виявлені нові шляхи впливу греліну на організм. Робота вчених з медичного центру при університеті штату Техас у м. Далас (США) відкрила ще один напрямок в дослідженнях властивостей греліну щодо його впливу на психіку. Тепер стало зрозумілим, чому деякі люди, що знаходяться в стані стресу або депресії, починають переїдати. Грелін, як вважає Michael Lutter, координує в цілому поведінкову реакцію організму на стрес і впливає на настрій, стресовий стан і рівень споживання енергії організмом [13]. В досліді на мишах було показано, що хронічний стрес призводить до підвищення вмісту греліну в організмі. Інший не менш важливий чинник – підвищення вмісту греліну призводить до зменшення проявів депресії і занепокоєння. Щоправда, побічним ефектом цієї корисної властивості є підвищене споживання їжі піддослідними тваринами і, як наслідок, неминуче ожиріння [13].

Дослідники прогнозують використання отриманих результатів для розробки нових методів лікування ожиріння. Грелін, синтезований здебільшого в шлунково-кишковому тракті, передає в мозок сигнал про недостатній рівень споживання їжі. Якщо заблокувати передачу такого сигналу, можна

знизити споживання їжі і підвищити рівень витрати енергії організмом. Однак тривога і депресія при цьому будуть наростати. Цей факт спостерігався впродовж експерименту. В той же час у мишей зі штучною мутацією гена, що призводить до відсутності реакції на грелін, введення греліну при малокалорійній дієті не знижувало реакцій депресії або тривоги [13].

Хронічний стрес помітно і надовго (майже на місяць) підвищує рівень греліну як у звичайних, так і у генетично змінених мишей. Однак в останніх спостерігалися як явні ознаки депресії, так і зниження рівня споживання їжі [13].

Багато авторів щодо дослідження греліну стверджують, що гормон грелін, відповідальний за відчуття голоду, регулює рівень адреналіну (гормон стресу) в крові [14, 15]. Коли людина голодує, рівень греліну підвищується, і він, ймовірно, всього, виступає в ролі антидепресанту. З'ясувалося, що миші зі зниженим рівнем греліну знаходяться в пригніченому стані, і коли їх кинути у воду, то вони навіть не намагаються пливати. Миші не знаходять виходу з лабіринту і перебувають осторонь від інших тварин. Миші з підвищеним рівнем греліну активно плавають у воді і із задоволенням знайомляться з новим навколишнім оточенням і намагаються контактувати з іншими мишами. Вчені висунули припущення, що позитивні реакції до відчуття голоду є захисною реакцією організму ссавця, що повинен добувати собі їжу в боротьбі за виживання [15].

Створена вакцина від ожиріння. Випробували її, поки що, тільки на пацюках, вона значно сповільнювала збільшення маси тіла і скорочувала кількість жирових клітин у піддослідних тварин. Вакцина змушує організм виробляти антитіла до греліну, що впливає на енергетичний баланс організму. При однаковій кількості їжі зрілі чоловічі особини пацюків, яким була введена доза вакцини, ставали набагато худішими, ніж ті, котрим її не вводили. Цей препарат відкриває шлях до розробок аналогічної вакцини для людей [16].

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, приблизно один мільярд людей в усьому світі має надлишкову вагу або ожиріння. Керівник дослідницької групи, професор Кім Джанда переконаний, що самий складний етап ще попереду. Британські фахівці з проблеми ожиріння припускають, що це дуже цікаве дослідження, однак вакцина не цілком безпечна для людей. Професор Стивен Блум вважає, що якщо виробляються антитіла проти чогось, потім дуже важко від них позбутися. А оскільки грелін є присутнім у мозку, то імунна система може почати працювати проти мозку, що є небезпечним [16].

Таким чином, грелін – орексигенний гормон, що продукується в шлунку і тонкому кишечнику, має широкий спектр дії: підвищує апетит, стимулює секрецію гормону росту, впливає на стан психіки і поведінки. Грелін активує нейрони гіпоталамуса та аркуатних ядер, що призводить до позитивного енергетичного балансу завдяки стимуляції до споживання їжі і збільшення утилізації жиру. У здорової людини рівень греліну підвищується перед їжею і знижується після. Можливо, гіпергрелінемія обумовлює розвиток поліфагії у хворих із синдромом Прадера-Віллі. Причини високого рівня греліну при даному синдромі залишаються невідомими [17].

Виявилось, що грелін впливає ще і на кров'яний тиск, рівень цукру в крові, інсуліну, ефективність роботи серця і багато інших фізіологічних показників. Щоб повніше виявити різноманітну роль греліну в організмі, вчені нині намагаються вивести породу лабораторних мишей, генетично нездатних виробляти цей пептид. Отже, відкриття греліну, на думку вчених, допоможе розробити способи лікування такого захворювання, як анорексія, а також створити нові засоби лікування ожиріння та депресії.

## Література

1. Kojima M., Hosoda H., Date Y. et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach // *Nature*. 1999, **402**, N 6762, 656-660.
2. Tschöp M., Smiley D. L., Heiman M. L. Ghrelin induces adiposity in rodents // *Nature*. 2000, **407**, 908-913.
3. Hewson A. K., Dickson S. L. Systemic administration of ghrelin induces Fos and Egr-1 proteins in the hypothalamic arcuate nucleus of fasted and fed rats // *J. Neuroendocrinol.* 2000, **12**, N 11, 1047-1049.
4. Lall S., Tung L.Y., Ohlsson C. et al. Growth hormone (GH)-independent stimulation of adiposity by GH secretagogues // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2001, **280**, N 1, 132-138.
5. Cummings D., Weigle D., Frayo R. et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery // *N. Engl. J. Med.* 2002, **346**, N 21, 1623-1630.
6. Inui A., Asakawa A., Bowers C. Y. et al. Ghrelin, appetite, and gastric motility: the emerging role of the stomach as an endocrine organ // *FASEB J.* 2004, **18**, N 3, 439-456.
7. Garcia J., Garcia-Touza M., Hijazi R. et al. Active ghrelin levels and active to total ghrelin in cancer-induced cachexia // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005, **90**, N 5, 2920-2926.
8. Hewson A. K., Tung L. Y., Connell D. W. et al. The rat arcuate nucleus integrates peripheral signals provided by leptin, insulin, and a ghrelin mimetic // *Diabetes*. 2002, **51**, N 12, 3412-3419.
9. Yildiz B., Suchard M., Wong M. et al. Alterations in the dynamics of circulating ghrelin, adiponectin, and leptin in human obesity // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2004, **101**, N 28, 10434-10439.
10. Zhang J., Ren P., Avsian-Kretchmer O. et al. Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake // *Science*. 2005, **310**, N 5750, 996-999.
11. Jerlhag E., Eggecioglu E., Dickson S. L. et al. Ghrelin stimulates locomotor activity and accumbal dopamine-overflow via central cholinergic systems in mice: implications for its involvement in brain reward // *Addiction. Biology*. 2004, **11**, N 1, 4-54.
12. Jerlhag E., Eggecioglu E., Dickson S. L. et al. Ghrelin administration into tegmental areas stimulates locomotor activity and increases extracellular concentration of dopamine in the nucleus accumbens // *Addiction. Biology*. 2007, **12**, 6-16.
13. Lutter M., Sakata I., Osborne-Lawrence S. et al. The orexigenic hormone ghrelin defends against depressive symptoms of chronic stress // *J. Nat. Neurosci.* 2008, **11**, p. 752.
14. Santos M., Bastos P., Gonzaga S. et al. Ghrelin expression in human and rat fetal lungs and the effect of ghrelin administration in nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia // *Pediatr. Res.* 2006, **59**, 531-537.
15. Mondal M. S., Date Y., Yamaguchi H. et al. Identification of ghrelin and its receptor in neurons of the rat arcuate nucleus // *Regul. Pept.* 2005, **126**, 55-59.
16. Zorrilla M. Vaccination against weight gain // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2006, **103**, N 35, p. 13226.
17. Goldstone A., Thomas E., Brynes A. et al. Elevated fasting plasma ghrelin in Prader-Willi syndrome adults is not solely explained by their reduced visceral adiposity and insulin resistance // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004, **89**, N 4, 1718-1726.

**Грелин – структура, функции, его роль в организме  
(обзор литературы)**

Т. Н. Малиновская

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

В обзорной статье приведены данные о структуре, функциях, роли в организме человека открытого недавно «гормона голода» – грелина. Подробно описана роль грелина в формировании аппетита у человека, величины его уровня в крови у больных с ожирением, анорексией. Показана роль уровня грелина в процессах запоминания и способности к обучению, а также при депрессиях и состояниях хронического стресса. Открыты перспективы на основе грелина разработать новые способы лечения указанных заболеваний.

**Ключевые слова:** грелин, гормон голода, ожирение, анорексия.

**Ghrelin – the structure, the functions and its role in the organism  
(review of literature)**

T. M. Malinovs'ka

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

Data on the structure, functions and role of a recently developed «hormone of starvation» – ghrelin are given in this literature review. The role of ghrelin in forming human appetite is described. Its level was studied in blood of patients with obesity and anorexia. The influence of ghrelin level on the processes of memorizing and education capacity, and also its role in case of depression, chronic stress was shown. Prospects are opened for developing new methods in the treatment of these diseases based on ghrelin.

**Key words:** ghrelin, hormone of starvation, obesity, anorexia.

(Надійшла 23.12.2008)

## **РОЛЬ ВНУТРІШНЬОКЛІТИННИХ ІОНІВ КАЛЬЦІЮ У ФОРМУВАННІ СТАТЕВОЇ ПОВЕДІНКИ У НЕОНАТАЛЬНО АНДРОГЕНІЗОВАНИХ САМИЦЬ ЩУРІВ**

*Л. В. Тарасенко\**

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

Порушення гормонального балансу в перинатальному періоді індивідуального розвитку організму спричиняє суттєвий модифікуючий вплив на становлення нейроендокринних механізмів регуляції поведінки та репродуктивних процесів. Зокрема відомо, що дія надлишку андрогенів у період раннього онтогенезу самиць щурів спричиняє певні зміни перебігу процесів статевої диференціації мозку, віддаленим наслідком яких є розвиток ановуляторного синдрому, який характеризується порушеннями статевого дозрівання, відсутністю циклічної секреції гонадотропних гормонів, а також дефемінізацією та/або маскулінізацією статевої поведінки [1, 2].

Клітинні та молекулярні механізми згаданих порушень залишаються майже невідомими. Одним з таких механізмів може бути регуляція процесів нейрогенезу іонами кальцію. Відомо, що внутрішньоклітинні іони кальцію необхідні для міжнейронної сигналізації, формування процесів екзоцитозу та синаптичної передачі, розвитку синаптичної пластичності, а також перебігу апоптозу та некрозу [3]. Особливий інтерес викликають поодинокі публікації, які стосуються можливої участі іонів кальцію в гормон-залежних порушеннях перинатального нейрогенезу. Зокрема виявлено статевої відмінності вмісту кальцій-зв'язуючих білків у клітинах гіпоталамуса новонароджених щурів [4]. Продемонстровано залучення кальцій/кальмодулінової системи до регуляції процесів статевої диференціації гіпоталамуса [5]. Показано, що глюкокортикоїди та андрогени здатні змінювати рівні кальцій-зв'язуючих білків (кальбіндину та кальретиніну) у гіпоталамусі протягом перинатального розвитку [6-8].

Натомість і досі залишається нез'ясованим питання про роль внутрішньоклітинних іонів кальцію в механізмах опосередкування маскулінізуючого ефекту андрогенів щодо статевої поведінки у самиць щурів.

В дослідженнях, виконаних на новонароджених щурах, було показано, що застосування блоатора кальцієвих каналів L-типу – верапамілу в ранньому постнатальному періоді викликає певні зміни активності андроген-метаболізуючих ферментів, зокрема, в медіобазальному гіпоталамусі, в якому у самиць щурів, як відомо, розташований центр регуляції жіночої статевої поведінки [9]. Такі порушення, ймовірно, можуть бути проявом безпосередньої дії препарату на кальцій/кальмодулінову систему гіпоталамуса в постнатальному періоді, що в статевозрілому віці знаходить своє відображення, зокрема, в змінах статевої поведінки [10, 11]. Приймаючи до уваги наведені

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

вище дані, становило інтерес дослідити вплив верапамілу на формування статевої поведінки у неонатально андрогенізованих самиць щурів.

## Матеріали та методи

Лабораторні тварини утримувались і використовувались в експерименті відповідно до міжнародних норм з біоетики [12].

У дослідженні було використано експериментальну модель неонатальної андрогенізації самиць щурів, яку відтворювали за допомогою одноразового введення під шкіру 5 %-ного олійного розчину тестостерону пропіонату в дозі 250 мкг на тварину на третю добу життя (день народження вважали за першу добу життя). Верапаміл вводили самицям щурів під шкіру у дозі 0,5 мг/кг протягом п'яти діб (з 3-ї по 7-у добу) окремо або сумісно з тестостерону пропіонатом. Контролем слугували інтактні самиці. При досягненні 3-місячного віку для подальшого вивчення статевої поведінки формували відповідні групи самиць (по 6 тварин у кожній) таким чином, щоб кожні з груп була представлена самицями з різних приплодів.

Статеву поведінку за жіночим та чоловічим типом у самиць щурів вивчали за загальноприйнятою методикою [13]. Дослідження статевої поведінки за жіночим типом проводили на оварієктомованих за один тиждень до експерименту самицях 3-місячного віку, у яких викликали еструс введенням естрадіолу бензоату (0,1 мг на тварину внутрішньом'язово) за 48 год та прогестерону (0,5 мг на тварину внутрішньом'язово) за 4-5 год до тестування. Дослідження здійснювали в темній кімнаті при слабкому червоному світлі на тваринах, що перебували в темряві до моменту тестування протягом не менше 4-5 годин. Самця поміщали в клітку за 5 хв до тестування для його адаптації до умов дослідження. До кожного самця підсаджували досліджувану самицю, яка знаходилась в клітці впродовж 10 хвилин або до 10 садок у самця. Реєстрували ознаки процептивної поведінки (наближення, обнюхування статевих органів, підсакування, покусування вух) та рецептивну поведінку (кількість лордозних реакцій). Обчислювали лордозний коефіцієнт, тобто відсоток лордозних реакцій відносно загальної кількості садок у самця.

Для тестування статевої поведінки за чоловічим типом до піддослідної оварієктомованої самиці підсаджували на 10 хв рецептивно активну інтактну самицю в стадії еструсу. Спостерігали за наближенням тварини до рецептивної самиці, обнюхуванням нею статевих органів (чоловіча процептивна поведінка), а також реєстрували кількість садок (чоловіча копулятивна поведінка).

Статистичну обробку результатів проводили за *t*-критерієм Стьюдента.

## Результати та їх обговорення

Результати дослідження статевої поведінки у самиць щурів 3-місячного віку за жіночим і чоловічим типом наведено у табл. 1 та 2, відповідно.

Усі самиці щурів контрольної групи характеризувались як активною процептивною поведінкою, так і вираженою лордозною реакцією. Відображенням цього є високий лордозний коефіцієнт, що перевищує 100 %, оскільки у деяких самиць цієї групи лордозна реакція проявлялась навіть при простому наближенні самця, що не супроводжувалось садкою (табл. 1).

У неонатально андрогенізованих самиць спостерігалось послаблення як процептивного, так і рецептивного компонентів статевої поведінки за типом самиці у порівнянні з контрольними тваринами: відсоток тварин у групі з ознаками процептивної поведінки знизився на третину, а самиць з лордозною реакцією – у три рази. Лордозний коефіцієнт (відсоток кількості лордозних реакцій відносно загальної кількості садок у самця) при цьому вірогідно зменшився у 9,75 рази. Статеву поведінку за типом самця у неонатально андрогенізованих самиць характеризувалась появою рецептивної поведінки (тобто, садок) у 100 % самиць в групі, тоді як контрольні тварини взагалі не проявляли такої реакції (табл. 2).

Таблиця 1. Показники статевої поведінки за жіночим типом у неонатально андрогенізованих самиць щурів 3-місячного віку на тлі застосування верапамілу ( $M \pm m$ )

Група самиць	n	Кількість лордозів	Лордозний коефіцієнт, %	% самиць з	
				процептивною поведінкою	рецептивною поведінкою
Контрольні	6	10,50±0,43 (9,00±0,28)	117±48	100	100
Андрогенізовані	6	1,17±0,83** (8,83±0,75)	12±8**	66,6	33,3
Верапаміл	5	4,60±1,78 (8,20±1,20)	58±19*	80	80
Андрогенізовані + Верапаміл	6	3,83±1,30 (8,83±0,54)	42±14**	83,3	83,3

Примітка: \* – різниця у порівнянні з тваринами контрольної групи вірогідна (\* –  $P < 0,02$ , \*\* –  $P < 0,001$ ). В дужках вказано середню кількість садок у самиць протягом 10 хв.

Таблиця 2. Показники статевої поведінки за чоловічим типом у неонатально андрогенізованих самиць щурів 3-місячного віку на тлі застосування верапамілу ( $M \pm m$ )

Група самиць	n	Кількість		% самиць з	
		наближень до самиці	садок	процептивною поведінкою	рецептивною поведінкою
Контрольні	6	2,8±0,8	0	100	0
Андрогенізовані	6	11,33±0,33***	4,50±1,18*	100	100
Верапаміл	5	3,20±0,80	0,60±0,40	100	40
Андрогенізовані + Верапаміл	6	12,00±1,29***,##	6,83±2,27**,#	100	83,3

Примітка: \* – різниця у порівнянні з тваринами контрольної групи вірогідна (\* –  $P < 0,05$ , \*\* –  $P < 0,02$ , \*\*\* –  $P < 0,001$ ); # – різниця у порівнянні з групою тварин, які отримували верапаміл, вірогідна (# –  $P < 0,05$ , ## –  $P < 0,001$ ).

Введення верапамілу в неонатальному періоді як інтактним, так і неонатально андрогенізованим самицям спричинило вірогідне зменшення лордозного коефіцієнта у 2,02 та 2,78 рази, відповідно. При цьому неонатальне введення верапамілу інтактним самицям практично не впливало на чоловічу рецептивну поведінку, тоді як неонатально андрогенізовані самиці характеризувались вірогідною активізацією обох (процептивного і рецептивного) компонентів чоловічої статевої поведінки.

Отже, отримані результати свідчать про цілком закономірну дефемінізацію та маскулінізацію статевої поведінки у самиць під впливом дії андрогенів в неонатальному періоді. Введення верапамілу в неонатальному періоді послаблювало жіночу статево поведінку у інтактних самиць, не впливаючи при цьому на їх поведінку за чоловічим типом, а в андрогенізованих самиць не тільки не запобігало розвиткові порушень статевої поведінки, характерних для неонатально андрогенізованих тварин, а навіть вірогідно посилювало її маскулінізацію, тобто мало місце потенціювання дії андрогенів верапамілом. Послаблення жіночої статевої поведінки у самиць, що отримували тільки верапаміл, ймовірно, може бути наслідком того, що верапамілу властива пряма пригнічувальна дія на процес оогенезу у гризунів [14]. Результатом

цього, очевидно, може бути неповне дозрівання фолікулів і недостатність біосинтезу естрогенів, які, як відомо, опосередковують експресію статевої поведінки у самиць щурів через рецептори естрогенів  $\alpha$ -типу [15]. Знайдене нами посилення маскулінізації статевої поведінки в андрогенізованих тварин під впливом верапамілу, ймовірно, також може бути пов'язане з безпосередньою ушкоджувальною дією цього препарату на естроген-продукуючу функцію яєчника, яка стає ще більш вираженою у неонатально андрогенізованих самиць. Це спостереження доповнює дані авторів, які, вивчаючи деякі біохімічні та морфологічні параметри статевої диференціації гіпоталамуса, показали, що введення верапамілу в неонатальному періоді не відновлювало масу яєчників у дорослих неонатально андрогенізованих самиць щурів [16].

## Висновок

Верапаміл за умов застосування в неонатальному періоді викликає порушення статевої поведінки за типом її дефемінізації у інтактних самиць та посилення маскулінізації – у неонатально андрогенізованих самиць. Це є свідченням залучення внутрішньоклітинних іонів кальцію до раннього програмування статевої поведінки у самиць щурів.

## Література

1. Резников А. Г. Половые гормоны и дифференциация мозга. К.: Наукова думка, 1982. 252 с.
2. Foecking E. M., McDevitt M. A., Acosta-Martinez M. et al. Neuroendocrine consequences of androgen excess in female rodents // *Horm. Behav.* 2008, **53**, 673-692.
3. Костюк П. Г., Костюк О. П., Лук'янець О. О. Іони кальцію у функції мозку – від фізіології до патології. К.: Наукова думка, 2005. 196 с.
4. Lephart E. D. Dimorphic expression of calbindin-D28k in the medial basal hypothalamus from perinatal male and female rats // *Dev. Brain Res.* 1996, **96**, 281-284.
5. Rodriguez-Medina M., Canchola E., Vergara-Onofre M., Rosado A.  $Ca^{2+}$ /Calmodulin system: participation on rat sexual hypothalamic differentiation // *Pharm. Biochem. Behav.* 1993, **46**, 697-702.
6. Lephart E. D., Watson M. A., Jacobson N. A. et al. Calbindin-D28k is regulated by adrenal steroids in hypothalamic tissue during prenatal development // *Dev. Brain Res.* 1997, **100**, 117-121.
7. Lephart E. D., Watson M. A., Mathias L. et al. Co-localization of aromatase cytochrome P450 and calbindin-D28k and androgen regulation of calbindin-D28k during perinatal development // *Soc. Neurosci. Abstr.* 1997, **23**, p.342.
8. Watson M. A., Taylor H., Lephart E. D. Androgen-dependent modulation of calbindin-D28k in hypothalamic tissue during prenatal development // *Neurosci. Res.* 1998, **32**, 97-101.
9. Тарасенко Л. В. Метаболізм тестостерону в мозку неонатально андрогенізованих самиць щурів раннього постнатального віку за умов застосування верапамілу // *Патологія.* 2008, **5**, № 2, с.33.
10. Merlot E., Couret D., Otten W. Prenatal stress, fetal imprinting and immunity // *Brain Behav. Immun.* 2008, **22**, 42-51.
11. Canchola E., Rodríguez-Medina M., Dueñas-Tentori H. et al.  $Ca^{2+}$ /calmodulin system: Participation in the progesterone-induced facilitation of lordosis behavior in the ovariectomized estrogen-primed rat // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1996, **54**, 403-407.
12. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // *Ендокринологія.* 2003, **8**, № 1, 142-145.

13. Резніков О. Г., Носенко Н. Д. Доклінічне вивчення впливу лікарських засобів, що застосовуються під час вагітності, на нейроендокринні системи регуляції репродукції та адаптації у нащадків // Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекоменд. За ред. О. В. Стефанова. К.: Авіцена, 2001, 1, 153-165.
14. Вознесенська Т. Ю., Алексеева І. М., Янчій Р. І. та ін. Вплив верапамілу на ооцити мишей // Тези доп. конф. Актуальні проблеми фармакології та токсикології, К., 2000, с.7.
15. Mazzucco C. A., Walker H. A., Pawluski J. L. et al. ERalpha, but not ERbeta, mediates the expression of sexual behavior in the female rats // *Behav. Brain Res.* 2008, 191, 111-117.
16. Canchola-Martinez E., Vergara-Onofre M., Rodriguez-Medina M. A., Mercado-Sanchez G. Inhibitors of calcium-calmodulin system and hypothalamic sex differentiation in rats. *Biochemical parameters* // *Ginecol. Obstet. Mex.* 1997, 65, 508-514.

(Надійшла 30.01.2009)

## РІВЕНЬ ЦИКЛІЧНОГО АДЕНОЗИНМОНОФОСФАТУ ТА ТЕСТОСТЕРОНУ У САМЦІВ ЩУРІВ НЕОНАТАЛЬНОГО ВІКУ ЗА УМОВ ПРЕНАТАЛЬНОГО ФАРМАКОЛОГІЧНОГО БЛОКУВАННЯ ФОСФОДІЕСТЕРАЗНОЇ АКТИВНОСТІ

Л. А. Сиротенко\*

Державна установа «Інститут проблем ендокринної патології  
ім. В. Я. Данилевського АМН України», м. Харків, 61002, Україна

Рівень андрогенів у другій половині ембріогенезу значно зростає у плодів самців [1]. Таке підвищення є важливим для подальшого формування широкого спектра властивостей та ознак чоловічої статі – від особливостей морфології уrogenітального тракту до поведінки. Тестостерон (Т) сприяє стабілізації Вольфових протоків та утворенню з них придатків сім'яників, сім'яносних каналців, сім'яних пухирців та передміхурової залози [2]. Дія андрогенів реалізується через внутрішньоклітинні рецептори, які функціонують як ліганд-залежні транскрипційні чинники. Експресія цих рецепторів спостерігається протягом ембріогенезу у Вольфових протоках, зовнішніх статевих органах, що формуються, та гіпофізі [3].

Зміна рівня Т в критичний період статевого диференціювання призводить до модифікації функції репродуктивної системи в дорослому віці [4-6]. Дія гормонів, зокрема гонадотропних, та медіаторів здійснюється безпосередньо за участю циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ) [7-9]. Однак невідомо, яким чином пренатальне введення препаратів з властивостями блокування фосфодіестеразної активності впливатиме на рівень цАМФ в андрогензалежних органах та рівень Т у сироватці крові в критичний період формування статевої системи самців.

За даними літератури відомо, що при деяких патологіях вагітності використовують препарати з властивостями пригнічення фосфодіестеразної активності, які покращують стан плаценти, зменшують агрегацію тромбоцитів, сприяють поліпшенню стійкості клітин до гіпоксії, підсилюють транспорт кисню до тканин тощо [10]. Дія цих препаратів (дипіридамолу, вінпоцетину та еуфіліну) реалізується через посилене накопичення цАМФ у тканинах [11]. Із врахуванням ролі цАМФ, як посередника дії багатьох гормонів та медіаторів, що виробляються нейроендокринною системою плода, підвищення його вмісту в структурах мозку (гіпоталамусі, гіпофізі) або гонадах в критичний період їх розвитку може спричинити зміни секреції гонадотропінів та Т [2, 4]. Накопичення цАМФ в печінці, яка є органом, що забезпечує біодинаміку статевих гормонів, також може впливати на рівень Т в крові [12, 13]. Тому метою роботи було вивчення впливу пренатального введення вінпоцетину, дипіридамолу та еуфіліну на рівень цАМФ в андрогенчутливих органах і печінці, а також вміст Т у сироватці крові тварин неонатального віку.

### Матеріали та методи

Для моделювання впливу в пренатальному періоді препаратів, що блокують фосфодіестеразну активність, досліджували нащадків чоловічої статі від 30 вагітних

\* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського АМН України», вул. Артема, 10, м. Харків, 61002, Україна.

самиць щурів популяції Вістар. Контрольну групу становили нащадки чоловічої статі від інтактних самиць (перша група), іншим тваринам з 15 по 21 день вагітності вводили один раз на добу внутришньочеревинно розчинник в об'ємі 0,5 мл (друга група), вінпоцетин у дозі 2 мг/кг (третя група), дипіридамо́л у дозі 20 мг/кг (четверта група) та еуфілін – 45 мг/кг (п'ята група). Дозу при проведенні досліджень на тваринах розраховували за допомогою коефіцієнта видової чутливості, виходячи з добової дози для людини [14]. Після пологів проводили вирівнювання кількості тварин у вигонах до 7-8 щурят.

У віці 5 діб тварин декапітували, збирали кров для визначення Т у сироватці, виділяли сім'яники, печінку та гіпофіз разом з турецьким сідлом для вимірювання рівня цАМФ. Маса відібраних зразків печінки становила не більше 100 мг. Зразки заморожували у рідкому азоті та гомогенізували на холоді у 98 % етиловому спирті. Після цього гомогенати центрифугували, етанол з надосадової фракції випарювали у термостаті при температурі 70 °С. Рівні цАМФ у зразках тканин та Т у сироватці крові визначали за допомогою наборів для імуноферментних досліджень фірм «R&D Systems» (США) та «АлкорБио» (Росії), відповідно.

Перевірку даних на відповідність нормальному закону розподілу проводили за допомогою критерію W Шапіро-Уїлка. Рівність дисперсій в групах перевіряли за допомогою критерію F Фішера. Групи порівнювали за допомогою критерію t Стьюдента для незалежних виборок [15]. Різницю між досліджуваними показниками вважали вірогідною при значенні  $P < 0,05$ .

## Результати та їх обговорення

У другій групі тварин, що отримували розчинник, вірогідних змін рівня цАМФ у досліджуваних органах не відмічено, тоді як дипіридамо́л та вінпоцетин суттєво підвищували рівень цАМФ в усіх органах, які вивчалися (табл. 1). При введенні еуфіліну вміст цАМФ зростав тільки у печінці та сім'яниках.

Таблиця 1. Рівень цАМФ в органах самців щурів, що отримували у пренатальний період препарати з властивостями інгібіторів фосфодіестеразної активності,  $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$ ; n=10

Умови експерименту	цАМФ, пмоль/100 мг тканини		
	Сім'яники	Гіпофіз	Печінка
Контроль	5,32±0,73	9,81±0,44	11,68±1,16
Розчинник	4,48±1,25	8,93±0,65	10,05±1,25
Дипіридамо́л	28,43±4,0*	28,22±3,56*	27,05±2,58*
Вінпоцетин	19,1±2,09*	17,77±1,81*	17,68±1,02*
Еуфілін	20,76±4,03*	12,88±1,16	27,94±1,96*

Примітка. Тут і в табл. 2: \* – різниця у порівнянні з тваринами контрольної групи вірогідна.

Зважаючи на зміни рівня цАМФ в органах тварин неонатального віку, було важливо дослідити рівень Т у сироватці крові цих тварин. Значне підвищення рівня андрогенів у плодів самців щурів спостерігається з 16-21 дня пренатального життя та залишається підвищеним ще протягом 10 днів постнатального життя [5]. Зміна рівня цАМФ, як вторинного посередника дії гонадотропних гормонів, могла вплинути й на рівень циркулюючого Т у тварин цього віку [16].

Аналіз вмісту Т у крові самців щурів неонатального віку, матері яких отримували препарати з властивостями інгібіторів фосфодіестеразної активності, показав, що введення дипіридамо́лу сприяло зростанню рівня Т більш ніж удвічі (табл. 2).

Таблиця 2. Рівень тестостерону у сироватці крові самців, що отримували у пренатальний період препарати з властивостями інгібіторів фосфодіестеразної активності,  $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$ ; n=10)

Умови експерименту	Тестостерон, нмоль/л
Контроль	11,12 ± 0,88
Розчинник	12,06 ± 1,30
Дипіридамол	23,20 ± 4,69*
Вінпоцетин	19,10 ± 1,78*
Еуфілін	9,26 ± 0,52

Застосування вінпоцетину також вірогідно (майже на 71 %) збільшувало вміст чоловічого статевого гормону у порівнянні з контрольною групою. Це узгоджується зі значним зростанням рівня цАМФ у сім'яниках та гіпофізі в цих групах, і може пояснюватись збільшенням утворення гонадотропних гормонів та посиленням реалізації їх дії [16].

Введення еуфіліну призводило навіть до зменшення рівня Т у сироватці крові дослідних тварин, однак ці зміни не були вірогідними. У самців цієї групи спостерігалось підвищення вмісту цАМФ лише в сім'яниках та печінці. Така різна спрямованість змін рівнів цАМФ та Т в печінці при введенні еуфіліну може свідчити про те, що накопичення цАМФ у сім'яниках не стимулювало утворення ендogenous андрогену у тварин цієї групи.

Зміна рівня цАМФ в печінці, яка не супроводжувалася підвищенням Т у крові самців неонатального віку, матері яких отримували еуфілін, могла спричинити в подальшому зміни реакції на гормональні стимули та продукції транспортних білків. У наших попередніх дослідженнях відмічено, що у статевозрілому віці у самців всіх досліджуваних груп відмічається зменшення маси андрогензалежних органів та погіршення показників спермограми, що може бути обумовлене зменшенням рівня біодоступного Т в сироватці крові [17].

## Висновки

1. При введенні препаратів, що мають властивості інгібіторів фосфодіестеразної активності, таких як вінпоцетин, дипіридамол та еуфілін, в останню третину вагітності відмічається підвищення рівня цАМФ у сім'яниках та печінці у нащадків чоловічої статі неонатального віку.

2. Введення вінпоцетину та дипіридамолу призводить до підвищення рівня цАМФ у гіпофізі.

3. Підвищений рівень цАМФ у гіпофізі та сім'яниках у тварин неонатального віку співпадає зі зростанням рівня Т у сироватці крові.

## Література

1. Шишкина Г. Т., Дыгало Н. Н. Гены, гормоны и факторы риска формирования мужского фенотипа // Успехи физиол. наук. 1999, 30, № 3, 49-61.
2. Угрюмов М. В. Нейроэндокринная регуляция в онтогенезе. М.: Наука, 1989. 247 с.
3. Резников А. Г., Носенко Н. Д., Тарасенко Л. В. Ранние и отдаленные нейроэндокринные эффекты пренатального стресса у самцов и самок крыс // Пробл. эндокринологии. 2001, № 1, 30-34.
4. Казаков В. Н., Снегирь М. А., Снегирь А. Г., Гайдарова Е. В. Пути взаимодействия нервной, эндокринной и иммунной систем в регуляции функций организма // Архив клинич. експер. медицины. 2004, 13, № 1-2.

5. Hayley M., Gray S., Hutchison R. et al. Relationship between androgen action in the «Male Programming window», fetal Sertoli cell number, and adult testis size in the rat // *Endocrinology*. 2008, № 10, 5280-5287.
6. Кучеренко Н. Е. Германюк Я. Л., Васильев А. Н. Молекулярные механизмы гормональной регуляции обмена веществ. К.: Вища школа, 1986, 25-39.
7. Bender A. T, Beavo J. A. Cyclic nucleotide phosphodiesterases: molecular regulation to clinical use // *Pharmacol. Rev.* 2006, 58, 488-520.
8. Conti M. Phosphodiesterases and cyclic nucleotide signaling in endocrine cells // *Molecular Endocrinology*. 2000, 14, № 9, 1317-1327.
9. Conti M., Nemoz G., Sette C. Recent progress in understanding the hormonal regulation of phosphodiesterases // *Endocrine Reviews*. 1995, 16, № 3, 370-389.
10. Грищенко О. В., Лахно И. В., Зеленин Ю. В. Проблемы современной фармакотерапии фетоплацентарной недостаточности // *Провизор*. 2001, № 16, 34-35.
11. Сидельникова В. М., Федоров, Н. А., Карибаева Б. Ж., Мурашко Л. Е. Клиническое значение циклического аденозин-3'5'-монофосфата в диагностике угрожающих преждевременных родов и оценке эффективности их лечения // *Акушерство и гинекология*. 1997, № 6, 50-54.
12. Розен В. Б., Матарадзе Г. Д., Смирнов О. В., Смирнова А. Н. Половая дифференцировка функции печени. М.: Медицина, 1991, 336 с.
13. Дегтярь В. Г., Кушлинский Н. Е. Метаболизм андрогенов // *Успехи соврем. биол.* 2000, 120, № 1, 48-50.
14. Рыболовлев Ю. Р. Прогнозирование действия ксенобиотиков на человека // *Фармакология и токсикология*. 1991, XIVII, № 1, 110-114.
15. Атраментова Л. А., Утевская О. М. Статистические методы в биологии: учебник [для студ. высш. уч. зав.]. Горловка: ЧП «Видавництво Ліхтар», 2008. 248 с.
16. Evans J. J. Modulation of gonadotropin levels by peptides acting at the anterior pituitary gland // *Endocr. Rev.* 1999, 20, 46-67.
17. Сиротенко Л.А. Показники сомато-статевого розвитку та сперматогенна функція дорослих щурів, які пренатально отримували препарати, що мають властивість інгібіторів фосфодіестерази // *Пробл. ендокрин. патол.* 2007, № 2, 61-65.

(Надійшла 5.01.2009, надійшла в остаточній формі 10.03.2009)

## ЄФІМОВ АНДРІЙ СЕМЕНОВИЧ (до 80-річчя від дня народження)

10 листопада 2008 року виповнилося 80 років з дня народження та 61 рік трудової діяльності А. С. Єфімова, академіка НАН і АМН України, РАМН, доктора медичних наук, професора, лауреата Державної премії України, Заслуженого діяча науки і техніки України, засновника та керівника відділу клінічної діабетології, заступника директора з клініки ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка АМН України».

Єфімов Андрій Семенович народився в Росії, закінчив у 1952 р. Горьківський (Нижегородський) державний медичний інститут ім. С. М. Кірова. Перші роки його становлення як лікаря і науковця проходили у Сибіру і Горьківському медичному інституті під керівництвом таких відомих вчених, як В. Г. Вогралік і Б. В. Альошин. Але основна його творча наукова і медична діяльність відбулася в Україні, у Києві.



В Інституті ендокринології та обміну речовин розкрилися неабиякі здібності А. С. Єфімова як вченого, організатора, клініциста, вихователя наукових і лікарських кадрів. Увага керованого ним колективу зосередилась на розв'язанні проблем цукрового діабету і його ускладнень. На підставі проведених під його керівництвом наукових досліджень запропоновано оригінальну теорію патогенезу і класифікацію діабетичних ангіопатій, розроблено і впроваджено в практику нові методи їх діагностики і лікування. Підсумком цих досліджень стала перша в СРСР монографія «Диабетические ангиопатии», видана у 1973 р. Слід відзначити його незвичайний дар заохочувати членів колективу науковою роботою, надихати їх на проведення непростого, а іноді й важкого, наукового пошуку.

Багато часу і енергії А. С. Єфімов віддав і віддає учбово-педагогічній діяльності, йому притаманна потреба навчати і передавати свій досвід, він має великий педагогічний хист. У 1985 р. А. С. Єфімов очолив кафедру шпитальної терапії № 2 Київського медичного інституту, на базі якої організував курс ендокринології. Він був керівником цієї кафедри до 1992 р. і підготував фундамент для створення повноцінної кафедри ендокринології (1994 р.), яку очолив і продовжує очолювати його учень, Заслужений діяч науки і техніки України, професор П. М. Боднар. У 1993 р. А. С. Єфімов створює і 10 років очолює кафедру ендокринології у Київському інституті удосконалення лікарів (нині – Київська медична академія післядипломної освіти).

Вагомий внесок А. С. Єфімова у розвиток вітчизняної ендокринології відмічений Державною премією УРСР у 1982 р. за участь у створенні підручника «Внутренние болезни», орденом «Знак Почета» – у 1984 р., званням «Заслужений діяч науки і техніки України» – у 1998 р., орденом «За заслуги III ступеня» – у 2001 р., медалями. А. С. Єфімов був обраний член-кореспондентом АМН СРСР у 1984 р., академіком РАМН – у 1988 р., академіком НАН України – у 1992 р. і академіком АМН України – у 1993 р.

Під керівництвом А. С. Єфімова виконано 50 кандидатських і 15 докторських дисертацій. Він автор понад 600 наукових праць, в тому числі 28 монографій, 2 підручників, довідника, посібника, 30 патентів. Його учні керують клініками, кафедрами, лабораторіями. Свій 80-річний ювілей А. С. Єфімов зустрів повним творчим сил, наукових ідей і задумів. Його учні, колектив ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка АМН України», ендокринологічна спільнота країни щиро вітають дорогого ювіляра і бажають йому доброго здоров'я, невичерпної енергії і здійснення всіх його творчих планів.

## БЕЗДРОБНИЙ ЮРІЙ ВАСИЛЬОВИЧ

(до 70-річчя від дня народження)



11 березня 2009 року виповнилося 70 років від дня народження та 48 років наукової діяльності доктора біологічних наук Юрія Васильовича Бездробного.

Ю. В. Бездробний у 1961 р. закінчив з відзнакою біологічний факультет Харківського державного університету і розпочав наукову діяльність у Харківському інституті медичної радіології МОЗ України. У 1964 р. вступив до аспірантури у Всесоюзному інституті експериментальної ендокринології МОЗ СРСР (м. Москва), де у 1968 р. захистив кандидатську дисертацію, у якій вперше було досліджено синтез гормональних білків у гіпофізі після опромінення Х-та  $\gamma$ -променями. З 1967 р. працював в Інституті медичної радіології АМН СРСР (м. Обнінськ), вивчаючи вплив йонізівного опромінювання на вісь гіпоталамус-гіпофіз, а з 1969 р. – у секторі

молекулярної біології та генетики АН УРСР (м. Київ), досліджуючи структуру та функції АКТГ.

Від 1972 р. Ю.В. Бездробний працював у Київському інституті ендокринології та обміну речовин МОЗ України, де вивчав вплив гормонів на активність РНК-полімеразної активності тканин-мішеней, порушення обміну речовин при цукровому діабеті та активність інсулінових рецепторів. Отримані результати викладені у докторській дисертації (1985 р.) та монографії «Структура и функции инсулиновых рецепторов» (у співавт. з А. С. Єфімовим, 1987 р.). У 1986 р. Ю. В. Бездробний очолив лабораторію експериментальної радіаційної ендокринології у Всесоюзному центрі радіаційної медицини АМН СРСР (м. Київ), де вивчали гормональний статус постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС та вплив малих доз опромінення на ефекти гормонів.

Багато сил він віддав відродженню та розвитку вітчизняної радіаційної ендокринології, організувавши у 1989 р. Всесоюзну робочу нараду «Завдання експериментальної радіаційної ендокринології у зв'язку з аварією на ЧАЕС» та секцію з експериментальної радіаційної ендокринології на I Всесоюзному з'їзді радіобіологів у м. Москві. Цього ж року його було обрано членом правління Всесоюзного товариства радіобіологів та Вченої ради з проблем радіобіології АН СРСР. З січня 1993 р. Ю. В. Бездробний працював заступником Голови Національної комісії з радіаційного захисту населення України, брав участь у проведенні наукової експертизи проектів законодавчих актів і нормативних документів, здійсненні наукових досліджень з радіологічного захисту.

Зараз Ю. В. Бездробний зайнятий відродженням і розвитком української наукової радіологічної термінології у Міжнародному енциклопедичному бюро з фізики при відділенні фізики й астрономії НАН України. Ним створений (за участю В. Г. Козирського та В. А. Шендеровського) «Українсько-англійсько-російський тлумачний словник з радіології та радіологічного захисту», що є найповнішим серед виданих тлумачних словників у цій царині. Зазначених успіхів у науковій роботі Ю. В. Бездробний досягнув попри цукровий діабет, на який він хворіє з 13 років.

*Редколегія журналу від щирого серця вітає ювіляра і зичить йому міцного здоров'я й подальших здобутків у науковій діяльності.*