

*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

2008

Том 13, № 2
Volume 13, No. 2

Журнал заснований у 1996 р.

Founded in 1996

Київ
Kyiv

Редакційна колегія:

ТРОНЬКО М. Д. (головний редактор), БЕЗВЕРХА Т. П. (відповідальний секретар), БОЛЬШОВА О. В., ГОРБАНЬ Є. М., ЄФІМОВ А. С. (заступник головного редактора з клінічної ендокринології), КАРАЧЕНЦЕВ Ю. І., 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., РИБАКОВ С. Й., ТОМАШЕВСЬКИЙ Я. І.

Редакційна рада:

БОДНАР П. М. (Київ), БОЦЮРКО В. І. (Івано-Франківськ), ВЕНДЗИЛОВИЧ Ю. М. (Львів), ВЛАСЕНКО М. В. (Вінниця), ВОЙНІЛОВИЧ В. О. (Чернігів), КОМІСАРЕНКО І. В. (Київ), ПАВЛОВСЬКИЙ М. П. (Львів), ПАВЛЮК П. М. (Київ), СЕЛІВАНОВА К. Ф. (Сімферополь), 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: endorg@ukrpost.ua

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: endorg@ukrpost.ua

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 31.07.2008. Підп. до друку 30.09.2008. Формат 70 x 108/16.
Офсетний друк. Ум.-друк. арк.10.9. Наклад 300 прим.

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

ЗМІСТ

Оригінальні дослідження

- Діагностика та лікування метаболічних захворювань кісткової тканини у хворих на доброякісні та злоякісні новоутворення щитоподібної залози в процесі радикального комбінованого лікування 168
В. А. Олійник, В. В. Поворознюк, Г. М. Терехова
- Оптимальні оперативні доступи в хірургії щитоподібної залози 178
П. П. Зінич, А. Є. Коваленко
- Ефективність масової йодної профілактики при використанні харчової йодованої солі жінками репродуктивного віку західного регіону України 184
В. І. Кравченко, Н. І. Миронюк, В. І. Турчин
- Вплив йодного дефіциту на показники фізичного розвитку та його гармонійність у дітей шкільного віку 191
Н. І. Миронюк, І. Ю. Федчишин
- Характеристика проникливості мембран мітохондрій з тканини щитоподібної залози пацієнтів з хворобою Грейвса 199
Т. М. Мишуніна, О. В. Калініченко, М. Д. Тронько, Л. Ю. Зурнаджи, А. Є. Коваленко
- Частота виникнення цукрового діабету 1 типу та імунологічний моніторинг у нормоглікемічних здорових дітей з обтяженою спадковістю і позитивних щодо діабетосоціюваних автоантитіл до острівців Лангерганса 211
В. В. Попова
- Вміст оксиду азоту і ендотеліну-1 у плазмі крові хворих на цукровий діабет 1 типу з різними стадіями діабетичної нефропатії 220
О. Г. Пхакадзе
- Особенности семейного накопления сахарного диабета у больных латентным аутоиммунным диабетом взрослых (LADA) 227
Т. М. Тихонова, С. А. Штандель
- Рівні адипонектину та резистину у хворих на цукровий діабет 2 типу з метаболічним синдромом 234
Н. В. Скрипник
- Гипогликемическое действие перорально введенного инсулина у крыс с аллоксановым диабетом 242
В. П. Калиман
- Протекторна дія дексаметазону щодо порушень метаболізму тестостерону у мозку та статевої поведінки, індукованих пренатальним стресом у щурів 248
Л. В. Тарасенко
- Вплив глюкозаміну гідрохлориду на репродуктивну функцію статевозрілих самців щурів 257
Г. В. Зайченко, Є. М. Коренева, Н. М. Бречка, Л. А. Сиротенко

Огляд

- Симпортер натрію/йоду (NIS): структура, функція, механізми регуляції, 262
роль в патогенезі тироїдної патології (огляд літератури і власні дані)
Л. Г. Воскобойник

Історія ендокринології

- Розвиток хірургії щитоподібної залози в Україні 280
І. В. Комісаренко, С. Й. Рибаків

Ювілеї

- Ярослав Григорович Бальон 288
Надія Дмитрівна Носенко 289

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ МЕТАБОЛІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ХВОРИХ НА ДОБРОЯКІСНІ ТА ЗЛОЯКІСНІ НОВОУТВОРЕННЯ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ В ПРОЦЕСІ РАДИКАЛЬНОГО КОМБІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ

В. А. Олійник, В. В. Поворознюк¹, Г. М. Терехова*

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин

ім. В. П. Комісаренка АМН України», м. Київ, 04114;

¹Інститут геронтології АМН України, м. Київ, 04114, Україна

Обстежено стан кісткової тканини у 91 пацієнта (жінки 18-49 років) із злоякісними та доброякісними новоутворами щитоподібної залози (57 хворих на папілярний рак, 16 – на фолікулярну аденому, 18 – на вузловий аденоматозний зоб). У хворих на рак щитоподібної залози уже при встановленні діагнозу, на відміну від осіб з фолікулярною аденомою та вузловим зобом, виявлено зниження вмісту іонізованого кальцію у крові, підвищення екскреції з сечею кальцію і оксипроліну. В процесі радикального комбінованого лікування хворих на рак щитоподібної залози виникає низка метаболічних порушень, які сприяють формуванню змін у кістковій тканині. Зокрема, гіпотироз, що розвивається після тироїдектомії, поглиблює зміни кальцієвого балансу і підсилює деградацію кісткового колагену, а супресивна терапія лівотироксинам упродовж 6 міс викликає подальше зниження іонізованого кальцію у крові та підвищення екскреції кальцію та оксипроліну з сечею. Це призводить до вірогідного зниження індексу міцності кістки, що свідчить про порушення мікроархітекτονіки кістки та зниження її еластичності. Подібні ж зміни розвивалися у хворих на вузловий зоб в процесі супресивної терапії препаратами лівотироксину. Подальше прогресування таких змін може сприяти виникненню переломів кісток. Зроблено висновок про необхідність проведення таким хворим терапії препаратами кальцію та активних метаболітів вітаміну D₃.

Ключові слова: рак щитоподібної залози, фолікулярна аденома, вузловий зоб, кісткова тканина, системна остеопенія, остеопороз, діагностика, лікування.

В останні десятиріччя в Україні відбувається значне зростання чисельності хворих з доброякісними та злоякісними новоутвореннями щитоподібної залози [1]. Своєчасне комбіноване радикальне лікування цих захворювань подовжує життя хворих, однак його якість залежить від виявлення та корекції найпоширеніших ускладнень, серед яких досить частим є остеопороз.

Остеопороз представляє собою метаболічне захворювання скелету, яке характеризується зниженням маси кісткової тканини, порушенням її мікроархітекτονіки, що спричиняє підвищення крихкості кісток та збільшен-

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

ня ризику виникнення переломів хребців, нижньої третини передпліччя та шийки стегнової кістки. Перелічені види переломів слід вважати типовими остеопоротичними [2].

За даними експертів ВООЗ, остеопороз посідає четверте місце після серцево-судинних захворювань, онкологічної патології та цукрового діабету серед основних медично-соціальних проблем сучасності [3]. У США та країнах Європи на сьогодні остеопороз є найбільш вагомим причиною, що призводить до необхідності лікування та спостереження у лікарів значної частини населення (біля 28 мільйонів американців страждають на остеопороз, 80 % з них – жінки). Витрати, пов'язані з лікуванням хворих на остеопороз, у США щорічно складають біля 14 мільярдів доларів. Остеопоротичні переломи призводять до ранньої інвалідизації та передчасної смерті населення. Смертність серед хворих на остеопороз, ускладнений переломами хребців, становить 4 %. Майже 20 % пацієнтів з переломами шийки стегна гинуть протягом першого року після їх виникнення, а понад 50 % таких хворих є інвалідами та потребують постійної сторонньої допомоги [3-5].

Небезпека остеопорозу полягає у тому, що переважна кількість людей дізнається про цю недугу лише тоді, коли виникають переломи кісток. На сьогодні вже є реальні успіхи у розумінні основних механізмів розвитку остеопорозу. Розроблено схеми профілактики та лікування постменопаузального та сенильного остеопорозу. Разом з тим, питання, які стосуються епідеміології, патогенезу, клініки, профілактики та лікування вторинних форм остеопорозу, потребують подальшого уточнення та ретельної розробки. Сучасні методи діагностики, профілактики і лікування остеопорозу у хворих з патологією щитоподібної залози (зокрема в осіб із злоякісними та доброякісними пухлинами) не розроблені, нема чітких рекомендацій щодо диференційованого використання препаратів антирезорбтів. Проблема остеопорозу є глобальною. Вивчення механізмів виникнення та розробка методів профілактики і лікування різних форм цієї грізної недуги є актуальним завданням усіх закладів системи охорони здоров'я. Координовані зусилля лікарів усіх ланок цієї системи зроблять можливим своєчасне виявлення остеопенії та остеопорозу, дозволять попереджати прогресування кісткових змін [3].

На підставі вивчення фізіологічних процесів кісткового ремоделювання запропоновано декілька можливих варіантів виникнення остеопорозу. По-перше, у всіх точках кістки, що оновлюється, резорбуюча активність остеокластів є вищою, ніж кісткоутворюючі можливості остеобластів; по-друге, різке збільшення кількості ділянок, що оновлюються по всьому скелету, призводить до загальної резорбції кістки, тому що тривалість цієї фази є меншою за тривалість фази формування нової кістки [2, 5].

Таким чином, остеопороз розглядається як результат порушення процесів ремоделювання кісткової тканини і виникає спочатку в метаболічно активнішій трабекулярній тканині, де зменшується кількість та товщина пластинок, і порожнини між ними збільшуються внаслідок перфорації трабекул. Ці зміни зумовлені порушенням балансу між глибиною резорбованих порожнин та товщиною пластинок, які знов виникли [6, 7].

Серед чинників, які впливають на процеси кісткового ремоделювання найвагомими є кальційрегулюючі гормони (паратироїдний гормон, кальцитонін, кальцитріол (активний метаболіт вітаміну D₃)). Інші системні гормони (зокрема, тироїдні, глюкокортикоїди, статеві стероїди, соматотропний гормон, інсулін) здатні активно впливати на процеси кісткового ремоделювання.

Тироїдні гормони відіграють важливу роль у метаболізмі кісткової тканини. Порушення функції щитоподібної залози (ЩЗ) може призводити до зниження щільності кісткової тканини та зменшення її міцності, тобто, до розвитку остеопорозу [8, 9]. S. L. Greenspan et al. [10] вважають, що хоча в

останні роки було проведено багато досліджень щодо вивчення стану кісткової системи у хворих з патологією ЩЗ з урахуванням віку, статі, менструальної функції у жінок, до цього часу зберігаються розбіжності у поглядах на механізми впливу тироїдних гормонів на кістку. Незважаючи на гостроту проблеми, патогенез тироїдної остеопатії залишається недостатньо вивченим.

На сьогодні доведено, що трийодтиронін (T_3) здатний впливати на функцію остеобластів як безпосередньо, через $TR\alpha$ -рецептори, так і опосередковано. Зокрема, T_3 стимулює синтез остеокальцину, лужної фосфатази, опосередковано регулює відповідь остеобластів на паратироїдний гормон через зміни синтезу рецепторів до паратгормону, збільшення швидкості диференціювання остеобластів та апоптозу і стимуляції синтезу RANKL [11].

Надлишкова продукція тироксину (T_4) та трийодтироніну посилює катаболізм у кістковій тканині, сприяє збільшенню виділення кальцію та фосфору з сечею. Це призводить, у свою чергу, до появи вторинного гіперпаратирозу, який у подальшому спричиняє розвиток остеопенії і остеопорозу [11, 12]. Важливим моментом патогенезу остеопорозу при гіпертирозі вважається гальмування синтезу мукополісахаридів колагену, які входять до складу білкового матриксу кістки [13].

Надлишок тироїдних гормонів, який виникає в організмі ендогенно при дифузному токсичному зобі або екзогенно при проведенні супресивної терапії препаратами лівотироксину, викликає прискорення процесів ремоделювання кісткової тканини з одночасним підвищенням як швидкості резорбції, так і швидкості кісткоутворення. При цьому процеси кісткової резорбції переважають над кісткоутворенням, що спричиняє негативний кальцієвий баланс та зниження маси кістки. Посилення активності як остеокластів, так і остеобластів найбільш виражене у кістках з переважно кортикальним типом будови. Встановлено негативний вплив гіпертирозу у жінок в менопаузі на розвиток остеопорозу та збільшення ризику виникнення переломів кісток [14].

Комбіноване радикальне лікування хворих на папілярний рак ЩЗ передбачає тироїдектомію, лікування радіоактивним йодом, призначення лікування препаратами лівотироксину у так званих «супресивних» дозах, здатних пригнічувати рівень тиротропіну (ТТГ) крові нижче нижньої межі норми [15]. Дослідження впливу супресивної терапії у хворих папілярним раком ЩЗ на стан кісткової тканини є на сьогодні поодинокими та проводилися із залученням невеликого числа обстежених. Результати таких досліджень не дають переконливої інформації відносно частоти та характеру кісткових уражень у хворих із злоякісними пухлинами ЩЗ в процесі радикального комбінованого лікування, тому подальше вивчення цієї проблеми є актуальним.

Матеріали та методи дослідження

Під нашим спостереженням знаходився 91 хворий з патологією щитоподібної залози. Усі обстежені були розділені на три групи.

До 1 групи (57 хворих на папілярний рак ЩЗ [РЩЗ], діагноз підтверджено даними патоморфологічного дослідження операційного матеріалу, розмір первинної пухлини коливався від 9 до 25 мм, метастази у лімфовузлах ший та віддалені метастази у хворих при скануванні усього тіла з NaI^{131} після тироїдектомії не визначалися) увійшли жінки у віці від 18 до 45 років; вік менархе – $13,5 \pm 0,6$ роки; індекс маси тіла (ІМТ) – $23,6 \pm 1,7$ кг/м²; середня тривалість захворювання – $3,8 \pm 0,6$ роки; менструальні цикли збережені. Хворих обстежували до лікування, перед проведенням терапії NaI^{131} , через 6 міс після терапії з NaI^{131} ; після лікування радіоїодом пацієнти отримували супресивну терапію лівотироксином (доза препарату підбиралася із розрахунку 2,5 мкг/кг маси тіла). Ефективність супресивної терапії препаратами лівотироксину у пацієнтів підтверджувалася низьким рівнем ТТГ крові (дивись дані табл. 1 та 2).

Таблиця 1. Гормональні показники у сироватці крові обстежених до початку лікування (M±m)

Група обстежених	Тиротропін, мОд/л	Вільний тироксин, пмоль/л
Контрольна група	1,9±0,8	16,7±3,4
1 група (РЩЗ)	4,4±0,5*	18,6±1,2
2 група (ФА)	3,1±0,5	20,1±2,3
3 група (ВЗ)	2,4±0,9	16,5±0,9

Примітка: * – вірогідність відмінностей з контрольною групою (P<0,05).

Таблиця 2. Динаміка вмісту тиротропіну у сироватці крові обстежених в процесі супресивної терапії лівотироксином (M±m)

Група обстежених	Тиротропін, мОд/л	
	До лікування	Через 6 міс лікування
Контрольна група	1,9±0,8	1,9±0,8
1 група (РЩЗ)	4,4±0,5*	0,06±0,01* +
3 група (ВЗ)	2,4±0,9	0,07±0,02*+

Примітка: * – вірогідність відмінностей з контрольною групою (P<0,05), + – вірогідність відмінностей з групою до лікування (P<0,05).

2 групу (16 хворих на фолікулярну аденому [ФА] щитоподібної залози – за даними цитологічного дослідження пунктатів утворень ЩЗ у пацієнтів мала місце фолікулярна неоплазія (10), або підозра на неї (6), усім їм виконувалася гемітироїдектомія, остаточний діагноз встановлено за даними патоморфологічного дослідження операційного матеріалу) склали жінки у віці 22-49 років; вік менархе – 12,6±0,4 роки; ІМТ – 22,3±0,1 кг/м²; середня тривалість захворювання – 2,6±0,4 роки. Рівень тиротропіну крові у хворих цієї групи до лікування становив 3,1±0,5 мОд/л. Після хірургічного лікування хворі отримували лікування лівотироксином за схемою замісної терапії. Вірогідних змін рівня тиротропіну крові в процесі лікування не відбувалося.

3 групу (18 хворих на вузловий аденоматозний зоб [ВЗ] – новоутворення в тканині ЩЗ, які за своєю структурою, згідно з даними цитологічного дослідження пунктатів тканини вузла, відповідали вузловому аденоматозному зобу; розміри утворень у ЩЗ коливалися від 10 до 18 мм) склали жінки у віці 20-48 років; вік менархе – 13,0±0,2 роки; ІМТ – 21,5±0,5 кг/м²; середня тривалість захворювання – 2,6±0,4 роки. Рівень тиротропіну крові становив 2,4±0,9 мОд/л. Усім хворим цієї групи призначалася супресивна терапія препаратами лівотироксину (динаміка рівня тиротропіну крові в процесі супресивної терапії наведена у табл. 2).

У контрольну групу увійшли 20 здорових жінок віком від 21 до 47 років, з ІМТ – 22,9±1,2 кг/м², віком менархе – 13,0±1,5 роки.

Усім хворим проводилося комплексне клінічне обстеження, яке включало у себе ендокринологічне та ортопедичне дослідження стану пацієнтів, анкетування для з'ясування наявності переломів кісток в анамнезі та уточнення характеру больового синдрому. Під час обстеження звертали увагу на те, чи немає у хворих патології органів травлення, нирок та порушень менструального циклу (усі хворі жінки проходили гінекологічний огляд). Під час обстеження хворі перебували за умов стаціонарного харчування із споживанням кальцію відповідно до вікових фізіологічних нормативів (1000-1200 мг кальцію на добу).

Обстеження проводили після отримання згоди пацієнтів.

Біохімічні дослідження здійснювали за загальноприйнятими методиками [16].

Визначали вміст загального та іонізованого кальцію крові і рівень добової кальційурії. Визначали рівень екскреції оксипроліну з сечею за добу по відношенню до екскреції креатиніну (мкмоль/ммоль креатиніну), що допомагає оцінювати стан кісткової резорбції [17].

Рівень гормонів у сироватці крові, зокрема, вільного тироксину, тиротропіну визначали за допомогою радіоімунологічних методик, послуговуючись наборами фірми «Amersham» (Англія).

Структуру ЩЗ та її об'єм оцінювали ультразвуковим дослідженням (УЗД) на пристрої Aloka Toshiba SSD-256 (Японія). Об'єм залози визначали за методом J. Bruun та співавт. [18]. Для уточнення діагнозу, встановлення типу пухлин у ЩЗ під контролем УЗД проводилась тонкоіглова аспіраційна пункційна біопсія новоутворень. Їх структуру уточнювали за допомогою цитологічного дослідження пунктатів вузлів. У хворих на рак ЩЗ діагноз уточнювався після хірургічного втручання (тироїдектомії) на підставі результатів патоморфологічного дослідження.

Усім хворим проводилося рентгенологічне дослідження аксіального та периферичного скелету з метою визначення стану кісткової тканини. На основі вивчення рентгенограм поперекового відділу хребта у бічній проекції обчислювали індекс деформації хребців. За рентгенморфометрією II метакарпальної кістки розраховували індекс, запропонований Barnet та Nordin (метакарпальний індекс) [19].

Діагностику остеопорозу, структурно-функціональний стан кісткової тканини (еластичність, щільність, якість кістки, її міцність) вивчали за допомогою ультразвукового денситометра «Achilles+» (фірми «Lunar Corp.», США, 1995). Реєстрували швидкість проходження ультразвуку через кісткові структури п'ятки [20]. Визначали такі ультразвукові параметри :

- швидкість поширення ультразвуку (ШПУ) відображає швидкість проходження ультразвуку крізь кістку, виражається у м/с, залежить від еластичності та щільності кістки;

- широкосмугове ослаблення ультразвуку (ШОУ) – показник, що характеризує втрату інтенсивності ультразвуку в середовищі його поширення, виражається у дБ/мГц і відображає не тільки кісткову щільність, але й кількість, розміри та просторову орієнтацію трабекулярної кісткової тканини;

- індекс міцності кісткової тканини (ІМ, %), який вираховується за значенням показників ШПУ та ШОУ і відображає стан губчастої кісткової тканини обстежуваного порівняно з дорослими людьми у віці 20 років.

При діагностиці остеопорозу за даними ультразвукової остеоденситометрії враховували рекомендації ВООЗ [21].

Хворих обстежували до проведення лікування.

Статистичну обробку результатів проводили за методом варіаційної статистики з обчисленням t-критерію Стьюдента. Статистично значущою вважали різницю показників при $P < 0,05$.

Результати та їх обговорення

При клінічному обстеженні хворих виявлено, що всі пацієнти 1 групи скаржилися на болі у кістках. За даними анкетування, больовий синдром охарактеризовано як середньої інтенсивності. При ортопедичному обстеженні болі у кістках ідентифіковані як дорсалгії у 27 хворих, люмбалгії – у 30. У 10 пацієнтів в анамнезі були переломи кісток типу Колліса.

За даними гормонального обстеження у хворих 1 групи виявлено лабораторний гіпотироз (табл. 1).

Проведене біохімічне дослідження показало наявність змін кальцієвого балансу у хворих на рак ЩЗ до хірургічного лікування, що проявлялося зниженням рівня іонізованого кальцію крові, збільшенням рівня добової кальційурії ($P < 0,05$) (табл. 3).

Таблиця 3. Показники кальцієвого балансу та добової екскреції оксипроліну з сечею у хворих в процесі лікування (M±m)

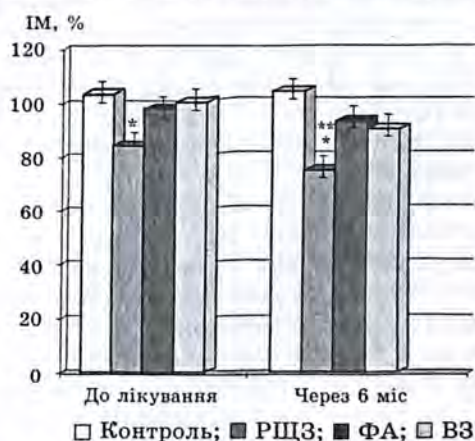
Група обстежених	Загальний кальцій, ммоль/л	Іонізований кальцій, ммоль/л	Добова екскреція оксипроліну з сечею, мкмоль/ммоль креатиніну	Добова екскреція кальцію з сечею, ммоль/добу
Контрольна група	2,42±0,4	1,17±0,04	2,3±0,32	10,4 ±1,22
1 група (РЩЗ) До лікування Через 6 міс після лікування	2,01±0,3 2,03±0,01*	1,02±0,01* 0,95±0,02*	4,9 ±1,7* 9,2±1,3*.*	14,6±1,3* 18,9±0,9*.*
2 група (ФА) До лікування: Через 6 міс після лікування	2,24±0,1 2,1±0,2	1,05±0,03 1,1±0,4	3,01±0,4 2,9±1,4	8,2±1,5 9,5±0,6
3 група (ВЗ) До лікування: Через 6 міс після лікування	2,3±0,05 2,01±0,4	1,22±0,09 0,98±0,01*.*	3,9±0,5 8,6±0,8*.*	9,6±2,3 14,1±0,9*.*

Примітка: * – вірогідність відмінностей (P<0,05) з контрольною групою, ** – з групою до лікування.

Дослідження маркерів кісткової резорбції виявило підвищення екскреції оксипроліну з сечею (P<0,05) у цієї групи хворих (табл. 3), зміни були більш виразними в осіб молодого та середнього віку. Зазначені порушення призводять до дисбалансу процесів кісткового ремоделювання та формування змін структурно-функціонального стану кісткової тканини, які проявляються зниженням індексу міцності кісткової тканини, виникненням системної остеопенії (мал. 1).

Усім хворим здійснено тироїдектомію з наступним лікуванням NaI-¹³¹. Перед проведенням лікування радіоїодом у хворих на рак ЩЗ визначалося значне збільшення рівня тиротропіну у крові (52,6±1,24 мОд/л). Такі зміни супроводжувалися наявними клінічними проявами гіпотирозу, посиленням болю в кістках (переважали люмбалгії та дорсалгії). При біохімічному обстеженні вірогідних змін показників кальцієвого балансу, екскреції оксипроліну з сечею, у порівнянні з даними до операції, не виявлено (P>0,1). Проведення ультразвукової остеоденситометрії також не виявило вірогідних змін індексу міцності кісткової тканини.

Через 6 міс після початку супресивної терапії лівотироксином відмічено



Мал. 1. Динаміка індексу міцності кісткової тканини у хворих з новотворами щитоподібної залози в процесі лікування.
* – вірогідність відмінностей у порівнянні з контрольною групою (P<0,05), ** – вірогідність відмінностей у порівнянні з групою до лікування (P<0,05).

Естрогени,
нмоль/добу



Мал. 2. Динаміка показників добової екскреції естрогенів з сечею у хворих на рак щитоподібної залози в процесі післяопераційної супресивної терапії лівотироксином.

Примітка: * – вірогідність відмінностей з контрольною групою; ** – з групою до лікування.

встановлено більш виражене зниження індексу міцності кістки (мал. 1). Подальше прогресування таких змін може сприяти виникненню переломів кісток.

У хворих з доброякісними пухлинами ЩЗ (фолікулярна аденома) на момент діагностики захворювання зміни показників кальцієвого балансу, екскреції оксипроліну з сечею, індексу міцності кісткової тканини були відсутніми. Проведення хірургічного лікування з наступною терапією препаратами лівотироксину (за схемами замісної терапії) не впливало на показники структурно-функціонального стану кісткової тканини (табл. 3, мал. 1). Однак, за даними літератури [5], в осіб старших вікових груп відмічається зниження показників щільності кісткової тканини, що обґрунтовує необхідність проведення профілактичного лікування з допомогою препаратів антирезорбтивної дії (кальцію та вітаміну D).

В осіб з вузловим аденоматозним зобом не виявлено змін кальцієвого балансу та показників структурно-функціонального стану кісткової тканини до лікування, однак після проведення супресивної терапії лівотироксином протягом 6 міс відмічається збільшення екскреції кальцію, оксипроліну з сечею та зниження рівня іонізованого кальцію крові, індексу міцності кістки (табл. 3, мал. 1), що свідчить про розвиток у цих хворих остеопенічного синдрому та вказує на потребу проведення профілактики і лікування цього ускладнення.

Проведене дослідження показало, що остеопороз є частим важким ускладненням патології ЩЗ. Зміни у кістковій тканині виникають у хворих вже на ранніх етапах захворювання. У значної частини обстежених на тлі змін у кістковій тканині виникають типові остеопоротичні переломи кісток, що призводить до зниження якості їх життя. Больовий синдром, який супроводжує перебіг остеопоротичного процесу, обмежує рухову активність хворих. Це може бути додатковою причиною інвалідизації хворих з патологією ЩЗ.

У переважної більшості пацієнтів з патологією ЩЗ виникають зміни кальцієвого балансу, що може прискорювати процеси демінералізації скелету та формування остеопорозу.

Ультразвукова остеоденситометрія дозволяє виявляти зміни у кістковій тканині хворих на рак ЩЗ на ранніх етапах формування структурно-функціональних порушень у скелеті (ще до виникнення клінічних проявів остеопорозу). Низка показників, що визначаються при ультразвуковій денситометрії, різнобічно характеризує структурно-функціональні зміни у кістко-

збільшення рівня добової кальціурії та екскреції оксипроліну з сечею при порівнянні з показниками контрольної групи ($P < 0,05$). У жінок, прооперованих з приводу РЩЗ, в процесі післяопераційної супресивної терапії спостерігалось зниження добової екскреції естрогенів з сечею (мал. 2), що також може вносити вклад у дисбаланс процесів кісткового ремоделювання.

Рентгенологічне обстеження хворих не виявило кістково-деструктивних змін у хребті пацієнтів. При проведенні ультразвукової остеоденситометрії знайдено зниження індексу міцності кісткової тканини у хворих 1 групи до лікування ($P < 0,05$). Через 6 міс від початку супресивної терапії

вій тканині та дає змогу прослідкувати ефективність лікування хворих. Ця методика має суттєві переваги над традиційними рентгенологічними та рентгенморфометричними дослідженнями, що перш за все проявляються у її нешкідливості для пацієнтів та більшій інформативності. З метою запобігання розвитку вторинного остеопорозу у хворих на патологію ЩЗ необхідно проводити моніторування стану кісткової тканини усім хворим, прооперованим з приводу раку ЩЗ, – пацієнтам, що отримують супресивну терапію препаратами лівотироксину.

У жінок, прооперованих з приводу раку ЩЗ, в процесі післяопераційної супресивної терапії причиною дисбалансу процесів кісткового ремоделювання може бути також зменшення продукції естрогенів в організмі, що проявляється зниженням добової екскреції їх з сечею.

Висновки

1. У хворих на рак щитоподібної залози на етапі діагностики, на відміну від осіб з фолікулярною аденомою та вузловим зобом, виявлено зниження рівня іонізованого кальцію крові, підвищення екскреції кальцію з сечею, підвищення екскреції оксипроліну з сечею. Зміни були більш виразними в осіб молодого та середнього віку. Зазначені порушення призводять до дисбалансу процесів кісткового ремоделювання та формування змін структурно-функціонального стану кісткової тканини, які проявляються зниженням індексу міцності кісткової тканини, виникненням системної остеопенії. Зміни у кістковій тканині виникають у хворих вже на ранніх етапах захворювання (ще до виникнення клінічних проявів остеопорозу).

2. В процесі радикального комбінованого лікування хворих на рак ЩЗ виникає низка метаболічних порушень, які сприяють формуванню змін у кістковій тканині. Зокрема, після тироедектомії у хворих на рак ЩЗ виникає гіпотироз, внаслідок чого поглиблюються зміни кальцієвого балансу та підсилюється деградація кісткового колагену (що проявляється збільшенням екскреції оксипроліну з сечею, у порівнянні з показниками до операції).

3. У хворих, прооперованих з приводу раку ЩЗ, в процесі супресивної терапії препаратами лівотироксину відзначалося підвищення екскреції кальцію та оксипроліну з сечею через 6 міс від початку лікування. Виявлено вірогідне зниження індексу міцності кістки, що свідчить про порушення мікроархітектоніки кістки та зниження її еластичності. Подібні ж зміни розвивалися у хворих на вузловий зоб у процесі супресивної терапії препаратами лівотироксину. Подальше прогресування таких змін може сприяти виникненню переломів кісток. Зроблено висновок про необхідність проведення таким хворим терапії препаратами кальцію та активними метаболітами вітаміну D₃.

4. У жінок, прооперованих з приводу раку ЩЗ, в процесі післяопераційної супресивної терапії спостерігалось зниження добової екскреції естрогенів з сечею, що також може бути причиною дисбалансу процесів кісткового ремоделювання.

Література

1. Tronko M. D., Bobylyova O. O., Bogdanova T. I. et al. Thyroid cancer in Ukraine after the Chernobyl accident // In: Nagasaki symposium, 2004, 53-64.
2. Kanis J. A. Osteoporosis. London: Lippencot, 1994. 254 p.
3. Поворознюк В. В. Остеопороз // Лікування та діагностика. 1997, № 3, 20-26.
4. Еганян Р. А. Профилактика заболеваний органов движения как фактор «независимой жизни» пожилых // Лечащий врач. 1999, № 4, 5-7.

5. Скрипникова И. А. Остеопороз как медицинская и социальная проблема пожилых людей // *Лечащий врач*. 1999, № 10, 23-25.
6. Насонова В. А., Халтаев Н. Г. Международное десятилетие болезней костей и суставов (The bone and joint decade 2000-2010) – многодисциплинарная акция // *Терап. архив*. 2001, № 5, 5-7.
7. Lindsay R. Osteoporosis // *Med. Int.* 1990, 73, 3051-3055.
8. Поворознюк В. В. Постменопаузальный остеопороз: механізми розвитку, фактори ризику, клініка, діагностика, профілактика та лікування // *Педіатрія, акушерство, гінекологія*. 1998, № 1 (додаток), 98-112.
9. Клиническая эндокринология: Руководство для врачей. Под. ред. Н. Т. Старковой. М., 1996. 540 с.
10. Greenspan S. L., Greenspan F. S. et al. Thyrotoxicosis and bone // *Endocr. Rev.* 1999, 32, 21-35.
11. Белая Ж. Е., Рожинская Л. Я., Мельниченко Г. А. Современные представления о действии тиреоидных гормонов и тиреотропного гормона на костную ткань // *Пробл. эндокринолог.* 2006, 52, № 2, 48-54.
12. Lindsay R. Osteoporosis. A guide to diagnosis, prevention and treatment. New-York: Raven Press, 1992. 40 p.
13. Langdahl B. L., Loft A. G. R., Eriksen E. F. et al. Bone mass, bone turnover and body composition in former hypothyroid patients receiving replacement therapy // *Eur. J. Endocrinol.* 2000, 134, 702-709.
14. Saggese S., Bertelloni S., Baroncelli G. I. et al. Bone mineral density in adolescent females treated with l-thyroxine: a longitudinal study // *Eur. J. Pediatr.* 1996, 155, N 1, 452-457.
15. Тронько М. Д., Єфімов А. С., Олійник В. А. та ін. Стандарти діагностики та лікування ендокринних захворювань. К.: Здоров'я України, 2005. 311 с.
16. Цюхно З. И., Славнов В. Н., Панченко Н. И. и др. Функциональные методы исследования в эндокринологии. К.: Здоров'я, 1981. 240 с.
17. Ермакова И. П., Пронченко И. А., Бузулина В. П. Особенности поведения биохимических маркеров резорбции и формирования костной ткани при вторичном (после аллотрансплантации почки) остеопорозе у женщин // *Остеопороз и остеопатии*. 1999, № 1, 17-20.
18. Матящук С. И., Эпштейн Е. В. Ультразвуковые методы определения объема щитовидной железы и их оценка // *Журнал практичного лікаря*. 2000, № 6, 13-15.
19. Линденбратен Л. Д., Наумов Л. Б. Медицинская рентгенология. М.: Медицина, 1984. 383 с.
20. Поворознюк В. В. Остеопороз у населення України: фактори ризику, клініка, діагностика, профілактика і лікування. Автореф. дис. докт. мед. наук. К., 1998. 47 с.
21. Sambrook Ph., Cooper C. Osteoporosis // *The Lancet*. 2006, 367, 2010-2018.

Диагностика и лечение метаболических заболеваний костной ткани у больных доброкачественными и злокачественными новообразованиями щитовидной железы в процессе радикального комбинированного лечения

В. А. Олейник, В. В. Поворознюк¹, Г. Н. Терехова

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко АМН Украины», г. Киев, 04114; ¹Институт геронтологии АМН Украины, г. Киев, 04114, Украина

Проведено обследование состояния костной системы у 91 пациента (женщины 18-49 лет) со злокачественными и доброкачественными новообразованиями щитовидной железы (57 больных папиллярным раком, 16 – фолликулярной аденомой, 18 – узловым аденоматозным зобом). У больных раком щитовидной железы уже при установлении диагноза, в отличие от лиц с фолликулярной аденомой и узловым зобом, выявлено снижение содержания ионизированного кальция в крови, повышение экскреции с мочой кальция и оксипролина. В процессе радикального комбинированного лечения больных раком щитовидной железы возникает ряд метаболических нарушений, благоприятствующих формированию изменений в костной ткани. В частности, гипотироз, что развивается после тироектомии, углубляет изменения кальциевого баланса и усиливает деградацию костного коллагена, а супрессивная терапия левотироксином в течение 6 мес вызывает дальнейшее повышение экскреции кальция и оксипролина с мочой. Это ведет к достоверному снижению индекса прочности кости, что может свидетельствовать о нарушении микроархитектоники кости и снижении ее эластичности. Подобные же изменения возникали и у больных узловым зобом в процессе супрессивной терапии препаратами левотироксина. Дальнейшее прогрессирование таких изменений может способствовать возникновению переломов костей у больных. Сделан вывод о необходимости проведения таким пациентам терапии препаратами кальция и активными метаболитами витамина D₃.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, фолликулярная аденома, узловой зоб, костная ткань, системная остеопения, остеопороз, диагностика, лечение.

Diagnosis and treatment of metabolic bone diseases in patients with malignant and benign thyroid tumours in the course of radical combined therapy

V. A. Oliynyk, V. V. Povoroznyuk¹, G. M. Terekhova

State Institution «V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the Academy of Medical Sciences of Ukraine», 04114 Kyiv; ¹Institute of Gerontology AMS of Ukraine, 04114 Kyiv, Ukraine

91 patients (women aged 18 to 49 years) with malignant and benign thyroid tumours (57 patients with papillary cancer, 16 with follicular adenoma, 18 with nodular adenomatous goiter) have been followed up for their bone system status. Patients with thyroid cancer, already at diagnosis, unlike subjects with follicular adenoma and nodular goiter, showed a decreased blood content of ionized calcium, an increased calcium and oxyproline urinary excretion. In the course of radical combined therapy of patients with thyroid cancer, a number of metabolic disturbances occurred, that promoted the development of changes in bone tissue. In particular, hypothyroidism which develops after thyroidectomy intensified calcium balance changes and enhanced bone collagen degradation; suppressive levothyroxine therapy for 6 months caused a further increase in calcium and oxyproline urinary excretion. This led to a reliable decrease in bone firmness index, which suggests an abnormal microarchitectonics and decreased bone elasticity. Similar changes developed in patients with nodular goiter in the course of suppressive levothyroxine therapy. Further development of such changes may contribute to bone fractures. The authors concludes about the necessity of therapy with calcium preparations and active metabolites of vitamin D₃ for these patients.

Key words: thyroid cancer, follicular adenoma, nodular goiter, bone tissue, systemic osteopenia, osteoporosis, diagnosis, treatment.

(Надійшла 24.06.2008)

ОПТИМАЛЬНІ ОПЕРАТИВНІ ДОСТУПИ В ХІРУРГІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

П. П. Зінич*, А. Є. Коваленко

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

Проведено порівняльний аналіз результатів традиційного методу ведення рани і розробленого методу дренивання рани методом активної аспірації при виконанні операції на щитоподібній залозі з урахуванням анатомо-топографічних варіантів поширеності процесу. Встановлено, що запропонований новий метод виконання оперативного прийому при проведенні хірургічного втручання на щитоподібній залозі з приводу папілярної карциноми дозволяє значно знизити травматичність операції, зменшити кількість післяопераційних ускладнень, досягти більш швидкого і естетичного загоєння рани.

Ключові слова: папілярна карцинома щитоподібної залози, хірургічний доступ, активне дренивання рани, сонографія органів шиї, естетичний ефект.

Виконання оперативних втручань на щитоподібній залозі і регіонарних колекторах лімфовідтоку при їх злоякісному ураженні, з одного боку, повинно бути онкологічно радикальним, нерідко з досить широким операційним доступом, з іншого боку, косметично та естетично вигідним, щоб проведення лікування не знижувало якості життя молодих працездатних пацієнтів.

Як відомо, оперативні доступи і прийоми при одному і тому ж виді операції можуть бути різними, що залежить від індивідуальних особливостей хворого, поширеності і локалізації патологічного процесу [1-3]. Під час проведення операції на щитоподібній залозі основним завданням є забезпечення широкого доступу до органа і оптимального кута операційної дії.

Згідно з основним положенням теорії хірургічного доступу, він повинен відповідати двом основним вимогам: найменшій травматичності при проникненні в глибину тканин оперованої особи та найбільшому операційному простору в порожнині рани, що є необхідним для роботи з об'єктом операції (операційна доступність). Отже, правильне поєднання малої травматичності і максимальної операційної доступності уможливорює виконання оперативних втручань з найменшою стресовою дією і найбільшою ефективністю [2, 3].

На сьогодні впровадження нових хірургічних технологій дозволяє зменшити кількість таких післяопераційних ускладнень, як набряк, гематома, нагноєння рани, що відповідно призводить до зменшення кількості перев'язок та ліжко-днів в післяопераційному періоді. Таким чином, розробка найоптимальніших оперативних доступів до щитоподібної залози, а також удосконалення методів закриття операційної рани, має, безсумнівно, велике значення в ендокринній хірургії [4-8].

У наведеному проспективному рандомізованому дослідженні проведено аналіз клінічного застосування різних анатомо-топографічних оперативних доступів і методів дренивання рани при виконанні оперативних втручань на щитоподібній залозі.

*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

Розроблений та впроваджений у клінічну практику метод дренивання рани, застосований при виконанні тироїдектомії у поєднанні з дисекцією лімфатичних колекторів шиї, заснований на оцінці анатомо-топографічного варіанту поширеності пухлинного процесу у щитоподібній залозі (патент України № 33032 У, 2008).

Доступ до щитоподібної залози і лімфатичних колекторів серединного відсіку шиї здійснювався загальноприйнятою методикою за Кохером і Мак Веєм. Після виконання оперативного втручання, дренивали післяопераційну рану за допомогою поліхлорвінілових трубочок з перфорацією на одному з кінців (прямий дренаж). Активну аспірацію здійснювали шляхом приєднання прямого дренажу до сільфону 300 мл фірми «Гемопласт». Дренивали ложе щитоподібної залози та/або лімфатичні колектори шиї відповідно до розташування видаленого патологічного осередку. Краї шкіри з'єднували інтрадермальним безперервним швом за допомогою монофіламентної нитки на атравматичній прямій голці.

В залежності від анатомо-топографічного варіанту розповсюдження патологічного процесу розроблено 3 види дренивання рани:

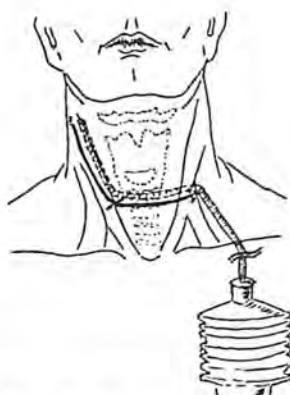
1. Розміщення патологічного процесу в середньому відсіку шиї (медіально від загальних сонних артерій). Виконуємо доступ до щитоподібної залози за Кохером, здійснюємо оперативне втручання (екстрафасціальна тироїдектомія). Проводимо дренивання ложа щитоподібної залози – дренаж проходить по середній лінії між передтироїдними м'язами і підшкірно-жировою клітковиною. Прямий дренаж виводився через контрапертуру на відстані 1 см від краю основної рани з протилежної від дренивання сторони (мал. 1). На 2-гу добу знімали дренаж, на 3-тю – косметичний шов. Пацієнта в задовільному стані на 4-ту добу виписували. Ускладнень не спостерігалось.

2. Розміщення патологічного процесу в середньому (медіально від обох загальних сонних артерій) і боковому (клітковинному просторі уздовж судинно-нервового пучка шиї з однієї сторони) відсіках шиї. Виконуємо доступ до щитоподібної залози і лімфатичних колекторів серединного і бокового відсіків шиї за Кохером і Мак Веєм з продовженням в одну сторону (ліва сторона). Здійснюємо оперативне втручання на щитоподібній залозі та лімфатичних колекторах шиї (екстрафасціальна тироїдектомія, лівостороння дисекція шиї). Клітковинний простір шиї дренивався по ходу v. jugularis interna і a. carotis communis (з лівої сторони); через апертуру в передтироїдних м'язах на рівні верхнього краю ключиці дренивалося ложе щитоподібної залози, дренаж проходив між передтироїдними м'язами по середній лінії, а також дрениванню підлягала і підшкірно-жирова клітковина. Прямий дренаж виводився крізь контрапертуру на боковій поверхні шиї на 1 см вище 2/3 дистального кінця ключиці, далі по зовнішньому краю грудино-ключично-соскоподібного м'яза на протилежну від дренивання сторону шиї (мал. 2). Спостерігався незначний набряк післяопераційної рани, який зник на 3-тю добу. На 3-тю добу знятий дренаж, на 5-ту – косметичні шви. Пацієнт виписаний у задовільному стані на 6-ту добу.

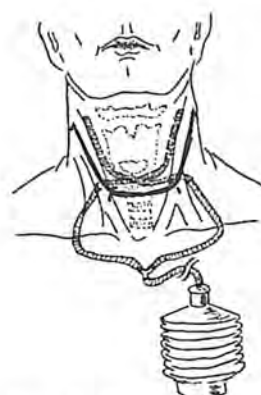
3. Розміщення патологічного процесу в середньому і двох бокових відсіках шиї. Доступ до щитоподібної залози і лімфатичних колекторів серединного і двох бокових колекторів шиї здійснювали за Кохером і Мак Веєм з продовженням в обидві сторони. Виконано оперативне втручання на щитоподібній залозі та лімфатичних колекторах шиї (екстрафасціальна тироїдектомія, двостороння дисекція шиї). Клітковинний простір шиї дренивався з обох сторін по ходу v. jugularis interna, a. carotis communis, через апертуру в передтироїдних м'язах на рівні верхнього краю ключиці, ложе щитоподібної залози дренивалося з обох сторін, дренаж проходив між передтироїдними м'язами по середній лінії, також дренивалася підшкірно-жирова клітковина. Прямі дренажі виводилися через контрапертури на бокових поверхнях шиї на 1 см вище 2/3 дистального кінця ключиці по зовнішньому краю грудино-ключично-соскоподібного м'яза на протилежну від дренивання сторону шиї з обох сторін (мал. 3).



Мал. 1. Дренування рани при розміщенні патологічного процесу в середньому відсіку шії.



Мал. 2. Дренування рани при розміщенні патологічного процесу в середньому і боковому відсіках шії.



Мал. 3. Дренування рани при розміщенні патологічного процесу в середньому і двох бокових відсіках шії.

На 3-тю добу знятий дренаж, на 5-ту – косметичні шви. Перев'язки проводились один раз на добу протягом п'яти днів. Пацієнт в задовільному стані на 6-ту добу виписаний.

Обстежено 158 осіб з папілярною карциномою щитоподібної залози ($pT_{1-3}N_0M_x$), яким проведене оперативне втручання в об'ємі стандартної тироїдектомії. Всіх хворих було розподілено на дві групи в залежності від методу дренування рани (табл. 1). Перша група традиційного ведення післяопераційної рани включала 76 пацієнтів (контрольна), друга група активного дренування рани – 82 пацієнти (досліджувана). Середній вік хворих, а також тривалість оперативного втручання у порівнюваних групах не відрізнялися.

Зіставлялися результати традиційного методу ведення рани і розробленого методу дренування рани методом активної аспірації з урахуванням анатомо-топографічних варіантів поширеності процесу.

Ефективність застосування розробленого методу оцінювалась на 4-ту і 28-му післяопераційну добу на підставі вивчення клінічних і сонографічних параметрів: суб'єктивні відчуття пацієнтів, частота призначення анальгетиків, характер післяопераційних ускладнень, величина гематоми в ложі видаленої щитоподібної залози, косметичний ефект, а також тривалість перебування в стаціонарі. Пацієнтам також пропонували оцінити косметичний результат операції за шкалою Лікерта, де 1 бал відповідає вкрай негативним наслідкам, а 5 балів – дуже позитивним.

Сонографію органів шії проводили лінійним датчиком 7,5 мГц. У ложі кожної частини щитоподібної залози визначалася максимальна довжина (Д), ширина (Ш) і глибина (Г) існуючої гематоми. Для визначення об'єму останньої використовували

Таблиця 1. Характеристика оперованих хворих в залежності від методу дренування рани

Показник	Традиційний метод ведення післяопераційної рани (n = 76)	Розроблений метод активного дренування післяопераційної рани (n = 82)
Середній вік хворих, роки	42,3±0,2 (25-68)	41,9±0,3 (19-63)
Тривалість операції, хв	68,3±0,5 (55-84)	62,3±0,4 (48-83)

формулу, що застосовується для визначення об'єму щитоподібної залози методом моделі еліпсоїда: $D \times Ш \times Г \times 0,5$. Статистичну обробку даних здійснювали стандартними методами з використанням критерію Фішера-Стьюдента.

Результати і їх обговорення

Порівняльний аналіз результатів застосування традиційного методу ведення післяопераційної рани і розробленого методу активного дренивання післяопераційної рани показав переваги останнього практично за всіма досліджуваними параметрами (табл. 2).

Впровадження активного ведення рани в першу добу після операції дозволило в 2,2 рази вірогідно скоротити перебування хворого в стаціонарі, у 2,4 рази знизити кількість введень аналгетиків («Дексалгін») в післяопераційному періоді; інфекційних ускладнень з боку рани майже не спостерігалось.

Таблиця 2. Основні клінічні дані на час виписки пацієнта ($M \pm m$)

Клінічні дані	Традиційний метод ведення післяопераційної рани	Розроблений метод активного дренивання післяопераційної рани
Загальна кількість хворих	76	82
Середній ліжко-день	9,3±0,2	4,1±0,1 *
Призначення аналгетиків (кількість введень)	5,2±0,1	2,1±0,1 *
Пацієнти, що відчували біль в зоні операції	18 (23,6 %)	4 (4,8 %) *
Пацієнти, що відзначали відчуття тиску в горлі	9 (11,8 %)	2 (2,4 %) *
Пацієнти, що відчують утруднення при ковтанні	8 (10,5 %)	1 (1,2 %) *
Пацієнти з видимою гематомою	14 (18,4 %)	3 (3,6 %) *
Пацієнти з видимою припухлістю	36 (47,3 %)	5 (6,1 %) *
Сонографічно підтверджена гематома	45 (59,2 %)	3 (3,6 %) *
Величина гематоми (мл)	3,8 ± 0,1	1,0 ± 0,1 *
Нагноєння післяопераційної рани	3 (3,9 %)	–

Примітка: * – вірогідність різниці між контрольною і досліджуваною групами ($P < 0,05$).

Активна евакуація крові, трансудату по раціонально розташованих дренажах в першу добу після операції дозволила виявити сонографічно підтверджену гематому в ложі видаленої щитоподібної залози лише у 3 осіб (3,6 %), що в 15 разів менше, ніж в групі пацієнтів з традиційним веденням рани – 45 осіб (59,2 %). При цьому середня величина гематоми в групі активного ведення післяопераційної рани була в 3,8 разів менша і дорівнювала 1,0±0,1 мл порівняно з групою традиційного ведення рани – 3,8±0,1 мл.

Суб'єктивні скарги пацієнтів також свідчили про менш травматичний післяопераційний період при використанні методу активного дренивання операційної рани. Хворі в досліджуваній групі в 4,9 разів рідше відчували біль у зоні оперативного втручання та рідше скаржилися на відчуття тиску в горлі; в 8,7 разів менше відзначали важкість при ковтанні; в 5,1 раз рідше визначали наявність видимої гематоми; в 7,7 разів рідше спостерігали видиму припухлість м'яких тканин шиї порівняно з контрольною групою.

Результати обстеження хворих через 1 місяць після операції показали, що при використанні методу активного дренивання післяопераційної рани пацієнти раніше відновлювали працездатність і більш позитивно оцінювали результати оперативного втручання на противагу тим хворим, у яких після операційна рана велась традиційним методом.

Подальший аналіз даних встановив, що у досліджуваній групі, порівняно з контрольною, в 7,0 разів рідше спостерігалась припухлість м'яких тканин шиї, практично були відсутні ознаки наявності гематоми, в 9,7 разів рідше виявлялися сліди дренажного каналу. В групі активного ведення рани незначна гематома в ложі щитоподібної залози виявилась лише у 2 хворих порівняно з 6 хворими контрольної групи (2,4 % і 7,8 %, відповідно). Середній об'єм виявленої гематоми був втричі менший при активному веденні рани порівняно з традиційним методом ($0,8 \pm 0,02$ мл і $2,5 \pm 0,1$ мл, відповідно).

Через місяць після операції естетичне сприйняття проведеного втручання вище оцінили ($P < 0,05$) пацієнти в групі, яким застосовано новий метод дренивання рани (табл. 3).

Таблиця 3. Основні клінічні дані через 1 місяць після операції ($M \pm m$)

Клінічні дані	Традиційний метод ведення післяопераційної рани	Розроблений метод активного дренивання післяопераційної рани
Загальна кількість хворих	76	82
Пацієнти з помітною припухлістю	39 (51,3 %)	6 (7,3 %) *
Пацієнти з помітною гематомою	2 (2,6 %)	0
Пацієнти з помітним дренажним каналом	54 (71,0 %)	6 (7,3 %) *
Сонографічно помітна гематома	6 (7,8 %)	2 (2,4 %) *
Величина гематоми (мл)	$2,5 \pm 0,1$	$0,8 \pm 0,02$ *
Естетичне сприйняття за шкалою Лікерта	$3,1 \pm 0,02$	$4,8 \pm 0,02$ *

Примітка: * – вірогідність відмінностей у порівнюваних групах ($P < 0,05$).

Висновок

Розроблений і запропонований до впровадження метод виконання оперативного прийому при проведенні втручання на щитоподібній залозі заснований на тому, що оперативний доступ і характер активного дренивання післяопераційної рани здійснюється з урахуванням анатомо-топографічних варіантів розповсюдженості патологічного процесу, дозволяє значно знизити травматичність операції, зменшити кількість післяопераційних ускладнень, досягти більш швидкого і естетичного загоєння рани.

Література

1. Островерхов Г. Е., Лубоцкий Д. Н., Бомаш Ю. М. Курс оперативной хирургии и топографической анатомии. М.: Медицина, 1985. 744 с.
2. Оперативная хирургия. Под ред. И. Литтмана. Будапешт: Akademiai kiado, 1982, 37-48.
3. Созон-Ярошевич А. Ю. Анатомо-клиническое обоснование хирургических доступов к внутренним органам. М.: Медгиз., 1954. 180 с.

4. Стернюк Ю. М., Огорчак М. А., Нідерле Б. Про доцільність застосування дренажу у хірургії щитоподібної залози // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2007, 2, № 19, 9-13.
5. Karayacin K., Besim H., Ercan F. et al. Thyroidectomy with and without drains // East. Afr. Med. J. 1997, 74, N 7, 431-432.
6. Tubergen D., Moning E., Richter A., Lorenz D. Prophylaktische Drainage in der Schilddrüsenchirurgie? // Zentralbl. Chir. 2001, 126, N 12, 960-963.
7. Peix J. L., Teboul F., Feldman H., Massard J. L. Drainage after thyroidectomy: A randomized clinical trial // Int. Surg. 1992, 77, N 2, 122-124.
8. Wax M. K., Valiulis A. P., Hurst M. K. Drains in thyroid and parathyroid surgery. Are they necessary? // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 1995, 121, 981-983.

Оптимальные оперативные доступы в хирургии щитовидной железы

П. П. Зиньч, А. Е. Коваленко

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

Проведен сравнительный анализ результатов традиционного метода ведения раны и разработанного метода дренирования раны методом активной аспирации при выполнении операции на щитовидной железе с учетом анатомо-топографических вариантов распространенности процесса. Установлено, что предложенный новый метод выполнения оперативного приема при проведении хирургического вмешательства по поводу папиллярной карциномы позволяет значительно снизить травматичность операции, уменьшить количество послеоперационных осложнений, достичь более быстрого и эстетичного заживления раны.

Ключевые слова: папиллярная карцинома щитовидной железы, хирургический доступ, активное дренирование раны, сонография органов шеи, эстетический эффект.

Optimal operative approaches in thyroid surgery

P. P. Zynych, A. Ye. Kovalenko

State Institution «V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the Academy of Medical Sciences of Ukraine», 04114 Kyiv, Ukraine

The authors present the results of use of traditional method of wound treatment compared to the method of active aspiration wound drainage in thyroid surgery, depending on topographo-anatomic peculiarities of tumor dissemination. It has been established that the proposed operation technique in case of thyroid carcinoma allows to decrease surgical traumatic effect, postoperative complications, and achieve an early and esthetic wound adhesion.

Key words: papillary thyroid carcinoma, operative approach, active wound drainage, sonography of neck, esthetic effect.

(Надійшла 07.07.2008)

ЕФЕКТИВНІСТЬ МАСОВОЇ ЙОДНОЇ ПРОФІЛАКТИКИ ПРИ ВИКОРИСТАННІ ХАРЧОВОЇ ЙОДОВАНОЇ СОЛІ ЖІНКАМИ РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ ЗАХІДНОГО РЕГІОНУ УКРАЇНИ

В. І. Кравченко, Н. І. Миронюк*, В. І. Турчин

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

Проведено аналіз йодного забезпечення 163 жінок репродуктивного віку західного регіону України за результатами екскреції йоду із сечею. Виявлено наявність йодної нестачі у 46,0 % обстежених. Кількісний аналіз проб солі, принесеної жінками із домогосподарств, показав, що найбільша кількість результатів (34,4 %) свідчила про досить низький вміст йоду у солі (<5 часток на мільйон – чнм), 30 % результатів вказували на незадовільний рівень йодування солі при виробництві і тільки в 11 % проб солі виявлено вміст йоду вищий за 30 чнм. Дослідження екскреції йоду із сечею свідчило, що найбільша кількість показників йодурії з оптимальним значенням (100-300 мкг/л) спостерігалася при рівні йодування солі 15-30 чнм, причому величина медіани йодурії вірогідно збільшувалася із збільшенням вмісту йоду у солі. Аналіз співвідношення результатів йодурії і значень рівня йоду у пробах солі виявив, що вміст йоду у солі 15-30 чнм може бути визначальним рівнем йодування, при якому спостерігається найвище значення медіани йодурії та діапазон значень 25-75 перцентилів знаходиться в оптимальних межах йодного забезпечення. Вміст йоду у солі від 15 до 30 чнм є найоптимальнішим, тому що запобігає ризику екстремальних значень йодурії у населення та цілком покриває потреби організму в йоді.

Ключові слова: жінки, екскреція йоду з сечею, вміст йоду у солі, рівень йодування.

В останні роки запропоновані різноманітні методи запобігання йододефіциту [1]. Метою всіх профілактичних заходів є досягнення оптимального рівня споживання йоду населенням (100-300 мкг/день), який залежить від віку та індивідуальних потреб певних категорій людей [2].

Вибір профілактичних методів у державі повинен базуватися на світовому досвіді. Як показав досвід європейських країн, найкраща ефективність усунення нестачі йоду у населення може бути досягнута загальним йодуванням солі [3, 4]. Однак на сьогодні, через відсутність законодавчих актів, в Україні не проводиться систематичне і загальне йодування харчової солі, спостерігається нерегулярне та безконтрольне вживання йодовмісних препаратів, відсутній моніторинг за надходженням йоду у певних категорій населення [5, 6].

Метою нашої роботи було оцінити рівень йодної забезпеченості обстежених жінок в залежності від вмісту йоду у солі, яку вони споживали, спектр йодування кухонної солі та розподіл результатів йодурії відповідно до рівня йодування. В роботі представлені результати досліджень у відповідних кластерах

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

на території західного регіону України. Дослідження забезпечення населення йодованою сіллю може свідчити про ефективність масової йодної профілактики і бути корисним для визначення груп населення з підвищеним ризиком йодної недостатності та оптимального рівня йодування харчової солі.

Матеріали і методи дослідження

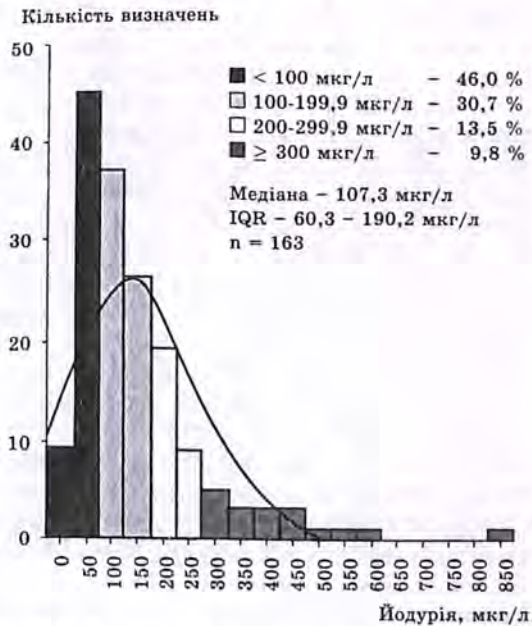
Проведено кластерне, пропорційне до чисельності населення, дослідження йодного забезпечення невагітних жінок репродуктивного віку (15-49 років), що проживали на території західного регіону України. Рандомізованим методом вибрано 7 кластерів (населених пунктів) у шести областях регіону, в яких за допомогою цього ж методу вибрано 32 жінки дітородного віку. Західний регіон України в дослідженнях представляли такі населені пункти: Оконськ (Волинська обл.), Чернів (Івано-Франківська обл.), Дрогобич, Стрий (Львівська обл.), Рівне, Тернопіль, Чернівці (відповідні обласні центри). Згідно з опитуванням, серед 204 жінок, які увійшли до обстеження, 41 додатково споживали препарати йоду. Тому їх результати при аналізі співвідношень йодурії та вмісту йоду в зразках солі не враховувалися. Отже, аналіз ефективності споживання харчової йодованої солі для усунення йодного дефіциту проведено за результатами йодурії і вмісту йоду у солі 163 невагітних жінок репродуктивного віку, які проживали у західних областях України. Екскрецію йоду із сечею визначали відповідно до реакції Sandell-Kolthoff, за методом J. T. Dunn та співавт. [7]. Кількісне визначення йоду в пробах солі, принесених жінками із домогосподарств, проводили методом йодометричного тигрування і визначали в частках на мільйон (чнм). Статистичний аналіз виконано за допомогою комп'ютерної програми SPSS (Statistical Package for the Social Sciences).

Результати та їх обговорення

Як показав проведений аналіз, розподіл результатів йодурії і вмісту йоду у зразках солі знаходився в досить широких діапазонах, що графічно зображено на мал. 1 і 2. Так, екскреція йоду із сечею (ЕЙС) у обстежених жінок була в межах 3,2-837,9 мкг/л, а вміст йоду у зразках солі – від 3,2 до 78,3 чнм.

З мал. 1 видно, що крива розподілу значень йодурії має асиметричний вигляд, тобто, характеризується аномальним розподілом. Така ситуація спостерігається за умов недостатнього йодного забезпечення. Аналогічна картина спостерігається і при розподілі результатів вмісту йоду в зразках солі (мал. 2).

Медіана йодурії обстежених в цілому свідчила про нормальне йодне забезпечення (107,3 мкг/л), хоча 46,0 % жінок мали рівень ЕЙС нижчий за оптимальний (< 100 мкг/л); 44,2 % результатів відображали нормальне надходження йоду в організм і майже у 10,0 % обстежених зареєстровано перевищення оптимального рівня. У зв'язку із широким діа-



Мал. 1. Гістограма результатів визначення екскреції йоду з сечею у обстежених жінок.

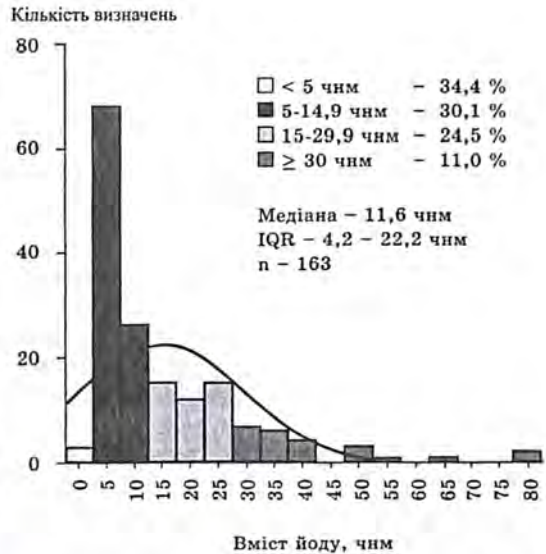
пазоном значень оцінювали показник IQR (діапазон від 25-го до 75-го персентиля), який дорівнював 60,3-190,2 мкг/л.

Дані мал. 2 свідчать, що найбільша кількість результатів (34,4 %) відображає досить низький вміст йоду у солі, тобто, його природне походження (< 5 чнм).

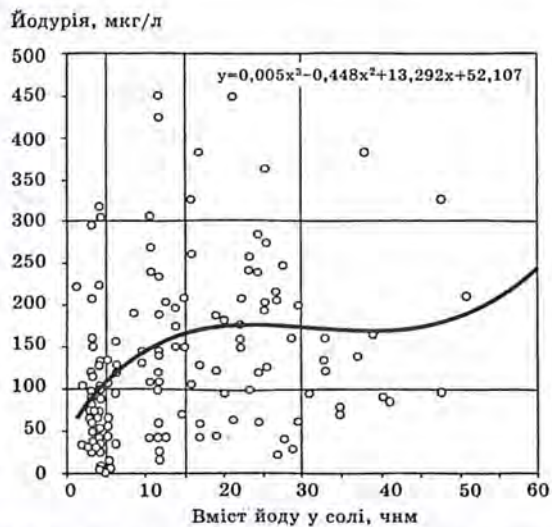
Майже 30,0 % зразків солі мали рівень йодування 5-14,9 чнм, що вказувало на руйнування сполук йоду з його випаровуванням або на незадовільний рівень йодування при виробництві відповідної йодованої солі; 24,5 % зразків солі мали вміст йоду від 15 до 29,9 чнм і тільки 11,0 % результатів титрування були вищими за 30 чнм. На сьогодні рівень йодування солі в Україні, що відповідає ДОСТу, становить 40 ± 15 мг/кг. Згідно з результатами дослідження, тільки 19,6 % проб солі відповідали ДОСТу.

У нашій роботі був проведений аналіз впливу рівня йодування солі на показники йодурії у невагітних жінок західного регіону України. На мал. 3 зображено співвідношення результатів йодурії з результатами вмісту йоду у зразках солі. Як видно з малюнка, ця залежність не є лінійною. Горизонтальні лінії на графічному зображенні обмежують ряд оптимальних значень ЕЙС, крива регресії мала лінійний характер тільки при рівні титрування солі 15-30 чнм. Більш точно залежність результатів йодурії від вмісту йоду у солі, яку використовували обстежені жінки, описує кубічна крива, коефіцієнт детермінації ($r = 0,273$ при $P < 0,001$).

Аналіз цієї кривої свідчить, що при рівні йодування солі нижчому від 15 чнм, більшість результатів екскреції йоду із сечею не перевищує 150 мкг/л, а при зниженні вмісту йоду у солі крива регресії різко падає і концентрації йоду у сечі обстежених жінок не досягають оптимального рівня (100 мкг/л). При рівні йодування солі вищому ніж 30 чнм значення йодурії збільшуються і виходять за межі 200 мкг/л. Рівень йодування харчової солі в межах 15-30 чнм дозволяє розподілити результати йодурії рівномірно щодо лінії регресії від 100 мкг/л до 300 мкг/л. При такому вмісті йоду у солі значення ЕЙС залишаються на рівні 150 мкг/л, що доводить оптимальність даного рівня йодування кухонної солі.



Мал. 2. Гістограма результатів вмісту йоду у зразках солі, принесених жінками з домогосподарств.



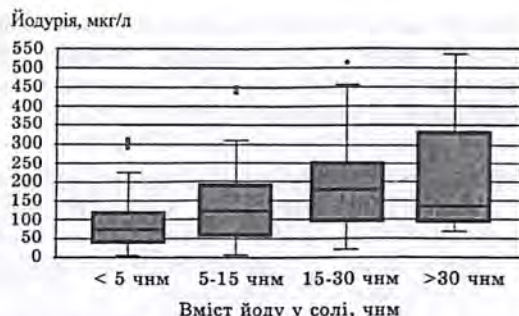
Мал. 3. Розподіл результатів йодурії в залежності від вмісту йоду у зразках солі.

Вивчення залежності медіани йодурії від рівня йодування солі показало, що при збільшенні вмісту йоду у солі понад 30 чнм показники йодурії мали вірогідно вищі значення, ніж показники йодурії при нижчому рівні йодування солі. На мал. 4 зображений розподіл результатів йодурії при різних рівнях йодування солі.

Як видно з мал. 4, найбільша кількість результатів з оптимальним значенням йодурії спостерігається при рівні йодування солі

15-30 чнм, причому, значення медіани йодурії вірогідно збільшується із збільшенням вмісту йоду у солі. Однак при рівні йодування > 30 чнм медіана йодурії для оптимальних значень у цій групі знижується, що пояснюється розподілом більшості результатів ЕЙС при такому рівні йодування нижче лінії регресії і зменшенням кількості результатів з оптимальним рівнем йодурії.

При статистичному аналізі концентрації йоду в сечі обстежених жінок значно відрізнялися при різних рівнях вмісту йоду у солі (тест Kruskal-Wallis, табл. 1).



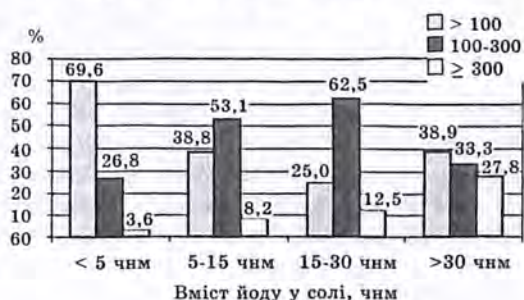
Мал. 4. Довірчі інтервали медіани йодурії при різних рівнях титрування йодованої солі.

Таблиця 1. Статистичні показники йодурії при різному вмісті йоду у солі

Вміст йоду у солі, чнм	Кількість визначень	Медіана йодурії, мкг/л	Середній ранг	Інтерквартильний розмах	Хі-квадрат	Вірогідність (P)
< 5	56	74,6	59,7	36,8-117,7	24,3	<0,001
5-14,9	49	121,2	82,4	57,4-188,4		
15-30	40	179,2	103,0	98,2-247,4		
> 30	18	136,5	103,9	94,6-340,3		

З результатів аналізу випливає, що вміст йоду у солі 15-30 чнм може бути визначальним рівнем йодування, при якому спостерігається найвище значення медіани йодурії та діапазон значень 25-75 персентиля знаходиться в оптимальних межах йодного забезпечення. Графічно це зображено на мал. 5. З наведених на малюнку даних видно, що при рівні йодування солі < 5 чнм майже 70,0 % результатів йодурії не досягають оптимального рівня, при вмісті йоду у солі в межах 5-14,9 чнм і > 30 чнм – таких результатів до 40,0 %. Однак при йодуванні солі 15-30 чнм кількість значень ЕЙС, менших за 100 мкг/л, тільки 25,0 %. Частота результатів з нормальним рівнем йодурії при такому вмісті йоду у солі найбільша – 62,5 %.

Отже, концентрація йоду в солі на рівні 15-30 чнм може мінімізувати можливість спостереження результатів йодурії з низькими зна-



Мал. 5. Результати йодурії у жінок з різним вмістом йоду у зразках солі із домогосподарств.

ченнями (< 100 мкг/л), а також результатів з високими значеннями (> 300 мкг/л), що показав проведений аналіз. У табл. 2 наведені пропорції низьких (< 100 мкг/л) і високих (> 300 мкг/л) концентрацій йоду у сечі серед обстежених жінок.

Таблиця 2. Порівняльний аналіз ризику очікування низьких і високих концентрацій йоду у сечі при різних рівнях йодування солі

Вміст йоду у солі, чнм	Кількість визначень	Пропорції	Відносний ризик	Вірогідність (P)
Низькі концентрації йоду у сечі (< 100 мкг/л)				
< 5	39	69,6 %	2,78	< 0,001
5-14,9	19	38,8 %	1,55	> 0,05
15-30	10	25,0 %	1,00	> 0,05
> 30	7	38,9 %	1,56	> 0,05
Високі концентрації йоду у сечі (> 300 мкг/л)				
< 5	2	3,6 %	0,29	> 0,05
5-14,9	4	8,2 %	0,66	> 0,05
15-30	5	12,5 %	1	> 0,05
> 30	5	27,8 %	2,22	< 0,05

Дані, наведені в таблиці, демонструють високу вірогідність виникнення ризику низьких концентрацій йоду у сечі серед жінок, які використовують у домогосподарствах сіль із вмістом йоду менше 5 чнм, порівняно з жінками, які використовують сіль з рівнем йодування 15-30 чнм. Рівень йодування солі < 5 чнм досить суттєво (майже втричі) збільшує цей ризик (P < 0,001). При рівні йодування солі > 30 чнм відносний ризик високих концентрацій йоду у сечі жінок теж вірогідно високий (P < 0,05). Порівняно з жінками, які використовують сіль з рівнем йодування 15-30 чнм, він збільшується у два рази.

Таким чином, пошук оптимального вмісту йоду у харчовій солі, яка використовується для усунення йодної нестачі, є надзвичайно важливим завданням. З одного боку, кількість йоду, спожитого із сіллю, має забезпечити оптимальний рівень надходження йоду, з іншого – убезпечити від ризику його надмірного споживання. Проведений у нашій роботі аналіз показав, що рівень йодування харчової солі від 15 до 30 чнм є найоптимальнішим, тому що запобігає ризику екстремальних значень йодурії у населення та цілком забезпечує потреби організму в йоді. На сьогодні немає наукового обґрунтування рівня йодування харчової солі в Україні, ми вперше провели спробу оцінити оптимальний вміст йоду та статистично його обґрунтувати. Проведене дослідження показало, що найбільша кількість результатів титрування солі виявила надзвичайно низький вміст йоду (<5 чнм), і тільки 44,2 % результатів йодурії свідчили про нормальне йодне забезпечення обстежених жінок. Все це спонукає до поліпшення контролю за виробництвом йодованої солі, проведення постійного моніторингу йодного забезпечення репрезентативних груп населення та законодавчого затвердження світового досвіду у масовій профілактиці йодного дефіциту.

Висновки

1. Результати визначення йодурії у жінок репродуктивного віку у західному регіоні України виявили наявність йодного дефіциту у 46,0 % обстежених.

2. В різних кількостях йод виявлено у всіх пробах солі. Найбільша кількість результатів (34,4 %) свідчила про досить низький вміст йоду у солі, принесеній із домогосподарств.

3. Найбільша кількість результатів з оптимальним рівнем йодурії (100-300 мкг/л) спостерігається при рівні йодування солі 15-30 чм, причому, значення медіани йодурії вірогідно збільшується із збільшенням вмісту йоду у солі.

4. Концентрація йоду в солі на рівні 15-30 чм може мінімізувати можливість появи результатів йодурії з низькими значеннями (< 100 мкг/л), а також результатів з високими значеннями (> 300 мкг/л).

Література

1. Fuge R. Iodine deficiency: an ancient problem in a modern world // *Ambio*. 2007, 36, N 1, 70-72.
2. WHO, UNICEF, and ICCIDD. Assessment of the iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. Geneva: WHO, WHO/Euro/Nut, 2001, 1-107.
3. Герасимов Г. А. Всеобщее йодирование пищевой поваренной соли для профилактики йододефицитных заболеваний: преимущества значительно превышают риск // *Пробл. эндокринолог.* 2001, 47, № 3, 22-26.
4. WHO, Global Database on Iodine Deficiency "Iodine status worldwide". Geneva, 2004. 48 p.
5. Кравченко В. І. Основні етапи дослідження йодної недостатності та динаміка її ліквідації в Україні // *Міжнар. ендокринолог. журнал.* 2006, 1, № 3, 40-46.
6. Кравченко В. І. Прогрес у вивченні проблеми йододефіциту та реалізація його профілактики в Україні // *Актуальні проблеми ендокринології.* Харків, 2004, 53-62.
7. 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. 71 p.

Эффективность массовой йодной профилактики при использовании пищевой йодированной соли

В. И. Кравченко, Н. И. Миронюк, В. И. Турчин

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

Проведен анализ йодного обеспечения 163 женщин репродуктивного возраста западного региона Украины по результатам экскреции йода с мочой. Выявлено наличие йодной недостаточности у 46,0 % обследованных. Количественный анализ проб соли, принесенных из дома показал, что наибольшее количество результатов (34,4 %) свидетельствовало о низком содержании йода в соли (<5 частиц на миллион – чм), 30 % результатов указывали на недостаточный уровень йодирования соли при производстве и только 11 % результатов были выше 30 чм. Изучение экскреции йода с мочой указывало, что наибольшее количество показателей йодурии с оптимальным значением (100-300 мкг/л) наблюдалось при уровне йодирования соли 15-30 чм, причем величина медианы йодурии достоверно увеличивалась с увеличением содержания йода в соли. Анализ соотношения величин йодурии и значений уровня йода в пробах соли показал, что содержание йода в соли 15-30 чм может быть определяющей мерой йодирования, при которой наблюдаются наивысшие значения медианы йодурии и диапазон значений 25-75 персентилля находится в оптимальных границах йодного обеспечения. Содержание йода в соли от 15 до 30 чм является самым оптимальным, потому что предупреждает риск экстремальных значений йодурии у населения и полностью обеспечивает потребность организма в йоде.

Ключевые слова: женщины, экскреция йода с мочой, содержание йода в соли, уровень йодирования.

Efficacy of mass iodine prophylaxis using iodized table salt in women of reproductive age resident in western regions of Ukraine

V. I. Kravchenko, N. I. Mironyuk, V. I. Turchyn

State Institution «V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the Academy of Medical Sciences of Ukraine», 04114, Kyiv, Ukraine

The authors have carried out an analysis of iodine intake in 163 women of reproductive age from western regions of Ukraine, based on urinary iodine excretion. Iodine deficiency has been reported in 46.0 % of study subjects. As a result of a quantitative analysis of salt samples brought by women from households, a major part of results (34.4 %) were indicative of quite a low degree of salt iodization (<5 ppm), 30 % pointed out an insufficient level of salt iodization in the process of salt production, and only 11 % of results exceeded 30 ppm. A study of urinary iodine excretion has shown that most ioduria indices with optimum levels (100-300 mcg/l) were observed in case of salt iodization 15-30 ppm, and a significant increase in ioduria median was noted with increasing iodine content of salt.

An analysis of the relationship between ioduria results and iodine levels in salt samples has shown that iodine content of salt 15-30 ppm could be a determining level of iodization, associated with the highest median of ioduria, and values 25 to 75 percentiles are within an optimum range of iodine intake. Iodine content of salt 15-30 ppm is an optimum one, because it prevents the risk of extreme values of ioduria in the population and sufficiently supplies the needs of the organism for iodine.

Key words: women, urinary iodine excretion, iodine content of salt, iodization level.

(Надійшла 23.04.2008)

ВПЛИВ ЙОДНОГО ДЕФІЦИТУ НА ПОКАЗНИКИ ФІЗИЧНОГО РОЗВИТКУ ТА ЙОГО ГАРМОНІЙНІСТЬ У ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО ВІКУ

Н. І. Миронюк^{1*}, І. Ю. Федчишин²

¹ ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка АМН України», м. Київ, 04114;

² Миська комунальна поліклініка № 5, м. Львів, 79020, Україна

Проведено рандомізоване кластерне обстеження 838 школярів 6-13 років у населених пунктах Львівської області. Досліджено антропометричні показники фізичного розвитку дітей, пальпаторний та ехографічний стан щитоподібної залози і йодну забезпеченість. Середні антропометричні показники обстежених школярів перевищували регіональні стандарти, як у хлопчиків, так і у дівчаток у віці 7-11 років. Аналіз гармонійності розвитку школярів показав відмінності в залежності від рівня йодної забезпеченості. При рівні йодурії менше 20 мкг/л 32,0 % обстежених дітей мали гармонійний розвиток, а при оптимальному рівні споживання йоду – 39,0 %. При недостатньому йодному забезпеченні вірогідно збільшувався процент дітей з дисгармонійним розвитком і дефіцитом маси тіла, які проживали в сільських населених пунктах. У містах з йодним дефіцитом такі зрушення у фізичному розвитку школярів були менше виражені. При збільшенні об'єму щитоподібної залози понад 50 % від норми число дітей із різко дисгармонійними формами фізичного розвитку становило 31,6 %, а у школярів, у яких збільшення об'єму щитоподібної залози було меншим 50 % – 25,5 %.

Ключові слова: діти, фізичний розвиток, індекс гармонійності, йодний дефіцит, йодурія, об'єм щитоподібної залози.

Однією із пріоритетних проблем медицини в нашій державі є охорона здоров'я матері й дитини, оскільки здорові діти – це запорука здорової нації у майбутньому. Багато досліджень присвячено вивченню впливу навколишнього середовища на стан здоров'я дітей, який є одним із найбільш чутливих показників, що характеризує зміни якості довкілля [1]. Екологічні чинники, які можуть впливати на здоров'я дітей, пов'язані з техногенним забрудненням навколишнього середовища, а також і з природним дефіцитом певних мікроелементів, до яких у першу чергу відноситься дефіцит йоду. За даними ВООЗ, біля 2 млрд людей – одна шоста частина населення планети – постійно втрачають здоров'я внаслідок йодного дефіциту [2]. Діти найбільш чутливі до його негативного впливу, оскільки в певні періоди життя (період новонародженості, статевого дозрівання), для яких характерні розвиток нервових, ендокринних, імунітетних та інших структур дитячого організму, у них виникає зниження адаптаційних можливостей. А це, в свою чергу, може призвести до появи ряду патологічних станів, спектр яких досить широкий і залежить від віку, в якому вони виникають [3]. Нестача йоду в дитячому організмі насамперед призводить до порушень в інтелектуальному розвитку [4]. Але фізичний розвиток теж перебуває під контролем

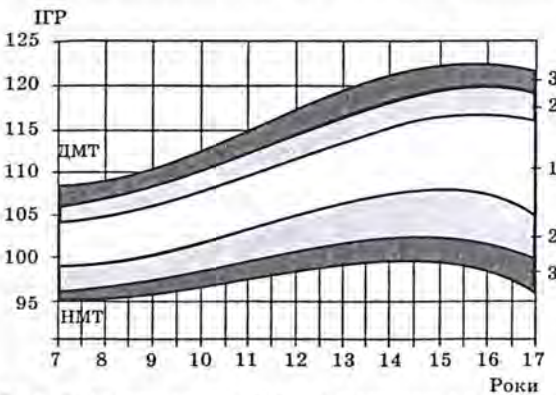
* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка АМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна

щитоподібної залози, стан якої прямо залежить від йодної забезпеченості. Фізичний розвиток є одним із найбільш об'єктивних та інформативних критеріїв стану здоров'я і вікових норм розвитку дитячого організму. Вивчення і спостереження за ним необхідні не тільки для виявлення індивідуальних особливостей росту та дозрівання, але й для визначення групових закономірностей і тенденцій.

Матеріали та методи

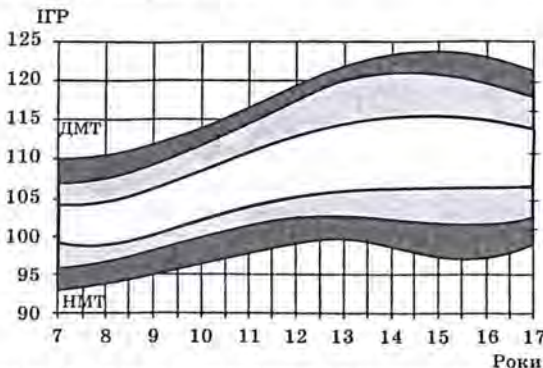
Антропометричні дослідження проводилися у шкільних установах Львівської області. Було вибрано 30 кластерів. Вибірку дітей для обстеження проводили серед школярів методом пропорційного розподілу до всього дитячого населення 6-13 років. У кожний кластер входили 30 ± 5 дітей відповідного віку у певній школі із міських та сільських населених пунктів. Всього в обстеженні взяли участь 838 дітей, із них 427 дівчаток (51 %), та 411 хлопчиків (49 %). До кластерів входили 17 міських навчальних закладів і 13 сільських. Фізичний розвиток обстежених дітей оцінювали за допомогою антропометричних показників (зріст, маса тіла). Для вимірювання зросту дітей використовували ростомір, масу тіла визначали електронною вагою. Виміри зросту та маси тіла здійснювали без взуття і верхнього одягу, за стандартною інструкцією. Аналіз фізичного розвитку школярів проводили зіставленням даних росту і маси тіла з відповідними регіональними стандартами [5]. Отримані результати порівнювали з табличними значеннями. Розраховували середні арифметичні величини (M) та стандартне відхилення (σ), яке вказує на величину відхилень від середньої. Для комплексної оцінки фізичного розвитку був використаний індекс гармонійності розвитку (ІГР), запропонований Ю. М. Нечитайлом. Простий арифметичний індекс гармонійності розвитку для школярів дорівнює $L - P$, де L – зріст у см, P – маса тіла у кг [6]. Для спрощення оцінки використані перцентильні номограми, промарковані як підсумковий висновок, тобто, вказана зона гармонійного розвитку, дисгармонійного та різко дисгармонійного (мал. 1, 2). Екскрецію йоду із сечею визначали відповідно до реакції Sandell-Kolthoff [7], за методом J. T. Dunn et al. [8].

Ультрасонографічне дослідження щитоподібної залози (ЩЗ) виконували на апараті Scanner-100 з використанням лінійного датчика з частотою 7,5 мГц. За одержаними при УЗД параметрами вираховували об'єм кожної долі ЩЗ згідно з формулою: максимальна товщина (см) x ширину (см) x довжину (см) x 0,478 і порівнювали з рекомендованими ВООЗ (2003) нормативами об'ємів ЩЗ [9]. Всі результати обстежень вносили в комп'ютерну базу даних та за допомогою програми S-Plus 2000 professional обчислювали ста-



Мал. 1. Індекс гармонійності розвитку хлопчиків.

На мал. 1 і 2: фізичний розвиток гармонійний – 1, дисгармонійний – 2, різко дисгармонійний – 3; НМТ – надлишок маси тіла; ДМТ – дефіцит маси тіла.



Мал. 2. Індекс гармонійності розвитку дівчаток.

тистичні результати. Лабораторні дослідження та обробку результатів проводили в лабораторії діагностики та профілактики йодозалежних захворювань Інституту.

Результати та їх обговорення

Важливим інструментом первинного контролю за станом здоров'я дітей та підлітків вважаються результати антропометрії, отримані при комплексному обстеженні школярів. Антропометричні показники дають можливість оцінити фізичний розвиток дитини, його гармонійність, вплив певних чинників довкілля на розвиток дитячого організму. Як показали проведені дослідження, розподіл антропометричних показників зросту і маси тіла у вікових групах обстежених дітей відрізнявся від регіональних стандартів [5]. Так, зріст і маса тіла обстежених хлопчиків та дівчаток 7-11 років були вірогідно більшими за регіональні показники (табл. 1).

Таблиця 1. Вікова динаміка середньопопуляційних значень показників зросту і маси тіла у школярів Львівської області ($M \pm \sigma$)

Вік, роки	Хлопчики, n = 411				Дівчатка, n = 427			
	Зріст, см		Маса тіла, кг		Зріст, см		Маса тіла, кг	
	M	σ	M	σ	M	σ	M	σ
6	122,5	6,0	24,8	4,1	120,7	3,5	22,9	3,7
7	125,7* (123,8)	5,7 (3,7)	26,3* (23,4)	5,3 (2,2)	125,8* (122,8)	5,4 (2,8)	25,5* (22,8)	5,0 (3,2)
8	131,1* (125,1)	6,6 (5,2)	29,0* (23,7)	6,2 (3,0)	129,1* (126,3)	7,2 (3,7)	27,3* (24,3)	5,0 (3,2)
9	135,9* (131,4)	6,5 (5,3)	31,7* (26,1)	6,9 (3,2)	135,0* (130,6)	7,3 (3,9)	31,4* (26,0)	6,2 (4,1)
10	141,9* (139,6)	5,6 (6,57)	34,3* (30,5)	5,7 (5,6)	140,5* (137,6)	7,4 (4,1)	33,8* (31,5)	7,8 (5,4)
11	144,9 (143,8)	7,4 (7,1)	36,9* (34,1)	8,3 (5,2)	148,9* (145,8)	7,8 (4,3)	38,6* (35,3)	8,2 (4,4)
12	151,4 (151,2)	9,1 (6,7)	40,3 (39,5)	6,6 (4,2)	149,4 (148,8)	8,5 (4,2)	38,5 (39,9)	7,6 (3,1)
13	158,9 (156,8)	13,0 (5,8)	48,3 (44,4)	12,8 (4,8)	158,8 (156,3)	9,6 (4,8)	44,8 (44,8)	8,8 (6,3)

Примітка. В дужках наведені вікові регіональні показники. * – $P < 0,05$ у порівнянні з регіональними показниками.

Слід вказати, що регіональні антропометричні стандарти розроблені в 1996 році, коли ще не було реальної оцінки йодної забезпеченості населення і, зокрема, Західного регіону, який вважався ендемічним з середини минулого сторіччя. Впровадження регіональної програми подолання йодного дефіциту у Львівській області призвело до поступового поліпшення йодного забезпечення певних категорій населення. Проведений аналіз маси тіла і зросту обстежених дітей виявив поряд з нормальними і такі антропометричні показники, які виходили за межі 2 сигмальних відхилень (мал. 3).

Як видно з малюнка, відсоток хлопчиків з результатами, що виходять за межі $\pm 2\sigma$, коливається від 6,3 % до 9,1 %, в той час, як у дівчаток найменша кількість таких результатів у 7-річному віці (1,9 %), а найбільша – у 13-річному віці (16,7 %), тобто, з віком збільшилася майже у 8 разів. Це може бути пов'язане з початком пубертатного періоду та впливом статевих гормо-



Мал. 3. Розподіл дітей за результатами вимірювання зросту і маси тіла, що виходять за межі $\pm 2\sigma$ у різних вікових групах, відповідно до статі (%).

фізичного розвитку, яка за своїм характером є інтегральним показником, найбільш чутливо реагує на негативні чинники навколишнього середовища, до яких у першу чергу належить недостатність харчування, дефіцит або надлишок мікроелементів та, зокрема, йодний дефіцит [11]. У обстежених школярів загальна медіана йодурії становила 143,45 мкг/л, отже, узагальнено вказувала на нормальне йодне забезпечення дітей та пояснювала, чому середні показники зросту і маси тіла у певних вікових групах відрізнялися від регіональних. Регіональні антропометричні стандарти дітей, які ми використали у своїй роботі, були розроблені за умов йодного дефіциту на території області. За останній період йодне забезпечення школярів покращилося і хоча в середньому воно було задовільним, 41,5 % дітей мали загрозу виникнення йододефіцитних захворювань, причому, 3,1 % відчували гостру нестачу йоду, 9,2 % – помірну та 20,2 % – легку. Екскреція йоду із сечею у третини обстежених сільських школярів не досягала оптимального рівня. На нашу думку, це не могло не накладати певний відбиток на фізичний розвиток дітей, який слід оцінювати комплексно. Отже, щоб оцінити вплив йодного забезпечення на гармонійність фізичного розвитку, ми розподілили школярів з різним індексом гармонійності за рівнем йодурії (табл. 2). Дані літератури свідчать, що небезпечним симптомом нашого часу стає трофологічний синдром, який характеризується дисгармонійним фізичним розвитком [12]. Дисгармонійність визначається за перцентильними номограмами відповідно до віку і статі та оцінюється, як дисгармонійний розвиток (ДГ), різко дисгармонійний (РДГ), різко дисгармонійний з дефіцитом маси тіла (РДГ з ДМТ), різко дисгармонійний з надлишком ваги (РДГ з НВ).

Як видно із наведених у таблиці даних, гармонійність розвитку в певній

Таблиця 2. Розподіл дітей з різним індексом гармонійності по зонах йодного забезпечення

Рівень йодурії, мкг/л	Індекс гармонійності фізичного розвитку школярів у %				
	Гармонійний розвиток	Дисгармонійний розвиток			
		ГР	ДГ	РДГ	РДГ з ДМТ
< 20	32,0	40,0	12,0	8,0	8,0
20-49,9	36,0	33,3	13,3	14,7	2,7
50-99,9	37,2	35,4	11,6	4,9	10,9
100-199,9	39,0	31,0	17,9	8,3	3,8
≥ 200	37,9	31,9	16,2	8,5	5,5

мірі корелює з рівнем надходження йоду в організм дитини. Чим нижчий рівень йодурії, тим нижчий відсоток дітей із гармонійним розвитком. У групі з нормальним рівнем надходження йоду (100-200 мкг/л) дітей з гармонійним розвитком – 39,0 %, а в групі з рівнем надходження йоду менше 20 мкг/л таких дітей тільки 32,0 %. Ще одним підтвердженням впливу йодного забезпечення на гармонійність фізичного розвитку школярів є аналіз даних, наведених у табл. 3.

Таблиця 3. Аналіз гармонійності фізичного розвитку школярів Львівської області з різним йодним забезпеченням, які проживають в селі і місті

Категорія обстежених дітей	Кількість обстежених, абс.число (%)	Кількість дітей з дисгармонійним розвитком, %	Кількість дітей з дефіцитом маси тіла, %	Кількість дітей з надлишком маси тіла, %
Сільські діти з норм. йодним забезпеченням	223 (60,3)	65,0	5,4	6,7
Сільські діти з недостатнім йодним забезп.	147 (39,7)	76,2*	11,6*	6,1
Міські діти з норм. йодним забезпеченням	351 (75,0)	57,3	8,0	5,1
Міські діти з недостатнім йодним забезп.	117 (25,0)	65,0	9,4	6,8

Примітка: * – $P < 0,05$ у порівнянні з показниками дітей з нормальним йодним забезпеченням.

Ми провели аналіз гармонійності фізичного розвитку дітей, які проживають за умов різного йодного забезпечення. Кластери, у яких медіана йодурії у школярів була меншою за 100 мкг/л мали недостатнє йодне забезпечення, а кластери з медіаною йодурії 100 мкг/л і вище характеризувалися нормальним йодним забезпеченням. Згідно з даними, наведеними у табл. 3, у кластерах з йодним дефіцитом дітей з дисгармонійним розвитком у сільській місцевості вірогідно більше – 76,2 %.

Так само вірогідно більша кількість дітей з дефіцитом маси тіла в сільській місцевості з недостатнім йодним забезпеченням (11,6 %).

Аналіз даних дітей з дисгармонійним розвитком показав, що найбільша кількість школярів з надлишком ваги проживає у міських населених пунктах з недостатнім йодним забезпеченням (6,8 %), а найменша – у містах з нормальним йодним забезпеченням (5,1 %), хоча різниця ця невірогідна. Попередні дослідження показали, що найбільше дітей із гармонійним розвитком проживає в гірській місцевості [6], тому ми не проводили аналіз результатів у такому аспекті.

Гармонійність розвитку дитини може залежати від багатьох факторів. Чинники довкілля відіграють суттєву роль у стані здоров'я, а особливо дітей, які найбільш чутливі до їх негативного впливу [13]. Порушення надходження йоду та інших мікронутрієнтів в дитячий організм призводить до зниження адаптаційних можливостей та індукує виникнення певних захворювань. Нестача йоду в організмі дитини спричиняє виникнення зоба. Ми дослідили гармонійність фізичного розвитку у дітей з різним відсотком збільшення об'єму щитоподібної залози порівняно з нормою (табл. 4).

Загалом, збільшення ЩЗ різного ступеня виявлено у 342 дітей, що становило 40,8 % від усіх обстежених. Для аналізу ІГР у дітей з зобом ми розподілили їх на групи за відсотком збільшення ЩЗ. Першу групу склали діти із збільшенням щитоподібної залози до 50 %. В другу групу входили діти, збільшення об'єму ЩЗ у яких перевищувало 50 %. Дітей, у яких об'єм

Таблиця 4. Частота виявлення дисгармонійного розвитку у дітей з різним ступенем збільшення об'єму щитоподібної залози

Збільшення ЩЗ, %	Загальна кількість дітей в групі (n), %	Кількість дітей із ДГ розвитком (n), %	Кількість дітей із РДГ розвитком (n), %	Кількість дітей із РДГ розвитком з НВ (n), %	Кількість дітей із РДГ розвитком з ДМТ (n), %
0-49,9	(263) 76,9	(90) 34,2	(37) 14,1	(10) 3,8	(20) 7,6
50 і >	(79) 23,1	(22) 27,9	(8) 10,1	(9) 11,4*	(8) 10,1

Примітка: * - $P < 0,05$ у порівнянні з показниками дітей зі збільшенням об'єму ЩЗ до 50 %.

ЩЗ перевищував норму більше ніж на 100 % було досить мало (4,1 %), тому ми не виділяли їх в окрему групу.

Як видно з наведених у табл. 4 даних, найбільшу групу становлять діти, у яких об'єм ЩЗ збільшений до 50 % (76,9 %), у другій групі знаходились 23,1 % обстежених. Фізичний розвиток може бути дисгармонійним (ДГ), різко дисгармонійним (РДГ), та характеризуватися крайніми формами різко дисгармонійного розвитку – надлишком ваги (НВ) і дефіцитом маси тіла (ДМТ). Згідно з наведеними у таблиці даними, із збільшенням щитоподібної залози зростає відсоток дітей з різко дисгармонійними формами фізичного розвитку. Причому, кількість дітей з різко дисгармонійним розвитком в другій групі майже на 6 % перевищує таких у групі із збільшенням об'єму ЩЗ до 50 %. При збільшенні об'єму ЩЗ більше ніж на 50 % від норми кількість обстежених дітей з надлишком ваги досягала 11,4 %, а з дефіцитом ваги – 10,1 %, що вірогідно відрізнялося від кількості дітей із збільшенням об'єму ЩЗ до 50 %.

Таким чином, гармонійність фізичного розвитку є важливим інтегральним проявом адекватності росту і розвитку дитини за умов навколишнього середовища, яке постійно змінюється. Будь-які відхилення від норми у фізичному розвитку свідчать про відносні негаразди у здоров'ї дитини та повинні братися до уваги. Оцінку фізичного розвитку необхідно проводити з урахуванням регіональних стандартів, які слід регулярно оновлювати, оскільки фізичний розвиток дітей може змінюватися під впливом природних, кліматичних, екологічних та інших чинників. Достатнє надходження йоду в організм, тобто йодна профілактика, у дітей шкільного віку поступово призведе до гармонізації їх фізичного розвитку і стане запорукою здоров'я дитячої популяції.

Висновки

1. Середні антропометричні показники зросту і маси тіла обстежених дітей 7-11 років вірогідно перевищували регіональні стандарти і вказували на акселерацію школярів Львівської області у цих вікових групах.

2. Із збільшенням рівня надходження йоду в організм збільшується кількість дітей з гармонійним фізичним розвитком (32,0 % при рівні йодурії < 20 мкг/л і 39,0 % – при рівні йодурії 100-199,9 мкг/л).

3. Кількість дітей з дисгармонійним фізичним розвитком вірогідно більша у кластерах з недостатнім йодним забезпеченням, як у селі, так і в місті, що також може вказувати на зв'язок гармонійності фізичного розвитку із забезпеченням організму йодом.

Література

1. Вельтищев Ю. Е. Экологически детерминированные нарушения состояния здоровья детей // Рос. педиатр. журн. 1999, № 3, 7-8.
2. Dunn J. T. The epidemiology and prophylaxis of iodine deficiency worldwide // Schilddrüse 1997: Jod und Schilddrüse. Hrsg. Chr. Reiners, B. Weinheimer. Berlin, New York: Walter de Gruyter, 1998, 1-7.

3. Hetzel B., Dunn J., Stanbury J. (eds.). The Prevention and Control of Iodine Deficiency Disorders. Amsterdam, 1987, 7-31
4. Delange F., Bastani S., Benmiloud M. et al. Definition of endemic goiter and cretinism. Classification of goiter size and severity of endemias, and survey techniques // In: J. T. Dunn, E. A. Pretell, C. H. Daza, F. E. Vitery (eds.). Towards the Eradication of Endemic Goiter, Cretinism, and Iodine Deficiency. Washington: PAHO/WHO Scientific Publication, 1986, N 502, 373 p.
5. Фізичний розвиток дітей різних регіонів України (випуск I, міські школярі). Під заг. ред. І. Р. Бариляка і Н. С. Польки. Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. 208 с.
6. Нечитайло Ю. М. Антропометрія та антропометричні стандарти у дітей. Чернівці, 1999. 144 с.
7. Sandell E. B., Kolthoff I. M. Micro determination of iodine by a catalytic method // Microchemica Acta. 1937, 1, 9-25.
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. 71 p.
9. Zimmermann M., Hess S., 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. Nutr. 2004, 79, N 2, 231-237.
10. Осадчук З. В. Стан здоров'я дітей, які проживають у різних за екологічною характеристикою регіонах України // Перинатологія та педіатрія. 2000, № 2, 25-27.
11. Авцын А. П., Жаворонков А. Н., Риш М. А. и др. Микроэлементозы человека, этиология, классификация, органопатология. М., 1991. 496 с.
12. Баранов А. А., Щеплягина Л. А. Фундаментальные и прикладные исследования по проблемам роста и развития детей и подростков // Рос. педиатр. журн. 2000, № 5, 5-12.
13. Кутепов Е. Н., Вашкова В. В., Чарыева Ж. Г. Особенности воздействия факторов окружающей среды на состояние отдельных групп населения // Гигиена и санитария. 1999, № 6, 13-17.

Влияние йодного дефицита на показатели физического развития и его гармоничность у детей школьного возраста

Н. И. Миронюк¹, И. Ю. Федчишин²

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

² Городская коммунальная поликлиника № 5, г. Львов, 79020, Украина

Проведено рандомизированное кластерное обследование 838 школьников 6-13 лет в населенных пунктах Львовской области. Изучены антропометрические показатели физического развития детей, пальпаторное и эхографическое состояние щитовидной железы и йодная обеспеченность. Средние антропометрические показатели обследованных школьников превышали региональные стандарты, как у мальчиков, так и у девочек в возрасте 7-11 лет. Анализ гармоничности развития школьников показал отличия в зависимости от уровня йодного обеспечения. При уровне йодурии меньше 20 мкг/л гармоническое развитие имели 32,0 % обследованных детей, а при оптимальном уровне поступления йода – 39,0 %. При недостаточном обеспечении йодом достоверно увеличивался процент детей с дисгармоническим развитием и дефицитом массы тела, которые проживали в сельской местности. В городах с йодным дефицитом такие сдвиги в физическом развитии школьников были менее выражены. При увеличении объема щитовидной железы больше 50 % от нормы количество детей с резко дисгармоническими формами физического развития составляло 31,6 %, а у школьников, у которых увеличение объема щитовидной железы было меньше 50 % – 25,5 %.

Ключевые слова: дети, физическое развитие, индекс гармоничности, йодный дефицит, йодурия, объем щитовидной железы.

Effects of iodine deficiency on characteristics of physical development and its harmonicity in schoolchildren

N. I. Mironyuk¹, I. Yu. Fedchishyn²

¹ *State Institution «V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the Academy of Medical Sciences of Ukraine», 04114 Kyiv;*

² *Lviv city communal polyclinic № 5, Lviv, 79020, Ukraine*

A randomized cluster study of 838 schoolchildren aged 6 to 13 years has been conducted in settlements of Lviv region. Anthropometric indices of physical development of children, echographic, palpatory thyroid status, and iodine intake have been studied. The average anthropometric indices of schoolchildren under study exceeded the regional standards both in boys and girls aged 7 to 11 years.

An analysis of the harmonicity of schoolchild development showed some differences depending on iodine intake level: in case of ioduria under 20 mcg/L only 32,0 % of children under study had a harmonious development, while in case of an optimum level of iodine consumption 39,0 % of children. The percentage of children with disharmonious development and decreased body mass significantly increased in the group of children having insufficient iodine intake in rural areas. In towns with iodine deficit such impairment of physical development was less pronounced. In case of a thyroid volume more than 50 % from the normal, the number of children with obviously disharmonious forms of physical development made up 31,6 % and in schoolchildren whose thyroid volume did not exceed 50 %, 25,5 %.

Key words: children, physical development, harmonicity index, iodine deficiency, ioduria, thyroid volume.

(Надійшла 16.05.2008)

ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОНИКЛИВОСТІ МЕМБРАН МІТОХОНДРІЙ З ТКАНИНИ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ПАЦІЄНТІВ З ХВОРОБОЮ ГРЕЙВСА

Т. М. Мишуніна *, О. В. Калініченко, М. Д. Тронько,
Л. Ю. Зурнаджи, А. Є. Коваленко

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

Досліджені зміни у часі, швидкість та інтенсивність набряку мітохондрій, а також визначена величина трансмембранного потенціалу мембран мітохондрій, виділених з тканини щитоподібної залози пацієнтів з хворобою Грейвса. Встановлено, що інтенсивність набряку мітохондрій з патологічно зміненої тканини відповідала такій для мітохондрій з незміненої тканини щитоподібної залози нормофолікулярної будови, хоча початкова швидкість процесу була у 5 разів вищою, ніж у нормі. Іони Са у концентрації 10^{-3} М знижували інтенсивність набряку мітохондрій з патологічно зміненої тканини, тоді як набряк мітохондрій з незміненої тканини зростав незалежно від застосованої концентрації іонів Са. Антиоксиданти попереджували Са-індукований набряк мітохондрій з незміненої тканини щитоподібної залози, тоді як мелатонін не впливав, а α -токоферол у концентрації 10^{-3} М зменшував набряк мітохондрій з тканини щитоподібної залози пацієнтів з хворобою Грейвса, останнє відбувалося за рахунок різкого гальмування початкової швидкості цього процесу. Відмічені певні особливості характеру набряку та величини трансмембранного потенціалу мітохондрій з тканини щитоподібної залози пацієнтів з хворобою Грейвса і впливу на них іонів Са та антиоксидантів в залежності від фолікулярної будови патологічно зміненої тканини.

Ключові слова: тканина щитоподібної залози, хвороба Грейвса, трансмембранний потенціал мітохондрій, набряк мітохондрій, іони Са, антиоксиданти, апоптоз.

Найважливіша патогенетична роль у розвитку хвороби Грейвса (ХГ) належить різним тироїдстимулюючим антитілам, механізм дії яких спрямований як на синтез тироглобуліну і тироїдних гормонів (стимуляція захвату йоду та підвищення продукції цАМФ), так і власне на ріст щитоподібної залози (ЩЗ). При цьому, рівень тироїдблокуючих антитіл, які знижують активність аденілатциклази, гальмують ріст ЩЗ та інгібують зв'язування ТТГ із рецептором, мінімальний. Крім того, вважають, що тироцити при ХГ залучені до процесів органоспецифічної автоагресії, так як спроможні експресувати хемотаксичні цитокіни та модулювати лімфоїдну інфільтрацію ЩЗ [1]. Однак у патогенезі ХГ все ще залишається багато нез'ясованих моментів, зокрема, взаємодії різних компонентів імунної системи з антигенами ЩЗ, що призводить до розвитку у хворих неоднозначної картини дифузного токсичного зоба (ДТЗ). Встановлено, що за цих умов гіпертрофія та гіперплазія тироїдної паренхіми не супроводжується інтенсифікацією процесів загибелі клітин [2], бо тироцити при ХГ захищені від апоптозу, зокрема, внаслідок підвищення під впливом цитокінів рівня білків-інгібіторів апоптозу FLIP та антиапоптозного білка Bcl-2 [3]. Рівень фрагментованої ДНК та інтенсивність міжнуклеосомної фрагментації ДНК, як одного з показників

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

інтенсивності апоптозу, в тканині ЩЗ хворих на ХГ не відрізняються від таких в незмінній тканині ЩЗ [4, 5].

Одним із суттєвих наслідків підвищення експресії Bcl-2 в тироцитах при ХГ може бути гальмування ініціації апоптозних процесів на рівні мітохондрій, які відіграють центральну роль в регуляції програмованої смерті клітин [6]. Проте мало що відомо про стан мітохондрій та їх участь в апоптозі тироцитів у разі ХГ. Показано, що низькі концентрації іонів йоду, які *in vitro* знижують інтенсивність міжнуклеосомної фрагментації ДНК у незмінній тканині ЩЗ, не впливають на цей процес у тканині ДТЗ [7]. В свою чергу, антиоксиданти *in vitro* справляють у зазначених тканинах протилежний за напрямком ефект: під їх впливом інтенсивність міжнуклеосомної фрагментації ДНК в тканині ЩЗ хворих на ХГ зростала, тоді як у незмінній тканині – зменшувалася [8]. Можливо, що встановлене, як передбачають, пов'язано, зокрема, із порушенням мітохондріальних механізмів апоптозу.

Серед процесів, які відбуваються в мітохондріях при трансдукції апоптозного сигналу, важливими є зміни проникливості мітохондріальних мембран за участі білків сім'ї Bcl-2/Bax. Так, зокрема, молекула білка Bid після дії каспази-8 транслокується до мітохондрій та індукує там олігоізомеризацію білків Bax та Bak. Модифікація конформації мембранного Bax стимулює апоптоз шляхом зниження потенціалу мембрани мітохондрій, підвищення її пермеабельності та виходу із них проапоптозних чинників [9].

Метою роботи було дослідити інтенсивність та характер динаміки набряку мітохондрій, а також визначити величину трансмембранного потенціалу мітохондрій з клітин ЩЗ хворих на ХГ. Перше вважають одним із найбільш адекватних параметрів оцінки індукції неспецифічної проникливості мембрани мітохондрій, а друге є інтегральним параметром енергетичного статусу останніх.

Матеріал та методи

Досліджено 27 зразків тканини ДТЗ, отриманих від пацієнтів з ХГ (5 – чоловіків, 22 – жінки), та 7 зразків позавузлової незміненої тканини ЩЗ нормофолікулярної будови від хворих на еутироїдну вузлову патологію ЩЗ (усі жінки). Мітохондрії виділяли із тканини ЩЗ загальноприйнятим методом диференціального центрифугування гомогенатів, приготованих на середовищі наступного складу (мМ): цукроза 250, трис-НСІ-буфер – 20, ЕДТА- Na_2 – 1 (рН 7,4). Осад суспендували у середовищі виділення, яке не містило ЕДТА. Всі процедури проводили при 4 °С.

Інтенсивність набряку мітохондрій визначали за величиною зниження (у відсотках від початкової величини, % ΔA) світлорозсіювання суспензії мітохондрій, яку реєстрували впродовж 20 хв при кімнатній температурі на спектрофотометрі при довжині хвилі 540 нм в середовищі, яке містило (мМ): КСІ – 120, трис-НСІ – 25, KH_2PO_4 , – 3, АТФ – 1, глутамат – 2 (рН 7,4). Концентрація білка становила 0,4-0,5 мг/мл. Швидкість набряку мітохондрій розраховували як відсоток зниження світлорозсіювання суспензії за 1 хв в межах кожного 5-хвилинного періоду спостережень. Відкриття мітохондріальних пор індукували CaCl_2 (10^{-7} М- 10^{-3} М), розчин якого вносили безпосередньо у кювету при реєстрації набряку мітохондрій. При визначенні впливу α -токоферолу чи мелатоніну мітохондрії перед додаванням CaCl_2 (10^{-5} М) попередньо інкубували із препаратами впродовж 5 хв. Кінцева розрахункова концентрація антиоксидантів у середовищі інкубації становила 10^{-3} М та 10^{-7} М. Препарати попередньо розчиняли у невеликій кількості етилового спирту, після чого готували їх буферні розчини. Інші деталі описані нами раніше [10].

Визначення величини трансмембранного потенціалу ($\Delta\Psi$) проводили за методом Akerman та Wikstrom [11], застосовуючи у якості катіону, що проникає, сафранін О. Вміст білка у суспензії мітохондрій визначали за однією з модифікацій методу Лоурі

[12]. Одержані дані опрацьовані статистично із використанням критерію t Стьюдента та непараметричного критерію Вілкоксона-Мана-Уїтні. Критичний рівень значення приймали за 0,05.

На проведення досліджень був одержаний дозвіл від комісії з біоетики Інституту.

Результати та їх обговорення

Інтенсивність (за 20 хв інкубації) набряку мітохондрій з тканини ДТЗ відповідала такій для мітохондрій з незміненої тканини ЩЗ нормофолікулярної будови (табл. 1). В той же час, початкова (в перший 5-хвилинний термін спостережень) швидкість набряку мітохондрій з тканини ДТЗ була у 5 разів вищою, ніж для мітохондрій з незміненої тканини (табл. 2). Іони Са лише у більшій з досліджених концентрацій (10^{-3} М) знижували інтенсивність набряку мітохондрій з тканини ДТЗ, тоді як набряк мітохондрій з незміненої тканини ЩЗ зростав незалежно від застосованої концентрації іонів Са (табл. 1, мал. 1, А). Мелатонін не впливав, а α -токоферол у концентрації 10^{-3} М гальмував набряк мітохондрій з тканини ДТЗ (табл. 1), останнє відбувалося в основному за рахунок різкого гальмування початкової швидкості набряку мітохондрій (табл. 2). Слід зазначити, що як мелатонін, так і α -токоферол попереджували Са-індукований набряк мітохондрій з незміненої тканини ЩЗ (мал. 1, А, табл. 1), впливаючи на початкову швидкість цього процесу (табл. 2). Прикінцева швидкість набряку (в останній 5-хвилинний термін спостережень) не змінювалася для мітохондрій з тканини ДТЗ, в той час як для мітохондрій з незміненої тканини спостерігали її зниження при дії іонів Са в концентрації 10^{-7} М та підвищення при концентрації 10^{-3} М [10].

Зростання початкової швидкості набряку мітохондрій з тканини ДТЗ може свідчити про існування певної кількості мітохондрій із збільшеною пермеабельністю їх мембран, тоді як відсутність або нетиповий характер змін (щодо такого у незміненій тканині ЩЗ) набряку мітохондрій з патологічно зміненої тканини ЩЗ при дії іонів Са чи антиоксидантів – про гальмування чи порушення механізмів регуляції проникливості мембран мітохондрій з тканини ДТЗ. На користь зазначеного свідчать і дані про відсутність змін

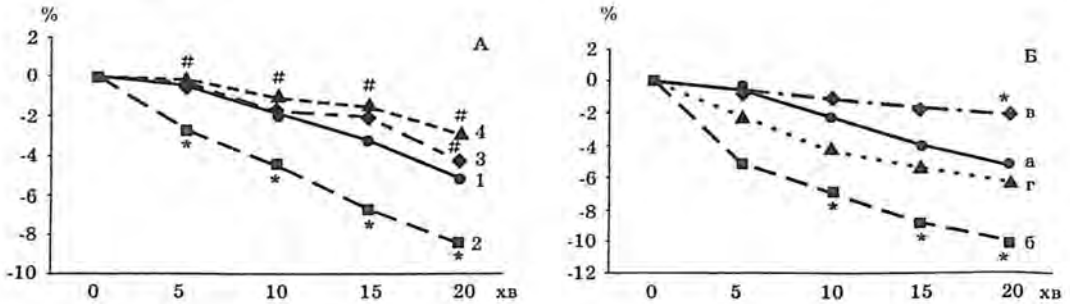
Таблиця 1. Інтенсивність (% ΔA_{520} за 20 хв) набряку мітохондрій з позавузлової незміненої тканини щитоподібної залози та тканини дифузного токсичного зоба і вплив на неї іонів кальцію і антиоксидантів ($M \pm m$)

Умови досліджень	Незмінена тканина (n=4)	Тканина дифузного токсичного зоба			
		загальна група (n=27)	мікрофолікулярної будови (n=6)	макрофолікулярної будови (n=4)	гетерофолікулярної будови (n=17)
Базальний рівень	-5,19±0,22	-6,47±0,98	-10,07±1,66*	-2,08±0,52*	-6,23±1,27
Іони Са, 10^{-7} М	-8,17±1,19 **	-5,20±1,36	-10,43±3,74	+1,84±1,76**	-5,02±1,32
Іони Са, 10^{-5} М	-8,44±0,22 **	-4,53±1,16	-7,72±2,29	+1,45±1,28**	-4,81±1,43
Іони Са, 10^{-3} М	-8,11±1,12 **	-3,34±1,05 **	-6,82±1,61	+0,19±1,42	-2,95±1,42 **
Мелатонін, 10^{-7} М	-5,07±1,16 #	-4,23±1,24	-8,98±2,29	+2,00±2,05	-4,03±1,47
Мелатонін, 10^{-3} М	-4,34±0,30 #	-5,00±1,14	-10,55±2,02	+1,81±1,48	-4,64±1,20
α -Токоферол, 10^{-7} М	-3,85±0,59 #	-3,29±1,55	-10,01±2,29	+5,51±1,79	-3,78±1,58
α -Токоферол, 10^{-3} М	-2,90±0,46 #	-0,77±1,49 #	-10,33±2,88	+4,62±1,26	+0,01±1,50#

Примітка. В таблицях 1 та 2: * – різниця у порівнянні із незміненою тканиною вірогідна ($P < 0,05$); ** – різниця у порівнянні із базальним рівнем набряку вірогідна ($P < 0,05$); # – різниця у порівнянні із рівнем набряку за умов впливу іонів Са в концентрації 10^{-5} М вірогідна ($P < 0,05$).

Таблиця 2. Початкова швидкість (% ΔA_{520} за 1 хв) набряку мітохондрій з позавузлової незміненої тканини щитоподібної залози та тканини дифузного токсичного зоба і вплив на неї іонів кальцію і антиоксидантів ($M \pm m$)

Умови досліджень	Незмінена тканина (n=4)	Тканина дифузного токсичного зоба			
		загальна група (n=27)	мікрофолікулярної будови (n=6)	макрофолікулярної будови (n=4)	гетерофолікулярної будови (n=17)
Базальний рівень	0,10±0,05	0,54±0,14 *	1,01±0,25 *	0,13±0,04	0,46±0,19
Іони Ca, 10 ⁻⁷ М	0,96±0,27 **	0,43±0,14	0,77±0,31	-0,20±0,20	0,46±0,17
Іони Ca, 10 ⁻⁵ М	0,61±0,11 **	0,42±0,13	0,71±0,25	-0,21±0,23	0,46±0,16
Іони Ca, 10 ⁻³ М	0,71±0,16 **	0,26±0,10	0,83±0,17	-0,03±0,14	0,12±0,12
Мелатонін, 10 ⁻⁷ М	0±0 #	0,58±0,24	0,81±0,22	-0,38±0,36	0,49±0,16
Мелатонін, 10 ⁻³ М	0,06±0,06 #	0,58±0,13	1,04±0,22	-0,01±0,09	0,57±0,17
α-Токоферол, 10 ⁻⁷ М	0,16±0,10 #	0,40±0,16	1,08±0,27	-0,39±0,18	0,43±0,19
α-Токоферол, 10 ⁻³ М	0,07±0,07 #	0,07±0,15 #	0,79±0,28	-0,31±0,21	0,01±0,18 #



Мал. 1. А – Динаміка набряку мітохондрій з позавузлової незміненої тканини щитоподібної залози нормофолікулярної будови та вплив на неї іонів Ca, мелатоніну та α-токоферолу. Тут та на мал. 2: 1 – базальний рівень набряку; 2 – Ca²⁺, 10⁻⁵ М; 3 – мелатонін, 10⁻³ М + Ca²⁺, 10⁻⁵ М; 4 – α-токоферол, 10⁻³ М + Ca²⁺, 10⁻⁵ М. * – різниця у порівнянні із базальним рівнем набряку вірогідна (P<0,05), # – різниця у порівнянні із впливом іонів Ca вірогідна (P<0,05). Б – Динаміка набряку мітохондрій з позавузлової незміненої тканини щитоподібної залози (а), тканини дифузного токсичного зоба мікро- (б), макро- (в) та гетерофолікулярної будови (г). * – різниця у порівнянні із рівнем набряку мітохондрій з незміненої тканини нормофолікулярної будови вірогідна (P<0,05).

величини трансмембранного потенціалу мітохондрій з тканини ДТЗ при дії іонів Ca (табл. 3), для мітохондрій з незміненої тканини відмічено зниження його величини. Отже, гальмування апоптозу клітин ЩЗ при ХГ може бути обумовлене не тільки надекспресією білків-інгібіторів апоптозу на тлі практично повної відсутності експресії на тироцитах рецепторів смерті Fas [3, 13], але і зміною певних мітохондріальних механізмів, що пов'язані із проникливістю мембран. Постулюють, що зміни респіраторної та енергетичної функцій мітохондрій, зокрема, модуляції окисно-відновлювального потенціалу, з яким безпосередньо пов'язана і величина трансмембранного потенціалу, є критичним для вибору клітиною характеру загибелі – некрозу чи апоптозу [14].

Аномальна (щодо мітохондрій з незміненої тканини ЩЗ) реакція мітохондрій з тканини ДТЗ на внесення до середовища інкубації іонів Ca може бути пояснена порушеннями процесів транспорту Ca²⁺ до мітохондрій, який

Таблиця 3. Трансмембранний потенціал мітохондрій з позавузлової незміненої тканини щитоподібної залози і тканини дифузного токсичного зоба різної фолікулярної будови та вплив на нього іонів Ca^{2+} ($M \pm m$)

Тканина	$\Delta\Psi$, мВ	Зміни $\Delta\Psi$ при концентрації іонів Ca, %	
		10^{-7} М	10^{-5} М
Незмінена нормофолікулярної будови (7)	166,3±31,5	-55,7±17,8 **	-52,9±16,2 **
Дифузного токсичного зоба (13), у т.ч.	275,1±42,2	-10,8±15,4	-18,4±13,0
мікрофолікулярної будови (3)	134,6±46,0	-34,5±20,7	-19,4±12,7
макрофолікулярної будови (6)	260,6±42,7	-1,7±33,5	-1,3±76,7
гетерофолікулярної будови (4)	402,1±73,3 *	-8,8±11,7	-42,0±12,5 **

Примітка. У дужках – кількість спостережень; * – різниця у порівнянні із незміненою тканиною вірогідна ($P < 0,05$); ** – різниця у порівнянні із вихідним рівнем $\Delta\Psi$ вірогідна ($P < 0,05$, метод різниць).

забезпечується, з однієї сторони, специфічною транслоказаю, відповідальною за надходження іонів Ca у мітохондрії, а з іншої – трансмембранними переносниками, що контролюють вихід іонів Ca у цитозоль [15]. Можливо, зазнають певних змін у будові чи конформації також і специфічні місця зв'язування Ca^{2+} на внутрішній мембрані мітохондрій, що можливо пов'язано зі зміною ліпідного складу мембран мітохондрій [16] чи активізацією процесів перекисного окиснення ліпідів мембран, останні, як відомо, значно посилюються в організмі хворих на ХГ [17, 18]. Заслужовує на увагу факт попередження набряку мітохондрій при дії високої концентрації α -токоферолу, що подібно для мітохондрій з незміненої тканини ЩЗ і може слугувати підтвердженням ролі пероксидації ліпідів мембран у розвитку патологічних змін у мітохондріях тканини ДТЗ хворих на ХГ. Показано, що на тлі активації процесів перекисного окиснення ліпідів у хворих на ХГ спостерігається також зниження забезпеченості їх тканин α -токоферолом [18].

При аналізі даних встановлена значна індивідуальна різниця як у величині базального рівня набряку, так і в характері змін останнього при дії іонів Ca та антиоксидантів для мітохондрій, які були виділені із зразків тканини ДТЗ різних хворих на ХГ. Для з'ясування можливих причин таких значних відхилень проведені розрахунки показників, що вивчалися, в залежності від ряду чинників. По-перше, було показано, що ні базальний рівень набряку мітохондрій, ні зміни, які були зафіксовані при дії іонів Ca та антиоксидантів, не відрізнялися суттєво в залежності від тяжкості хвороби. З іншої сторони, при вивченні ролі апоптозу у патогенезі захворювань ЩЗ деякі дослідники звертають увагу на розмір зоба. Наприклад, показано, що чутливість тироцитів до TRAIL-індукованого апоптозу негативно корелює із розміром еутироїдного зоба [19]. Усі пацієнти, тканину ЩЗ яких досліджували в цій роботі, мали зоб 2 та 3 ступеня. Зразки тканин були розподілені за величиною перевищення об'єму ЩЗ (за даними УЗД) у порівнянні із віковою нормою. Встановлено, що при 100-300-відсотковому перевищенні об'єму ЩЗ (в середньому 191,2±21,2 % при об'ємі залози 37,5±2,7 см³) інтенсивність набряку мітохондрій склала (-5,06±1,61) %, тоді як при перевищенні цього показника більш ніж на 300 % (в середньому 398,0±41,7 % при об'ємі залози 63,1±4,7 см³) вона була дещо вищою (-8,27±1,64) %. Це було пов'язано із більшою початковою швидкістю набряку мітохондрій з тканини ДТЗ

другої групи ($0,23 \pm 0,22$ %/хв та $0,91 \pm 0,23$ %/хв, відповідно, $P < 0,05$). В той же час, інших відмінностей, зокрема у характері змін параметрів набряку мітохондрій при дії іонів Са та антиоксидантів, між групами зразків патологічно зміненої тканини ЩЗ різного об'єму не спостерігали.

Ризик захворіти на ХГ суттєво більший у жінок [20], тоді як ризик виникнення рецидивів захворювання після лікування – у чоловіків [21]. Порівняння параметрів, що вивчалися, в залежності від статі показало, що інтенсивність набряку мітохондрій з тканини ДТЗ чоловіків була дещо вищою, ніж мітохондрій з тканини ДТЗ жінок – $-8,43 \pm 2,04$ % та $-5,66 \pm 1,18$ %, відповідно, за рахунок більш високої початкової швидкості набряку мітохондрій ($0,82 \pm 0,25$ %/хв та $0,46 \pm 0,16$ %/хв). В той же час, характер змін параметрів набряку мітохондрій під впливом іонів Са та антиоксидантів в залежності від статі хворих суттєво не відрізнявся від описаного вище. Зробити адекватний висновок щодо впливу статі хворих на стан мітохондрій, які виділені з тканини ДТЗ чоловіків та жінок, заважає той факт, що ми не мали можливості зіставити ці дані з даними для мітохондрій з незміненої тканини ЩЗ людей різної статі (групу порівняння склали зразки незміненої тканини ЩЗ, які були отримані виключно від жінок, хворих на еутироїдну вузлову патологію ЩЗ). Принагідно слід зазначити, що отримання зразків незміненої тканини ЩЗ, яку можна вважати за норму, значно утруднено у зв'язку з дуже частою присутністю у позавузловій тканині ЩЗ таких хворих гістологічних ознак різних патологічних змін: наявність трансформації тироцитів, гіперпластичного процесу, початкових стадій вузлоутворення, лімфоїдної інфільтрації, хронічного тироїдиту, склерозу та дистрофічних змін (в стромальних елементах залози) тощо. Відсоток зразків, які б могли бути визнаними як незмінена тканина нормофолікулярної будови складає не більше 15 [10].

Відомо, що тиротоксикоз супроводжується структурними змінами тканини ЩЗ [22], зокрема, поряд із збільшенням кількості мітохондрій у тироцитах, спостерігаються характерні зміни морфології останніх – від низького кубічного епітелію до високого циліндричного, що свідчить про різну індивідуальну функціональну активність тироцитів за ХГ. Крім того, усі хворі, які були прооперовані з приводу ХГ, перед операцією тривалий час приймали тиростатики, що, як відомо [21, 23], впливають на морфологію та функції не тільки фолікулів, але і тироцитів, зокрема, вони модулюють продукцію деяких білків, що беруть участь в регуляції апоптозу, а також цитокінів. Раніше ми з'ясували, що трансмембранний потенціал та проникливість мембран мітохондрій з незміненої тканини ЩЗ залежить від морфологічної будови останньої [10]. Тому був проведений аналіз результатів дослідження характеристик пермеабельності мембран мітохондрій і величини трансмембранного потенціалу мітохондрій з тканини ЩЗ пацієнтів з ХГ, враховуючи особливості її фолікулярної будови. Групи зразків тканини ДТЗ формували, беручи до уваги висновок патолога про переважну мікрофолікулярну, макрофолікулярну чи гетерофолікулярну (мікро-макро-нормо-) будову тканини, що досліджувалася. Слід зазначити, що переважна більшість (63 %) досліджених зразків тканини ДТЗ мали гетерофолікулярну будову.

Інтенсивність набряку мітохондрій з тканини ДТЗ мікрофолікулярної будови була значно суттєвішою, а з тканини макрофолікулярної будови, навпаки, значно нижчою, ніж інтенсивність набряку мітохондрій з незміненої тканини ЩЗ нормофолікулярної будови (табл. 1, мал. 1, Б). В першому випадку це було обумовлено різким збільшенням початкової швидкості набряку (в 10 разів, табл. 2), тоді як в другому – значним гальмуванням (у 2,7 разів) набряку мітохондрій наприкінці спостереження ($0,25 \pm 0,03$ %/хв та $0,09 \pm 0,05$ %/хв, відповідно, для мітохондрій з незміненої тканини та тканини ДТЗ, $P < 0,05$). Величина інтенсивності набряку мітохондрій з тка-

нини ДТЗ гетерофолікулярної будови мала середнє значення і не відрізнялася від такої для мітохондрій з незміненої тканини ЩЗ, вірогідно не змінювалася і швидкість цього процесу (табл. 1, 2).

Одержані дані можуть свідчити про наявність у клітинах патологічно зміненої тканини ДТЗ різної фолікулярної будови популяції мітохондрій, які суттєво відрізняються за характеристиками пермеабельності своїх мембран. Про це свідчать також результати визначення величини трансмембранного потенціалу мітохондрій, виділених з тканини ДТЗ різної фолікулярної будови: $\Delta\Psi$ нижча для мітохондрій з тканини мікрофолікулярної будови, вища у два рази для мітохондрій з тканини макрофолікулярної будови ($0,1 > P > 0,05$ у порівнянні із $\Delta\Psi$ для мітохондрій з тканини мікрофолікулярної будови) і найвища – для мітохондрій з тканини гетерофолікулярної будови ($P < 0,05$, табл. 3). Останнє вказує на те, що зміни у стані мітохондрій з тканини ДТЗ гетерофолікулярної будови не можна вважати лише деякою сумою змін, що спостерігаються для мітохондрій з тканини ДТЗ мікро- чи макрофолікулярної будови.

При внесенні до середовища інкубації іонів Са мало місце гальмування набряку мітохондрій з тканини ДТЗ (табл. 1). У випадку тканини ДТЗ гетерофолікулярної будови це спостерігали при концентрації іонів Са 10^{-3} М, а у разі тканини ДТЗ макрофолікулярної будови іони Са в концентрації 10^{-7} М та 10^{-5} М викликали стиснення мітохондрій (табл. 1). Зниження інтенсивності набряку мітохондрій з тканини ДТЗ мікрофолікулярної будови при концентрації іонів Са 10^{-5} М та 10^{-3} М не підтверджено статистично. Гальмування набряку мітохондрій під впливом іонів Са відбувалося рівномірно без суттєвої переваги модуляції початкової чи прикінцевої швидкості цього процесу (табл. 2). Таким чином, мітохондрії, проникливість яких не відрізнялася від норми (з тканини гетерофолікулярної будови), реагували на високу концентрацію іонів Са зниженням інтенсивності відкриття мітохондріальних пор; мітохондрії, проникливість мембран яких була підвищеною (з тканини мікрофолікулярної будови), були майже нечутливими до дії іонів Са; мітохондрії, проникливість яких була зниженою (з тканини макрофолікулярної будови), при дії концентрацій, наближених до фізіологічних, стискалися, що може свідчити про суттєві порушення механізмів відкриття неспецифічних пор їх мембран (мал. 2).

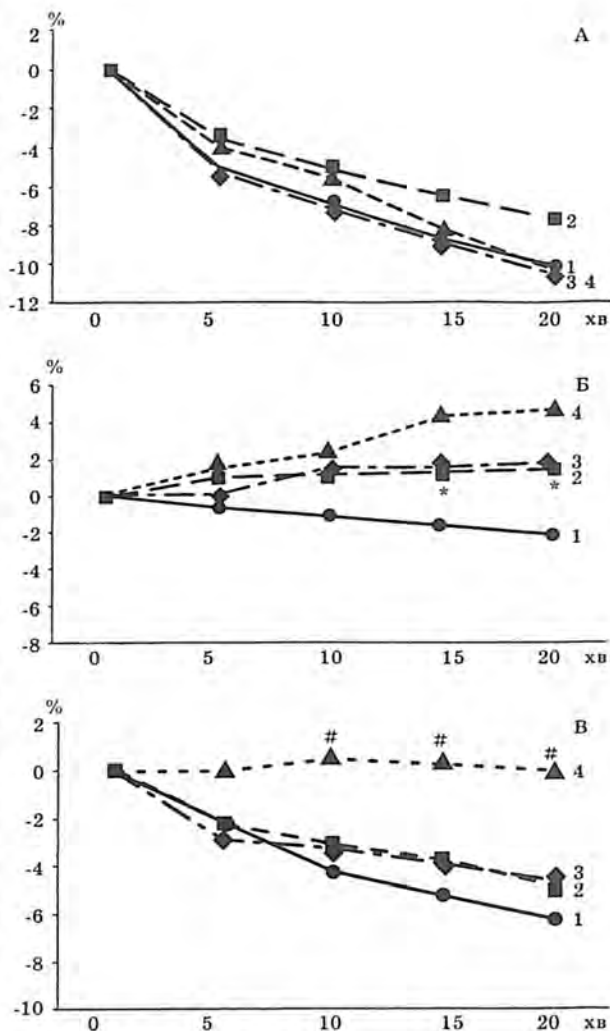
Зроблені висновки підтверджуються даними про зменшення, у порівнянні з мітохондріями з незміненої тканини ЩЗ, амплітуди зниження величини трансмембранного потенціалу мітохондрій з тканини ДТЗ мікрофолікулярної будови та відсутність будь-яких змін $\Delta\Psi$ мітохондрій з тканини ДТЗ макрофолікулярної будови (табл. 3). Цікаво, що величина трансмембранного потенціалу мітохондрій з тканини ДТЗ гетерофолікулярної будови при дії іонів Са в концентрації 10^{-5} М зменшувалася, що було подібно до норми (табл. 3).

При вивченні впливу мелатоніну та α -токоферолу, що модулюють проникливість мембран мітохондрій внаслідок своєї антиоксидантної активності, яку вони реалізують шляхом перехоплення та інактивації багатьох радикалів кисню і азоту (мелатонін) чи ліпідного пероксидного радикалу і захисту ліпідних структур мембран від ланцюгів реакцій перекисного окиснення ліпідів (α -токоферол), встановлено, що мелатонін не впливав на інтенсивність та швидкість набряку мітохондрій, виділених з тканини ДТЗ мікро-, макро- чи гетерофолікулярної будови (табл. 1, 2). В той же час, α -токоферол мав певний вплив на набряк мітохондрій із зазначених тканин, його ефект відрізнявся в залежності від концентрації антиоксиданта та будови тканини. Так, α -токоферол у концентрації 10^{-3} М значно гальмував, аж до їх стиснення, набряк мітохондрій з тканини ДТЗ гетерофолікулярної будови (табл. 1) внаслідок різкого зниження початкової швидкості цього процесу (табл. 2).

Менша концентрація α -токоферолу призводила до підвищення прикінцевої швидкості стиснення мітохондрій з тканини ДТЗ макрофолікулярної будови ($0,09 \pm 0,05$ %/хв та $0,24 \pm 0,06$ %/хв, відповідно, $P < 0,05$). Параметри набряку мітохондрій з тканини мікрофолікулярної будови не змінювалися при дії α -токоферолу (табл. 1, 2; мал. 2).

Обговорюючи дані про різний стан проникливості мітохондріальних мембран та механізмів її контролю у клітинах ЩЗ хворих на ХГ в залежності від фолікулярної будови залози, слід відмітити наступне. Встановлено, що фолікули здорової ЩЗ гетерогенні не тільки за формою, розмірами, щільністю колоїду та здатністю захоплювати йод, але і за вмістом тироглобуліну, його дифузією у фолікулярний простір, синтезом та накопиченням тироїдних гормонів, і навіть за експресією специфічного для ЩЗ транскрипційного фактора TTF-1. До цього часу природа такої неоднорідності залишається нез'ясованою. Формулюють декілька гіпотез [23]. Так, тироцити в межах одного фолікула можуть бути неоднорідними за функціональною активністю, відрізнятися швидкістю росту, що пов'язано з тим, що вони походять не з одного першоджерела: епітеліальні клітини, які оточують фолікул, є мозаїчними. В

цьому випадку в певних фолікулах може спостерігатися активний синтез та секреція гормонів, а в інших – ні. Існує можливість того, що індивідуальні фолікули знаходяться в різних фазах циклу своєї активності, тобто функціонують асинхронно. Враховуючи той факт, що одним із основних чинників, які регулюють функцію фолікула, є акумуляція в фолікулярній порожнині тироглобуліну, передбачають, що, за певних умов, його вміст в різних фолікулах може перекривати ефект TTF і бути причиною їх несинхронної активності. Тироглобулін гальмує експресію тироїдної пероксидази, Na^+/I -симпортера, рецептора TTF та власне тироглобуліну за рахунок супресії ряду тироїдспецифічних транскрипційних факторів, тобто діє як авторегулятор у ланцюгу зворотного зв'язку, що і сприяє формуванню фолікулярної гетерогенності.



Мал. 2. Вплив іонів Ca (10^{-5} М), мелатоніну та α -токоферолу (10^{-3} М) на динаміку набряку мітохондрій з тканини дифузного токсичного зоба мікро- (А), макро- (Б) та гетерофолікулярної (В) будови. * – різниця у порівнянні із базальним рівнем набряку вірогідна ($P < 0,05$), # – різниця у порівнянні зі впливом іонів Ca вірогідна ($P < 0,05$).

Гетерогенність фолікулів спостерігається і за умов патології, зокрема, при еутироїдному зобі [23]. Передбачають, що при послабленні супресуючої дії тироглобуліну чи за рахунок аномалій його молекули, чи за рахунок порушення механізмів його регуляторної дії на транскрипцію може спостерігатися стабільна активація генної експресії, наслідком якої є постійний ріст клітин чи акумуляція колоїду зі збільшенням розмірів фолікулів. Такий механізм постулюють як один, серед інших, для патогенезу зоба. В той же час, невідоме значення фолікулярної гетерогенності у патогенезі чи прогресії інших тироїдних захворювань.

Зважаючи на суттєву різницю в залежності від фолікулярної будови тканини ЩЗ при ХГ в інтенсивності базального набряку мітохондрій, відмінності у величині трансмембранного потенціалу, а також різну реакцію мітохондрій на дію *in vitro* іонів Са, можна припустити, що стан механізмів, що регулюють мітохондріальні процеси апоптозу, також залежать від гетерогенності фолікулів і пов'язаний з їх активністю. У цьому плані слід зазначити, що ХГ характеризується поліклональною активацією антитілогенезу, що може мати значення для розвитку різних змін у тканині ЩЗ, бо, наприклад, антитіла до тироїдної пероксидази та антитіла до тироглобуліну проявляють різні функціональні ефекти [20]. Перші фіксують комплемент, при цьому тироцити підлягають лізису. Другі, яким властива протеолітична активність, можуть розщеплювати тироглобулін на маленькі фрагменти і, тим самим, перешкоджати дії тироїдної пероксидази, яка розпізнає лише нативну молекулу цього білка. Зважаючи на викладені вище гіпотези про участь тироглобуліну у виникненні фолікулярної гетерогенності у здоровій ЩЗ, можна передбачити значення останньої і у патогенезі ХГ. Про суттєві структурні відмінності на рівні клітини у тканині ДТЗ різних хворих, незважаючи на подібність основних патогенетичних механізмів у розвитку ХГ, відомо вже давно [21]. Описані також причини підвищення розмірів ЩЗ у разі ХГ: чи за рахунок переважного збільшення фолікулів із накопиченням колоїду, чи за рахунок значної проліферації без суттєвих змін розмірів фолікулів.

У розвитку, прогресії та проявах ХГ має значення значна кількість чинників – стать, вік, в якому маніфестувало захворювання, тривалість захворювання, тяжкість симптоматики, розмір зоба, рівень гормонів та антитіл, спектр останніх, фолікулярна структура тканини, структурний стан епітелію, застосування тиростатиків тощо. При цьому в тканині ДТЗ може спостерігатися різноманітна картина змін біохімічних параметрів, що характеризують функціонування тироцитів, і зокрема їх мітохондрій: від мітохондрій, проникливість мембран яких збільшена, що мають дещо знижену щодо мітохондрій з незміненої тканини величину трансмембранного потенціалу і не реагують на індуктор відкриття неселективних пор (у тканині мікрофолікулярної будови), до мітохондрій, проникливість мембран яких знижена і в яких у присутності індуктора гальмується відкриття пор (у тканині макрофолікулярної будови). В обох випадках, як і при третьому варіанті, коли базальний набряк мітохондрій незмінений одночасно із різким збільшенням величини їх трансмембранного потенціалу, а іони Са також уповільнюють, але лише при значній їх концентрації, відкриття неселективних мітохондріальних пор (тканина гетерофолікулярної будови), встановлені зміни свідчать про гальмування мітохондріальних механізмів, які ініціюють подальші процеси розвитку апоптозу. В той же час, для мітохондрій з тканини гетерофолікулярної будови спостерігали подібне мітохондріям із незміненої тканини ЩЗ зниження величини трансмембранного потенціалу при дії іонів Са у концентрації 10^{-5} М та зниження набряку мітохондрій при дії α -токоферолу у концентрації 10^{-3} М, що може свідчити про певне збереження механізмів регуляції мітохондріальних механізмів апоптозу в тканині ДТЗ зазначеної будови.

Література

1. Weetman A. Graves' disease // *N. Engl. J. Med.* 2000, **343**, 1236-1248.
2. Salmasso 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.
3. Stassi G., Di Liberto D., Todaro M. et al. Control of target cell survival in thyroid autoimmunity by T helper cytokines via regulation of apoptotic proteins // *Nat. Immunol.* 2000, **1**, N 6, 483-488.
4. Пількевич Л. І., Калініченко О. В., Мишуніна Т. М. та ін. Високомолекулярна та фрагментована ДНК у тканині щитоподібної залози хворих з різною тиреоїдною патологією // *Журнал АМН України.* 2007, **13**, № 2, 229-240.
5. Калініченко О. В., Мишуніна Т. М., Пількевич Л. І. та ін. Міжнуклеосомна та внутрішньонуклеосомна фрагментація ДНК у щитоподібній залозі хворих на різну тиреоїдну патологію // *Ендокринологія.* 2007, **12**, № 1, 48-57.
6. Nieminen A. Apoptosis and necrosis in health and disease: role of mitochondria // *Int. Rev. Cytol.* 2003, N 224, 29-55.
7. 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.
8. 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.
9. Liu Z., Chen G., Vlantis A. et al. Cell death induced by ent-11-alpha-hydroxy-15-oxokaur-16-en-19-oic-acid in anaplastic thyroid carcinoma cell is via a mitochondrial-mediated pathway // *Apoptosis.* 2005, **10**, N 6, 1345-1356.
10. Мишуніна Т. М., Калініченко О. В. Особливості фолікулярної будови тканини щитоподібної залози та проникливість мембран мітохондрій, виділених з неї // *Ендокринологія.* 2008, **13**, № 1, 35-44.
11. Akerman K., Wikstrom K. Safranin as a probe of the mitochondrial membrane potential // *FEBS Lett.* 1976, **68**, N 2, 191-197.
12. Hartree T. Determination of protein: A modification of Lowry method that gives a linear photometric response // *Anal. Biochem.* 1972, **48**, N 2, 422-427.
13. Wang S., Baker J. The role of apoptosis in thyroid autoimmunity // *Thyroid.* 2007, N 10, 975-979.
14. Raza H., John A., Brown E. et al. Alterations in mitochondrial respiratory functions, redox metabolism and apoptosis by oxidant 4-hydroxynonenal and antioxidants // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2008, **226**, N 2, 161-168.
15. Москалёва Е. Ю., Северин С. Е. Возможные механизмы адаптации клетки к повреждениям, индуцирующим программированную гибель. Связь с патологией // *Патол. физиол. эксперим. терапия.* 2006, № 2, 2-16.
16. Martinez-Abundis E., Garcia N., Correa F. et al. Changes in specific lipids Bax-induced mitochondrial permeability transition // *FEBS J.* 2007, **274**, N 24, 6500-6510.
17. Ром-Бугославская Е. С., Сомова Е. В., Гринченко Т. С. и др. Перекисное окисление липидов у больных диффузным токсическим зобом и гипотиреозом // *Лікар. справа.* 1998, № 1, 88-91.
18. Тишенина Р. С., Филоненко Т. А., Древаль А. В., Камышина Т. С. Перекисное окисление липидов и токоферол у больных диффузным токсическим зобом // *Пробл. эндокринолог.* 2000, **46**, № 6, 26-28.

19. Mezosi E., Yamazaki H., Bretz J. et al. Aberrant apoptosis in thyroid epithelial cells from goiter nodules // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002, 87, N 9, 4264-4272.
20. Ванушко В. Э. Фадеев В. В., Латкина Н. В. и др. Хирургическое лечение диффузного токсического зоба // Пробл. эндокринологии. 2006, 52, № 3, 50-56.
21. Абрамова Н. А., Фадеев В. В. Консервативное лечение болезни Грейвса: принципы, маркеры рецидива и ремиссии // Пробл. эндокринологии. 2005, 51, № 6, 44-49.
22. Шапошников В. М., Свириденко Н. Ю., Старкова Н. Т. Морфофункциональные особенности щитовидной железы больных диффузным токсическим зобом // Пробл. эндокринологии. 1991, 37, № 1, 8-10.
23. Suzuki K., Mori A., Lavaroni S. et al. Thyroglobulin: A master regulator of follicular function via transcriptional suppression of thyroid specific genes // Acta Histochem. Cytochem. 1999, 32, N 2, 111-119.

Характеристика проницаемости мембран митохондрий из ткани щитовидной железы пациентов с болезнью Грейвса

Т. М. Мишунина, Е. В. Калининченко, Н. Д. Тронько,
Л. Ю. Журнаджи, А. Е. Коваленко

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

Исследованы изменения во времени, скорость и интенсивность набухания митохондрий, а также определена величина трансмембранного потенциала митохондрий, выделенных из ткани щитовидной железы пациентов с болезнью Грейвса. Установлено, что интенсивность набухания митохондрий из патологически измененной ткани соответствовала такой для митохондрий из неизменной ткани щитовидной железы нормофолликулярного строения, хотя начальная скорость процесса была в 5 раз выше, чем в норме. Ионы Са в концентрации 10^{-3} М снижали интенсивность набухания митохондрий из патологически измененной ткани, тогда как набухание митохондрий из неизменной ткани возрастало независимо от концентрации ионов Са. Антиоксиданты предупреждали Са-индуцированное набухание митохондрий из неизменной ткани щитовидной железы, тогда как мелатонин не влиял, а α -токоферол в концентрации 10^{-3} М снижал набухание митохондрий из ткани щитовидной железы пациентов с болезнью Грейвса, последнее происходило за счет резкого торможения начальной скорости этого процесса. Отмечены определенные особенности характера набухания и величины трансмембранного потенциала митохондрий из ткани щитовидной железы пациентов с болезнью Грейвса, влияния на них ионов Са и антиоксидантов в зависимости от фолликулярного строения патологически измененной ткани.

Ключевые слова: ткань щитовидной железы, болезнь Грейвса, трансмембранный потенциал митохондрий, набухание митохондрий, ионы Са, антиоксиданты, апоптоз.

Characteristics of mitochondria membranes penetrability of thyroid tissue in patients with Graves' disease

T. M. Myshunina, O. V. Kalinichenko, M. D. Tronko,

L. Yu. Zurnadzhi, A. Ye. Kovalenko

State Institution «V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of Academy of Medical Sciences of Ukraine», 04114, Kyiv, Ukraine

The changes in time, rate and intensity of mitochondria swelling were studied, as well as the value of transmembranous potential of mitochondria membrane isolated from thyroid tissue in patients with Graves' disease was determined. It has been established that the intensity of mitochondria swelling of pathologically changed tissue corresponded to that for mitochondria of unchanged thyroid tissue with normofollicular structure, though the initial rate of process was 5 times as much as normal one. The intensity of mitochondria swelling of pathologically changed tissue was only decreased with Ca ions in concentration 10^{-3} M, while mitochondria swelling of unchanged tissue increased independently of the used Ca ion concentration. Antioxidants were predictors of Ca-induced mitochondria swelling of unchanged thyroid tissue while melatonin had no effect, but alpha-tocopherol in concentration 10^{-3} M inhibited thyroid tissue swelling in patients with Graves' disease; the latest took place owing to acute inhibition of initial rate of mitochondria swelling. Certain peculiarities in the character of swelling and value of transmembranous mitochondria potential from thyroid tissue in patients with Graves' disease, and effect of Ca ions and antioxidants on mitochondria depending on follicular structure of pathologically changed tissue, were noted.

Key words: Thyroid tissue, Graves' disease, transmembranous potential of mitochondria, mitochondria swelling, Ca ions, antioxidants, apoptosis.

(Надійшла 23.06.2008)

ЧАСТОТА ВИНИКНЕННЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 1 ТИПУ ТА ІМУНОЛОГІЧНИЙ МОНІТОРИНГ У НОРМОГЛІКЕМІЧНИХ ЗДОРОВИХ ДІТЕЙ З ОБТЯЖЕНОЮ СПАДКОВІСТЮ І ПОЗИТИВНИХ ЩОДО ДІАБЕТАСОЦІЙОВАНИХ АВТОАНТИТІЛ ДО ОСТРІВЦІВ ЛАНГЕРГАНСА

В. В. Попова*

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

Представлені дані щодо частоти виникнення та імунологічного моніторингу дітей України з обтяженою спадковістю, тестованих на наявність діабетасоційованих автоантитіл (ДААт), отримані вперше в рамках Програми Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка протягом 10 років. Обстежені 450 дітей обох статей віком $12,34 \pm 0,82$ років. Із них 366 дітей були практично здоровими нормоглікемічними, але з обтяженою спадковістю – мали родичів першої лінії, які страждали на цукровий діабет 1 типу (ЦД-1). 84 здорових дітей, без обтяженої спадковості і ДААт-негативні, становили контрольну групу. Дослідження титру ДААт+ до інсуліну (ІАА), декарбоксилази глутамінової кислоти (GADA) і острівцевого антигену-2 (ІА-2А) проводили радіоімунологічним методом не менше двох разів на початку дослідження, а потім в динаміці доклінічної стадії розвитку ЦД-1. ДААт+ вважали дітей, в яких при повторних дослідженнях виявлявся підвищений титр до GADA і ІА-2А. Імунологічне дослідження включало визначення лейкоцитарного складу крові, імунофенотипу лімфоцитів (клітин CD3+, CD4+, CD8+, CD20+, CD56+) і концентрації циркулюючих цитокінів (ІЛ-1 α , β , ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-16, ФНП α , ІФН γ). У 94 із 366 дітей (25,7 %) був виявлений підвищений титр автоантитіл до GADA і ІА-2А. У 46 ДААт+ дітей (48,9 %) в різні строки спостереження – від 6 міс до 9 років (в середньому через $30,9 \pm 3,2$ міс) після первинного обстеження виник клінічно виражений ЦД-1 (у 36,1 % дітей на ЦД-1 був хворий батько, у 9,6 % – мати, у 55,3 % – сібси). Встановлено, що одночасне підвищення титру GADA і ІА-2А стало надійним тестом передбачення появи ЦД-1 у дітей України. Ступінь зниження кількості клітин CD3+, CD4+ і CD56+ та концентрації ІЛ-4 при підвищених рівнях ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП α і ІФН γ у крові в доклінічний латентний період розвитку ЦД-1 може стати маркером швидкості прогресування його розвитку і агресивності перебігу.

Ключові слова: предіабет, цукровий діабет 1 типу, автоантитіла до острівців Лангерганса, імунітет.

В наш час не викликає сумнівів постулат, що цукровий діабет 1 типу (ЦД-1) є автоімунним захворюванням, в основі якого лежить селективна органоспецифічна деструкція інсулінпродукуючих бета-клітин острівців Лангерганса (ОІ) підшлункової залози. В результаті чого виникає гіпоінсулінізм з подальшим порушенням гомеостазу глюкози, що призводить до появи клінічних симптомів, характерних для дебюту ЦД-1.

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

Особливістю патогенезу ЦД-1 у людини є відносно довгий (від декількох місяців до декількох років) прихований, латентний, доклінічний період розвитку захворювання, тобто час від початку виникнення автоімунного процесу в підшлунковій залозі до клінічної маніфестації захворювання. Таким чином, теоретично лікар має достатньо часу, щоб застосувати можливі засоби для послаблення або навіть блокування розвитку автоімунного процесу та рекомендувати ряд профілактичних заходів.

Як відомо, родинний анамнез і встановлення генотипу, особливо генів головного комплексу гістосумісності II класу, які належать до системи HLA (алелей DR:DQ), в певній мірі дають можливість передбачити схильність до виникнення ЦД-1 у ще здорової людини. У той же час за допомогою цих показників неможливо дати відповідь на питання чи вже почався або активно розвивається автоімунний процес в підшлунковій залозі, який, врешті-решт, призводить до деструкції інсулінпродукуючих бета-клітин.

До останнього часу, на відміну від досліджень у тварин, не існувало вірогідних прижиттєвих методів виявлення ознак автоімунного процесу в підшлунковій залозі людини в асимптомній латентній стадії розвитку ЦД-1.

Революційним етапом в прижиттєвому нетравматичному виявленні автоімунного процесу в острівцях Лангерганса людини стало відкриття імунологічних маркерів, що достеменно вказують на деструкцію бета-клітин, тобто автоантитіл до антигенів ОІ, завдяки чому з'явилась унікальна можливість завчасного передбачення виникнення ЦД-1 в осіб, які ще почуваються здоровими, тобто ще задовго до виникнення у них клінічних проявів захворювання [1-6].

Визначення діабетосоціюваних антитіл (ДААт) стало обов'язковим компонентом багатьох авторитетних міжнародних проспективних багатоцентрових програм з вивчення етіопатогенезу та профілактики ЦД-1 у дітей країн Західної Європи та США. На сьогоднішній день їх налічується більше 15 [1]. Серед них найвагоміші наступні програми:

1. Німецька (власне, європейська), що входить до програми BABYDIAB, започаткована у 1989 р. У її створенні бере участь відомий італійський вчений, першовідкривач ДААт [7].

2. Англо-німецька (ENDIT), яка включає ДААт-позитивних дітей з генетичною схильністю до ЦД-1. Заснована біля 7 років тому назад. Керівниками програми є відомі клініцисти й імунологи P. J. Bingley та E. Bonifacio [7-9].

3. Американська програма та реєстр (DAISY), серед учасників якої є відомий клініцист, один з фундаторів вчення про автоімунну природу ЦД-1 G. Eisenbarth [10].

Основною метою вищевказаних програм та реєстрів був генетичний аналіз і визначення титрів різних ДААт у ще «практично здорових» дітей з дня їх народження проспективно до розвитку клінічної маніфестації ЦД-1 для створення надійних вірогідних тестів, що дозволять передбачати виникнення цього захворювання. В той же час у них одночасно вивчався вплив ряду чинників навколишнього середовища, ранніх дитячих інфекцій та штучного харчування на частоту його виникнення.

У зв'язку з цим, головним завданням нашої роботи було визначення в Україні частоти виникнення ЦД-1 у дітей з обтяженою спадковістю щодо ЦД-1, позитивних та негативних до ДААт, проспективно аж до можливого виникнення у них ЦД-1. Одночасно з цим в обстежуваних у динаміці проводилось визначення стану природного та набутого імунітету, якому не приділялось достатньої уваги у вищенаведених зарубіжних програмах.

Матеріали та методи

Дослідження започатковані у жовтні 1998 р. згідно з Програмою Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка АМН України з вивчення частоти виникнення ЦД-1 та імунного стану у здорових нормоглікемічних дітей України з обтяженою спадковістю, позитивних та негативних до ДААт (GADA, IA-2A, IAA). В даний час до реєстру цієї Програми внесено 450 практично здорових нормоглікемічних дітей обох статей віком від 8 до 16 років. З них 366 мали обтяжену спадковість щодо ЦД-1, тобто їх родичі першої лінії (паренти, сібси і твіні) хворіли на ЦД-1. У решти 84 дітей родинний анамнез не виявив наявності ЦД-1 у родичів першої лінії. Вони були нормоглікемічними та ДААт-негативними й становили контрольну групу (мал.1). Крім того, з метою контролю була обстежена група дітей з вперше виявленим, ще нелікованим ЦД-1.

Всі діти були детально клінічно обстежені. Визначення рівня глюкози та HbA_{1c} у периферичній крові натще, лейкоцитарного складу, імунофенотипу лімфоцитів, рівня цитокінів та титру ДААт проводили не менше одного разу на рік аж до виникнення у деяких осіб клінічно вираженого ЦД-1. Визначення титрів ДААт (проти декарбоксилази глутамінової кислоти [GADA], протеїну тирозинфосфатази-2 [IA-2A] та інсуліну [IAA] робили радіоімунним методом, для чого використовували набори фірми «CIS bio international» (Франція). Дітей вважали ДААт-позитивними лише при виявленні підвищеного титру двох антитіл (особливо GADA і IA-2A).

Визначення вмісту й аналіз розподілу лімфоцитів різного імунологічного фенотипу (клітин CD3+, CD4+, CD8+, CD20+ і CD56+) здійснювали методом проточної цитометрії на лазерному цитофлуориметрі FACStar plus («Becton Dickinson», США) з використанням моноклональних антитіл фірм «Becton Dickinson» (США) та «Дакон» (Данія).

Вміст цитокінів (ІЛ-1 α , ІЛ-1 β , ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10, ФНП α , ІФН γ) та хемокінів (ІЛ-8 та ІЛ-16) у сироватці периферичної крові дітей визначали імуноферментним методом (ELISA) з використанням наборів реактивів фірм «Diacclone» (Франція) і «DRG diagnostics» (Німеччина) на спектрофотометрі з вертикальним променем «Star fax-3200» (США).

При електронно-мікроскопічному дослідженні імунокомпетентних клітин виділену з периферичної крові лейкоцитарну плівку фіксували 2,5 % глутаральдегідом фірми «Sigma» (США) й поміщали в аралдит (фірма «Fluka», Німеччина). Ультратонкі зрізи виготовляли на мікротомі LKB-8800 (Швеція) та вивчали під електронним мікроскопом JEM-100C (Японія).

В поданій статті зроблений стислий підсумок наших десятирічних спостережень, фрагменти яких публікувалися протягом виконання роботи [1, 11-20].

Результати та їх обговорення

Проведені дослідження показали, що з 366 обстежених нормоглікемічних дітей з генетичною схильністю до виникнення ЦД-1 у 94 (25,7 %) було виявлене значне підвищення титру GADA та IA-2A. У 46 з них (48,9 %) протягом 1-8 років розвинувся клінічно виражений ЦД-1. Одночасно серед ДААт-негативних дітей з обтяженою спадковістю ЦД-1 виник лише в одному випадку (мал. 1). Із ДААт+ дітей, у яких виник ЦД-1 (48,9 %) в різні терміни спостереження (від 6 міс до 9 років, у середньому – через 30,9 \pm 3,2 міс), у 36,1 % на ЦД-1 був хворий батько, у 9,6 % – мати, у 55,3 % – брати та сестри [7, 10, 21, 22].

Отримані нами дані підтвердили думку зарубіжних авторів про високу діагностичну цінність досліджень ДААт, тобто їх використання як надійного біологічного маркера, що дає можливість передбачити виникнення ЦД-1 у людей, які ще вважають себе здоровими. Виявлений нами дещо вищий відсоток ДААт-позитивних осіб серед дітей з обтяженою спадковістю у по-



Мал. 1. Частота виникнення ЦД-1 у дітей ДААТ+ та ДААТ-, що мають обтяжену спадковість.

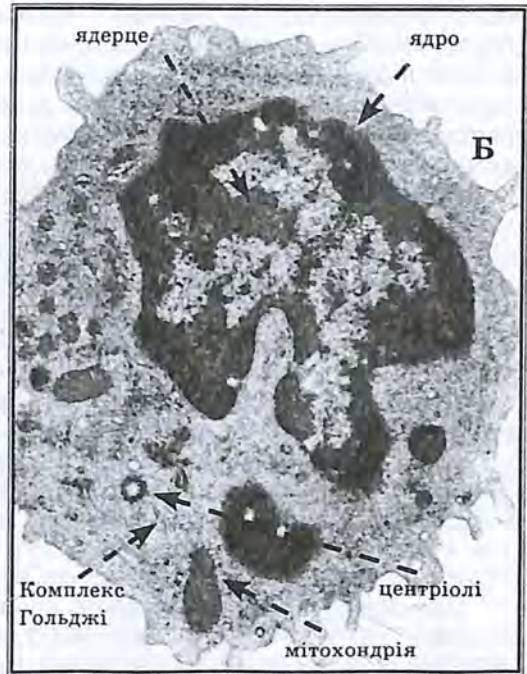
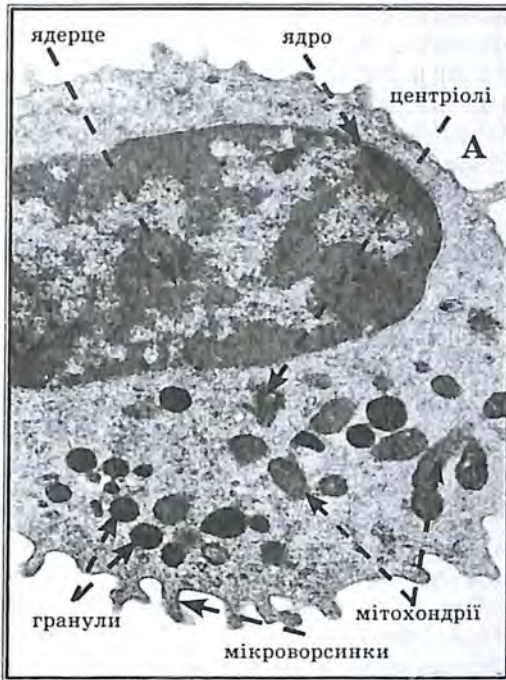
рівнянні з закордонними реєстрами зумовлених, на нашу думку, впливом деяких екологічних чинників – у тому числі наслідків аварії на ЧАЕС. Адже більшість обстежених дітей проживають у Київській, Чернігівській та Житомирській областях України.

При дослідженнях лейкоцитарного складу периферичної крові було встановлено, що у ДААТ-позитивних дітей, у порівнянні з ДААТ-негативними та здоровими дітьми, був вищий відносний та абсолютний вміст моноцитів і знижений вміст великих грануловмісних лімфоцитів (ВГЛ), які являються морфологічним гомологом природних клітин-кілерів.

При електронно-мікроскопічному дослідженні лімфоцитів крові ДААТ-позитивних дітей на початку спостережень відмічалось збільшення кількості ВГЛ за формою клітини типу «ручне дзеркало», які при подальших дослідженнях зустрічались значно рідше. У дуже широкій цитоплазмі багатьох ВГЛ ядро було бобовидної форми й мало 1-2 глибокі інвагінації. Інколи в ядрі виявлялось кільцеподібне ядро з сітчастою периферією. У ВГЛ деяких дітей спостерігалися в цитоплазмі чи конденсовані, чи ортодоксальні мітохондрії. В окремих осіб виявлялися ВГЛ зі збільшеною кількістю мітохондрій конденсованого й, зрідка, ортодоксального типу, з електронно-щільними гранулами, мультивезикулярними тільцями, паралельно-трубчастими структурами, опушеними везикулами, подовженими каналцями гранулярного ендоплазматичного ретикулуму (ГЕР) й цитолісомами. Проте у переважної більшості обстежених дітей ВГЛ містили невелику кількість скорочених каналців ГЕР і цитолісом. В той же час інші ВГЛ мали лише збільшені за розміром паралельно-трубчасті структури.

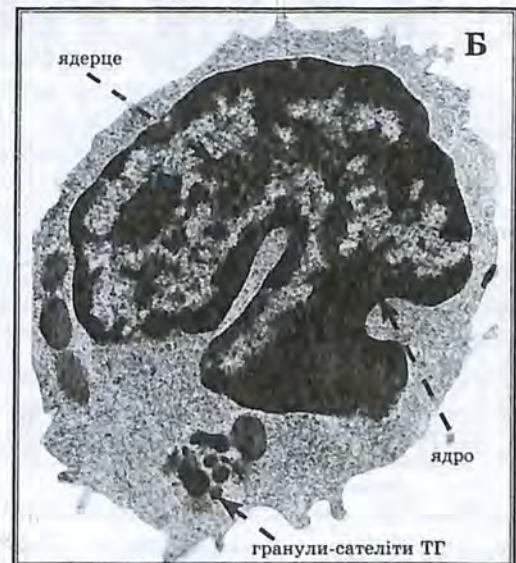
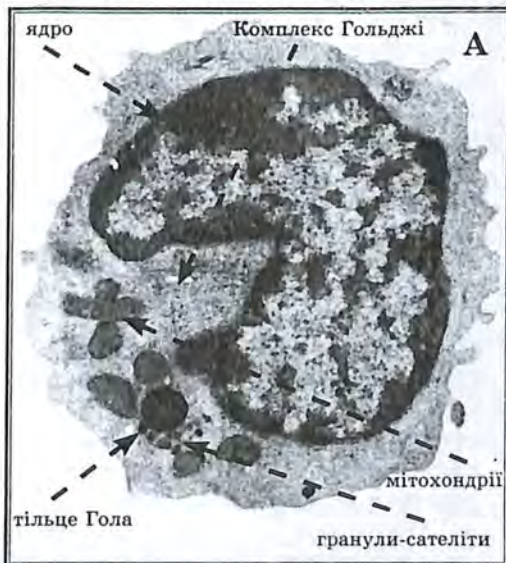
При повторних обстеженнях, ближчих за часом до виникнення ЦД-1 (через 1-5 років), у багатьох ДААТ-позитивних дітей частіше зустрічались ВГЛ зі зменшеною кількістю органел, типових для цих клітин. У окремих осіб спостерігались зміни ультраструктури деструктивного характеру – осередкові розширення перинуклеарного простору з розшаруванням ядерної мембрани, кільцеподібні каналці ГЕР. Таким чином, у крові дітей, серопозитивних щодо ДААТ, ВГЛ були більш гетерогенними за своєю ультраструктурою, що стосувалось як форми клітин, так і кількості та виду цитоплазматичних органел, типових для цього виду лімфоцитів у периферичній крові здорових дітей, що вказує на зміну їх функціонального стану (мал. 2).

При електронно-мікроскопічному дослідженні лімфоцитів з тільцем Гола (ТГ) в цитоплазмі, яке вважається морфологічним маркером CD4+-клітин у периферичній крові ДААТ-позитивних дітей, як правило, зустрічаються лімфоцити з помірною кількістю мікрроворсинок на плазматичній мембрані та



Мал. 2. Великі грануловмісні лімфоцити (ВГЛ) крові: А – здорова дитина, Б – дитина ДААт+.

високим ядерно-цитоплазматичним співвідношенням (мал. 3). У великому округлому ядрі із звичайним розташуванням гетерохроматину нерідко виявлялось доволі велике ядерце з сітчастою периферією. У ширшій, ніж у нормі, цитоплазмі спостерігались конденсовані й, подекуди, ортодоксальні мітохондрії та характерний для цих клітин фокальний кластер, що складався з великої кількості значно збільшених за розмірами гранул з гомогенним електронно-щільним матриксом. Слід відзначити, що тільця Гола в таких кластерах інколи були відсутні. Присутність у цитоплазмі збільшеної кіль-



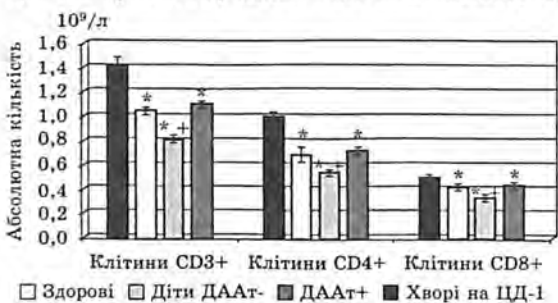
Мал. 3. CD+ клітина крові: А – здорова дитина, Б – дитина ДААт+.

кості великих гранул і активне ядрце наводять на думку, що ці лімфоцити перебувають у функціонально активному стані. При повторних обстеженнях у багатьох ДААт-позитивних дітей в периферичній крові частіше зустрічались лімфоцити, які мали лише кластер, що складався з багаточисельних невеликих гранул, а ТГ не виявлялось. Отримані дані наводять на думку, що виявлені у лімфоцитах з ТГ зміни, можливо, є не стільки змінами їх субмікроскопічної структури, скільки перерозподілом кількості різних субпопуляцій CD4+ -клітин в периферичній крові, зокрема, лімфоцитів CD4+ і CD25+.

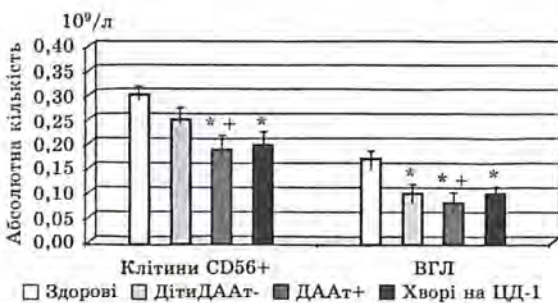
Дослідження імунофенотипу лімфоцитів периферичної крові показали, що у ДААт-позитивних дітей, на відміну від ДААт-негативних дітей та контролю, відмічалось статистично вірогідне зниження абсолютної кількості клітин CD3+, CD4+, CD8+ й індексу CD4/CD8 (мал. 4), CD56+ - клітин і ВГЛ (мал. 5), які є морфологічним гомологом природних клітин-кілерів. При цьому у дітей з підвищеним титром ДААт (GADA, IA-2A і IAA) зниження вмісту клітин CD3+ та CD4+ нерідко було більшим, ніж у дітей, що вже захворіли на ЦД-1. Це, можливо, є віддзеркаленням того, що після деструкції 80-90 % бета-клітин й розвитку інсулінової недостатності почалось вже стихання автоімунного процесу. Одночасно було встановлено, що у ДААт-позитивних дітей з найбільшим зниженням вмісту клітин CD3+ та CD4+ у периферичній крові частіше й раніше розвивався ЦД-1 й був більш агресивним.

Для ДААт-позитивних дітей характерним було також підвищення рівня прозапальних цитокінів ІЛ-1 α , ІЛ-6, ФНП α , ІФН γ та хемокіну ІЛ-8 при зниженому рівні антизапального цитокіну ІЛ-4 – у порівнянні з ДААт-негативними дітьми та контрольною групою, що більш докладно викладено в наших попередніх роботах [15-17].

Вперше на різних етапах розвитку ЦД-1 ми вивчили роль прозапального цитокіну ІЛ-16, який має властивість сильного хемоатрактанту, але не містить в своїй молекулі цистеїну. У



Мал. 4. Абсолютна кількість клітин CD3+, CD4+ і CD8+ в крові дітей: здорових, ДААт-позитивних, ДААт-негативних та хворих на ЦД-1.



Мал. 5. Абсолютна кількість CD56+ та ВГЛ в крові дітей: здорових, ДААт-негативних, ДААт-позитивних та хворих на ЦД-1.

тять в своїй молекулі цистеїну. У ДААт-позитивних дітей було виявлено підвищення рівня ІЛ-16 у периферичній крові, в той час, як у вже захворілих – зниження його рівня [18].

Підсумовуючи вищенаведене, слід констатувати, що чим виразніші були зміни імунологічних показників, тим раніше виникав ЦД-1 та більш агресивним був його перебіг, що має діагностично-прогностичне значення. В осіб, у яких вже виникло захворювання, зміни окремих показників імунітету можуть відновлюватися, тобто, наближатися до норми, що, мабуть, являється відображенням затихання автоімунного процесу в ОЛ. Можливо, також цим пояснюється неоднозначність даних, що стосуються імунітету на ранній стадії розвитку ЦД-1, на які спираються різні автори.

Проведене клініко-імунологічне дослідження дало можливість на підставі визначення автоанти-

тіл до острівців Лангерганса вирізнити серед ДААт+ нормоглікемічних дітей України з обтяженою спадковістю пацієнтів, найбільше схильних до виникнення ЦД-1, і виділити їх в окрему групу ризику та встановити за ними постійний медичний нагляд аж до клінічної маніфестації захворювання. Базуючись на цих даних, вперше в нашій країні був започаткований реєстр дітей з обтяженою спадковістю щодо ЦД-1 та розроблена спеціальна медична картка, що дозволило в багатьох випадках попередити клінічне дебютування захворювання з діабетичної прекоми чи коми. ЦД-1 у ДААт+ дітей з обтяженою спадковістю виникав у терміни від 9 міс до 9 років від початку спостереження у 48,9 % випадків, тобто у половини обстежуваних дітей, що вказує на високу діагностично-прогностичну вірогідність методу визначення аутоантитіл до острівців Лангерганса та рекомендувати його для більш широкого використання. Одночасне дослідження природного та набутого імунітету у обстежуваних дітей, позитивних до ДААт, дозволило отримати дані, які вказують, що порушення з боку низки ланок імунітету значно випереджають розвиток клінічної фази ЦД-1, що може бути використано в якості допоміжних біологічних маркерів передбачення характеру та тривалості латентного періоду ЦД-1.

Література

1. Попова В. В., Зак К. П. Открытие аутоантител к островкам Лангерганса поджелудочной железы – выдающееся достижение в области предсказания возникновения и диагностики типа сахарного диабета в клинике (обзор литературы и собственные данные) // Врач. дело. 2006, № 7, 3-12.
2. Bottazzo G. F., Bosi E., Cull C. A. et al. IA-2 antibody prevalence and risk assessment of early insulin requirement in subjects presenting with type 2 diabetes (UKPDS 71) // Diabetologia. 2005, 48, N 4, 1691-1699.
3. Bottazzo G. F., Florin-Christensen A., Doniach D. Islet cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiency // Lancet. 1974, i, 1279-1283.
4. Decochez K., De Leeuw I. H., Keymeulen B. et al. IA-2 autoantibodies predict impending type 1 diabetes in siblings of patients // Diabetologia. 2002, 45, N 12, 1658-1666.
5. Decochez K., De Leeuw I. H., Keymeulen B. et al. IA-2 autoantibodies better predict impending type 1 diabetes than multiple antibody positivity // Diabetologia. 2001, 44, Suppl. 1, A-32.
6. Torn C., Landin-Olsson M., Lernmark A. et al. Is it sufficient to test only GADA at onset of diabetes ? // Diabetologia. 2002, 45, Suppl. 2, A-155.
7. Bonifacio E., Hummel M., Walter M. et al. IDDM1 and multiple family history of type 1 diabetes combined to identify neonates at high risk for type 1 diabetes // Diabetes Care. 2004, 27, N 11, 2695-2700.
8. Bonifacio E., Lampasona V., Bingley P. J. IA-2 (islet cell antigen 512) is the primary target of humoral autoimmunity against type 1 diabetes-associated tyrosine phosphatase autoantigens // J. Immunology. 1998, 161, N 5, 2648-2654.
9. Bingley P. J., Bonifacio E., Mueller P. Diabetes antibody standardization programme: first assay proficiency evaluation // Diabetologia. 2001, 44, Suppl. 1, A 74.
10. Devendra D., Liu E., Eisenbarth G. S. Type 1 diabetes: recent development // BMJ. 2004, 328, N 7442, 750-754.
11. Зак К. П., Малиновская Т. Н., Тронько Н. Д. Иммунитет у детей, больных сахарным диабетом. К.: Книга плюс, 2002. 111 с.
12. Зак К. П., Грузов М. А., Афанасьева В. В. и др. Иммунитет в доклинический период развития сахарного диабета 1 типа: иммунофенотип и ультраструктура

- лимфоцитов крови здоровых детей с отягощенной наследственностью и положительных к диабетассоциированным аутоантителам // *Клин. медицина*. 2006, № 3, 16-26.
13. Зак К. П., Попова В. В. Цитокины и сахарный диабет 1 типа у человека (Обзор с включением собственных данных) // *Укр. мед. часопис*. 2006, № 1(51), 78-88.
 14. Попова В. В., Маньковский Б. Н., Зак К. П. Прогнозирование сахарного диабета 1 типа // *Doctor*. 2003, № 5, 13-15.
 15. Попова В. В., Мельниченко С. В., Лукашова Р. Г. и др. Содержание различных цитокинов в крови здоровых детей-сисбсов, позитивных и негативных по наличию диабетассоциированных аутоантител (GADA, IA-2A, IAA) // *Врач. дело*. 2003, № 8, 26-29.
 16. Попова В. В., Мельниченко С. В., Лукашова Р. Г. и др. Уровень цитокинов в крови детей с впервые выявленным сахарным диабетом 1 типа // *Доп. НАН України*. 2004, № 5, 190-193.
 17. Попова В. В., Мельниченко С. В., Малиновская Т. Н. и др. Содержание цитокинов в крови в доклиническую и раннюю клиническую стадии развития сахарного диабета у детей // *Пробл. эндокринної патології*. 2004, № 2, 53-59.
 18. Попова В. В., Мельниченко С. В., Малиновская Т. Н. и др. О значительном снижении уровня хемокина ИЛ-16 в крови детей с впервые выявленным сахарным диабетом 1 типа // *Врач. дело*. 2004, № 7, 114-118.
 19. Popova V. V., Zak K. P., Gruzov M. A. et al. The prognostic value of the immunological phenotype lymphocytes in subjects positive for diabetes-associated autoantibodies // *Diabetologia*. 2006, 49, Suppl. 1, A 339.
 20. Popova V. V., Gruzov M. A., Afanasyeva V. V. et al. Immunologic phenotype and ultrastructure of lymphocytes in normoglycemic first-degree relatives of patients with type 1 diabetes positive for diabetes-associated autoantibodies // *Diabetologia*. 2004, 47, Suppl. 1, A 184.
 21. Decochez K., Truyen J., Van der Anwera B. et al. Combined positivity for HLA DQ2/DQ8 and IA-2 antibodies defines population at high risk type 1 diabetes // *Diabetologia*. 2005, 48, N 4, 687-694.
 22. Torn C., Mueller P. W., Shlosser M. et al. Diabetes antibody standartization program: evaluation of assays for autoantibodies to glutamic acid decarboxylase and islet antigen-2 // *Diabetologia*. 2008, 51, 846-852.

Частота возникновения сахарного диабета 1 типа и иммунологический мониторинг у нормогликемических здоровых детей с отягощенной наследственностью и позитивных относительно диабетассоциированных аутоантител к островкам Лангерганса В. В. Попова

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

Представлены данные о частоте возникновения и иммунологический мониторинг детей Украины с отягощенной наследственностью, тестированных на наличие диабетассоциированных аутоантител (ДААт), полученные впервые в рамках Программы Института эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко АМН Украины в течение 10 лет. Обследованы 450 детей обоего пола в возрасте $12,34 \pm 0,82$ лет. Из них 366 детей были практически здоровыми нормогликемическими, но имеющими отягощенную наследственность – родственников первой линии, страдающих сахарным диабетом 1 типа (СД-1). 84 здоровых детей без отягощенной наследственности и ДААт-отрицательные составляли контрольную группу. Исследование титра ДААт+ к инсулину (IAA), декарбоксиллазе глутаминовой кислоты (GADA) и островковому антигену-2 (IA-2A) проводили радиоиммунологическим методом не менее двух раз при

первоначальных исследованиях, а затем в динамике доклинической стадии развития СД-1. ДААт+ считали детей, у которых при повторных исследованиях выявлялся повышенный титр к GADA и IA-2A. Иммунологическое исследование включало определение лейкоцитарного состава крови, иммунофенотипа лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD20+, CD56+ клеток) и концентрацию циркулирующих цитокинов (ИЛ-1 α , β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-16, ФНО α и ИФН γ). У 94 из 366 детей (25,7 %) был выявлен повышенный титр аутоантител к GADA и IA-2A. У 46 детей ДААт+ (48,9 %) в различные сроки наблюдения (от 6 мес до 9 лет, в среднем через 30,9 \pm 3,2 мес) после первичного обследования возник клинически выраженный СД-1 (у 36,1 % детей на СД-1 был болен отец, у 9,6 % – мать, у 55,3 % – сибсы). Установлено, что одновременное повышение титра GADA и IA-2A явилось надежным тестом предсказания возникновения СД-1 у детей Украины. Степень снижения количества клеток CD3+, CD4+, CD56+ и концентрации ИЛ-4 при повышенных уровнях ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО α и ИФН γ в крови в доклинический латентный период развития СД-1 может быть маркером скорости прогрессирования его развития и агрессивности течения.

Ключевые слова: предиабет, сахарный диабет 1 типа, аутоантитела к островкам Лангерганса, иммунитет.

Frequency of type 1 diabetes mellitus development and immunological monitoring in normoglycemic healthy children with aggravated heredity and positive to diabetes-associated autoantibodies against Langerhans islets

V. V. Popova

State Institution «V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the Academy of Medical Sciences of Ukraine», 04114, Kyiv, Ukraine

Data concerning the frequency of development and immunologic monitoring of type 1 diabetes mellitus (DM) in Ukrainian children with aggravated heredity, tested for DAAb presence, are presented for the first time. During 10 years in the frame work of V. P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of AMS of Ukraine (Kyiv, Ukraine) theme, 450 children of both genders aged 12,34 \pm 0,82 were examined. Of these 366 children were practically healthy normoglycemic but with aggravated heredity relations of the first line suffering from type 1 DM. 84 healthy children, without aggravated heredity and DAAb-negative, served as control group. Examination of DAAb+ titer (IAA, GADA and IA-2A) was not less than two times performed by radioimmunologic method during the initial examinations, and then in dynamics of preclinical stage of type 1 DM development. Children were considered DAAb+ who had an increased titer to GADA and IA-2A that was revealed during repeated examinations. Determination of leukocytic content, immunologic phenotype of lymphocytes (CD3+, CD4+, CD8+, CD20+ and CD56+ cells) by FACS-analysis and concentration of circulating cytokines (IL-1 α , β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-16, TNF α and IFN γ) by immunoenzyme method (ELISA) were included in the immunologic examination. An increased titer of autoantibodies to GADA and IA-2A was revealed in 94 out of 366 children (25,7 %). Clinically pronounced type 1 DM (in 36.1 % children – the father was ill, in 9.6 % – mother, in 55,3 % – sibs) was after first examination developed in 46 DAAb+ children (48,9 %) during the different periods of follow-up (from 6 months to 9 years – 30,9 \pm 3,2 months). Thus, a simultaneous increase in titer of GADA and IA-2A was a reliable test predicting the occurrence of type 1 DM in Ukrainian children. The degree of decrease in the number of CD3+, CD4+ and CD56+ cells and IL-4 concentration under increased level of IL-6, IL-8, TNF α and IFN γ in blood during preclinical latent period of type 1 DM development can be a marker of rapidity of its development and aggression of its course.

Key words: prediabetes, type 1 diabetes mellitus, autoantibodies against Langerhans islets, immunity.

(Надійшла 5.06.2008)

ВМІСТ ОКСИДУ АЗОТУ І ЕНДОТЕЛІНУ-1 У ПЛАЗМІ КРОВІ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 1 ТИПУ З РІЗНИМИ СТАДІЯМИ ДІАБЕТИЧНОЇ НЕФРОПАТІЇ

О. Г. Пхакадзе*

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії,
трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України,
м. Київ, 02175, Україна

З метою вивчення пошкодження ендотелію при цукровому діабеті і взаємозв'язку ендотеліальної дисфункції з розвитком мікросудинних ускладнень цукрового діабету, зокрема діабетичної нефропатії, проведено дослідження вмісту оксиду азоту і ендотеліну-1 в плазмі крові хворих на цукровий діабет 1 типу в залежності від стадії діабетичної нефропатії. Обстежено 56 пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу, розподілених на 3 групи на підставі визначення рівня екскреції альбуміну з сечею: пацієнти з нормоальбумінурією, мікроальбумінурією і макроальбумінурією (протеїнурією) порівняно з контрольною групою (20 практично здорових осіб). Отримані дані показали підвищення вмісту ендотеліну-1 в плазмі пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу за відсутності клінічних проявів судинної патології, що свідчить про наявність у них пошкодження ендотелію і ендотеліальної дисфункції; підвищений вміст оксиду азоту у пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу без ознак ангіопатії носить компенсаторний характер і сприяє підтримці у них нормального артеріального тиску; наявність мікроальбумінурії у пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу супроводжується значним наростанням рівня ендотеліну-1 на тлі зниження як абсолютного, так і відносного вмісту оксиду азоту і підвищенням систолічного артеріального тиску; ендотеліальна дисфункція поглиблюється у міру прогресування діабетичної нефропатії – протеїнурія супроводжується високим вмістом ендотеліну-1, падінням рівня оксиду азоту і артеріальною гіпертензією.

Ключові слова: цукровий діабет, діабетична нефропатія, альбумінурія, ендотеліальна дисфункція, оксид азоту, ендотелін-1.

Зростання захворюваності на цукровий діабет за визначенням ООН і ВООЗ набуло характеру неінфекційної епідемії, а смертність від його ускладнень в кілька разів вища, ніж в загальній популяції [1].

Найчастіша причина смерті хворих на цукровий діабет – діабетична нефропатія (ДН) [2-4]. ДН є генералізованою хворобою судин. В основі патогенезу ДН лежить ендотеліальна дисфункція (ЕД), яка розвивається на тлі гіперглікемії, що проявляється порушенням вироблення ендотеліальними клітинами численних біологічно активних сполук – ендотеліальних чинників [2, 3].

Ключовим медіатором ендотеліальних клітин є оксид азоту – NO. Саме за рахунок судинно-розширювального ефекту NO, що протидіє констрикторному впливу ангіотензину-II (АТ-II), підтримується тонус судин за фізіологічних умов. NO протидіє вазоконстрикції двома шляхами – розслабленням клітин гладеньких м'язів і пригніченням синтезу ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) та рецепторів АТ1. У результаті в нормі судинна стінка

*Адреса для листування (Correspondence): aleksandr.pkhakadze@gmail.com

знаходиться в стані помірної релаксації [5, 6]. Крім судинно-розширювального впливу, NO виконує в організмі різноманітні функції: знижує агрегацію тромбоцитів, бере участь в реакціях імунної системи, в нейротрансмісії і процесах пам'яті, справляє антипроліферативний вплив, захищає ендотеліальні клітини від атаки АТ-II [6-9].

При цукровому діабеті ушкоджується ендотелій і порушується вироблення NO, ослабляються його судинно-розширювальні і вазопротекторні впливи. На цьому тлі виразно виявляється судинно-звужувальний ефект АТ-II і його стимуляція утворення наймогутнішого вазоконстриктора – ендотеліну-1 (Е-1), що проявляє виражений профібротичний і мітогенний вплив на судинну стінку [2-4, 6-8, 10].

Найчутливішими до дії АТ-II і Е-1 є судини нирок. При ослабленні захисних ефектів NO виникає внутрішньоклубочкова гіпертензія з подальшим дифузним гломерулосклерозом, з'являється мікроальбумінурія (МАУ), підвищується артеріальний тиск – розвивається ДН [2-4, 8]. Проте до цих пір не цілком зрозуміле питання щодо причинно-наслідкових зв'язків цукрового діабету і ендотеліальної дисфункції, ЕД і МАУ, ЕД і ДН: чи є дисбаланс вазодилаторів і вазоконстрикторів пусковим моментом ДН, або ж пошкодження ендотелію і його дисфункція розвиваються в ході прогресування ДН. На якому етапі виникає ЕД при цукровому діабеті, які маркери ранніх проявів ДН – ці моменти потребують подальшого вивчення і деталізації, оскільки тільки на ранніх, так званих «доклінічних» стадіях ДН, можна добитися терапевтичного ефекту і навіть зворотного розвитку процесу [2, 3].

Метою дослідження стало вивчення змін вмісту NO і Е-1 в плазмі крові хворих на цукровий діабет 1 типу залежно від стадії ДН.

Матеріали і методи

Ми обстежували 56 пацієнтів (чоловіків – 34, жінок – 22), у яких вже був діагностований цукровий діабет (ЦД) 1 типу. Всі пацієнти з цукровим діабетом отримували інсулінотерапію. У контрольну групу увійшли 20 осіб без цукрового діабету (чоловіків – 14, жінок – 6). Всі пацієнти, які увійшли до цієї групи, були практично здорові, не мали в анамнезі серцево-судинної і ниркової патології.

Розподіл обстежених на групи і характеристика їх наведені в табл. 1.

Таблиця 1. Розподіл обстежених осіб на групи

Група	Кількість обстежених	Чоловіки/жінки	Середній вік, роки	Тривалість цукрового діабету, роки
I – контрольна	20	14/6	32,25±0,7	–
II – хворі на ЦД без МАУ	21	13/8	34,62±2,31	9,88±2,22
III – хворі на ЦД з МАУ	19	10/9	33,42±2,52	17,16±1,83
IV – хворі на ЦД з протеїнурією	16	11/5	30,75±2,48	17,88±1,55

Як видно з табл. 1, в число обстежених включені, крім контрольної групи, пацієнти без клінічних ознак ДН (II група визначається як доклінічна), а також з різними стадіями ДН – ті, у кого вже виявляються порушення функції нирок у вигляді мікроальбумінурії (III група), а також протеїнурії (IV група).

Середній вік пацієнтів, що увійшли до обстежуваних груп, статистично не відрізнявся. Вимірювання артеріального тиску здійснювали їм у спокої, при сидінні, стандартним методом за Коротковим з використанням сфігмоманометра.

Визначення вмісту білка у сечі виконували кількісним радіоімунологічним методом в добовій порції сечі. Рівень Е-1 у плазмі визначали ензим-зв'язуючим імуносорбентним методом (ELISA) за допомогою набору фірми «Biomedica» (Австрія). Про кількість оксиду азоту в плазмі [11] судили за рівнем продуктів його метаболізму – сумарній кількості нітритів (NO₂) і нітратів (NO₃), що визначалися спектрофотометрично з використанням відповідно реактиву Грісса [12] і «цинкового пилу» [13].

Статистичну обробку отриманих даних здійснювали методами варіаційної і описової статистики за допомогою стандартного пакету програм Microsoft Excel. Вірогідність відмінностей між середніми значеннями визначалася за допомогою критерію t Стьюдента. Всі результати представлені як середнє (M) ± середня помилка середнього (m). Відмінності вважалися вірогідними при P<0,05.

Результати спостережень

В осіб контрольної групи всі вивчені показники були в межах норми. Е-1 виявлявся у них в дуже низьких концентраціях.

У пацієнтів II групи ніяких клінічних проявів судинної патології не було виявлено, артеріальний тиск знаходився в межах норми. Проте у них вже визначався високий вміст Е-1 в плазмі крові – майже триразове збільшення у порівнянні з контрольною групою. При цьому також суттєво наростав і вміст NO (на 18 % у порівнянні з I групою, в основному, за рахунок підвищення рівня NO₃; табл. 2).

Таблиця 2. Клінічні і лабораторні показники обстежених пацієнтів з різними стадіями ДН

Показник	Група обстежених			
	I	II	III	IV
Артеріальний тиск, мм рт.ст. (сист./діаст.)	122,0±2,28/ 77,0±3,8	125,24±4,36/ 79,52±2,8	132,63±3,7/ 85,79±2,92	148,13±4,85/ 91,25±2,83
Екскреція альбуміну з сечею, мг/добу	–	12,16±2,06	116,15±14,45*	809,16±97,51*
Е-1, фмоль/мл	0,06±0,01	0,16±0,02*	0,86±0,07*	8,1±1,8*
NO ₂ , мкмоль/л	7,23±0,65	7,89±1,04	5,15±0,36*	4,61±0,32*
NO ₃ , мкмоль/л	5,44±0,38	8,12±0,89*	5,32±0,32	5,25±0,55
NO ₂ + NO ₃	12,67±0,82	15,00±1,03*	10,48±0,18*	9,87±0,57*
NO ₂ /(NO ₂ + NO ₃), %	55,97±2,3	49,73±4,51	49,96±3,01	47,83±3,3*
NO ₃ /(NO ₂ + NO ₃), %	44,09±2,3	50,27±4,51	50,04±3,01	52,17±3,3*

Примітка: * – вірогідні відмінності у порівнянні з контрольною групою (P<0,05).

У пацієнтів III групи вже є нескороминуща МАУ і підвищений систолічний артеріальний тиск – тобто в наявності прояви судинної патології. Вміст Е-1 у плазмі крові пацієнтів цієї групи значно підвищений – більш ніж в 14 разів у порівнянні з I групою. При цьому рівень NO падає на 17 % (у порівнянні з контрольною групою) – див. табл. 2.

У пацієнтів IV групи з вираженою ДН, у яких наявність протеїнурії (ПУ) і високого артеріального тиску свідчать про глибокі порушення функції нирок, вміст Е-1 майже в 10 разів перевищує показники обстежених, включених у III групу, а рівень NO нижчий, ніж в контрольній групі, на 22 % (табл. 2). У пацієнтів III і IV груп падає, у порівнянні з контрольною групою, і вміст NO₂ (на 21 % і 36 %, відповідно).

Обговорення

У судинному гомеостазі вирішальну роль відіграє баланс вазодилататорів і вазоконстрикторів – NO і АТ-II. Оскільки у здорових людей судинний тонус підтримується за рахунок наявності базального рівня NO, що перешкоджає шкідливому впливу АТ-II, а Е-1 підвищується тільки при активації і пошкодженні ендотелію, можна констатувати, що у обстежених нами пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу, що увійшли до II групи, ще до появи клінічних проявів судинної патології – при нормаальбумінурії і нормотензії – вже виявляється ЕД у вигляді підвищення вмісту NO і Е-1.

Про тісний зв'язок ЕД з мікроангіопатіями і атеросклерозом у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу і, особливо, цукровим діабетом 1 типу свідчать численні експериментальні і клінічні спостереження [2-4, 6-8, 10].

Кількість ендogenous NO визначається співвідношенням інтенсивності його синтезу і катаболізму. Ендogenous NO продукується шляхом конверсії L-аргініну в L-цитрулін за допомогою ферментів NO-синтаз [5]. Інтенсивність синтезу NO визначається активністю (концентрацією) NO-синтаз, яка, у свою чергу, регулюється рівнем брадикиніну. Брадикинін через рецептори В-2 на мембранах ендотеліальних клітин активує ендотеліальну синтазу NO і, отже, підсилює синтез NO. Локальна концентрація брадикиніна залежить від активності ангіотензинперетворюючого ферменту, який інактивує брадикинін, перетворюючи його на неактивні пептиди [5, 7].

За умов гіперглікемії активується ренін-ангіотензинова система, що виражається в наростанні активності АПФ і посиленій продукції АТ-II з попередника [6, 9]. Під впливом АТ-II підвищується вміст радикала супероксид-аніон (O_2^-), що інактивує NO. Таким чином, АПФ сприяє зменшенню вмісту NO двома шляхами: за рахунок посилення інактивації NO при підвищенні вмісту АТ-II і O_2^- та за рахунок зменшення синтезу NO, завдяки інактивації брадикиніну, причому другий механізм більш значущий. При підвищенні рівня АТ-II стимулюється синтез Е-1. Останній не накопичується в секреторних гранулах, активація його синтезу відбувається всього за декілька хвилин у відповідь на активацію ренін-ангіотензинової системи. Спочатку рівень Е-1, що швидко підвищується, хронічно підтримується при цукровому діабеті. Е-1, разом з могутнім вазоконстрикторним ефектом, справляє і деякий судинно-розширювальний вплив: діючи через ендотелінові рецептори типу В, сприяє підвищенню рівня брадикиніну і таким чином активує ендотеліальну синтазу NO і стимулює синтез NO та простагландину I_2 , а також підвищує кліренс Е-1 [12]. В експерименті малі дози Е-1 викликали підвищення вмісту NO [13].

Е-1 має також прозапальний вплив. Підтримці і навіть деякому збільшенню рівня NO на початкових стадіях цукрового діабету сприяє індукція синтезу індубильної синтази NO через ендотеліальні рецептори типу В, що дозволяє розглядати цукровий діабет як хронічне неінфекційне запалення [14]. Цими обставинами можна пояснити виявлене нами підвищення рівня NO у пацієнтів II групи.

Слід також враховувати вплив адекватної інсулінотерапії [15]. Під впливом інсуліну збільшується вміст мРНК NO-синтаз в ендотеліальних клітинах [7]. Інсулін також справляє прямий вплив на судинну стінку, використовуючи ті ж сигнали, що і в інших тканинах, і не тільки здійснює гострий вазодилаторний ефект, але також хронічно модулює тонус судин [7].

Таким чином, відсутність підвищеного артеріального тиску на тлі збільшення вмісту Е-1 у пацієнтів II групи можна віднести на рахунок компенсаторного підвищення вмісту NO, а також посилення впливу інших вазодилаторів [4]. Помітне підвищення у них вмісту NO_3 розглядається, проте, як несприятливе

в прогностичному плані явище завдяки подальшому перетворенню NO_3 (при підвищеному вмісті O_2) на токсичну сполуку – пероксинітрит [5].

В ході розгортання патологічного процесу при цукровому діабеті 1 типу під впливом високого вмісту АТ-II і Е-1 пригнічується синтез і посилюється інактивація NO, зменшується як абсолютний, так і (більшою мірою) відносний вміст NO, послаблюються його антагоністичні захисні впливи на судинну стінку [4, 6, 8].

В результаті виявляються негативні вазоконстрикторні впливи АТ-II і Е-1: підвищується тонус судин, розвивається внутрішньоклубочкова і артеріальна гіпертензія, товстішає стінка судини, підвищується її проникність і з'являється МАУ [2, 3, 6]. Артеріальна гіпертензія і альбумінурія, у свою чергу, прискорюють прогресування ДН [10, 16, 17]. Як тільки клітини ниркових каналців стикаються з білками, різко підвищується концентрація Е-1. І чим більша протеїнурія, тим більший вміст Е-1. Таким чином, нефротоксичний ефект білка в сечі реалізується за допомогою активації ендотеліальної системи [10].

Наші дослідження підтверджують ці дані – у пацієнтів III групи наявність МАУ супроводжується різким підвищенням рівня Е-1. При цьому зменшується як абсолютний, так і, особливо, відносний вміст NO і, як наслідок, підвищується артеріальний тиск.

Про поглиблення ЕД з прогресуванням ДН свідчать результати обстеження пацієнтів IV групи – виражена протеїнурія і високий рівень Е-1 на тлі падіння як абсолютного, так і відносного вмісту NO, призводять у них до розвитку стійкої артеріальної гіпертензії.

Висновки

1. Підвищення вмісту Е-1 в плазмі пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу за відсутності клінічних проявів судинної патології свідчить про наявність у них пошкодження ендотелію і ендотеліальної дисфункції.

2. Підвищений вміст NO у пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу без ознак ангіопатії носить компенсаторний характер і сприяє підтримці у них нормального артеріального тиску.

3. Наявність мікроальбумінурії у пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу супроводжується значним наростанням рівня Е-1 на тлі зниження як абсолютного, так і відносного вмісту NO, і підвищенням артеріального тиску.

4. Ендотеліальна дисфункція поглиблюється з прогресуванням ДН – протеїнурія супроводжується високим вмістом Е-1, падінням рівня NO і артеріальною гіпертензією.

Література

1. Тронько М. Д., Єфімов А. С., Кравченко В. І., Паньків В. І. Епідеміологія цукрового діабету. К.: Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка АМН України, 1996. 152 с.
2. Єфімов А. С., Скробонская Н. А. Клиническая диабетология. К.: Здоров'я, 1998. 320 с.
3. Шестакова М. В. Диабетическая нефропатия: механизмы развития, клиника, диагностика, лечение. М.: ГУП «Медицина для вас», 2003. 73 с.
4. Stehouwer C. D. A. Endothelial dysfunction in diabetic nephropathy: state of the art and potential significance for non-diabetic renal disease // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004, 19, 778-781.
5. Поливода С. Н., Колесник Ю. М., Черепок А. А. Поражение органов-мишеней при гипертонической болезни. К.: ТОВ «Четверта хвиля», 2005. 799 с.

6. Raji L. Role of angiotensin II – nitric oxide interaction // *Hypertension*. 2001, **37**, 767-780.
7. Calles-Escandon J., Cipolla M. Diabetes and endothelial dysfunction: a clinical perspective // *Endocr. rev.* 2001, **22**, 36-52.
8. Goligorsky M., Chen J., Brodsky S. Endothelial cell dysfunction leading to diabetic nephropathy. Focus on nitric oxide // *Hypertension*. 2001, **37**, 767-780.
9. Zbou M. S., Adam A., Raji L. Interaction among angiotensin II, nitric oxide and oxidative stress // *Jraas*. 2001, **2**, S59-S63.
10. Lehrke R., Waldherr R., Ritz E., Wagner J. Renal endothelin-1 and endothelin receptor type B expression in glomerular disease with proteinuria // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001, **N 12**, 2321-2329.
11. Lyall F., Young A., Creer I. A. Nitric oxide concentration are increased in the fetoplacental circulation in preeclampsia // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 1995, **173**, 714-718.
12. Green L. C., Wagner D. A., Glogowski J. et al. Analysis of nitrate, nitrite, and [¹⁵N] nitrate in biological fluids // *Analytical biochemistry*. 1982, **126**, 131-138.
13. Орлова Е. А. Анализ нитритов и нитратов в ткани при экспериментальной острой почечной недостаточности // *Укр. журн. експерим. медицини*. 2002, **3**, № 1, 79-82.
14. Malstrom R. E., Weltzberg E. Endothelin and nitric oxide in inflammation: could there be a need for endothelin blocking anti-inflammatory drugs? // *J. Hypertension*. 2004, **22**, N 1, 27-29.
15. Yanagisava M., Kurihara H., Kimura S. et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells // *Nature*. 1988, **332**, 411-415.
16. Willey K. E., Davenport A. P. Nitric oxide modulation of endothelin-1 signaling pathway in the human cardiovascular system // *Brit. J. Pharmacology*. 2001, **132**, 213-220.
17. Huvers F. C., De Leeuw P. W., Houben J. H. M. et al. Endothelium-dependent vasodilatation, plasma markers of endothelial function, and adrenergic vasoconstrictor responses in type 1 diabetes under near-normoglycemic conditions // *Diabetes*. 1999, **48**, 1300-1307.
18. Свищенко Е. П. Лечение больных с артериальной гипертензией и поражением почек // *Ліки та життя. Тези Міжнарод. медико-фармацевт. конгресу (Київ, 1-24 лютого 2006)*. К., 50-51.
19. Porush J. G., Faubert P. F. *Clinicians manual on hypertension, Diabetes mellitus and nephropathy*. London: Science Press, 2001. 36 p.

Содержание оксида азота и эндотелина-1 в плазме крови больных сахарным диабетом 1 типа с разными стадиями диабетической нефропатии

А. Г. Пхакадзе

Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев, 02175, Украина

С целью изучения повреждения эндотелия при сахарном диабете и взаимосвязи эндотелиальной дисфункции с развитием микрососудистых осложнений сахарного диабета, в частности, диабетической нефропатии, проведено исследование содержания оксида азота и эндотелина-1 в плазме крови больных сахарным диабетом 1 типа в зависимости от стадии диабетической нефропатии. Обследованы 56 пациентов с сахарным диабетом 1 типа, разделенные на 3 группы на основании определения уровня экскреции альбумина с мочой: пациенты с нормоальбуминурией, микроальбуминурией и макроальбуминурией (протеинурией) в сравнении с контрольной группой

(20 практически здоровых людей). Полученные данные показывают: повышение содержания эндотелина-1 в плазме пациентов с сахарным диабетом 1 типа при отсутствии клинических проявлений сосудистой патологии, что свидетельствует о наличии у них повреждения эндотелия и эндотелиальной дисфункции; повышенное содержание оксида азота у пациентов с сахарным диабетом 1 типа без признаков ангиопатии носит компенсаторный характер и способствует поддержанию у них нормального артериального давления; наличие микроальбуминурии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа сопровождается значительным нарастанием уровня эндотелина-1 на фоне снижения как абсолютного, так и относительного содержания оксида азота и повышением систолического артериального давления; эндотелиальная дисфункция углубляется по мере прогрессирования диабетической нефропатии – протеинурия сопровождается высоким содержанием эндотелина-1, падением уровня оксида азота и артериальной гипертензией.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая нефропатия, альбуминурия, эндотелиальная дисфункция, оксид азота, эндотелин-1.

Content of nitrogen oxide and endothelin-1 in blood plasma in patients with type 1 diabetes mellitus with different stages of diabetic nephropathy

A. G. Pkhakadze

Ukrainian Scientific-Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, 02175, Kyiv, , Ukraine

For the purpose of studying of endothelium damage in patients with diabetes mellitus (DM) and studying relationship between endothelial dysfunction and development of microvascular complications of DM, in particular diabetic nephropathy, nitrogen oxide content and endothelin-1 in plasma were assessed in patients with IDDM depending on diabetic nephropathy stage.

56 patients with IDDM were examined. They were divided into 3 groups based on detection of excretion level of albuminuria: patients with normoalbuminuria, microalbuminuria, proteinuria, and 20 practically healthy patients.

The data obtained have shown an increase in plasma content of endothelin-1 in patients with IDDM in the absence of clinical signs of vascular pathology that could be an evidence of endothelial damage and it's dysfunction; increased nitrogen oxide content in patients with IDDM in the absence of signs of angiopathy has a compensative character and contributes to maintenance of a normal blood pressure; the presence of microalbuminuria in patients with IDDM is associated with a significant increase in endothelin-1 level in the presence of both absolute and relative decrease in nitrogen oxide content and with rising systolic blood pressure; endothelial dysfunction intensifies as diabetic nephropathy is being in progress: proteinuria is associated with a high level of endothelin-1, decrease in NO level and arterial hypertension.

Key words: diabetes mellitus, diabetic nephropathy, albuminuria, endothelial dysfunction, nitrogen oxide, endothelin-1.

(Надійшла 23.05.2008)

ОСОБЕННОСТИ СЕМЕЙНОГО НАКОПЛЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА У БОЛЬНЫХ ЛАТЕНТНЫМ АУТОИММУННЫМ ДИАБЕТОМ ВЗРОСЛЫХ (LADA)

Т. М. Тихонова*, С. А. Штандель

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

С целью изучения взаимосвязи семейного накопления сахарного латентного аутоиммунного диабета взрослых (LADA) у 51 больного данной формой заболевания, 401 лица с сахарным диабетом 1 типа и 507 пациентов с сахарным диабетом 2 типа было анамнестически изучено семейное накопление сахарного диабета 1 и 2 типа, и LADA. Показано достоверно меньшую частоту родственников 1-й и 2-й степени родства больных сахарным диабетом 2 типа у больных LADA по сравнению с больными 2 типом диабета. Предлагается использовать данные генеалогического анамнеза для прогнозирования риска развития LADA у больных в возрасте свыше 35 лет с впервые выявленным сахарным диабетом.

Ключевые слова: сахарный диабет, семейное накопление заболеваний, LADA.

В настоящее время гетерогенность сахарного диабета (СД) является общепризнанным и неоспоримым фактом. Основанием для выделения латентного аутоиммунного диабета взрослых (Latent autoimmune diabetes of adults – LADA) явились многочисленные работы по изучению данной формы заболевания [1]. Многообразие терминов для обозначения LADA отражают точку зрения разных авторов на особенности патогенеза, клиники [2-4]. Однако на сегодняшний день отсутствует единая точка зрения в отношении не только клинических вариантов течения, генетических факторов, но и самого названия данной формы диабета. Ряд исследователей при обнаружении антител к декарбоксилазе глутаминовой кислоты (GAD ab) в сочетании со сниженным уровнем С-пептида у больных с первоначальным диагнозом СД 2 типа и рано развившейся потребности в инсулине оставляют открытым вопрос о том, представляет ли патология у этих пациентов отдельную форму СД, либо имеет место СД 1 типа с поздней манифестацией [5].

Диагностика LADA затруднена в связи с особенностями клинического течения данной формы диабета. Манифестация заболевания наблюдается преимущественно в возрасте от 25 до 50 лет. Однако есть исследования, в которых верхние возрастные параметры не всегда ограничиваются 50-ю годами, титром антител к тирозинфосфатазе в сочетании со сниженным уровнем С-пептида [6]. Кроме того, описана данная форма СД у молодых – LADY (Latent autoimmune diabetes of young).

Медленно прогрессирующее развитие с отсутствием выраженности специфических диабетических жалоб в дебюте заболевания, на первых порах возможность достижения определенной компенсации назначением диеты и пероральных сахароснижающих препаратов, обусловленное значительно бо-

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

лее торпидной по сравнению с классическим СД 1 типа деструкцией β -клеток и сохранной вначале их секреторной активностью, определяет сходство LADA с манифестацией СД 2 типа [7, 8]. По мере развития патологического процесса (0,6-5 лет после диагностирования заболевания) на фоне пероральной сахароснижающей терапии ухудшаются показатели гликемического контроля, возникает необходимость в переводе больных на инсулин.

Данные литературы о клинических вариантах течения LADA немногочисленны и противоречивы. Большинство авторов полагают, что больные с подтвержденным диагнозом LADA имеют нормальный или сниженный индекс массы тела [6, 8, 9]. При этом исследователями не исключается возможность развития LADA у больных с избыточной массой тела [6, 8] и даже ожирением.

С учетом основного патогенетического механизма поражения β -клеток, верификация диагноза LADA основана на выявлении у больных аутоантител к GAD, цитоплазматическому антигену (ICA), тирозинфосфатазе (IA-2A), инсулину (IAA) [10]. Обнаружение указанных антител на стадии манифестации заболевания позволяет дифференцировать СД 2 типа от LADA, что, в конечном итоге, определяет необходимость назначения данной категории больных препаратов инсулина [11, 12].

Доказано, что генетическая предрасположенность к СД 1 типа связана с определенными генами системы HLA, тогда как при СД 2 типа этой связи не обнаружено. Определенные ассоциации с этими антигенами найдены и для LADA. Результаты UKPDS выявили ассоциацию между LADA и присутствием HLA-антигенов типа DRB1 *03/ DRB1* 04-DQB1*0302, предрасполагающих к развитию СД 1 типа [12].

Ряд авторов на основании обследования пациентов с установленным диагнозом СД 2 типа и наличием аутоантител к GAD пришли к заключению, что эта форма СД имеет аутоиммунную природу, но отличается от СД 1 типа по инсулинозависимости и распределению предрасполагающих к СД аллелей [5].

Как было отмечено, для верификации риска LADA используются иммунологические маркеры – наличие титра антител к GAD, ICA, IA-2A и IAA. Однако до настоящего времени практически не анализировались данные генеалогического анамнеза пациентов с LADA, не проводился сравнительный анализ особенностей семейного накопления СД у лиц с СД 1 и 2 типа и LADA для прогнозирования риска развития данной формы заболевания.

Целью настоящего исследования было изучить особенности семейного накопления СД у больных LADA, 1 и 2 типом заболевания и оценить возможность использования данных о семейном накоплении диабета для прогнозирования риска развития LADA при впервые выявленном СД у лиц в возрасте старше 40 лет.

Материалы и методы

Семейное накопление LADA, СД 1 и 2 типа у родственников 1-й и 2-й степени родства было изучено у 51 больного LADA, 401 пациента с СД 1 типа и 507 лиц с СД 2 типа, находившихся на лечении в клинике ГУ «ИПЭП». У больных СД LADA диагностировался на основании торпидной манифестации заболевания, отсутствия спокойной и/или продолжительной компенсации на фоне приема пероральной сахароснижающей терапии. Диагноз подтверждался при показателях сниженного С-пептида (менее 0,56 нг/мл), положительного титра антител к GAD, ICA и IA-2A. Характеристика больных представлена в табл. 1. Сбор данных генеалогического анамнеза проводился методом единичной регистрации согласно рекомендациям ВОЗ [13]. Сведения о распространенности СД в популяции и общей численности населения получены из официальных статистических сборников за 2007 г. [14].

Таблица 1. Характеристика больных СД

Показатель	СД 1 типа	СД 2 типа	LADA
Количество обследованных больных	401	507	51
Мужчины	177	188	19
Женщины	224	319	32
Возраст на момент обследования ($\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$), лет	37,13±0,71	53,94±0,47	52,19±1,45
Возраст начала СД ($\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$), лет	24,83±0,75	44,53±0,51	45,80±1,34
Возраст начала инсулинотерапии ($\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$), лет	24,83±0,75	53,14±0,81	48,06±1,37
Длительность эффективной пероральной сахароснижающей терапии ($\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$), лет	–	10,48±0,43	2,57±0,32

Примечание: \bar{x} – среднее арифметическое, $S_{\bar{x}}$ – стандартное отклонение.

Для обработки полученных результатов применялись общепринятые статистические методы – при сравнении групп между собой достоверность различий оценивалась при помощи критерия χ^2 . Нулевая гипотеза отвергалась, если критерий $\chi^2 \geq \chi^2_{st}$ для принятого уровня значимости и числа степеней свободы [15].

Результаты и их обсуждение

Данные семейного накопления исследуемых заболеваний по классам родственников у больных СД представлены в табл. 2. Учитывая то, что изучаемые заболевания – СД 1 и 2 типа, и LADA – являются возрастзависимыми, т.е. заболевания начинаются в разные периоды онтогенеза, а не являются врожденными, то целесообразно было изучать семейное накопление у тех классов родственников, представители которых дожили до среднего возраста манифестации указанных патологий. Для иллюстрации вышесказанного, приведем сравнение накопления СД 2 типа в группе больных СД 2 типа среди родителей и в группе «родители+дети»: 15,05±1,13 % и 8,12±1,07 %, $P < 0,01$, соответственно. Снижение процента больных родственников в группах «родители+дети» по сравнению с родителями также отмечено для больных LADA – 0,98±0,98 % и 0,56±0,56 %, соответственно, и для СД 1 типа – 2,63±0,57 % и 2,05±0,41 %, соответственно. Для всех изучаемых групп процент больных СД родителей превышает таковой в общей группе с учетом данных о детях. Поэтому с целью более точного анализа показателей семейного накопления данные о больных детях и племянниках не рассматривались.

Анализ генеалогических данных показал семейное накопление СД 1 и 2 типа, и LADA, то есть частота выявления больных данной патологией родственников у обследованных больных выше, чем распространенность заболевания в популяции, которая составляет 0,38, 2,10 и 0,06 %, соответственно.

Процент больных СД 1 типа среди родителей был в 6,98 раза выше для больных СД 1 типа, в 18,59 раз выше для больных СД 2 типа ($P < 0,001$), чем среди жителей Харьковской области в целом. Частота больных СД 2 типа родителей превышала среднепопуляционную для СД 1 типа в 1,57 раза, для СД 2 типа в – 7,17 раза, соответственно ($P < 0,01$). LADA среди родителей больных СД 1, 2 типа и LADA также встречался значительно чаще, чем в популяции – в 5,20, 4,67 и 16,33 раза, соответственно ($P < 0,05$).

Таблица 2. Распространенность разных форм СД у больных СД 1, 2 типа и LADA (% ±m%)

Заболевание у родственников	Класс родственников	Обследуемые больные		
		СД 1 типа	СД 2 типа	LADA
СД 1 типа	Родители	2,63±0,57	3,29±0,56	1,96±1,38
	Сибсы	5,64±1,02	3,09±0,59	2,97±1,70
	Деда	0,95±0,25	0,58±0,19	0,00±0,82
	Дяди	1,50±0,30	1,32±0,23	0,44±0,44
	Всего	2,00±0,21	1,72±0,17	1,03±0,42
	Популяция	0,377±0,003		
СД 2 типа	Родители	7,01±0,90	15,05±1,13	9,80±2,96
	Сибсы	1,36±0,51	8,80±0,96	2,97±1,70
	Деда	3,39±0,47	1,80±0,34	2,70±1,34
	Дяди	2,75±0,40	4,23±0,40	2,62±1,06
	Всего	3,57±0,28	6,09±0,31	3,97±0,81
	Популяция	2,100±0,009		
LADA	Родители	0,13±0,13	0,80±0,28	0,98±0,98
	Сибсы	0,00±1,20	0,00±0,34	0,00±0,99
	Деда	0,00±0,26	0,00±0,25	0,00±0,82
	Дяди	0,00±0,66	0,00±0,20	0,00±0,66
	Всего	0,02±0,02	0,13±0,05	0,17±0,17
	Популяция	0,060±0,001		

Следует отметить снижение доли больных диабетом родственников с увеличением степени родства для всех групп больных, что характерно для полигенных заболеваний, к которым относятся как СД 1, так и 2 типа [16].

Анализ семейного накопления в исследуемых группах показал (табл. 3), что среди сравниваемых групп больных достоверно различаются только пациенты с СД 1 и 2 типа по количеству больных СД 2 типа родителей ($\chi^2=27,437$, $P=0,000$). При сравнении всех родственников 1-й и 2-й степени родства показано, что у больных СД 1 типа и LADA отмечено достоверно меньше родственников, больных СД 2 типа, чем у больных 2 типом СД ($\chi^2_{\text{СД 1-СД 2}}=33,686$, $p=0,000$; $\chi^2_{\text{СД 2-LADA}}=3,935$, $P=0,047$). Достоверной разницы по семейному накоплению СД 1 типа и LADA в сравниваемых группах выявлено не было. Следует отметить, что почти среди всех классов родственников, которые были рассмотрены в данной работе, по семейному накоплению 2 типа диабета LADA занимает промежуточное положение между СД 1 и 2 типа.

Анализ количества больных, имеющих наследственную отягощенность по СД, показал, что наиболее отягощенными были больные СД 2 типа (табл. 4). Так, среди больных СД 2 типа только у 48,9 % отсутствуют больные СД родственники, тогда как у больных СД 1 типа и LADA этот показатель выше – 58,4 и 60,8 %, соответственно. Также у больных СД 2 типа чаще, чем у больных СД 1 типа и LADA, встречались больные, имеющие родственников, больных СД 2 типа – 43,8 % против 28,4, и 29,4 %, соответственно. По количеству больных, в семьях которых родственники болели СД 1 типа, а также СД 1 и 2 типа, сравниваемые группы достоверно не отличались.

Таблица 3. Семейное накопление СД в сравниваемых группах больных

Класс родственников	Заболевание у родственников	Сравниваемые группы больных	Критерий сравнения, χ^2	Достоверность различий (P)
Родители	СД 1 типа	LADA – СД 1 типа	0,005	0,943
		СД 1 типа – СД 2 типа	0,456	0,500
		LADA – СД 2 типа	0,188	0,665
	СД 2 типа	LADA – СД 1 типа	0,664	0,415
		СД 1 типа – СД 2 типа	27,437	0,000
		LADA – СД 2 типа	1,651	0,199
	LADA	LADA – СД 1 типа	0,373	0,542
		СД 1 типа – СД 2 типа	2,801	0,094
		LADA – СД 2 типа	0,146	0,702
Все родственники 1-й и 2-й степени родства	СД 1 типа	LADA – СД 1 типа	2,072	0,150
		СД 1 типа – СД 2 типа	0,949	0,330
		LADA – СД 2 типа	1,122	0,290
	СД 2 типа	LADA – СД 1 типа	0,135	0,714
		СД 1 типа – СД 2 типа	33,686	0,000
		LADA – СД 2 типа	3,935	0,047
	LADA	LADA – СД 1 типа	0,358	0,550
		СД 1 типа – СД 2 типа	2,527	0,112
		LADA – СД 2 типа	0,124	0,725

Следует отметить, что достоверные различия ($P < 0,05$) по отсутствию в семье больных СД родственников и наличию больных СД 2 типа родственников наблюдались только между больными СД 1 и 2 типа. Достоверных различий по исследуемым показателям между СД 2 типа и LADA выявлено не было.

Частота больных LADA, у которых в семьях были больные СД 2 типа родственники, была практически такой же, как и у больных СД 1 типа, а вот частота больных LADA, в семьях которых имелись родственники, больные СД 1 типа, была несколько ниже таковой среди больных СД 1 типа.

Полученные данные свидетельствуют о том, что у больных LADA реже, чем у больных СД 2 типа, встречаются родственники, больные СД 2 типа. Полученные данные можно использовать для прогнозирования риска развития LADA у больных с впервые выявленным в зрелом возрасте СД.

Выводы

1. Показано семейное накопление СД 1 и 2 типа, и LADA для всех исследуемых форм СД.

2. У больных LADA отмечено меньшее семейное накопление СД 2 типа по сравнению с больными СД 2 типа с классическим вариантом течения.

3. Данные о семейном накоплении СД (отсутствие у больного отягощенной наследственности по СД 2 типа) могут быть использованы для прогнозирования риска развития LADA у больных с впервые выявленным СД в возрасте старше 35 лет.

Таблица 4. Частота встречаемости больных с отягощенной по СД наследственностью

Наследственность	Форма СД у больного	Количество больных, (% \pm m%)	Сравниваемые группы больных	Критерий сравнения, χ^2	Достоверность различий (P)
Неотягощена	СД 1 типа	58,35 \pm 2,46	LADA – СД 1 типа	0,033	0,856
	СД 2 типа	48,92 \pm 2,22	СД 1 типа – СД 2 типа	7,635	0,006
	LADA	60,78 \pm 6,90	LADA – СД 2 типа	2,158	0,142
Отягощена по СД 2 типа	СД 1 типа	28,43 \pm 2,26	LADA – СД 1 типа	0,000	0,985
	СД 2 типа	43,79 \pm 2,21	СД 1 типа – СД 2 типа	22,002	0,000
	LADA	29,41 \pm 6,44	LADA – СД 2 типа	3,353	0,067
Отягощена по СД 1 типа	СД 1 типа	18,20 \pm 1,93	LADA – СД 1 типа	0,354	0,552
	СД 2 типа	15,38 \pm 1,60	СД 1 типа – СД 2 типа	1,089	0,297
	LADA	13,73 \pm 4,87	LADA – СД 2 типа	0,012	0,912
Отягощена по СД 1 и 2 типа	СД 1 типа	4,74 \pm 1,06	LADA – СД 1 типа	0,009	0,927
	СД 2 типа	7,89 \pm 1,20	СД 1 типа – СД 2 типа	3,160	0,075
	LADA	3,92 \pm 2,74	LADA – СД 2 типа	0,556	0,456

Литература

1. Report of Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus // Diabetes Care. 2002, 25, Suppl. 1, 5-20.
2. Pozzilli P., Di Mario U. Autoimmune diabetes not requiring insulin at diagnosis (Latent autoimmune diabetes of the adult). Definition, characterization, and potential prevention // Diabetes Care. 2001, 24, N 8, 1460-1467.
3. Kawasaki Eiji, Yamagushi Yoshihiko, Nagataki Shigenobu. Insulinitis in an autoimmune-mediated patient originally classified as having type 2 diabetes // Diabetes Care. 1999, 22, N 4, 541-542.
4. Takeda Haruyo, Kawasaki Eiji, Shimizu Ikki et al. Clinical autoimmune and genetic characteristics of adult-onset diabetic patients with GAD // Diabetes Care. 2002, 25, N 6, 995-1001.
5. Hamaguchi K., Kusuda Y., Abe N., Sakata T. Clinical and genetic characteristics of antigen positive type 2 diabetes in Japanese // Clin. J. Pathophysiol. 2001, 17, N 8, p. 768.
6. Hosszúfalusi N., Vataj B., Rajczy K. et al. Similar genetic features and different islet cell autoantibody pattern of latent autoimmune diabetes mellitus in adults (LADA) compared with adult-onset type 1 diabetes with rapid progression // Diabetes Care. 2003, 26, N 2, 452-457.
7. Törn C. C-peptide and autoimmune markers in diabetes // Clin. Lab. 2003, 49, N 1-2, 1-10.
8. Кононенко И. В., Прокофьев С. А., Смирнова О. М. Функциональное состояние β -клеток, иммунологические и клинико-биохимические характеристики у больных с медленно прогрессирующим аутоиммунным диабетом взрослых // Пробл. эндокринологии. 2004, 50, № 1, 18-22.

9. Bruno G., De Salvia A., Arcari R. et al. Clinical, immunological and genetic heterogeneity of diabetes in an Italian population-based cohort of lean newly diagnosed patients aged 30-54 years // *Diabetes Care*. 1999, 22, N 1, 50-55.
10. Zimmet P. Z., Tuimi T., Mackay I. R. et al. Latent autoimmune diabetes mellitus in adults (LADA): the role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency // *Diabetic Medicine*. 1994, 11, 299-303.
11. Lohmann T., Kellner K., Verlohen H. J. et al. Titre and combination of ICA and autoantibodies to glutamic acid decarboxylase two clinically distinct types of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) // *Diabetologia*. 2001, 44, N 8, 1005-1010.
12. UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes // *Lancet*. 1997, 350, N 1, 1288-1293.
13. Методология семейных исследований генетических факторов // Доклад науч. группы ВОЗ; Серия техн. докл. ВОЗ. 1972, № 466, 5-8.
14. Тронько М. Д., Чернобров А. Д. Основні показники діяльності ендокринологічної служби України за 2007 рік. Київ, 2008. 33 с.
15. Лакин Г. Ф. Биометрия. М.: Высшая школа, 1990. 352 с.
16. Штандель С. А., Атраментова Л. А., Финогенова С. А., Геворкян А. Р. Генетический анализ эндокринных заболеваний щитовидной и поджелудочной желез // *Цитология и генетика*. 2000, 34, № 3, 34-42.

Особливості родинного накопичення цукрового діабету у хворих на латентний автоімунний діабет дорослих (LADA)

Т. М. Тихонова, С. А. Штандель

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

З метою дослідження взаємозв'язку родинного накопичення цукрового діабету із розвитком LADA у 51 хворого на цю форму захворювання, 401 особи із цукровим діабетом 1 типу та 507 пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу було анамнестично досліджено родинне накопичення цукрового діабету 1 та 2 типу, і LADA. Показано вірогідно меншу частоту захворювання на цукровий діабет 2 типу родичів 1-го та 2-го ступеня спорідненості у хворих на LADA у порівнянні із хворими на 2 тип цієї хвороби. Пропонується використовувати дані генеалогічного анамнезу для прогнозування ризику розвитку LADA у хворих на вперше виявлений цукровий діабет у віці більшому ніж 35 років.

Ключові слова: цукровий діабет, родинне накопичення захворювань, LADA.

Peculiarities of diabetes mellitus family aggregation in patients with latent autoimmune diabetes of adults (LADA)

T. M. Tykhonova, S. A. Shtandel

State Institution «V. Ya. Danylevsky Institute of Endocrine Pathology Problems of the Academy Medical Sciences of Ukraine», 61002, Kharkiv, Ukraine

In order to study the relationship between diabetes mellitus family aggregation and LADA development in 51 patients with this form of disease, the authors have conducted in 401 subjects with type 1 diabetes mellitus and 507 patients with type 2 diabetes mellitus an anamnestic study of family aggregation of type 1 and type 2 diabetes and LADA. It has been shown a significantly lower frequency of type 2 diabetes mellitus in first and second line relatives of patients with LADA compared to those with type 2 diabetes mellitus. The authors suggest the use of genealogical anamnesis data to predict the risk of LADA development in patients with newly diagnosed diabetes mellitus aged above 35 years.

Key words: diabetes mellitus, family aggregation of diseases, LADA.

(Надійшла 1.07.2008)

РІВНІ АДІПОНЕКТИНУ ТА РЕЗИСТИНУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

Н. В. Скрипник*

Івано-Франківський державний медичний університет,
м. Івано-Франківськ, 76018, Україна

Обстежено 45 хворих на цукровий діабет 2 типу з метаболічним синдромом, який визначали за критеріями ВООЗ і Європейської групи з вивчення інсулінорезистентності (1999), серед яких 17 чоловіків і 28 жінок віком від 42 до 65 років, з тривалістю цукрового діабету від 0,5 міс до 13 років. Виявлено зростання рівня резистину у сироватці периферичної крові хворих на цукровий діабет з метаболічним синдромом і ознаками печінкової дисфункції ($12,4 \pm 4,7$ нг/мл) порівняно з контрольною групою практично здорових осіб ($3,15 \pm 1,3$ нг/мл), що може свідчити про зниження чутливості до інсуліну печінкової тканини при діабеті. Виявлено низький рівень адипонектину у цих хворих ($0,75 \pm 0,35$ мкг/мл) порівняно з групою контролю ($2,1 \pm 0,9$ мкг/мл). Спостерігалася негативна кореляція між рівнем адипонектину у сироватці крові та діабетичною дисліпідемією, ожирінням (ОТ) та рівнем ІРІ. Вміст адипонектину у хворих на метаболічний синдром у поєднанні з ІХС був значно нижчий ($0,4 \pm 0,05$ мкг/мл), ніж у таких пацієнтів без ІХС. Автор припускає, що низький рівень адипонектину у крові може бути незалежним чинником розвитку ЦД 2-го типу.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, метаболічний синдром, резистин, адипонектин.

Інсулінорезистентність (ІР) є чи не найголовнішою причиною формування метаболічного синдрому (МС) і пошук етіологічних чинників, що її викликають, та розкриття механізмів розвитку даного стану є актуальним завданням діабетології. Найчастіше ініціюючим чинником розвитку МС є ожиріння, що призводить до розвитку артеріальної гіпертензії і викликає зниження чутливості периферичних тканин до інсуліну з подальшим збільшенням надлишкової маси тіла [1, 2]. Зв'язок між ожирінням та розвитком МС і цукрового діабету 2-го типу (ЦД-2) – давно встановлений факт. У пацієнтів з надмірною масою тіла є значні запаси вільних жирних кислот (ВЖК) в організмі, а також підвищений вміст ВЖК у плазмі крові. Крім того, для цієї категорії хворих характерна знижена чутливість периферичних рецепторів до інсуліну при підвищеному рівні інсуліну в крові. Інсулін активізує синтез ВЖК і тригліцеридів (ТГ), знижує швидкість окиснення ВЖК у печінці і секрецію ліпопротеїдів у кровообіг. Таким чином, при синдромі ІР вміст жиру у печінці зростає [3, 4].

Погляд на жирову тканину останні десятиліття значно змінився. За сучасними уявленнями, жирова тканина є ендокринним органом із плеїотропною функцією. Адипоцити продукують низку адипоцитокінів – лептин, адипонектин, резистин, вісфатин, фактор некрозу пухлин альфа (ФНП α), інтерлейкін (ІЛ-6), що відіграють важливу роль у регуляції енергетичного

*Адреса для листування (Correspondence): Державний медичний університет, вул. Федьковича, 91, м. Івано-Франківськ, 76000, Україна

балансу, чутливості до інсуліну, імунологічної відповіді та стану кровоносних судин [5-11]. Зокрема, активується продукція цитокінів, які індукують стан інсулінорезистентності (ФНП α , ІЛ-6), та пригнічується синтез інсуліно-сенсibiliзуючих ліпоцитокінів (адипонектин). Адипоцити продукують інші біологічно активні сполуки: адипсин, металопротеази, інгібітор активатора плазміногену-1, ангіотензиноген, ангіотензин, естрогени, ВЖК. У сукупності ці чинники координують енергетичний обмін, реологію крові, запальні реакції, функцію ендотелію.

Адипонектин – поліпептид з 247 амінокислотних залишків – регулює енергетичний гомеостаз та механізми, які беруть участь у забезпеченні чутливості тканин до інсуліну за рахунок стимуляції аденозинмонофосфаткінази (АМФК) та пригнічення ацетил-коензим А-карбоксилази. Адипонектин підвищує чутливість тканин до інсуліну, стимулює окиснення жирних кислот, поглинання глюкози, утворення лактату, зменшує кількість ферментів глюконеогенезу. Адипонектин має протизапальну і кардіопротекторну дію: пригнічує активність макрофагів і мієломонцитів, інгібує синтез прозапального цитокіну ФНП α , знижує рівень печінкової глюкози, ВЖК, ТГ [12-14].

Резистин – поліпептид з 114 амінокислотних залишків, відкритий у 2001 році. В експерименті доведено: його рівень збільшується при абдомінальному ожирінні та інсулінорезистентності, зменшується при застосуванні тіазолідиндіонів; він послаблює толерантність до глюкози і пригнічує чутливість організму до інсуліну, індукує печінкову, а не периферичну, резистентність до інсуліну, відповідає за швидкість утворення глюкози печінкою. У хворих на ЦД-2 з МС, за деякими спостереженнями, концентрація резистину у периферичній крові та вміст його у жирових клітинах також збільшені. Однак пов'язана з даним цитокіном ІР не носить системного характеру, оскільки стосується зниження чутливості до інсуліну лише печінкової тканини. У той же час, вирішення питання про справжню роль резистину у формуванні асоційованої з ожирінням резистентності до інсуліну є складною задачею через наявність низки суперечливих даних. Проблема участі резистину в регуляції чутливості до інсуліну у людини залишається нез'ясованою [15-24].

Метою нашого дослідження було вивчення вмісту адипонектину і резистину у хворих на цукровий діабет 2 типу з метаболічним синдромом, вивчення взаємовідношень між рівнем резистину та рівнем індикаторних ферментів сироватки крові, які є маркерами функції гепатоциту і дають можливість характеризувати стан його мембран, білоксинтезуючу, сечовиноутворюючу, енергозабезпечуючу та інші функції, вивчити кореляційні взаємозв'язки між рівнем адипонектину та обводом талії (ОТ), імунореактивним інсуліном (ІРІ), холестерином ліпідів низької густини (ХСЛНГ), ТГ.

Матеріали і методи дослідження

Обстежено 45 хворих на цукровий діабет 2 типу з метаболічним синдромом, який визначали за критеріями ВООЗ і Європейської групи з вивчення інсулінорезистентності (1999). До групи обстеження увійшли 17 чоловіків і 28 жінок віком від 42 до 65 років, з тривалістю цукрового діабету від 0,5 міс до 13 років. З цієї групи виділено окрему підгрупу хворих з ішемічною хворобою серця (ІХС) – 12 пацієнтів, які за даними анамнезу та ЕКГ перенесли інфаркт міокарда. Обстежувані мали андройдний тип ожиріння з середнім індексом маси тіла (ІМТ) $32,4 \pm 1,28$ кг/м² (у практично здорових осіб ІМТ дорівнював $24,4 \pm 1,65$ кг/м²). Відношення обводу талії до обводу стегон (ОТ/ОС) у чоловіків рівнялося $1,06 \pm 0,03$, у жінок – $0,98 \pm 0,02$, що співпадає з відповідними критеріями МС, які були запропоновані ВООЗ. У всіх хворих була зареєстрована гіпертензія більше 140/90 мм рт. ст. Обстежені хворі отримували цукро-

знижувальні препарати групи сульфонілсечовини: діабетон MR 30 мг (гліклазид) – до 4 таблеток за добу, манініл 3,5 мг (глібенкламід) – до 4 таблеток за добу, та препарат групи бігуанідів – метформін – до 2000 мг за добу. Контрольну групу становили 15 практично здорових осіб (донорів) відповідного віку. Ми виключили ліки, що можуть індукувати вторинний неалкогольний стеатогепатит (НАСГ).

Клінічне обстеження складалося з ретельного збирання анамнезу у кожного хворого, деталізації скарг як загального характеру, так і специфічних для патології органів шлунково-кишкового тракту, аналізу клінічних проявів хвороби, проведення додаткових методів обстеження (ультразвукове дослідження органів черевної порожнини), визначення антропометричних показників – індексу маси тіла і відношення обводу талії до обводу стегон. Усім хворим, окрім загально-клінічного, проводилось й ретельне лабораторне обстеження. Визначався вміст глюкози крові натще та постпрандіальної глюкозооксидазним методом за допомогою апарату «Екзан», глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) – за допомогою біохімічного аналізатора D10. Функцію печінки у хворих на МС визначали за активністю ферментів у сироватці крові: аланінамінотрансферази (АЛТ) і аспартатамінотрансферази (АСТ) – діагностичними наборами чеської фірми «Lachema», аргінази (АРГ) – за методом Chinard в модифікації В. А. Храмова і Г. Г. Листопад [25], сорбітолдегідрогенази (СДГ) – за зміною екстинкції (ΔE) NAD·H при 340 нм або 366 нм за одиницю часу, холінестерази (ХЕ) та лактатдегідрогенази (ЛДГ) – діагностичними наборами чеської фірми «Lachema». Загальний білірубін та його фракції у сироватці крові оцінювали за модифікованою методикою, концентрацію ХСЛПНГ – набором фірми «Lachema», ТГ – за допомогою екстракційного методу Флетчера. Концентрацію резистину, адипонектину, ІРІ визначали імуноферментним методом за допомогою стандартних наборів згідно з методологією фірми «Bio Vendor» (Німеччина). Враховували також значення артеріального тиску.

Результати та їх обговорення

На час обстеження метаболічні порушення вуглеводного обміну у пацієнтів були недостатньо контрольовані – HbA1c у середньому становив $9,4 \pm 1,2$ % (табл.). При лікуванні пацієнтів з ЦД враховували цільові рівні глікемії відповідно до рекомендацій Американської асоціації з вивчення ЦД (1999). У таблиці наведено результати вивчення стану метаболізму у хворих на ЦД-2 з МС до лікування та через 3 міс після використання базової терапії. До лікування, якщо враховувати середні величини, у хворих порівняно з контролем мало місце вірогідне збільшення у крові вмісту глюкози, HbA1c та ІРІ ($P < 0,05$). Рівень ІРІ у хворих МС був збільшений майже у 4 рази у порівнянні з контрольною групою і відповідно дорівнював $98,8 \pm 28,4$ мкМО/мл та $25,1 \pm 2,8$ мкМО/мл. Тобто, у пацієнтів були очевидні ознаки гіперглікемії з одночасною гіперінсулінемією. Окрім цього, у периферичній крові хворих зареєстровано наявне, вірогідне збільшення рівнів атерогенних ліпідів. Порушення ліпідного спектру крові виявлено у 97,6 % хворих з МС. Так, у хворих МС ХСЛПНГ у середньому дорівнював $5,23 \pm 1,29$ ммоль/л, ТГ – $4,54 \pm 2,19$ ммоль/л. Наведені дані свідчать про наявність у обстежених пацієнтів ознак метаболічного синдрому, що загалом відповідають критеріям, запропонованим ВООЗ (1998).

Застосування цуркзнижувальної комбінованої терапії (препарати сульфонілсечовини в поєднанні з бігуанідами) призводить вже через 3 міс після початку лікування до відчутної нормалізації вуглеводного обміну, що проявлялося, перш за все, вірогідним зниженням рівня глюкози натще та наближенням до цільових рівнів HbA1c. Важливо при цьому відзначити, що нормалізація вуглеводного обміну супроводжувалась тенденцією до зниження рівня ІРІ, тобто у пацієнтів спостерігалось зниження резистентності до інсуліну. Окрім цього, у периферичній крові хворих під впливом лікування

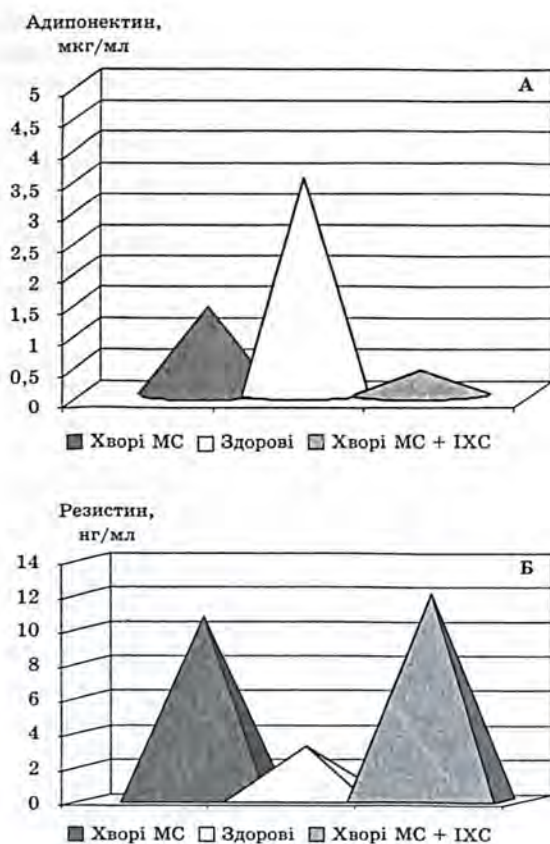
Таблиця. Динаміка досліджуваних показників у хворих на цукровий діабет 2 типу з метаболічним синдромом під впливом базової терапії (M±m)

Показники	Здорові (n = 15)	Хворі на ЦД-2 з МС (n = 45)	
		До лікування	Після лікування
ІМТ, кг/м ²	24,4 ± 1,65	32,4 ± 1,28 *	30,5 ± 1,64
ОТ /ОС	ж. - 0,78 ± 0,07 ч. - 0,92 ± 0,04	ж. - 0,98 ± 0,02* ч. - 1,06 ± 0,03*	ж. - 0,88 ± 0,12 ч. - 1,03 ± 0,08
Глікемія натще, ммоль/л	3,92 ± 0,05	11,15 ± 0,90*	7,8 ± 0,16**
ІРІ, мкМО/мл	25,1 ± 2,8	98,8 ± 28,4*	66,4 ± 25,8
НbA1c, %	5,2 ± 0,7	9,4 ± 1,2*	7,2 ± 0,06**
ХСЛПНГ, ммоль/л	2,4 ± 0,06	5,23 ± 1,29*	5,19 ± 0,03
ТГ, ммоль/л	1,5 ± 0,14	4,54 ± 2,19*	3,39 ± 0,75
Адипонектин, мкг/мл	2,1 ± 0,9	0,75 ± 0,35*	0,98 ± 0,45
Резистин, нг/мл	3,15 ± 1,3	12,4 ± 4,7*	4,65 ± 1,1
Білірубін, мкмоль/л	10,2 ± 0,06	18,41 ± 3,58*	16,56 ± 3,15
АСТ, мккат/л	0,3 ± 0,08	1,02 ± 0,02*	0,8 ± 0,06
АЛТ, мккат/л	0,5 ± 0,05	1,34 ± 0,06*	0,9 ± 0,12
ЛДГ, М ккат/л	1,18 ± 0,07	1,69 ± 0,05*	1,33 ± 0,07
СДГ, Од/мл	0,46 ± 0,03	0,92 ± 0,02*	0,71 ± 0,04**
АРГ, ммоль орнітину/л	0,38 ± 0,03	0,26 ± 0,02*	0,36 ± 0,03**
ХЕ, мккат/л	107,68 ± 1,69	59,9 ± 4,6*	99,89 ± 3,38**

Примітка. * – вірогідно при порівнянні з даними практично здорових осіб, ** – вірогідно при зіставленні з вихідними показниками (P < 0,05).

відмічено наявне, хоча і невірогідне, зниження рівня ТГ. Існування у людини прямої залежності між інсуліновою резистентністю, рівнем інсуліну у крові, секрецією ліпопротеїдів низької щільності та концентрацією ТГ у плазмі є давно встановленим фактом. Притаманна ЦД 2 типу дисліпідемія розвивається паралельно зі зниженням чутливості тканин до інсуліну, що на перших етапах супроводжується компенсаторним посиленням синтезу інсуліну, як було зафіксовано і нашим дослідженням. Пояснюється це явище тим, що зі зростанням інсулінової резистентності втрачається не лише здатність тканин утилізувати глюкозу, але, паралельно, проявляється і неспроможність інсуліну у хворих на діабет 2 типу активувати процеси ліпогенезу у жирових клітинах і пригнічувати синтез ліпопротеїдів низької щільності у печінці [26].

На тлі означених метаболічних зсувів виявлені і певні концентрації у периферичній крові цитокінів. Як видно з табл., у хворих до лікування визначалося вірогідне зниження у крові адипонектину та підвищення рівня резистину. Зменшений вміст адипонектину у пацієнтів з МС негативно корелював не лише з ІРІ (r=-0,82), вираженістю ожиріння (з ОТ, r=-0,81), але й з тяжкістю діабетичної дисліпідемії (з ХСЛПНГ, r=-0,72; з ТГ, r=-0,79). Рівень адипонектину був вірогідно нижчий у хворих МС у поєднанні з ІХС і дорівнював 0,4±0,05 мкг/мл (мал.). Отже, проведені дослідження дозволили визначити наявність у хворих на цукровий діабет 2 типу з метаболічним синдромом прямої залежності між вмістом у периферичній крові інсуліну, показниками ліпідного обміну і цитокіну адипонектину.



Малюнок. Рівень адипонектину (А) та резистину (Б) у хворих метаболічним синдромом.

прискорення апоптозу гепатоцитів, порушення процесів метаболізму і прогресування печінково-клітинної недостатності [29]. Стеатоз печінки у хворих на ЦД-2 супроводжується не лише відкладанням тригліцеридів у гепатоцитах, а й істотними розладами обміну жирів та вуглеводів: зростають показники вмісту вільних жирних кислот у плазмі крові, що на тлі периферичної ІР призводить до гіперглікемії і, як наслідок, до викиду у кров додаткових порцій інсуліну.

Інсулінорезистентність і ожиріння асоціюються зі значною акумуляцією жиру в печінці. Тому підвищений вміст АЛТ, який корелює з печінковим жиром, є одним із маркерів вираженої печінкової інсулінорезистентності [27]. Печінкова інсулінорезистентність виявляється ранковим підвищенням глюкози в крові, оскільки гіперглікемія натще є показником ендогенної продукції глюкози, а точніше – глюконеогенезу. Далі ранкова гіперглікемія поєднується з постпрандіальним підвищенням рівня глюкози [30]. У більшості обстежених нами пацієнтів (68 %) клінічні симптоми, характерні для захворювань печінки, не були виражені. Найчастіше спостерігалися невизначений дискомфорт, відчуття тяжкості, ниючий біль у верхньому правому квадранті живота (іноді біль посилювався при рухах), прояви астеничного, диспепсичного синдрому. При огляді у 75 % хворих була виявлена гепатомегалія, край печінки рівний, заокруглений. Збільшення селезінки, жовтяниці, «печінкових знаків» відмічено не було. Гіпербілірубінемія (у межах 25-40 мкмоль/л) спостерігалась у 8 % випадків, значно частіше вміст білірубіну зберігався в межах норми. Найчастіше виявлялось підвищення активності

Прогресуючий перебіг ЦД найчастіше супроводжується розвитком неалкогольного стеатогепатиту у 34-88 %, а метаболічний синдром – у 20-81 % випадків [27]. Водночас, серед контингенту хворих на НАСГ найбільшу частку (50-100 %) становлять хворі на ожиріння. Печінка, не являючись ендокринною залозою, відіграє надзвичайно важливу роль у здійсненні метаболічних процесів, а саме – у взаємоперетворенні вуглеводів, білків, ліпідів, нуклеотидів, забезпечує імунологічний та токсикологічний контроль [28]. Найчастіше ініціюючим чинником розвитку метаболічного синдрому є ожиріння, що призводить до розвитку артеріальної гіпертензії і викликає зниження чутливості периферичних тканин до інсуліну з подальшим збільшенням надлишкової маси тіла. Основними патогенетичними механізмами розвитку та прогресування первинного НАСГ є порушення вуглеводного обміну, периферична інсулінорезистентність тканин, гіперглікемія, гіперта дисліпідемія, що, у свою чергу, призводять до розвитку гіпоксії та

АСТ та АЛТ (у 2-3 рази) порівняно з контрольною групою (табл.). Було встановлено порушення всіх вищевказаних функцій гепатоцита. Рівень ЛДГ вірогідно зростав і був на 31 % вищим за показник у здорових осіб. Спостерігалось значне підвищення рівня СДГ – порівнюючи із здоровими особами він був у 2,0 рази вищий. В той же час вміст АРГ був на 31,5 % нижчий від показника у здорових людей, а величина ХЕ була на 42,3 % нижча, ніж у здорових осіб.

Таким чином, при ЦД-2 з МС та наявністю НАСГ відмічалось вірогідне підвищення у сироватці крові рівнів СДГ та ЛДГ і зниження вмісту АРГ, що свідчить про зниження дезінтоксикаційної та синтетичної функцій печінки, наявність цитолізу та порушення процесів глікогенізації.

Концентрація резистину у сироватці крові хворих МС була майже в 4 рази вищою у порівнянні з контрольною групою. Між показниками активності ферментів печінки та рівнем резистину у крові виявлений сильний позитивний кореляційний зв'язок: між рівнем резистину та СДГ – $r=0,90$, резистину і ЛДГ – $r=0,84$; негативний кореляційний зв'язок встановлений між резистином та АРГ – $r=-0,91$. Рівень резистину був вірогідно вищий у хворих МС у поєднанні з ІХС (мал.).

Висновки

1. Вміст адипонектину у сироватці крові негативно корелює з важкістю діабетичної дисліпідемії, ступенем ожиріння (ОТ) та рівнем ІРІ. Рівень адипонектину у хворих на МС у поєднанні з ІХС був значно нижчий, ніж у хворих МС без ІХС та здорових.

2. Концентрація резистину у сироватці периферичної крові помітно збільшена у хворих метаболічним синдромом з ознаками печінкової дисфункції, що може свідчити про зниження чутливості до інсуліну печінкової тканини.

3. Низький рівень адипонектину та підвищений рівень резистину у сироватці крові можуть розглядатись як маркери метаболічного синдрому.

Література

1. Аметов А. С. Инсулиносекреция и инсулинорезистентность: две стороны одной медали // Пробл. эндокринологии. 2002, 48, № 3, 31-37.
2. Bays H., Mandarin L., DeFronzo R. A. Role of the adipocyte free fatty acids, and ectopic fat in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: peroxisomal proliferator-activated receptor agonists provide a rational therapeutic approach // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004, 89, 463-478.
3. Weickert M. O., Pfeiffer A. F. H. Signalling mechanisms linking hepatic glucose and lipid metabolism // Diabetologia. 2006, 47, 1732-1741.
4. Shafrir E., Raz L. Diabetes: mellitus or lipidus // Diabetologia. 2003, 46, 433-440.
5. Greenberg A. S., McDaniel M. L. Identifying links between obesity, insulin resistance and 3-cell function: potential role of adipocyte-derived cytokines in the pathogenesis of type 2 diabetes // Europ. J. Clin. Invest. 2002, 32, Suppl. 3, 24-34.
6. Ларін О. С., Анастасій Л. В., Сакало О. А. та ін. Взаємозв'язок циркулюючих цитокінів (ФНП- α , ІЛ-1) із вмістом у крові тригліцеридів і холестерину у хворих із вперше виявленим цукровим діабетом 2 типу. Новий аспект терапевтичної дії нової норми // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2004, 1 (6), 24-30.
7. Малижєв В. О., Анастасій Л. В., Ларін О. С. та ін. Ліпоцитокіни в генезі цукрового діабету 2-го типу // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2005, 1 (10), 3-25.
8. Meier U., Gressner A. M. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin // Clin. Chem. 2004, 50, N 9, 1511-1525.

9. Pittas A. G., Joseph N., Greenberg A. S. Adipocytokines and insulin resistance // *J. Clin. Endocrin. Metabol.* 2004, **89**, 447-452.
10. Petersen K. F., Oral E. A., Dufour S. et al. Leptin reverses insulin resistance and hepatic steatosis in patients with severe lipodystrophy // *J. Clin. Invest.* 2002, **109**, 1345-1350.
11. Боцюрко В. І., Костицька І. О., Бабенко І. Г., Скрипник Н. В. Роль лептинорезистентності при розвитку метаболічного синдрому (огляд літератури) // *Ендокринологія.* 2006, **11**, № 1, 64-70.
12. Karthikeyan V. J., Lip G. Y. H. Antihypertensive treatment, adiponectin and cardiovascular risk // *J. Human Hypertension.* 2007, **21**, 8-11.
13. Панков Ю. А. Новый гормон адипонектин. Его роль в патогенезе сахарного диабета // *Вестник российской АМН.* 2006, № 9-10, 99-103.
14. Siitonen N., Pulkkinen L., Mager U. et al. Association of sequence variations in the gene encoding adiponectin receptor 1 (ADIPOR1) with body size and insulin levels. The Finnish Diabetes Preventions Study // *Diabetologia.* 2006, **49**, 1795-1805.
15. Fasshauer M., Klein J., Neumann S. et al. Tumor necrosis factor alpha is a negative regulator of resistin gene expression and secretion in 3T3-L1 adipocytes // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2001, **288**, 1027-1031.
16. Горшунська М. Ю., Караценцев Ю. І., Красова Н. С. та ін. Рівні резистину в циркуляції хворих на цукровий діабет 2 типу: відношення до складових метаболічного синдрому // *Пробл. ендокрин. патології.* 2007, **1**, 5-14.
17. McTernan C. L., McTernan P. G., Harte A. L. et al. Resistin, central obesity, and type 2 diabetes // *Lancet.* 2002, **359**, 46-47.
18. Rajala M. W., Obici S., Scherer R. E. et al. Adipose-derived resistin and gut-derived resistin-like molecule-p selectively impair insulin action on glucose production // *J. Clin. Invest.* 2003, **111**, N 2, 225-230.
19. Steppan C. M., Bailey S. T., Bhat S. et al. The hormone resistin links obesity to diabetes // *Nature.* 2001, **409**, 307-312.
20. Steppan C. M., Lazar M. A. Resistin and obesity-associated insulin resistance // *Trends Endocrinol. Metab.* 2002, **13**, 18-23.
21. Berndt J., Klötting N., Kralisch S. et al. Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expression in humans // *Diabetes.* 2005, **54**, 2911-2916.
22. Chen M. P., Chung F. M., Chang D. M. et al. Elevated plasma level of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006, **91**, 295-299.
23. Haider D. G., Schaller G., Kapiotis S., Maier C. The release of the adipocytokine visfatin is regulated by glucose and insulin // *Diabetologia.* 2006, **49**, 1909-1914.
24. Kralisch S., Klein J., Lossner U. et al. Hormonal regulation of the novel adipocytokine visfatin in 3T3-L1 adipocytes // *J. Endocrinol.* 2005, **185**, R1-R8.
25. Храмов В. А., Листопад Г. Г. Модификация метода определения орнитина по Chinard и ее использование для количественного определения сывороточной аргиназы // *Лабор. дело.* 1973, № 10, 591-592.
26. Taskinen M. R. Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice // *Diabetologia.* 2003, **46**, 733-749.
27. Богомолов П. О., Шульпекова Ю. Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени: стеатоз и неалкогольный стеатогепатит // *Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2004, **2**, № 16, 45-49.
28. Day C. P. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH): where are we now and where are we going? // *Gut.* 2002, **50**, 585-588.
29. Korshennikova E., van der Zon G. C. M., Voshol P. J. Sustained activation of the mammalian target of rapamycin nutrient sensing pathway is associated with

hepatic insulin resistance, but not with steatosis, in mice // *Diabetologia*. 2006, 42, 3049-3057.

30. Sattar N. Predicting type 2 diabetes: a role for novel parameters or simple prediction models? // *Clinical laboratory*. 2005, 29, № 2, 7-12.

Уровни адипонектина и резистина у больных сахарным диабетом 2 типа с метаболическим синдромом

Н. В. Скрипник

*Ивано-Франковский государственный медицинский университет,
г. Ивано-Франковск, 76018, Украина*

Обследовано 45 больных сахарным диабетом 2 типа с метаболическим синдромом, который определяли за критериями ВОЗ и Европейской группы по изучению инсулинорезистентности (1999), среди которых 17 мужчин и 28 женщин в возрасте от 42 до 65 лет, с длительностью сахарного диабета от 0,5 мес до 13 лет. Выявлен рост уровня резистина в сыворотке периферической крови у больных сахарным диабетом с метаболическим синдромом и признаками печеночной дисфункции ($12,4 \pm 4,7$ нг/мл) по сравнению с контрольной группой практически здоровых людей ($3,15 \pm 1,3$ нг/мл), что может свидетельствовать о снижении чувствительности к инсулину печеночной ткани при диабете. Обнаружен низкий уровень адипонектина у этих больных ($0,75 \pm 0,35$ мкг/мл) по сравнению с группой контроля ($2,1 \pm 0,9$ мкг/мл). Наблюдалась негативная корреляция между уровнем адипонектина в сыворотке крови и диабетической дислипидемией, ожирением (ОТ) и уровнем ИРИ. Содержание адипонектина у больных метаболическим синдромом в сочетании с ИБС было значительно ниже, ($0,4 \pm 0,05$ мкг/мл), чем у таких больных без ИБС. Высказано предположение, что низкий уровень адипонектина в крови может быть независимым фактором развития СД 2-го типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, метаболический синдром, резистин, адипонектин.

Adiponectin and resistin levels in patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome

N. V. Skrypnyk

Ivano-Frankivsk State Medical University, 76018 Ivano-Frankivsk, Ukraine

45 type 2 diabetes patients with metabolic syndrome have been investigated in accordance with the criteria of WHO and European Group for the study of insulin resistance (1999). There were 17 men and 28 women, aged 42 to 65 years, with a disease duration from 0,5 month to 13 years. There was an increase of resistin level in peripheral blood of diabetes mellitus patients with metabolic syndrome and signs of hepatic dysfunction ($12,4 \pm 4,7$ ng/ml) compared to the control group ($3,15 \pm 1,3$ ng/ml), that suggests a decreased sensitivity to insulin of hepatic tissue. Low levels of adiponectin were discovered in these patients ($0,75 \pm 0,35$ mcg/ml) compared to the control group ($2,1 \pm 0,9$ mcg/ml). A negative correlation was found between the level of adiponectin in blood serum and diabetic dyslipidemia, adiposity, and the level of immunoreactive insulin. The level of adiponectin in patients with metabolic syndrome in conjunction with coronary heart disease was much lower ($0,4 \pm 0,05$ mcg/ml) compared to those with metabolic syndrome without coronary heart disease. Low adiponectin level in blood might be an independent factor for development of type 2 diabetes.

Key words: type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome, resistin, adiponectin.

(Надійшла 25.12.2007; надійшла в остаточній формі 1.07.2008).

ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ПЕРОРАЛЬНО ВВЕДЕННОГО ИНСУЛИНА У КРЫС С АЛЛОКСАНОВЫМ ДИАБЕТОМ

В. П. Калиман*

Харьковский национальный медицинский университет,
г. Харьков, 61022, Украина

В статье приводятся данные по изучению гипогликемического действия перорального инсулина у крыс на модели аллоксанового диабета, и обсуждается возможность его перспективного использования в качестве гипогликемической терапии у больных сахарным диабетом.

Ключевые слова: инсулин, пероральный инсулин, сахарный диабет.

Сахарный диабет – важнейшая проблема современной эндокринологии. Данное заболевание стоит в первых рядах национальных приоритетов систем здравоохранения всех экономически развитых стран мира.

В 2000 году в мире было зарегистрировано 150 млн больных сахарным диабетом, а к 2025 году ожидается увеличение их числа в два раза. По данным ВОЗ, ежегодный прирост больных сахарным диабетом на Земном шаре составляет от 3,6 до 5 млн человек [1]. Несложные математические расчеты позволяют определить, что каждые пять минут в мире регистрируется новый случай сахарного диабета. Таким образом, сегодня можно говорить об «эпидемии» этого заболевания в мировом масштабе.

По данным Министерства здравоохранения Украины в стране зарегистрировано более 1 млн больных сахарным диабетом, причем этот показатель, как и во всем мире, с каждым годом прогрессивно увеличивается, что не может не вызывать беспокойства национальной системы здравоохранения.

В настоящее время существует единственный метод лечения инсулинозависимого сахарного диабета – это заместительное парентеральное введение инсулина, т.е. пожизненное ежедневное восполнение дефицита эндогенного инсулина в организме больного сахарным диабетом экзогенным инсулином, с целью достижения метаболической адаптации углеводного и липидного обмена [2]. Сегодня в практическом здравоохранении используют различные фармакопейные инсулины, но все они только парентерального применения.

Создание инновационного оригинального инсулина перорального применения с выраженным гипогликемическим эффектом, максимально копирующим биологическое действие эндогенного инсулина, позволит предложить больным сахарным диабетом принципиально новое качество и стиль жизни, исключить многие негативные стороны применения инъекционных инсулинов. Поэтому разработка и внедрение в клиническую практику непарентеральных форм инсулинов, отвечающих требованиям современной фармакопеи, – перспективное направление фундаментальной и прикладной медицины [3].

Целью исследования было изучение в эксперименте гипогликемического действия инсулина, созданного по инновационной методике молекулярного

* Адреса для листування (Correspondence): E-mail: Kaliman.V@mail.ru

микрокапсулирования, и возможности применения этой лекарственной формы в клинической практике путем перорального введения.

Материалы и методы

Исходной субстанцией для производства перорального инсулина служил полусинтетический инсулин человека сер. 060505ППС ЗАО «Индар». На основе этой субстанции был изготовлен инсулин, полученный в соответствии с патентом Украины № 17812U [4]. В опытах также использовался фармакопейный инъекционный инсулин короткого действия производства ЗАО «Индар». Оба сравниваемых препарата были изготовлены на основе субстанции полусинтетического инсулина человека ЗАО «Индар».

Исследуемый оригинальный пероральный инсулин представляет собой инновационный препарат, созданный путем инкорпорации молекулы полусинтетического инсулина человека в синтетическую липосому. Для получения синтетической липосомы использовалось высокоочищенное гидратированное касторовое масло с заранее заданными структурно-метаболическими свойствами, и ряд вспомогательных фармакопейных ингредиентов. В основу метода молекулярного микрокапсулирования был положен принцип нанотехнологии [5], которая была в нашем случае значительно модифицирована. Процесс гидратации касторового масла и получение синтетической везикулы (липосомы) проводился по авторской методике, которая позволила получить липосомоподобную везикулу, построенную в соответствии с принципом амфифильности и обладающая амфифильными свойствами. Такие синтетические везикулы, как и настоящие (природные) липосомы [6], сохраняют все свойства оболочечных структур, обладают устойчивостью к большинству ферментов, невидимы для ретикулоэндотелиальной системы и полностью биodeградируемы. Кроме того, такие синтетические оболочечные структуры значительно повышают биодоступность солюбилизованных в них частиц.

Все это позволило солюбилизовать молекулу полусинтетического инсулина человека при температуре, не превышающей 36 °С, добиться высокой стабильности полученного препарата, а также хранить готовый лекарственный препарат инсулина не в лиофилизированной, а в таблетированной форме. Все ингредиенты, входящие в пероральный инсулин, как и сам препарат, соответствовали требованиям современной фармакопеи. Все это существенно отличало используемую технологию [4] по получению готового препарата инсулина от методов и способов, которые были предложены и хорошо изучены ранее [6-10]. Опытный образец исследуемого препарата был изготовлен в лабораторных условиях с учетом требований современной фармакопеи. Инсулин, изготовленный в виде таблетки (опытный образец), перед постановкой эксперимента хранился при обычной комнатной температуре без соблюдения температурных режимов хранения, предъявляемых к фармакопейным инъекционным инсулинам.

Гипогликемическое действие опытного образца перорального инсулина изучалось на модели аллоксанового диабета. Исследования проводились на крысах популяции Вистар массой 180-190 г на седьмой день после введения аллоксана. Экспериментальный аллоксановый диабет у подопытных животных вызывался в соответствии с методическими рекомендациями «Экспериментальное моделирование сахарного диабета для изучения специфического эффекта новых антидиабетических веществ» [11]. В опыт были отобраны крысы, у которых после развития стабильного аллоксанового диабета уровень глюкозы в крови натощак находился в пределах 12,0-13,5 ммоль/л. Все крысы содержались на одинаковом пищевом рационе и перед постановкой эксперимента голодали в течение шести часов. Кровь для исследований брали из хвостовой вены животного. Глюкозу крови определяли глюкозооксидантным методом (наборами ТОВ НВП «Філісіт-Діагностика».

У всех крыс с экспериментально вызванным аллоксановым диабетом определяли исходный (базальный) уровень глюкозы в крови перед постановкой эксперимента.

Затем через 20 мин, 40 мин, 60 мин, 1,5 часа, 2 часа, 2,5 часа и 3 часа вновь брали кровь для определения уровня глюкозы в крови и сравнивали его с исходными данными и между собой.

Подопытные животные были разделены на три группы по 6-8 крыс в каждой группе.

1-я группа – контрольная. Крысы с экспериментальным аллоксановым диабетом, которых не кормили в течение эксперимента и не вводили препарат инсулина. Контрольная группа животных, в свою очередь, была разделена на две подгруппы: первая подгруппа – животные с аллоксановым диабетом, которым в течение эксперимента ничего не вводили; вторая подгруппа – животные с аллоксановым диабетом, которым перорально, через зонд, вводили воду в объеме, идентичном объему препарата. Содержание глюкозы в крови определяли в указанные выше интервалы времени.

2-я группа. Крысы с экспериментальным аллоксановым диабетом, которым перорально, через зонд, вводили опытный образец перорального инсулина в дозе 2 ЕД. Крыс не кормили в течение эксперимента.

3-я группа. Крысы с экспериментальным аллоксановым диабетом, которым подкожно вводили фармакопейный инсулин в дозе 2 ЕД. Крыс не кормили в течение эксперимента.

Статистическую обработку полученных результатов исследований проводили при помощи программы Excel [12].

Манипуляции с экспериментальными животными проводили в соответствии с утвержденными правилами «Загальні етичні принципи експериментів на тваринах» [13].

Результаты и их обсуждение

Исходная концентрация глюкозы в крови (нулевое время) у всех крыс с аллоксановым диабетом, которые были взяты в эксперимент, находилась в пределах $12,8 \pm 0,28$ ммоль/л.

Содержание глюкозы в крови у крыс контрольной группы, которых не кормили в течение эксперимента, на начало исследования в среднем составляло $12,7 \pm 0,18$ ммоль/л.

Исследование уровня глюкозы в крови у крыс с аллоксановым диабетом в контрольной (первой) группе показало, что в течение эксперимента наблюдались незначительные колебания содержания глюкозы в крови у животных первой подгруппы. Некоторое повышение глюкозы в крови у животных второй подгруппы в начале эксперимента можно объяснить стресс-воздействием с выбросом дополнительных контринсулярных гормонов. В целом, концентрация глюкозы крови в течение всего эксперимента в первой (контрольной) группе животных колебалась в незначительных пределах. Гликемический профиль контрольной группы животных представлен на рис. 1.

У животных второй (опытной) группы на начало эксперимента глюкоза крови находилась в пределах $12,9 \pm 0,19$ ммоль/л (нулевое время). Однако после введения через зонд 2 ЕД перорального инсулина отмечалось достоверное ($P < 0,05$) снижение уровня глюкозы в крови. Через 20 мин содержание глюкозы в крови снизилось на 10 % и составило $11,57 \pm 0,23$ ммоль/л, а через 40 минут – уже на 35 % и составило $8,37 \pm 0,24$ ммоль/л. Примерно на этом же уровне содержание глюкозы в крови было через 60 мин, а в последующем начало плавно повышаться. К концу 2-го часа глюкоза в крови была снижена только на 5 % и составляла $12,19 \pm 0,23$ ммоль/л. Через 3 часа содержание глюкозы в крови не отличалась от исходного уровня. Гликемический профиль у крыс с аллоксановым диабетом после перорального введения 2 ЕД инсулина наглядно представлен на рис. 2.

У животных с аллоксановым диабетом в третьей (опытной) группе содержа-

ние глюкозы в крови на начало эксперимента находилось в пределах $12,8 \pm 0,21$ ммоль/л (нулевое время). После подкожного введения 2 ЕД фармакопейного инсулина короткого действия содержание глюкозы крови достоверно ($P < 0,05$) снизилось на 9 % через 20 мин и составило $11,61 \pm 0,24$ ммоль/л. Через 40 мин содержание глюкозы крови достоверно ($P < 0,05$) снизилось на 18 % и составило $10,48 \pm 0,23$ ммоль/л. Через 60 мин после подкожного введения фармакопейного инсулина короткого действия глюкоза крови была достоверно ($P < 0,05$) снижена на 34 % и составляла $8,44 \pm 0,22$ ммоль/л. В дальнейшем наблюдалось прогрессивное снижение глюкозы в крови у крыс этой группы и через 1,5 часа после подкожного введения 2 ЕД фармакопейного инсулина короткого действия глюкоза крови была снижена на 46 % от исходного уровня, составляя $6,96 \pm 0,19$ ммоль/л. В последующем глюкоза крови проявляла прогрессивную тенденцию к увеличению и к концу третьего часа достигала исходных величин. Гликемический профиль у животных третьей группы наглядно представлен на рис. 3.

Необходимо отметить, что все крысы во второй и в третьей (опытных) группах после введения им инсулина, на протяжении первого периода эксперимента вели себя заторможено, что можно объяснить резким падением уровня глюкозы в крови. Однако при дозе 2 ЕД инсулина у подопытных животных кома не развивалась. По окончании эксперимента активность всех крыс восстанавливалась.

Анализ полученных экспериментальных данных и сопоставление их с известной на сегодняшний день литературой позволяет прийти к заключению, что экспериментально изготовленный на основе солюбилизированной молекулы полусинтетического инсулина человека пероральный инсулин



Рис. 1. Динамика изменения концентрации глюкозы в крови у крыс с экспериментальным аллоксановым диабетом контрольной группы (1-я подгруппа — 6 крыс, 2-я подгруппа — 6 крыс).

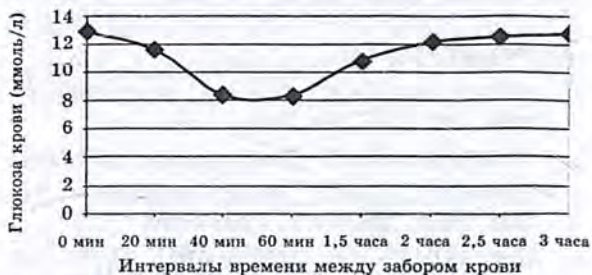


Рис. 2. Динамика изменения концентрации глюкозы в крови у крыс с экспериментальным аллоксановым диабетом после перорального введения таблетированного инсулина (группа № 2 из 8 крыс). $P \leq 0,05$ по сравнению с исходным уровнем.

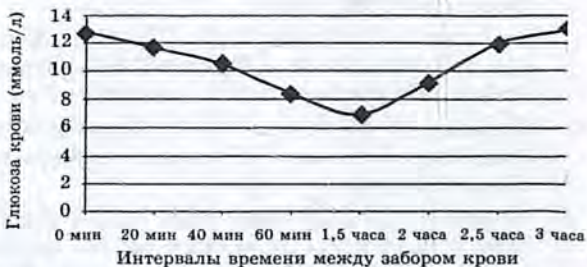


Рис. 3. Динамика изменения концентрации глюкозы в крови у крыс с экспериментальным аллоксановым диабетом после парентерального введения фармакопейного инсулина (группа № 3 из 8 крыс). $P \leq 0,05$ по сравнению с исходным уровнем.

обладает выраженным гипогликемическим эффектом. Этот факт дает надежду, что пероральный инсулин может, в перспективе, использоваться в качестве гипогликемического средства в практическом здравоохранении.

Оригинальный микрокапсулированный таблетированный инсулин может в ближайшем будущем перейти из области фундаментальных и доклинических исследований в раздел прикладной медицины, а дальнейшая работа в этом направлении позволит предложить украинскому здравоохранению препарат принципиально нового класса. Возможно, что применение технологии микрокапсуляции молекулы инсулина позволит избежать соблюдения строгого температурного режима хранения, предъявляемого к фармакопейным инъекционным инсулинам, и устранить многие негативные стороны инъекционных инсулинов.

Дальнейшая работа в области инновационных медицинских нанотехнологий позволит синтезировать «контейнеры» в диапазоне от мультиламеллярных фосфолипидных липосом до малых моноламеллярных синтетических везикул с инкорпорированным в них биологическим материалом и заранее заданными структурно-метаболическими свойствами.

Литература

1. Wild S., Roglic G., Green A. et al. Global prevalence of diabetes // *Diabetes Care*. 2004, 27, N 5, 124-127.
2. Балаболкин М. И. *Диабетология*. М.: Медицина, 2000. 672 с.
3. Hiroshi I., Kohei K. Future treatment of insulin therapy // *Japan. J. Clin. Experim. Med.* 2002, 79, N 11, 1995-1999.
4. Пат. 17812U UA, МПК 7 А61К 31/00. Гіпоглікемічний засіб у формі таблетованого інсуліну / Каліман В.П., Каліман П.А. (UA): – З. № 200603976; Заявл. 10.04.2006; Опубл. 10.10.2006, Бюл. № 10.
5. Пат. 75030C UA, МПК 7 А61К 9/08, 9/10, 38/00. Спосіб одержання стабільного водного розчину препарату / Биков В.А., Щербина Н.В., Верба І.Е. (RU): – З. № 200511349; Заявл. 30.11.2005; Опубл. 15.03.2006, Бюл. № 3.
6. *Липосомы в биологических системах*. Под ред. Г. Грегориадиса, А. Аллисона. М.: Медицина, 1983. 384 с.
7. Стефанов А. В., Лишко В. К., Шевченко А. В. и др. Гипогликемический эффект инсулина, включенного в липосомы, при оральном введении животным с различными типами экспериментального диабета // *Укр. биохим. журн.* 1986, 58, № 2, 58-64.
8. Стефанов А. В., Лишко В. К., Шевченко А. В. и др. Стабильность и всасываемость липосом с включенным инсулином в тонком кишечнике // *Укр. биохим. журн.* 1986, 58, № 2, 64-69.
9. Стефанов А. В., Кононенко И. Н., Лишко В. К., Шевченко А. В. Влияние инсулина в липосомах, введенного *per os*, на уровень сахара в крови крыс в норме и при экспериментальном диабете // *Укр. биохим. журн.* 1980, 52, № 4, 495-498.
10. Ховака В. В. Изучение сахараснижающего действия инсулина, заключенного в липосомы, при пероральном введении экспериментальным животным: Автореф. дисс. к. м. н. К., 1988.
11. Полторак В. В., Блох К. О., Малашенко А. М. Экспериментальное моделирование сахарного диабета для изучения специфического эффекта новых антидиабетических веществ: Метод. рекоменд. Харьков, 1991. 20 с.
12. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. *Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel*. К.: Моррион, 2000. 320 с.
13. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // *Ендокринологія*. 2003, 8, № 1, 142-145.

Гіпоглікемічна дія перорально введеного інсуліну у щурів з алоксановим діабетом
В. П. Калиман

Харківський національний медичний університет, м. Харків, 61022, Україна

У статті наводяться дані з вивчення гіпоглікемічної дії перорального інсуліну у щурів на моделі алоксанового діабету та обговорюється можливість його перспективного використання в якості гіпоглікемічної терапії у хворих на цукровий діабет.

Ключові слова: інсулін, пероральний інсулін, цукровий діабет.

Hypoglycemic effect of oral insulin in rats with alloxan diabetes

V. P. Kaliman

Kharkiv National Medical University, 61022, Kharkiv, Ukraine; E-mail: Kaliman.V@mail.ru

The author presents data from a study of hypoglycemic effect of oral insulin in rats on a model of alloxan diabetes, and discuss the prospects of its use as hypoglycemic therapy in patients with diabetes mellitus.

Key words: insulin, oral insulin, diabetes mellitus.

(Надійшла 6.03.2008; надійшла в остаточній формі 6.07.2008)

ПРОТЕКТОРНА ДІЯ ДЕКСАМЕТАЗОНУ ЩОДО ПОРУШЕНЬ МЕТАБОЛІЗМУ ТЕСТОСТЕРОНУ У МОЗКУ ТА СТАТЕВОЇ ПОВЕДІНКИ, ІНДУКОВАНИХ ПРЕНАТАЛЬНИМ СТРЕСОМ У ЩУРІВ

Л. В. Тарасенко*

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

Для з'ясування ролі гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи в патогенезі несприятливих нейроендокринних та поведінкових наслідків пренатального стресу у щурів було застосовано її блокаду дексаметазоном. Дослідження проведено на нащадках 10- та 90-денного віку, отриманих від матерів, яким з 15-го по 21-й день вагітності щоденно вводили дексаметазон в дозі 0,1 мг/кг за 30 хв до 1-годинної іммобілізації. Групами порівняння слугували нащадки інтактних самиць, самиць, що отримували дексаметазон, і самиць, яких піддавали іммобілізації. У 10-денних самців та самиць досліджували метаболізм тестостерону (ароматазну і 5 α -редуктазну активність) в преоптичній ділянці (ПД) і медіобазальному гіпоталамусі (МБГ), у статевозрілих 90-денних самців вивчали статеву поведінку за типом самця (чоловічу статеву поведінку). Введення дексаметазону відтворювало ефект пренатального стресу щодо зниження ароматазної активності в ПД самців, наслідком чого було зникнення статевих розбіжностей активності ферменту. 5 α -Відновлення тестостерону в самців вірогідно зростало в ПД, а у самиць – знижувалось в МБГ, що спричинило зникнення статевих розбіжностей активності ферменту в МБГ та їхню інверсію в ПД. Стресування вагітних самиць на тлі дії дексаметазону не супроводжувалось змінами ароматазної активності в ПД та МБГ у їхніх нащадків.

В статевозрілому віці пренатальний стрес спричиняв демаскулінізацію статевої поведінки у самців, що виражалось у порушеннях як центрального (подовження періоду до першої садки, до першої інтросмії та постеякуляторного рефрактерного періоду), так і периферичного (збільшення латентності еякуляцій і зменшення їх кількості) механізмів регуляції чоловічої статевої поведінки. Застосування дексаметазону перед іммобілізаційним стресуванням вагітних самиць виявилось ефективним відносно нормалізації порушень чоловічої статевої поведінки, індукованих пренатальним стресом у їхніх нащадків чоловічої статі. Результати даного дослідження вказують на протекторні властивості дексаметазону щодо розвитку синдрому пренатального стресу.

Ключові слова: дексаметазон, пренатальний стрес, ароматаза, 5 α -редуктаза, чоловіча статеву поведінку.

Стресування вагітних самиць щурів протягом останньої третини вагітності спричиняє у їхніх нащадків низку порушень, які дістали назву синдрому пренатального стресу [1]. Його проявами у статевозрілому віці є, зокрема, зміни функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикальної системи та порушення нейрогормональної регуляції репродуктивних процесів, що

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

Матеріали та методи

Утримання і використання в експерименті лабораторних тварин відповідало міжнародним нормам з біоетики [19].

Вагітних самиць щурів з датованим заплідненням було розділено на три групи. Першу групу складали інтактні самиці. Тварини другої групи з 15-ї по 21-у добу вагітності щоденно отримували ін'єкції дексаметазону (0,1 мг/кг). Самиці третьої групи у той же термін через 30 хв після введення дексаметазону піддавались 1-годинній іммобілізації. В дискретних структурах мозку, а саме, ПД та медіобазальному гіпоталамусі (МБГ), їхніх нащадків чоловічої та жіночої статі 10-денного віку було проведено дослідження метаболізму тестостерону (ароматизації та 5α -відновлення). Активність ферментів ароматазного комплексу і 5α -редуктази вивчали за модифікованим методом N. D. MacLusky із співавт. [20,21], який полягає у розділенні у тонкому шарі силікагелю та наступній радіометрії продуктів реакції, що утворилися внаслідок інкубування надосадової фракції (після центрифугування при $1000 \times g$) 10 %-ного гомогенату тканини з [1,2,6,7- 3H]-тестостероном. Ароматазну активність виражали в пмоль естрадіолу, а 5α -редуктазну активність – в пмоль 5α -відновлених метаболітів тестостерону – 5α -дигідротестостерону та 5α -андростан- $3\alpha,17\beta$ -діолу, що утворилися після інкубування протягом 1 год при $37^\circ C$ у перерахунку на г сирої тканини.

В іншій серії експериментів було досліджено чоловічу статеву поведінку у самців-нащадків стресованих, стресованих на тлі введення дексаметазону та інтактних самиць (термін стресування та дозу дексаметазону див. вище). Група самиць, які отримували лише дексаметазон, у даному випадку була відсутня, оскільки особливості статевої поведінки у їхніх нащадків чоловічої статі були докладно описані R. R. Holson і співавт. [15] і методика, яку використали ці автори, була застосована в даному дослідженні.

З 30-денних нащадків чоловічої статі самиць кожної з груп були сформовані групи для вивчення чоловічої статевої поведінки. Для цього з отриманих приплодів відбирали до кожної з груп рівну кількість самців. Самці кожної групи утримувались в стандартних умовах віварію до досягнення ними 90-денного віку.

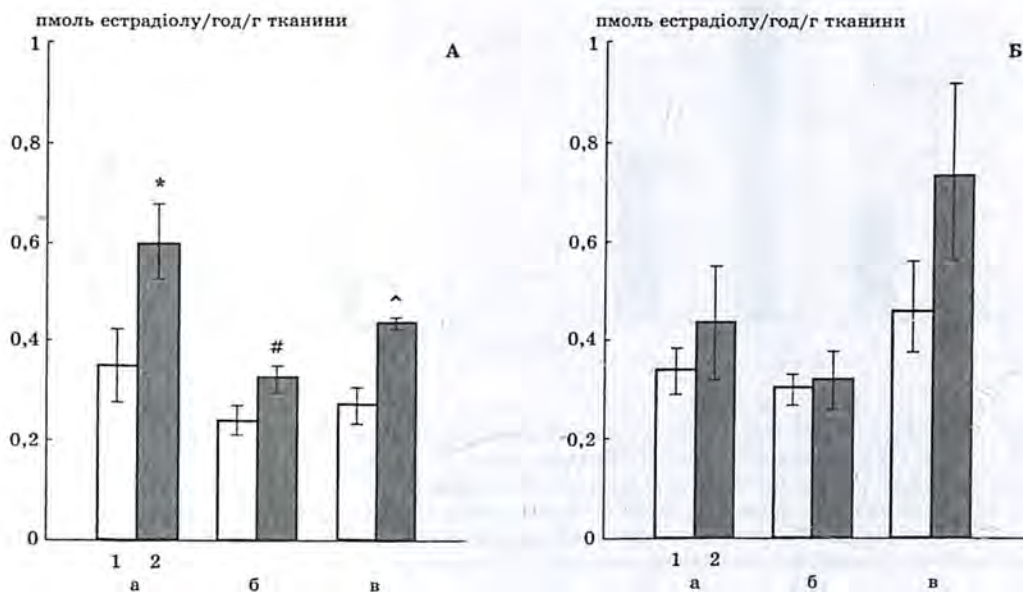
Вивчення чоловічої статевої поведінки проводилось протягом двох послідовних тижнів (1 раз на тиждень). Дослідження проводили в темній кімнаті при слабкому червоному світлі на тваринах, що перебували в темряві до моменту тестування протягом не менше 4-5 годин. Самця поміщали в клітку за 5 хв до тестування для його адаптації до умов дослідження. До кожного самця підсаджували самицю, яка знаходилась в клітці разом із самцем впродовж 30 хв. Самиць заздалегідь (за 1 тиждень) оварієктомували під ефірним наркозом. Тічку у них викликали введенням олійного розчину естрадіолу бензоату (0,1 мг на тварину внутрішньом'язово) за 48 год та олійного розчину прогестерону (0,5 мг на тварину внутрішньом'язово) за 4-5 год до тестування. Реєстрували такі показники чоловічої статевої поведінки: латентні періоди першої садки, першої інтромісії, першої еякуляції та постеякуляторний рефрактерний період (проміжок часу між еякуляцією та початком наступної серії прояву статевої активності), а також кількість садок, інтромісій та еякуляцій.

Часові і кількісні характеристики статевої поведінки аналізувались окремо для кожного тестування, оскільки для деяких параметрів при I і II тестуваннях в межах кожної з досліджених груп тварин було відмічено наявність вірогідної різниці, що пов'язано з надбанням сексуального досвіду і формуванням стереотипних поведінкових реакцій. Статистичну обробку даних проводили за допомогою програми Excel за t-критерієм Стьюдента.

Результати та їх обговорення

У попередніх дослідженнях ми виявили чіткі статеві відмінності ароматазної активності в ПД 10-денних нащадків інтактних матерів, які зникали у пренатально стресованих тварин за рахунок зниження ферментативної активності у самців [8]. Введення дексаметазону самицям протягом останньої

третини вагітності відтворювало у їхніх нащадків ефект пренатального стресу відносно ароматазної активності: в ПД у самців вона вірогідно знижувалась на 45 % порівняно із самцями-нащадками інтактних матерів, тобто до рівня, властивого самицям (мал. 1, А). У потомства самиць, яких піддавали стресуванню на тлі дії дексаметазону, ароматазна активність в ПД не змінювалась, отже статевий диморфізм зберігався. У МБГ суттєвих змін ароматазної активності не знайдено (мал. 1, Б).

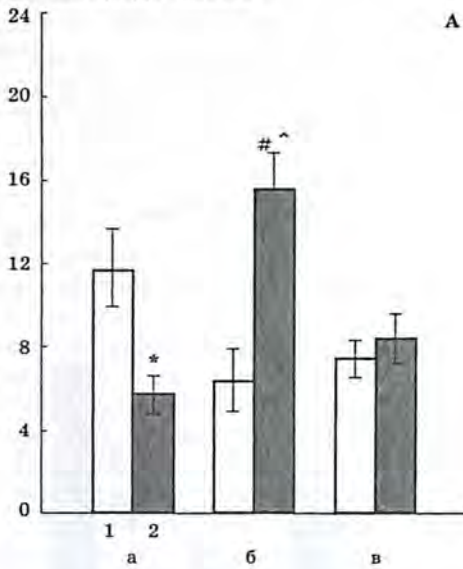


Мал. 1. Ароматазна активність в преоптичній ділянці (А) та медіобазальному гіпоталамусі (Б) самиць (1) і самців (2) щурів 10-денного віку: а – нащадки інтактних самиць, б – нащадки самиць, що отримували дексаметазон в дозі 0,1 мг/кг з 15-го по 21-й день вагітності, в – нащадки самиць, яких піддавали стресуванню на тлі дії дексаметазону у той же термін; * – різниця у порівнянні з інтактними самицями, # – різниця у порівнянні з інтактними самцями, ^ – різниця у порівнянні самиць із самцями тієї ж групи.

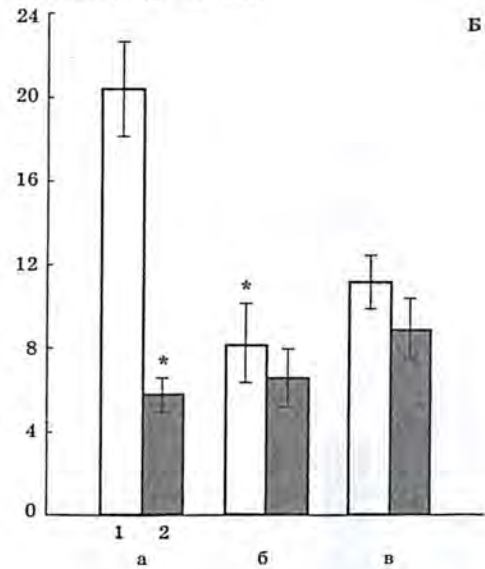
5 α -Редуктазна активність в ПД та МБГ у 10-денних інтактних самиць була вищою, ніж у самців (мал. 2, А і Б). Внаслідок блокади глюкокортикоїдних рецепторів дексаметазоном у пренатальному періоді 5 α -відновлення тестостерону в самців вірогідно зростало в ПД, а у самиць – знижувалось в МБГ, що спричинило зникнення статевих розбіжностей активності ферменту в МБГ та їхню інверсію в ПД. Стресування вагітних самиць на тлі дії дексаметазону не супроводжувалось змінами редуктазної активності в ПД та МБГ у їхніх нащадків, порівняно з потомством самиць, яким вводили дексаметазон, за винятком рівня 5 α -редукції в ПД самців, яка була практично такою ж, як і у нащадків інтактних самиць.

Результати дослідження чоловічої статевої поведінки у самців 90-денного віку наведені у таблиці. Слід зазначити, що в чоловічій статевій поведінці вирізняють два компоненти – сексуальну мотивацію, тобто активацію статевої поведінки, або лібідо, і власне копулятивний акт (сексуальну спроможність, або потенцію). Ці два компоненти регулюються різними механізмами: «залицяльна» фаза (кількість садок, латентність інтромісії та постеякуляторний рефрактерний період) – центральним, а копулятивна (кількість інтромісії і еякуляцій) – периферичним.

пмоль 5-альфа-відновлених
метаболітів/год/г тканини



пмоль 5-альфа-відновлених
метаболітів/год/г тканини



Мал. 2. 5 α -Редуктазна активність в преоптичній ділянці (А) та медіобазальному гіпоталамусі (Б) самиць (1) і самців (2) щурів 10-денного віку: а – нащадки інтактних самиць, б – нащадки самиць, що отримували дексаметазон в дозі 0,1 мг/кг з 15-го по 21-й день вагітності, в – нащадки самиць, яких піддавали стресуванню на тлі дії дексаметазону у той же термін; * – різниця у порівнянні з інтактними самицями, # – різниця у порівнянні з інтактними самцями, ^ – різниця у порівнянні самиць із самцями тієї ж групи.

Пренатальний стрес викликав порушення як центрального (подовження періоду до першої садки в 3,5 рази, до першої інтромісії – в 6 разів та постеякуляторного рефрактерного періоду – в 2 рази), так і периферичного (збільшення латентності еякуляцій в 1,3 рази і зменшення їх кількості в 2,3 рази) механізмів регуляції чоловічої статевої поведінки.

Застосування дексаметазону перед іммобілізаційним стресуванням вагітних самок виявилось ефективним відносно нормалізації порушень чоловічої статевої поведінки, індукованих пренатальним стресом, у їхніх нащадків чоловічої статі. У них повністю відновлювались прояви мотиваційного компонента (а саме, латентний період садки та інтромісії). Натомість інтегральний показник копулятивної поведінки, тобто кількість еякуляцій, залишався вірогідно нижчим за контрольний, але ставав суттєво вищим за значення для пренатально стресованих щурів.

Таким чином, дія дексаметазону в пренатальному періоді відтворює ефект як пренатального стресування, так і введення гідрокортизону вагітним самкам щодо зниження ароматазної активності в ПД самців 10-денного віку [8, 9, 22, 23]. Введення дексаметазону самкам протягом останньої третини вагітності спричиняє у них 4-кратне зниження рівня кортикостерону в крові на 18-у добу вагітності, а у їхніх дорослих нащадків чоловічої статі – демаскулінізацію і фемінізацію статевої поведінки [15]. Проте цей дефіцит ендогенних глюкокортикоїдів у крові вагітних самок є відносним, оскільки завдяки неспроможності дексаметазону комплексуватися з кортикостеронз'язуючим глобуліном, з одного боку, та високій спорідненості його до глюкокортикоїдних рецепторів, з іншого, рівень вільного дексаметазону у крові досить високий [24]. Крім того, в ембріональному періоді гемато-енцефалічний бар'єр є легкопроникним для дексаметазону [25]. Отже, потрапля-

Таблиця. Параметри чоловічої статевої поведінки у пренатально стресованих (ПС) самців щурів та у ПС-самців на тлі дії дексаметазону (Дм) (М ± m)

Параметри	Групи самців		
	Інтактні (n = 6)	ПС (n = 6)	Дм+ПС (n = 6)
I тестування			
Латентний період (с): першої садки	10,8 ± 2,9	33,6 ± 7,8*	28,2 ± 8,2
першої інтромісії	15,8 ± 4,3	38,1 ± 10,6	32,2 ± 9,8
першої еякуляції	617,5 ± 87,1	727,8 ± 44,3	657,2 ± 59,2
Постеякуляторний рефрактерний період (с)	266,3 ± 79,9	301,8 ± 30,1	225,3 ± 30,9
Кількість: садок без інтромісій	0,2 ± 0,2	0,8 ± 0,3	0,7 ± 0,2
інтромісій	11,5 ± 1,0	13,9 ± 1,4	9,5 ± 1,2
еякуляцій	2,2 ± 0,2	1,1 ± 0,2**	2,0 ± 0,3a
II тестування			
Латентний період (с): першої садки	3,5 ± 0,5#	12,3 ± 0,9***, #	5,8 ± 1,9#
першої інтромісії	4,0 ± 0,6	25,0 ± 12,0*	9,5 ± 4,1
першої еякуляції	368,8 ± 56,7#	470,8 ± 81,4#	421,5 ± 57,1#
Постеякуляторний рефрактерний період (с)	128,8 ± 44,5	260,8 ± 27,2**	188,3 ± 47,0
Кількість: садок без інтромісій	0,5 ± 0,5#	1,2 ± 0,6	1,0 ± 0,4
інтромісій	12,0 ± 2,3	14,8 ± 2,2	11,3 ± 1,8
еякуляцій	3,5 ± 0,3##	1,5 ± 0,2***	2,3 ± 0,2**, ^

Примітка: * – різниця у порівнянні з інтактними тваринами вірогідна (* – P<0,05, ** – P<0,01, *** – P<0,001); # – різниця у порівнянні з тією ж групою тварин при I тестуванні вірогідна (# – P<0,05, ## – P<0,01); ^ – різниця у порівнянні з групою пренатально стресованих самців вірогідна (P<0,05).

ючи в ембріональний мозок, препарат викликає (очевидно, опосередковано через рецептори глюкокортикоїдів) зміни ароматазної активності у структурі мозку, причетної до регуляції статевої поведінки – ПД. У статевозрілому віці це пренатальне діяння реалізується у певних порушеннях статевої поведінки у самців, зокрема, її демаскулізації.

Цікаво, що введення дексаметазону вагітним самицям на тлі стресування не спричинило помітних змін ароматазної активності в ПД та МБГ нащадків, тобто в ПД у них зберігався статевий диморфізм активності ферменту. Беручи до уваги вищенаведені міркування щодо вмісту ендogenousного кортикостерону та вільного дексаметазону у крові, можна припустити, що за таких умов сумарна біологічна активність глюкокортикоїдів у крові матерів у критичний для їхнього потомства період статевої диференціації мозку мало відрізняється від нормального. Проте таке припущення вимагає окремої експериментальної перевірки.

Таким чином, результати даного дослідження дають підставу припустити, що дексаметазон за умов його застосування до стресування вагітних самиць щурів перериває послідовність фізіологічних процесів в організмі

матері і плода, що пов'язані з порушенням статевої диференціації мозку, зокрема, ароматизації тестостерону. У дорослих самців така премедикація дексаметазоном спричиняє майже повну нормалізацію мотиваційного і копулятивного компонентів статевої поведінки. Загалом превентивний ефект дексаметазону відносно розвитку синдрому пренатального стресу можна пояснити фармакологічною блокадою реакції гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи і опосередковано – пригніченням реакції гіпоталамо-гіпофізарно-тестикулярної системи на стрес.

Висновки

1. Введення дексаметазону самицям щурів протягом останньої третини вагітності відтворює ефект пренатального стресу щодо зниження ароматизаційної активності в преоптичній ділянці мозку у їх нащадків чоловічої статі 10-денного віку.

2. Стресування вагітних самиць на тлі дії дексаметазону не спричиняє порушень ароматизаційної активності у їх 10-денних нащадків. В статевозрілому віці у них зберігається нормальна чоловіча статева поведінка.

3. Наведені дані вказують на протекторні властивості дексаметазону щодо розвитку синдрому пренатального стресу.

Література

1. Резников А. Г., Пишак В. П., Носенко Н. Д., Ткачук С. С., Мыслицкий В. Ф. Пренатальный стресс и нейроэндокринная патология. Черновцы: Медакадемия, 2004. 320 с.
2. Ward I. Prenatal stress feminizes and demasculinizes the behavior of males // *Science*. 1972, 175, 82-84.
3. Herrenkohl L. R. Prenatal stress reduced fertility and fecundity in female offspring // *Science*. 1979, 206, 1097-1099.
4. Ward I. L., Weisz J. Maternal stress alters plasma testosterone in fetal males // *Science*. 1980, 207, 328-329.
5. Weisz J., Brown B. L., Ward I. L. Maternal stress decreases steroid aromatase activity in brains of male and female rat fetuses // *Neuroendocrinology*. 1982, 35, 374-379.
6. Murase J. The effect of maternal stress on the aromatase activity in the perinatal rat brain // *Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi*. 1994, 70, N 2, 95-104.
7. Roselli C. E., Cross E., Poonyagariyagorn H. K. et al. Role of aromatization in anticipatory and consummatory aspects of sexual behavior in male rats // *Horm. Behav.* 2003, 44, 146-151.
8. Reznikov A. G., Nosenko N. D., Tarasenko L. V. Prenatal stress and glucocorticoid effects on the developing gender-related brain // *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.* 1999, 69, N 1-6, 109-115.
9. Резников А. Г., Носенко Н. Д., Тарасенко Л. В. и др. Ранние и отдаленные нейроэндокринные эффекты пренатального стресса у самцов и самок крыс // *Пробл. эндокринолог.* 2000, 46, №1, 30-34.
10. Roselli C. E., Resko J. A. Androgens regulate brain aromatase activity in adult male rats through a receptor mechanism // *Endocrinology*. 1984, 114, 2183-2189.
11. Reznikov A. G., Tarasenko L. V. Hormonal protection of gender-related peculiarities of testosterone metabolism in the brain of prenatally stressed rats // *Neuroendocrinol. Ltts.* 2007, 28, 671-674.
12. Reznikov A. G., Nosenko N. D., Tarasenko L. V. Opioids are responsible for neurochemical feminization of the brain in prenatally stressed male rats // *Neuroendocrinol. Ltts.* 2005, 26, 5-38.

13. Kapoor A., Dunn E., Kostaki A. et al. Fetal programming of hypothalamo-pituitary-adrenal function: prenatal stress and glucocorticoids // *J. Physiol.* 2006, **572**, Pt. 1, 31-44.
14. Seckl J. R. Prenatal glucocorticoid and long-term programming // *Eur. J. Endocrinol.* 2004, **151**, U49-U62.
15. Holson R. R., Gough B., Sullivan P. et al. Prenatal dexamethasone or stress but not ACTH or corticosterone alter sexual behavior in male rats // *Neurotoxicol. Teratol.* 1995, **17**, 393-401.
16. Burton P. J., Waddell B. J. Dual function of 11-hydroxysteroid dehydrogenase in placenta: modulating placental glucocorticoid passage and local steroid action // *Biol. Reprod.* 1999, **60**, 234-240.
17. Welberg L. A., Thirviktraman K. V., Plotsky P. M. Chronic maternal stress inhibits the capacity to up-regulate placental 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 activity // *J. Endocrinol.* 2005, **186**, R7-R12.
18. Ford L. R., Willi S. M., Hollis B. W., Wright N. M. Suppression and recovery of the neonatal hypothalamic-pituitary-adrenal axis after prolonged dexamethasone therapy // *J. Pediatr.* 1997, **131**, 722-726.
19. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // *Ендокринологія.* 2003, **8**, № 1, 142-145.
20. MacLusky N. D., Philip A., Hulburt C. et al. Estrogen formation in the developing rat brain: sex differences in aromatase activity during early postnatal life // *Psychoneuroendocrinology.* 1985, **77**, 355-361.
21. Резников А. Г., Акмаев И. Г., Фиделина О. В. и др. Метаболизм тестостерона в дискретных областях мозга плодов крыс // *Пробл. эндокринолог.* 1990, **36**, № 3, 57-61.
22. Резников А. Г., Носенко Н. Д., Тарасенко Л. В. и др. Половые особенности нейроэндокринных эффектов пренатального воздействия экзогенных глюкокортикоидов // *Российский физиол. журн. им. И. М. Сеченова.* 2006, **92**, № 2, 238-248.
23. Reznikov A. G., Nosenko N. D., Tarasenko L. V. Early postnatal effect of prenatal exposure to glucocorticoids on testosterone metabolism and biogenic monoamines in discrete neuroendocrine regions of the rat brain // *Comp. Biochem. Physiol. (Part C).* 2004, **138**, N 2, 169-175.
24. Felszeghy K., Bagdy G., Nyakas C. Blunted pituitary-adrenocortical stress response in adult rats following neonatal dexamethasone treatment // *J. Neuroendocrinol.* 2000, **12**, 1014-1021.
25. Montano M. M., Wang M. H., Vom Saal F. S. Sex differences in plasma corticosterone in mouse fetuses are mediated by differential placental transport from the mother and eliminated by maternal adrenalectomy or stress // *J. Reprod. Fertil.* 1993, **99**, 283-290.

Протекторное действие дексаметазона в отношении нарушений метаболизма тестостерона в мозге и полового поведения, индуцированных пренатальным стрессом у крыс
Л. В. Тарасенко

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

Для выяснения роли гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в патогенезе неблагоприятных нейроэндокринных и поведенческих последствий пренатального стресса у крыс была применена ее блокада дексаметазоном. Исследование проведено на потомках 10- и 90-дневного возраста, полученных от матерей, которым с 15-го по 21-й день беременности ежедневно вводили дексаметазон в дозе 0,1 мг/кг за 30 мин до 1-часовой иммобилизации. Группами сравнения были потомки интактных самок, самок, получавших дексаметазон, и самок, подвергавшихся иммобилизации. У 10-

дневных самцов и самок исследовали метаболизм тестостерона (ароматазную и 5 α -редуктазную активность) в преоптической области (ПО) и медиобазальном гипоталамусе (МБГ), у половозрелых 90-дневных самцов изучали половое поведение по типу самца (мужское половое поведение). Введение дексаметазона воспроизводило эффект пренатального стресса в отношении снижения ароматазной активности в ПО самцов, вследствие чего исчезали половые различия активности фермента. 5 α -Восстановление тестостерона у самцов достоверно возрастало в ПО, а у самок – снижалось в МБГ, что повлекло за собой исчезновение половых различий активности фермента в МБГ и их инверсию в ПО. Стрессирование беременных самок на фоне действия дексаметазона не сопровождалось изменениями ароматазной активности в ПО и МБГ у их потомства. В половозрелом возрасте пренатальный стресс приводил к демаскулинизации полового поведения у самцов, что проявлялось в нарушениях как центрального (удлинение периода до первой садки, до первой интромиссии и постэякуляторного рефрактерного периода), так и периферического (увеличение латентности эякуляций и уменьшение их количества) механизмов регуляции мужского полового поведения. Применение дексаметазона перед иммобилизационным стрессированием беременных самок оказалось эффективным для нормализации нарушений мужского полового поведения, индуцированных пренатальным стрессом, у их потомков мужского пола. Результаты данного исследования указывают на протекторные свойства дексаметазона в отношении развития синдрома пренатального стресса.

Ключевые слова: дексаметазон, пренатальный стресс, ароматаза, 5 α -редуктаза, мужское половое поведение.

Dexamethasone protective effect concerning disorders of testosterone metabolism and sexual behavior induced by prenatal stress in rats

L. V. Tarasenko

State Institution «V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the Academy of Medical Sciences of Ukraine», 04114, Kyiv, Ukraine

In order to clarify the role of hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in the pathogenesis of adverse neuroendocrine and behavioral consequences of prenatal stress in rats, dexamethasone blockade of the axis was used. Experiments were performed on 10-day- and 90-day-old offspring of mothers to whom dexamethasone in a dose of 0.1 mg/kg was administered daily 30 minute prior to 1-hour immobilization from 15th to 21st gestational day. The comparison groups were formed of intact, dexamethasone-treated and immobilized females descendants. Testosterone metabolism (aromatase and 5 α -reductase activity) in the preoptic area (POA) and mediobasal hypothalamus (MBH) was studied in 10-day-old males and females; male sexual behavior was evaluated in mature 90-day-old males. Dexamethasone administration rendered prenatal stress-induced lowering of aromatase activity in the POA resulting in disappearance of sexual differences of enzyme activity. Testosterone 5 α -reduction in males increased significantly in the POA, while in females it decreased in the MBH; taken together it gave rise to disappearance of sexual differences of enzyme activity in the MBH and its inversion in the POA. Dexamethasone pretreatment of stressed pregnant females was not accompanied by aromatase activity changes both in the POA and MBH of their descendants. In mature males prenatal stress resulted in male sexual behavior demasculinization expressed in disturbances both of central (prolongation of first mount, first intromission latency periods and postejaculatory interval), and peripheral (increase in ejaculation latency and decrease in their number) regulatory mechanisms of male sexual behavior. Dexamethasone administration to pregnant rats prior to stress appeared to be effective in normalizing prenatal stress-induced disorders of male sexual behavior. The results obtained point out the protective characteristics of dexamethasone concerning prenatal stress syndrome development.

Key words: dexamethasone, prenatal stress, aromatase, 5 α -reductase, male sexual behavior.

(Надійшла 28.07.2008)

ВПЛИВ ГЛЮКОЗАМІНУ ГІДРОХЛОРИДУ НА РЕПРОДУКТИВНУ ФУНКЦІЮ СТАТЕВОЗРІЛИХ САМЦІВ ЩУРІВ

Г. В. Зайченко*, Є. М. Коренєва¹, Н. М. Бречка¹, Л. А. Сиротенко¹

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, 61024;

¹ДУ «Інститут проблем ендокринної патології

ім. В. Я. Данилевського АМН України», м. Харків, 61002, Україна

Метою дослідження було вивчення впливу аміноцукру глюкозаміну гідрохлориду, що входить до складу лікарських засобів-хондропротекторів, на функціональний стан репродуктивної системи самців щурів.

Встановлено, що введення глюкозаміну гідрохлориду не чинить гонадотоксичного впливу на репродуктивну функцію самців щурів. При введенні дози 50 мг/кг відмічається незначне підвищення маси андрогензалежних органів (сім'яників та сім'яних пухирців), яке свідчить про ефективну дію глюкозаміну гідрохлориду на функцію статевих органів чоловічого організму. Призначення глюкозаміну у дозі 100 мг/кг викликає підвищення концентрації сперматозоїдів. Глюкозаміну гідрохлорид є перспективним коректором гіпофункціональних станів репродуктивної системи, в тому числі чоловічого безпліддя.

Ключові слова: глюкозамін, сперматозоїди, репродуктивна система.

В наш час для лікування остеоартрозу, як найбільш поширеної патології кістково-м'язової системи, що зустрічається у кожного третього пацієнта віком від 45 до 64 років та у 60-70 % хворих після 65 років, широко використовують хондропротектори [1]. Ці лікарські засоби проявляють структурно-модифікуючу дію на суглобовий хрящ, регулюють метаболізм кісткової тканини. До хондропротекторів з доведеною ефективністю віднесений аміноцукор глюкозамін. Він є самим поширеним інгредієнтом лікарських препаратів та біологічно активних добавок, які популярні серед споживачів зрілого та похилого віку [2, 3]. Курс лікування хондропротекторами продовжується 2-3 роки, тому метою нашого дослідження було вивчення можливого впливу глюкозаміна гідрохлориду на функції репродуктивної системи статевозрілих тварин чоловічої статі при тривалому застосуванні.

Матеріали та методи

Експериментальні дослідження проводились на 80 щурах лінії Вістар. У роботі використовували статевозрілих самців щурів масою 160-220 г, яким протягом 70 діб (строк дозрівання сперматозоїдів та вихід їх у епідидиміс) щоденно внутрішньошлунково вводили глюкозаміну гідрохлорид (ГА) («Sigma», США), попередньо розчинений у дистильованій воді, у трьох дозах (50, 100, 150 мг/кг), відповідно до методичних рекомендацій Державного фармакологічного центру МОЗ України [4]. Самців зважували один раз на тиждень протягом всього терміну введення речовини, що вивчалась. Групу контролю становили щури, які отримували розчинник і перебували за аналогічних умов [5].

* Адреса для листування (Correspondence): Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61024, Україна

Через 24 години після останнього введення аміноцукру глюкозаміну гідрохлориду, частину щурів декапітували, виділяли сім'яники, епідидиміси, передміхурову залозу, сім'яні пухирці та вимірювали їх фізичні параметри (вагу, розміри).

У сім'яних пухирцях визначали вміст фруктози за методом Бокуняєвої [6]. Цей показник дозволяє оцінити функцію сім'яних пухирців та частково відображає андрогенну насиченість організму [7].

Репродуктивну функцію самців оцінювали за показниками генеративної та інкреторної функції сім'яників, для цього у всіх тварин досліджували морфологічні показники сперматозоїдів, які вимивали з епідидимісів за класичною методикою [4]. Загальну концентрацію сперматозоїдів визначали шляхом їх підрахунку у п'яти великих квадратах по діагоналі в камері Горяєва. Кількість рухливих та нерухливих спермій підраховували на 100 сперматозоїдів у кількох полях зору за допомогою мікроскопу («Carl Zeiss Jena», Німеччина, 1995) при збільшенні у 200 разів. Відносну кількість патологічних форм (деформація, подвоєння, набухання чи зморщування як головки, так і шийного або хвостового відділів сперматозоїдів та інше) визначали також із розрахунку на 100 сперматозоїдів [4].

Отримані дані статистично оброблені з використанням критеріїв Стьюдента та Вількоксона-Манна-Уїтні за допомогою програми Statistica 5,0 [8].

Результати та їх обговорення

На першому етапі нашого дослідження було вивчено вплив ГА у дозах 50, 100, 150 мг/кг на приріст маси тіла піддослідних та контрольних тварин і розвиток, насамперед, репродуктивної системи, а саме – масу андрогензалежних органів самців [9]. Отримані дані наведені у табл. 1 та 2.

Результати досліджень свідчать про те, що коливання приросту маси тіла у всіх досліджуваних групах порівняно з контрольними тваринами були незначні, що вказує на відсутність загальнотоксичної дії ГА на організм тварин. В кожній групі тварин спостерігалася позитивна динаміка ваги тіла,

Таблиця 1. Динаміка маси самців щурів (n=20) під впливом ГА ($\bar{x} \pm s_x$)

Група тварин	Вихідні дані	Маса тіла після 70-денного введення ГА, г	Приріст маси тіла, г
Контроль	205,00±3,08	335,00±5,50	130,00±1,60
ГА, 50 мг/кг	204,30±3,08	345,00±4,30	140,70±2,20*
ГА, 100 мг/кг	204,80±3,08	341,00±4,30	136,20±3,65
ГА, 150 мг/кг	202,50±3,08	352,00±4,30*	149,50±3,67*

Примітка: в усіх таблицях * – відхилення показника вірогідне відносно даних тварин групи контролю (P<0,05).

Таблиця 2. Маса андрогензалежних органів та вміст фруктози у сім'яних пухирцях у тварин (n=10), що отримували ГА ($\bar{x} \pm s_x$)

Група тварин	Сім'яники, мг	Епідидиміси, мг	Передміхурова залоза, мг	Сім'яні пухирці, мг	Фруктоза, ммоль/л
Контроль	3339,00±102,82	1078,00±20,56	952,00±48,70	928,00±75,76	1,07±0,21
ГА, 50 мг/кг	3645,50±59,53*	1241,50±52,49*	807,00±46,54*	1487,00±129,88*	1,34±0,33
ГА, 100 мг/кг	3628,00±91,99*	1112,00±42,21	729,00±52,49*	1034,00±57,36	0,99±0,18
ГА, 150 мг/кг	3457,00±86,59	1154,00±24,89*	776,50±37,88*	1144,00±49,79*	0,71±0,21

тобто приріст маси. Найбільшим цей показник був у групі тварин, які отримували ГА у дозі 150 мг/кг (табл. 1).

При дослідженні маси андрогензалежних органів у тварин, які отримували субстанцію у дозі 50 мг/кг, відмічено підвищення маси яєчок, їх придатків та сім'яних пухирців. Введення ГА у дозі 100 мг/кг не призводило до вірогідного збільшення маси сім'яних пухирців, придатків яєчок, але підвищувало на 15 % масу самих сім'яників. Введення ГА у дозі 150 мг/кг викликало збільшення маси сім'яних пухирців та епідидимісів, але не впливало на масу сім'яників. В той же час при введенні ГА у дозах, що досліджувалися, спостерігалось зменшення маси передміхурової залози (табл. 2).

Зміни відносної маси органів демонстрували таку ж саму динаміку, яка відмічалася при аналізі показників абсолютної маси. Деяке зменшення відносної маси передміхурової залози супроводжується невеликим збільшенням маси сім'яних пухирців, що, на нашу думку, може бути зумовлено активацією секреторної функції передміхурової залози з одночасним накопиченням секрету у сім'яних пухирцях.

Попередні дослідження гормонального статусу не виявили зменшення вмісту тестостерону та естрадіолу у самців щурів, що свідчить про відсутність гонадотоксичної дії ГА [10]. Однак слід відмітити, що при введенні ГА у дозі 50 мг/кг спостерігалось незначне підвищення андрогенізації організму піддослідних тварин (співвідношення тестостерон/естрадіол у цих щурів було на третину вищим, ніж у контрольних тварин) та відмічалось деяке підвищення фруктози у сім'яних пухирцях [10]. У наших дослідженнях також спостерігалось підвищення маси сім'яників, їх придатків та сім'яних пухирців (табл. 2). Факт підвищення маси андрогензалежних органів при зміні андрогенізації спостерігали також інші автори [11]. Це може пояснюватись моделюючим впливом дії малих доз ендогенних метаболітів на функцію статевої системи самців щурів.

Наступним завданням нашої роботи було вивчення сперматогенної функції сім'яників статевозрілих щурів під впливом глюкозаміну гідрохлориду. Результати досліджень узагальнені у табл. 3.

Таблиця 3. Показники спермограми щурів (n=10) під впливом ГА ($\bar{x} \pm s_x$)

Група тварин	Кількість спермів, млн/мл	Патологічні форми, %	Рухливість спермів, %	
			рухомі	нерухомі
Контроль	55,98±2,24	16,90±1,62	67,20±4,87	32,80±4,87
ГА, 50 мг/кг	64,63±2,8	14,90±0,87	70,14±3,36	29,50±3,79
ГА, 100 мг/кг	67,36±3,14*	16,70±0,87	71,20±2,16	28,80±2,17
ГА, 150 мг/кг	63,37±2,95	14,70±0,87	70,50±3,36	29,50±3,36

У тварин, які отримували ГА у дозі 100 мг/кг, спостерігалось збільшення кількості сперматозоїдів. Це може бути пояснено тим, що введення ГА призводить до формування «сприятливого» глікозаміногліканового оточення сперматозоїдної клітини, що позитивно впливає на здатність до акросомальної реакції та плодючість сперми [12, 13]. Застосування малих доз ГА призводить до збільшення кількості сперматозоїдів. До того ж, згідно з даними літератури, глюкозамін підвищує функціональну активність клітин Сертолі, які при цьому збільшують продукцію факторів, які позитивно впливають на сперматогенез. При вивченні включення Н³-глюкозаміну в молекули протеогліканів мембран клітин Сертолі щурів *in vitro* виявлено зв'язок цих процесів із ФСГ-залежним стероїдогенезом [14]. Причетність протеогліканів до регулювання функціонування клітин Сертолі описана й в інших роботах [14-16].

Збільшення дози ГА до 150 мг/кг суттєво не впливало на показники спермограми щурів.

Слід зауважити, що під впливом ГА не виявлено порушень диференціації гамет, про що свідчить відсутність патологічних форм у всіх дослідних групах. Це також підтверджує факт відсутності гонадотоксичного впливу аміноцукру глюкозаміну гідрохлориду на сперматогенез. Що стосується функції сперматозоїдів, характеристикою якої є рівень їх рухомості, то ніяких змін, порівняно з групою тварин контролю виявлено не було.

Висновки

1. Глюкозаміну гідрохлорид у дозах 50, 100 та 150 мг/кг не виявляє гонадотоксичної дії та негативного впливу на репродуктивну функцію самців щурів.

2. При введенні глюкозаміну гідрохлориду в дозі 50 мг/кг самцям щурів спостерігається незначне підвищення маси сім'яників та сім'яних пухирців, а в дозі 100 мг/кг – підвищення кількості сперматозоїдів, що може оцінюватись, як позитивний його вплив на функцію статевих органів тварин чоловічої статі.

3. Глюкозаміну гідрохлорид може доповнювати схеми фармакологічної корекції гіпофункціональних станів репродуктивної системи, в тому числі чоловічого безпліддя.

Література

1. Anderson J. W., Nicolosi R. J., Borzelleca J. F. Glucosamine effects in humans: a review of effects on glucose metabolism, side effects, safety considerations and efficacy // *Food Chem. Toxicol.* 2005, 43, N 2, 187-201.
2. Poolsup N., Suthisisang C., Channark P., Kittikulsuth W. Glucosamine long-term treatment and the progression of knee osteoarthritis: systematic review of randomized controlled trials// *Ann. Pharmacother.* 2005, 39, N 6, 1080-1087.
3. Persiani S., Roda E., Rovati L. C. et al. Glucosamine oral bioavailability and plasma pharmacokinetics after increasing doses of crystalline glucosamine sulfate in man // *Osteoarthritis Cartilage.* 2005, 13, N 12, 1041-1049.
4. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. За ред. О. В. Стефанова. К.: Авіцена, 2001, 1. 528 с.
5. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // *Ендокринологія.* 2003, 8, № 1, 142-145.
6. Бокуняева Н. И. Выделения половых органов: Справочник по клиническим и лабораторным методам исследования. Под ред. Е. А. Кост. М., 1975, 331-340.
7. Бондаренко В. А., Демченко О. М., Бурма Т. Ю. та ін. Рівень андрогенізації та концентрації фруктози в еякуляті у чоловіків з гіпофертильністю // *Ендокринологія.* 2003, 8, № 1, 54-60.
8. Гланц С. Медико-биологическая статистика: Пер. с англ. М.: Практика, 1998. 459 с.
9. Гончаров Н. П. Андрогены // *Пробл. эндокринолог.* 1996, № 4, 28-31.
10. Зайченко Г. В., Божко Т. С., Бречка Н. М., Сиротенко Л. А. Вплив аміноцукру D-глюкозаміну на рівень статевих гормонів у щурів // *Пробл. ендокринної патології.* 2008, № 1, 70-75.
11. Levallet G., Levallet J., Bonnamy P. J. Alterations in proteoglycan synthesis selectively impair FSH-induced particulate cAMP-phosphodiesterase 4 (PDE4) activation in immature rat Sertoli cells // *Biochim. Biophys. Acta.* 2007, 1770, N 4, 638-648.
12. Richard F. Parrish, Thomas J. Winsek, Kenneth L. Polakoski. Glycosaminoglycan stimulation of the in vitro conversion of boar proacrosin into acrosin // *J. Reproduction.* 2004, 128, 313-319.

13. Melanie L. Sutton-McDowall, Robert B. Gilchrist, Jeremy G. Thompson. Cumulus expansion and glucose utilisation by bovine cumulus-oocyte complexes during in vitro maturation: the influence of glucosamine and follicle-stimulating hormone // *J. Andrology*. 1980, 1, N 2, 89-95.
14. Fagnen G., Phamantu N. T., Bocquet J., Bonnamy P. J. Activation of protein kinase C increases proteoglycan synthesis in immature rat Sertoli cells // *Biochim. Biophys. Acta*. 1999, 1472, N 1-2, 250-261.
15. Phamantu N. T., Bonnamy P. J., Bouakka M., Bocquet J. Inhibition of proteoglycan synthesis induces an increase in follicle stimulating hormone (FSH)-stimulated estradiol production by immature rat Sertoli cells // *Mol. Cell. Endocrinol*. 1995, 109, N 1, 37-45.
16. Fagnen G., Phamantu N. T., Bocquet J., Bonnamy P. J. Inhibition of transmembrane calcium influx induces decrease in proteoglycan synthesis in immature rat Sertoli cells // *J. Cell. Biochem*. 1999, 76, N 2, 322-331.

Влияние глюкозамина гидрохлорида на репродуктивную функцию половозрелых самцов крыс

А. В. Зайченко, Е. М. Коренева¹, Н. М. Бречка¹, Л. А. Сиротенко¹
Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, 61024;
ГТУ «Институт проблем эндокринной патологии
им. В. Я. Данилевского АМН Украины», г. Харьков, 61002, Украина

Целью исследования явилось изучение влияния аminosугара глюкозамина гидрохлорида, входящего в состав многих лекарственных средств-хондропротекторов, на функциональное состояние репродуктивной системы самцов крыс.

Установлено, что глюкозамина гидрохлорид не оказывает гонадотоксического действия на самцов крыс. При его введении в дозе 50 мг/кг отмечается незначительное увеличение массы андрогензависимых органов (семенников и семенных пузырьков), свидетельствующее об эффективности его действия на функцию половых желез. Назначение глюкозамина в дозе 100 мг/кг вызывает повышение концентрации сперматозоидов. Глюкозамина гидрохлорид является перспективным корректором гипofункциональных состояний репродуктивной системы, в том числе и при мужском бесплодии.

Ключевые слова: D-глюкозамин, сперматозоиды, репродуктивная система.

The influence of glucosamine hydrochloride on the reproductive function of sexually matured male rats

A. V. Zaichenko, E. M. Koreneva¹, N. M. Brechka¹, L. A. Sirotenko¹
National Pharmaceutical University, Kharkiv, 61024;
SI «V. Ya. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems
of the Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, 61002, Ukraine

The influence of a novel medicinal substance aminosugar glucosamine hydrochloride, which is an integral part of many drugs chondroprotectors, on the sexually matured male rats' functional status has been studied.

Glucosamine hydrochloride was shown not to have a gonadotoxic impact on male rat's reproductive function. In administering a dose of 50 mg/kg a slight increase in the mass of androgen dependent organs was observed, suggesting glucosamine hydrochloride positive effect upon the function of male sex organs. The substance at a dose of 100 mg/kg provoked an increase in spermatozoon's concentration. Glucosamine is a promising pharmaceutical medication for correcting pathological states of male reproductive function, including male infertility.

Key words: glucosamine, spermatozoon's, reproductive systems.

(Надійшла 1.07.2008)

**СИМПОРТЕР НАТРІУ/ЙОДУ (NIS): СТРУКТУРА,
ФУНКЦІЯ, МЕХАНІЗМИ РЕГУЛЯЦІЇ, РОЛЬ
В ПАТОГЕНЕЗІ ТИРОЇДНОЇ ПАТОЛОГІЇ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ І ВЛАСНІ ДАНІ)**

*Л. Г. Воскобойник**

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

У статті наведені дані щодо молекулярної структури, функції та локалізації NIS, механізмів його регуляції. Детально розглянуто ефекти різних чинників на експресію та функціональну активність NIS. Велику увагу сконцентровано на ролі NIS в патогенезі тироїдної патології та на визначенні його експресії в доброякісних і злоякісних пухлинах щитовидної залози. Оскільки головним і найбільш ефективним способом післяопераційної діагностики та лікування рецидивів тироїдного раку є радіойодтерапія, яка базується на здатності пухлинних клітин поглинати йод, в статті проаналізовані можливі механізми посилення експресії NIS та процесів транспортування йоду в тироцитах. Крім того, розглянуто нові перспективи лікування нетироїдних карцином за допомогою впровадження технологій трансфекції гена NIS в ракові клітини.

Ключові слова: симпортер натрію/йоду, щитовидна залоза, тироїдна патологія, пухлина.

Процес надходження йоду до тироцитів головним чином залежить від функціональної активності симпортера натрію/йоду (NIS), який локалізований на базолатеральній поверхні клітин [1]. Відомо, що структурно-функціональні порушення NIS обумовлюють розвиток деяких форм тироїдної патології [2]. Крім того, доведено, що в злоякісних пухлинах ЩЗ процеси поглинання йоду ЩЗ помітно знижуються порівняно з нормальною тканиною [3]. Оскільки радіойодтерапія є головним і найефективнішим способом післяопераційного лікування рецидивів раку ЩЗ, а використання методу скінтиграфії з NaI^{131} базується на здатності пухлинних тироїдних клітин поглинати йод, що, в свою чергу, залежить від функціонування NIS-білка, актуальною проблемою є вивчення експресії NIS в карциномах ЩЗ та їх метастазах. Набуває великого значення і з'ясування ефектів різних чинників на функціональну активність NIS. Крім того, в сучасній літературі є чисельні повідомлення про використання технологій трансфекції гена NIS в ракові клітини нетироїдного походження, що відкриває нові перспективи лікування онкопатології [4, 5]. Актуальними є й питання щодо використання різних чинників, які посилюють експресію NIS в карциномах ЩЗ та раках нетироїдного походження, в диференційній діагностиці зазначених пухлин та розробці нових методів їх ефективного лікування.

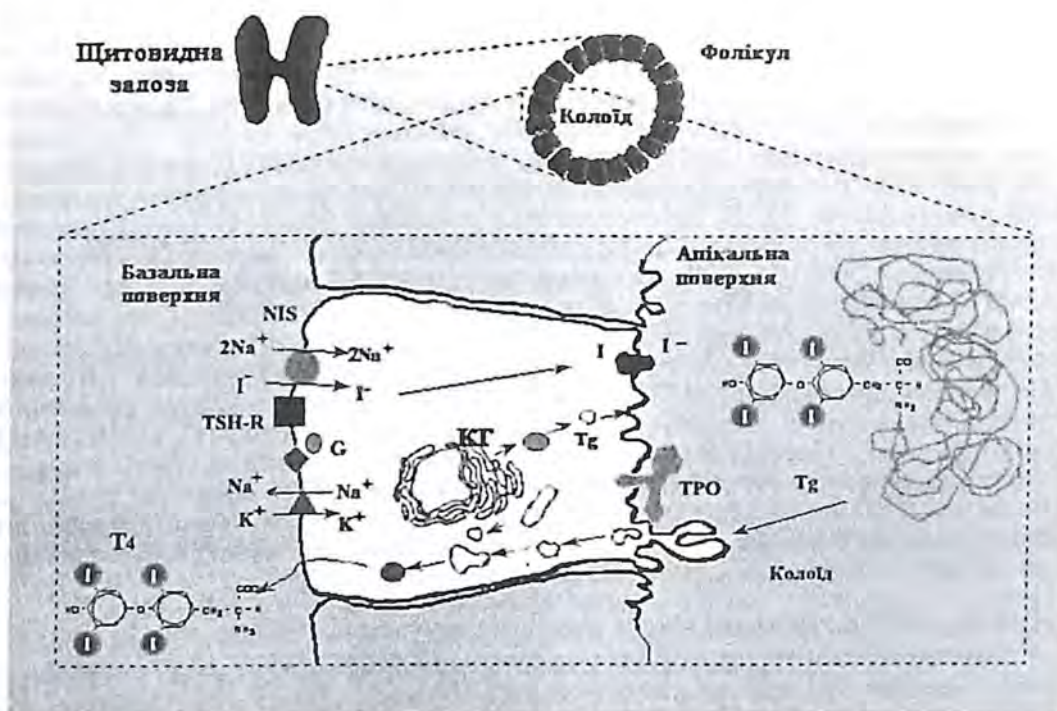
*Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка АМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна; e-mail: vslora@mail.ru.

Родина симпортерів натрію

Симпортер натрію/йоду є інтегрованим до плазматичної мембрани глікопротеїном, що належить до родини транспортерів натрію (родина SCL5A за міжнародною класифікацією) [1]. Зазначена родина включає понад 60 транспортних білків, що синтезуються як в прокаріотичних, так і в еукаріотичних клітинах. До еукаріотичних SCL5A-білків належать NIS, котранспортери натрію/глюкози (SGLT), натрію/міоїнозитулу (SMIT), натрію/проліну (NPT або PutP), натрію/мультивітамінів (SMVT) та високоафінний транспортер холіну [2, 6, 7]. В прокаріотичних клітинах присутні натрій-залежні транспортери проліну (PutP), пантотенату (panF), фенілацетату (ppa), глюкозо/галактози (vSGLT) [8, 9]. Всі члени родини SCL5A підтримують виведення іонів Na^+ із клітин за електрохімічним градієнтом концентрації, що забезпечує активне надходження інших аніонів до клітин [2, 10]. Білки SCL5A мають подібну амінокислотну послідовність та спільну схему будови – містять 13 трансмембранних сегментів, в яких N-кінець розміщений на зовнішній поверхні мембрани, а COOH-кінець – в цитоплазмі клітин [11]. Однак деякі глікопротеїни, зокрема SGLT та SMIT, характеризуються наявністю додаткового трансмембранного сегменту з COOH-кінцем [6]. Вважають, що білки родини SCL5A мають єдиного попередника, дивергенція якого призвела до появи різних транспортерів, що зв'язують різноманітні субстрати, зберігаючи спільні механізми процесу їх транспортування [12].

Участь NIS в біосинтезі тироїдних гормонів

В останні роки серед SCL5A-симпортерів велику зацікавленість викликає саме NIS. Його експресія спостерігається в різних органах та тканинах, зокрема, щитовидній, слинній, молочній залозах, слизовій шлунка [13]. В ЩЗ NIS локалізований на базолатеральній мембрані тироцитів (малюнок) і забезпечує надходження йоду до клітин з крові [14]. Транспортування йоду через базальну мембрану є активним процесом, який відбувається супроти градієнту концентрації і контролюється гормоном, що стимулює ЩЗ (ТТГ). Іони Na^+ на відміну від йоду переміщуються за градієнтом концентрації, який підтримується Na^+ , K^+ -АТФазою. Встановлено, що співвідношення транспортіваних іонів натрію та йоду становить 2 : 1, при цьому спочатку відбувається зв'язування Na^+ з NIS, яке призводить до поляризації клітинної мембрани, і лише після такої взаємодії до NIS приєднується йод, однак транспортування зазначених іонів відбувається одночасно [15]. В клітині йод переміщується в цитоплазмі до апікальної поверхні тироцитів, звідки за допомогою пендрину (транспортер Cl^-/I^-) та апікального транспортера йоду (AIT), які розташовані на апікальній поверхні тироцитів, потрапляє до колоїду [11, 16]. Процеси «організації» йоду каталізуються тироїдною пероксидазою (ТПО) в присутності пероксиду водню (який генерується тироїдною оксидазою). Вільні радикали йоду здійснюють йодування поверхневих залишків тирозину в молекулі тироглобуліну (Тг). Йодований Тг зберігається екстраклітинно в колоїді. Після стимулювання (зокрема за умов недостатньої концентрації тироїдних гормонів в крові) краплі колоїду шляхом фагоцитозу потрапляють знов до цитоплазми тироцитів і під впливом лізосомальних протеаз йодований Тг гідролізується до гормонів тироксин (T_4) і трийодтиронін (T_3), які потрапляють до крові, а залишок йодтирозину під дією мікросомального ферменту йодтирозин-дегалогенази перетворюється на вільний тирозин та I^- , які знову можуть легко реутилізуватися клітинами. Всі етапи тироїдного гормоногенезу, як і NIS-опосередковане поглинання йоду, стимулюються ТТГ [14]. Таким чином, необхідними умовами для нормального функціонування ЩЗ є достатня кількість йоду і ТТГ в організмі за умов функціональної активності NIS.



Малюнок. Схема будови тироїдної клітини (за O. Dohan et al. [13]). Стрілочками показано напрям переміщення іонів та сполук. КГ – комплекс Гольджи, TSH-R – рецептор ТТГ, ТРО – тироїдна пероксидаза.

Молекулярна характеристика NIS

Інтенсивні дослідження молекулярних характеристик гена NIS почалися з 1996 року після успішної ізоляції кДНК, що кодує ген NIS щура (rNIS), та клонування зазначеного гена в ооцитах *Xenopus laevis* [17]. Пізніше було також проведено клонування гена NIS людини, миші та свині [18, 19]. Встановлено, що всі вони характеризувалися майже ідентичною нуклеотидною послідовністю [19].

Наступним найважливішим науковим досягненням був синтез високоафінних поліклональних антитіл до NIS-білка [20]. Зазначені експерименти ініціювали каскад чисельних досліджень, які дозволили встановити первинну та вторинну структуру NIS, його топологію, локалізацію, особливості транскрипційної та післятрансляційної модифікації, роль в біогенезі тироїдних гормонів [2].

Експериментально було доведено, що ген NIS людини розміщений на хромосомі 19p13, має 1929 пар основ, які згруповані в 15 екзонів, розділених 14 інтронами, і кодує білок, який містить 643 амінокислотних залишків [21]. Була запропонована модель структурної організації NIS-білка, згідно з якою зазначений протеїн, аналогічно іншим білкам родини SCL5A, складається з 13 трансмембранних сегментів [2]. Їх довжина коливається в межах 20-28 амінокислотних залишків і лише 5-й сегмент містить меншу їх кількість – 18. Слід зазначити, що NH_2 - та COOH -групи NIS-білка є необхідними для його нормального фізіологічного функціонування. Так, було встановлено, що при блокуванні NH_2 -груп, які спроможні глікозилюватися, спостерігається зниження активності і стабільності NIS-білка [22]. В той же

час інші дослідники довели, що неглікозильований NIS може зберігати фізіологічну активність [2].

Чинники, що впливають на функціональну активність NIS

ТТГ. Доведено, що ТТГ, який є головним регулятором тироїдної функції, стимулює поглинання йоду клітинами щитовидної залози [23]. Зазначений ефект відбувається через цАМФ-опосередковане посилення процесів транскрипції NIS, що було експериментально продемонстровано на культурі тироїдних клітин FRTL5 миші та людини [24]. Було ретельно досліджено зміни біогенезу NIS-білка в клітинах FRTL5 під впливом ТТГ [25]. Визначено, що попередником NIS-білка є протеїн 56 кДа, який в ендоплазматичній сітці відразу глікозилюється за залишками аспарагіну, і через 60 хв після глікозилювання починає перетворюватися в зрілу форму – поліпептид 87 кДа, при цьому вміст попередника (56 кДа) помітно знижується. Через 180 хв білок 56 кДа повністю зникає, і залишається лише протеїн 87 кДа. Попередник та зрілий NIS-білок характеризуються різною біологічною активністю, і функціональний стан клітин, можливо, залежить від їх співвідношення [13].

Також встановлено, що процес поглинання йоду мембранними везикулами, які були виділені із FRTL5-клітин, зберігався навіть за умов тривалої (більш ніж 10 діб) відсутності ТТГ, однак біосинтез NIS-білка *de novo* при цьому не відбувався [25]. Зазначений факт можна пояснити високою біологічною стійкістю протеїну. Дійсно, було встановлено, що напівперіод життя NIS-білка становить 5 діб за умови дії ТТГ та 3 доби – за його відсутності [24]. Таким чином, ТТГ впливає не тільки на процеси біосинтезу NIS-білка, але й на його стабільність. Крім того, під впливом ТТГ в первинній культурі тироцитів людини різко посилюється експресія мРНК NIS та збільшується рівень NIS-білка, однак помітна стимуляція процесів поглинання йоду спостерігається лише в клітинах, що згруповані у фолікули [14]. Таким чином, структурна організація тироцитів також впливає на функціональну активність NIS-білка.

Було встановлено, що за умов дії ТТГ NIS є інтегрованим до плазматичної мембрани клітин, в той же час при вилученні ТТГ із інкубаційного середовища симпортер натрію/йоду поступово переміщується до цитоплазми клітин [25]. Вважають, що при цьому його біологічна активність знижується або зовсім втрачається. Таким чином, ефект ТТГ на поглинання йоду клітинами відбувається не тільки шляхом безпосереднього стимулювання процесів транскрипції і біосинтезу NIS, але й впливом на його стабільність та локалізацію, і як наслідок, на біологічну активність. Механізми, що призводять до транслокації NIS у цитоплазму, і навпаки, його інтеграції до плазматичної мембрани, на сьогодні остаточно нез'ясовані. Припускають, що цитоплазматичні карбоксильні групи NIS-білка здатні брати участь у передачі певних сигналів іншим мембранним білкам, які здійснюють інтеграцію NIS в мембрану, чи навпаки, відповідають за ендодитоз мембранних локусів, що містять симпортер натрію/йоду [2]. Зокрема, відомо, що NIS має невеличку послідовність із двох залишків лейцину (позиція 557 і 558), яка є потенційним локусом його зв'язування з клатрином – білком, що бере участь у процесах ендодитозу. Така взаємодія сприяє селективному накопиченню інтегрованих плазматичних білків, в тому числі й NIS, в спеціалізованих везикулах, що забезпечують його транспортування до різних компартментів клітини. Передбачають, що також існують інші білки цитоскелета та клітинної мембрани, які здатні взаємодіяти з NIS, що призводить до його переміщення в клітині [2]. Однак повний механізм, що забезпечує транслокацію NIS-білка, на сьогодні залишається невідомим.

Процес фосфорилування є загальним клітинним механізмом, що модулює активність, локалізацію та деградацію протеїнів, в тому числі, NIS та інших транспортних білків. Це підтверджується даними про те, що NIS містить певні сайти зв'язування з кіназами, зокрема, глікогенсинтазою 3, циклін-залежною кіназою I та II, протеїнкіназами A і C [26]. Заслугує на увагу той факт, що фосфорилування NIS під дією ТТГ та за його відсутності відбувається в різних сайтах. Так, в молекулі NIS-білка були знайдені різні локуси фосфорилування, і в 5 з них зазначений процес здійснювався лише в присутності ТТГ. На відміну від вищезазначеного, в інших локусах фосфорилування NIS-білка за залишками серину не залежало від ТТГ [26]. Однак не з'ясовано, чи зберігає NIS-білок за таких умов свою активність. У зв'язку з наведеним стає зрозумілим, що ТТГ впливає на процеси фосфорилування NIS і, можливо, таким чином контролює його біологічну активність.

Йод. Крім ТТГ на активність поглинання йоду тироцитами впливає і сам йод-. В літературі описаний ефект Вульфа/Чайкова, який полягає в тому, що процес органіфікації йоду в ЩЗ повністю блокується при суттєвому підвищенні його рівня в крові і відновлюється, якщо концентрація йоду в крові знижується [2]. Зазначений ефект лежить в основі методу лікування пацієнтів з хворобою Грейвса радіоактивним йодом, що використовується в медицині [27]. Існує кореляційна залежність між концентрацією екстраклітинного йоду та ступенем інгібування процесів його утилізації тироїдними клітинами [28]. Експерименти з використанням культури клітин FRTL-5 дозволили встановити, що за умов невеликої концентрації йоду- в інкубаційному середовищі відбувається його активне поглинання тироїдними клітинами. Навпаки, при підвищенні концентрації екстраклітинного йоду процес його поглинання тироцитами гальмується, і за умов високої порогової концентрації – повністю блокується. Однак навіть на тлі постійно високої концентрації йоду в середовищі через 2-3 доби експерименту спостерігаються ознаки адаптації клітин до зазначеного чинника і поглинання йоду тироцитами відновлюється [28]. Точний механізм інгібування процесів утилізації йоду високими дозами йоду на сьогодні залишається нез'ясованим, а дослідження в цьому напрямі продовжуються і не втрачають своєї актуальності.

В експериментах *in vivo* та *in vitro* доведено, що супресивний ефект йоду на процеси його утилізації тироїдними клітинами нівелюється під впливом інгібіторів тироїдної пероксидази [2]. Наведені дані свідчать, що в процесах поглинання та органіфікації йоду тироцитами важливу роль відіграють внутрішньоклітинні компоненти, і одним із них є NIS. Виявлено, що під впливом високих доз йоду- знижується рівень як мРНК, так і NIS-білка, причому спочатку (протягом перших 6 год після внесення йоду до інкубаційного середовища) спостерігається гальмування експресії мРНК, а через 24 год відбувається зниження вмісту білка. В той же час, гальмування активного транспорту йоду при цьому спостерігається між 6 та 24 год експерименту, тобто після блокування процесів транскрипції NIS [29]. Доведено, що під впливом високих концентрацій йоду посилюються процеси деградації NIS-білка [25]. Таким чином, йод впливає як на транскрипційну активність NIS, так і на процеси його руйнування. Як вже було зазначено раніше, в тироцитах NIS-білок може бути інтегрованим до плазматичної мембрани чи локалізованим в цитоплазмі, а процеси його транслокацій регулюються ТТГ. Причому, функціональна активність властива лише мембранному білку. В сучасній літературі відсутні дані щодо порівняльного аналізу між рівнями експресії мРНК NIS, вмістом NIS-білка та змінами його локалізації і активності під впливом йоду. Такі експерименти сприяли б розкриттю повного механізму впливу йоду на функціональну активність NIS.

Тироглобулін. Оскільки NIS впливає на процес поглинання йоду тиро-

цитами і, як наслідок, на тироїдний гормоногенез, можливо припустити, що тироглобулін та тироїдні гормони T_3 і T_4 також здатні брати участь в регуляції NIS. Однак результати проведених відповідних досліджень виявилися дещо несподіваними. Було доведено, що тироглобулін є супресором NIS та інших тироїд-специфічних генів, зокрема, тироїдної пероксидази, самого тироглобуліну та рецептора ТТГ [30]. Таким чином, тироглобулін здатний урівноважувати ефект ТТГ на зазначені гени шляхом впливу на їх транскрипційну активність. Дані літератури щодо прямого чи опосередкованого впливу тироїдних гормонів T_3 і T_4 на функціональну активність NIS та процесу транспорту йоду в ЩЗ на сьогодні відсутні.

Крім того, було встановлено, що рівень експресії NIS та інших тироїд-специфічних генів корелює з експресією транскрипційних факторів, зокрема PAX-8, TTF-1, HEX та ростових факторів – інсуліноподібного ростового фактора і трансформуючого фактора росту [31, 32]. З'ясовані молекулярні механізми впливу PAX-8 на експресію NIS. Відомо, що NIS містить 2 сайти, за якими відбувається його зв'язування з PAX-8 [32]. Така взаємодія індукує експресію мРНК NIS. Експериментами доведено, що стимулювання експресії PAX-8 призводить до редиференціювання тироїдних ракових клітин, наслідком чого є часткове відновлення функції трансформованих тироцитів поглинати йод [32]. Встановлення такого ефекту відкриває нові перспективи для розробки нових терапевтичних засобів лікування хворих на рак ЩЗ.

Естрадіол. Відомо, що зоб щитовидної залози вірогідно частіше розвивається у жінок, ніж у чоловіків [33]. Причиною цього, можливо, є більша кількість естрадіолу в організмі жінок, оскільки доведено, що він індукує ріст тироцитів і гальмує в них експресію NIS [34]. Відомо, що естрадіол здатний безпосередньо діяти на тироїдні клітини, про що свідчить наявність в них естрогенових рецепторів [34]. На культурі клітин FRTL-5 було продемонстровано, що естрадіол знижує поглинання йоду тироцитами, причому зазначений ефект не є ТТГ-залежним [35]. Аналіз наведених даних дозволяє припустити, що однією із причин розвитку новоутворень ЩЗ може бути підвищення рівня естрадіолу в організмі, яке активує проліферацію тироїдних клітин і знижує в них експресію NIS [34]. Саме існуванням такого механізму можна пояснити більшу частоту захворюваності на зоб та рак ЩЗ серед жінок.

Крім того, було доведено, що естрогени та їх рецептори впливають не тільки на тироїдний NIS, але й на транскрипційну активність симпортера Na^+/I^- в молочній залозі [36]. Встановлено, що активація α -рецепторів естрогену ($ER\alpha$) призводить до посилення експресії NIS в клітинах раку молочної залози. З'ясовано механізми зазначеного ефекту – в молекулі NIS-білка ідентифікований естроген-чутливий локус, який специфічно зв'язує $ER\alpha$, що обумовлює $ER\alpha$ -залежну активацію транскрипції NIS [37].

Цитокіни. За даними літератури, існує ще одна група чинників, які впливають на функціональну активність NIS – цитокіни. Вони продукуються як лімфоїдними елементами, так і тироцитами, та модулюють ріст і функцію тироїдних клітин, а також призводять до виникнення імунологічних змін в ЩЗ [38, 39]. За допомогою використання клітин FRTL-5 та культури тироїдних клітин людини було досліджено вплив різних цитокінів ($TNF-\alpha$, $TNF-\beta$, $IFN-\gamma$, $IL-1\alpha$, $IL-1\beta$, $IL-6$) на функціональну активність тироцитів. Проведені експерименти встановили, що всі досліджені цитокіни дозозалежно знижують рівень експресії NIS, тироглобуліну та рівень цАМФ в тироцитах і гальмують транспорт йоду. За умов комбінованої дії декількох цитокінів їх ефект посилюється [39].

Інші чинники. Відомо, що великі аніони, зокрема перхлорати (ClO_4^-) та тіоціанати (SCN^-) здатні повністю блокувати процес акумуляції йоду в ЩЗ

[40]. Це обумовлено тим, що зазначені аніони, подібно йоду, можуть активно взаємодіяти з молекулою NIS-білка за тими ж сайтами і, таким чином, інгібувати процеси транспортування йоду. Механізм дії перхлоратів та ціанатів спільний, однак є низка відмінностей. Зокрема, тіоціанати не накопичуються в ЩЗ, оскільки зразу ж після потрапляння до тироїдної клітини відбувається їх швидкий метаболізм. Однак на відміну від ЩЗ, в клітинах інших тканин, наприклад, слинній залозі та слизовій шлунка, відбувається активна акумуляція зазначеного аніону [41]. В ЩЗ найвагомішим інгібітором транспортування йоду є перхлорат [42]. Властивість аніонів ClO_4^- конкурентно зв'язуватися з молекулою NIS-білка з наступним блокуванням транспорту йоду лежить в основі методів лікування тиротоксичного стану пацієнтів та застосовується в декількох клініках світу [43].

Безумовну зацікавленість викликають дослідження про вплив ретинової кислоти (РК) та її агоністів на експресію NIS. 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]. Таким чином, за умов *in vitro* РК призводить до редиференціювання клітин тироїдних карцином шляхом посилення експресії NIS та інших тироїд-специфічних сполук. Наслідком таких процесів є відновлення здатності пухлинних тироцитів поглинати йод. Аналогічні результати були отримані і при використанні агоністів РК в культурі звичайних тироцитів [45]. Клінічні дослідження свідчать, що застосування РК чи її похідних пацієнтами з рецидивом раку ЩЗ призводить до стимулювання процесів поглинання йоду в 20-50 % випадків, що сприяє підвищенню ефективності радіойодтерапії [46]. Зазначені експерименти мають велике теоретичне та практичне значення, оскільки фармакологічні препарати, що містять РК, можуть успішно використовуватися в клінічній практиці для післяопераційної діагностики метастазів раку ЩЗ та їх лікування.

Відомо, що гіперацетилювання гістонів призводить до зниження ступеня конденсованості хроматину та підвищує його чутливість до дії активаторів транскрипції, що відіграє важливу роль в канцерогенезі [47]. Деякі автори вважають, що інгібіторам деацетилаз гістонів (ІДГ) властивий антираковий ефект [48]. Відносно тироїдних карцином ЩЗ доведено, що під впливом ІДГ підвищується експресія мРНК NIS [31]. Оскільки посилення експресії NIS впливає на здатність тироїдних клітин поглинати йод, використання ІДГ відкриває нові перспективи у розробці засобів лікування пухлин та метастазів, шляхом збільшення чутливості ракових клітин до дії радіоактивного йоду.

Шляхи трансдукції сигналів в тироїдних клітинах та їх вплив на експресію NIS

Гормони та фактори росту здійснюють ефекти на тироїдні клітини шляхом залучення певних шляхів трансдукції сигналів. Протягом довгого часу головним і найбільш важливим шляхом, що детермінує проліферацію та диференціювання тироїдних клітин, вважали ТТГ-ТТГр-цАМФ-ПКА каскад (сигнальний шлях ТТГ-рецептор ТТГ-цАМФ-протеїнкіназа А) [49]. Однак зазначений механізм в тироцитах має відмінності порівняно з іншими типами клітин, для яких властиво виключно стимулюючий ефект цАМФ на процеси їх росту та проліферації. В тироцитах ТТГ-ТТГр-цАМФ-ПКА-каскад відіграє важливу роль в регуляції процесів біосинтезу тироїдних гормонів внаслідок впливу на експресію тироїд-специфічних сполук, в тому числі NIS [50, 51].

Внаслідок підвищення експресії NIS відбувається активація процесів надходження йоду до тироїдних клітин, що, в свою чергу, гальмує активність аденілатциклази і, як наслідок, проліферацію тироцитів. Крім того, було встановлено, що в тироцитах існують 2 різних механізми трансдукції сигналів із залученням цАМФ – ПКА-залежний та ПКА-незалежний, і обидва регулюють процеси диференціювання клітин та експресію NIS [52]. Наявність двох зазначених шляхів регуляції перенесення сигналів в тироцитах не є випадковим і за нормальних фізіологічних умов постійно підтримується їх баланс. Важливим є те, що активація лише одного з них не є достатньою умовою для індукування мітогенних механізмів в тироїдних клітинах [50, 51].

Екстратироїдний NIS

Крім ЩЗ, в організмі людини активне накопичення йоду спостерігається в слинній залозі, слизовій шлунка, молочній залозі у стадії лактації [53, 54]. Встановлено, що в зазначених тканинах процеси транспортування йоду, подібно до ЩЗ, є NIS-опосередкованими [18]. Крім того, доведено, що екстратироїдні NIS-білки та гени, що їх кодують, характеризуються повною ідентичністю між собою та з тироїдним NIS [55].

В молочній залозі експресія NIS та NIS-опосередковане транспортування йоду спостерігається лише на пізніх етапах вагітності і протягом періоду лактації [53]. Доведено, що в період лактації NIS контролює транслокацію йоду із клітин молочної залози в молоко матері і таким чином зазначений аніон потрапляє до організму новонародженого та утилізується для біосинтезу його власних тироїдних гормонів. Здатність клітин плаценти до експресії NIS також пояснюється підвищеною потребою в йоді для біосинтезу тироїдних гормонів плода, необхідних для розвитку його нервової системи, м'язів та легенів, оскільки саме таким шляхом йод потрапляє із організму матері до ЩЗ плоду [56]. Однак точний механізм процесів транслокації йоду із крові матері до кровоносної системи плода залишається остаточно нез'ясованим.

Дані імуногістохімічних та молекулярнобіологічних досліджень свідчать про наявність NIS-білка в епітеліальних клітинах слинних залоз та слизової шлунка, однак, яку функціональну роль він виконує, залишається невідомим [54, 57].

Показник вмісту йоду у сечі є важливим для встановлення деяких патологічних станів, зокрема, дефіциту йоду в організмі [58]. Екскрецію йоду виконують нирки, проте механізми зазначеного процесу залишаються повністю нез'ясованими. Вважають, що важлива роль в екскреції йоду належить процесам клубочкової фільтрації та реабсорбції [13]. Зрозумілим є те, що після відкриття NIS та визнання його ролі в транспортуванні йоду, була проведена низка досліджень щодо виявлення цього симпортера в нирках [53, 59]. Однак отримані дані мають суперечливий характер. Так, за допомогою імуногістохімічної реакції з відповідними антитілами не виявлено присутності NIS-білка в нирках [53]. На відміну від імуногістохімічних досліджень, використання методу полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з наступним проведенням блот-гібридизації продуктів ПЛР виявило експресію мРНК гена NIS [59]. Заслуговує на увагу той факт, що експресію NIS на тлі активного поглинання йоду виявлено в епітеліальних клітинах злоякісних пухлин нирок [13].

Генетичні альтерації NIS та їх роль у розвитку патології щитовидної залози

Добре відомо, що мутації та перебудови деяких генів є причиною різних захворювань людини. Після відкриття симпортера натрію/йоду та його

ролі в процесах транспортування йоду, були проведені чисельні дослідження щодо можливої асоціації деяких форм тироїдної патології з наявністю точкових мутацій гена NIS [60]. Відомо, що уроджений гіпотироїдизм, причиною якого є дефіцит йоду в ЩЗ, і як наслідок – низький рівень біосинтезу тироїдних гормонів, що зумовлює розвиток кретинізму, є досить рідкісним захворюванням – частота його появи становить 1:3000-1:4000 у новонароджених [61]. Встановлено, що мутації тироїд-специфічних генів (тироїдна пероксидаза, тироглобулін, рецептор ТТГ) спостерігаються у переважній більшості випадків уродженого гіпотироїдизму [62]. Пізніше було доведено, що майже у половини пацієнтів з уродженим гіпотироїдизмом знайдені також точкові мутації гена NIS [63].

Зараз в науковій літературі описані 10 різних мутації гена NIS – G93R, R124H, Q267E, C272X, T354P, 515X, Y531X, G543E, G395R, V59E. Всі вони призводять до порушень процесів транспортування йоду і, як наслідок, тироїдної функції [2]. Слід однак зауважити, що молекулярні механізми ефектів більшості зазначених альтерацій в розвитку гіпотироїдизму на сьогодні залишаються нез'ясованими.

Існує думка, що генетичні альтерації (мутації чи транслокації) відіграють важливу роль у тироїдному канцерогенезі, зокрема, розвиток папілярних карцином ЩЗ асоційований з точковими мутаціями гена BRAF^{V600} та химерними онкогенами RET/PTC, що формуються внаслідок реаранжування гена RET [64, 65]. Оскільки NIS є одним з найважливіших компонентів тироїдних клітин, було доцільним припустити можливість причетності генетичних альтерацій зазначеного гена до тироїдного канцерогенезу. Проведено низку досліджень, однак специфічних мутацій гена NIS, асоційованих з диференційованими карциномами ЩЗ виявлено не було [66].

Експресія NIS в карциномах щитовидної залози

Серед різних форм раку щитовидної залози переважають папілярні карциноми, які у цілому характеризуються сприятливим прогнозом, що, в першу чергу, обумовлено можливістю спостереження хворих у післяопераційному періоді та, у випадку розвитку метастазів, ефективного їх лікування за допомогою радіоактивного йоду [67]. За даними літератури, рецидиви раку ЩЗ в післяопераційному періоді розвиваються приблизно у 30 % пацієнтів [68]. Слід зауважити, що незважаючи на високу ефективність післяопераційної I¹³¹-терапії, майже у третині випадків не досягається повна ремісія захворювання, що пов'язане з радіоїодрезистентністю [3, 69].

Дані літератури свідчать, що в карциномах ЩЗ спостерігається гальмування процесів акумуляції йоду пухлинними клітинами [3]. Оскільки використання сцинтиграфії з NaI¹³¹ базується на здатності пухлинних тироїдних клітин поглинати йод, а зазначений процес безпосередньо залежить від NIS-білка, увага багатьох дослідників була зосереджена саме на вивченні експресії NIS (як мРНК, так і білка) в карциномах ЩЗ та їх метастазах. Дані літератури про наявність NIS-транскриптів в тироїдних пухлинах мають суперечливий характер. Так, в роботі К. Такака із співав. [70] доведено, що лише у 22 % папілярних карцином ЩЗ спостерігається експресія мРНК гена NIS. В протилежність зазначеному, за результатами інших дослідників присутність мРНК симпортера Na⁺/I⁻ виявлено в 74-96 % випадків первинних пухлин диференційованого раку ЩЗ [71]. Щодо кількісного рівня експресії мРНК гена NIS, то думки різних дослідників майже однотайні – в злоякісних пухлинах ЩЗ відмічено зниження експресії мРНК NIS порівняно з нормальною тканиною [72].

Однак рівень експресії мРНК гена NIS не є абсолютним відображенням процесів біосинтезу NIS-білка і не завжди корелює з його вмістом в клі-

тинах. Дослідження кількісної оцінки експресії NIS-білка встановили, що частина тироїдних карцином характеризується вираженою його надекспресією порівняно з відповідною позапухлинною тканиною, в інших пухлинах, навпаки, спостерігається різке зниження рівня NIS-білка [73].

Як вже було зазначено раніше, регуляторний ефект симпортера Na^+/I^- обумовлений його активністю, яка залежить як від посттрансляційних модифікацій білка, так і його локалізації в клітинах. Саме тому, велике значення для оцінки експресії NIS-білка в пухлинах, поряд з блотинговими дослідженнями, мають імуногістохімічні та імунофлуоресцентні методи, що дозволяють виявляти не тільки наявність симпортера Na^+/I^- , але і його локалізацію в клітинах. В сучасній літературі ми знайшли чисельні повідомлення щодо виявлення NIS-білка в карциномах ЩЗ, однак їх результати не є однотайними. Так, деякі автори вказують на посилення експресії NIS-білка у переважаючій більшості (70 %) папілярних карцином ЩЗ, причому в значній кількості випадків відмічають цитоплазматичну локалізацію зазначеного протеїну, що свідчить про зниження його активності [71, 73]. Інші дослідники спостерігали позитивну імуногістохімічну чи імунофлуоресцентну реакцію з антитілами до NIS лише в невеликому відсотку карцином – 15-25 % випадків [74]. Є повідомлення, що вказують на суттєве зниження чи навіть відсутність експресії NIS-білка в тироїдних карциномах [75]. Крім того, деякі автори відмічали певну гетерогенність в розподілі NIS-білка: він виявлявся як на мембрані клітин, так і в їх цитоплазмі, причому у випадках мембранного забарвлення позитивною до NIS була лише невелика частка тироцитів. Така розбіжність даних, можливо, пов'язана з різними методичними підходами чи особливостями досліджених карцином. При ознайомленні з публікаціями щодо виявлення NIS за допомогою імунофлуоресцентного методу і, перш за все, з наведеним в них ілюстративним матеріалом, ми звернули увагу на наявність неспецифічної реакції, яка проявлялася вираженим забарвленням гла [76]. Більш того, інтенсивність неспецифічної реакції в еритроцитах була вищою, ніж в локусах зосередження NIS-білка. Зазначені артефакти перешкождали проведенню об'єктивної оцінки імунофлуоресцентної реакції.

Суперечність отриманих даних щодо частки NIS-позитивних тироїдних карцином, як вже згадувалося вище, може бути обумовлена і будь-якими особливими характеристиками досліджених пухлин, зокрема агресивністю, будовою, радіоїодрезистентністю. В літературі ми не знайшли повідомлень щодо можливого зв'язку між зазначеними характеристиками тироїдних карцином та рівнем експресії NIS-білка. Оскільки одним з чинників регуляції функціональної активності NIS є йод, на нашу думку, доцільним було б проведення досліджень щодо експресії NIS-білка в карциномах ЩЗ, які виникли в осіб, що зазнали впливу радіоактивного йоду внаслідок аварії на ЧАЕС. Такі дані в сучасній літературі зараз відсутні.

У зв'язку з вищезазначеним, за допомогою імуногістохімічної реакції з моноклональними антитілами до NIS людини (BRAHMS, Італія) ми проаналізували 27 післячорнобильських папілярних карцином ЩЗ. В переважній більшості з них (74,1 %) експресія NIS-білка була відсутньою. В 4-х пухлинах (14,8 %) були виявлені ознаки локальної імунореактивності на мембрані тироїдних клітин. Слід зауважити, що наявність NIS-позитивних тироцитів відмічено виключно в периферичних ділянках пухлин або в локусах їх інтратироїдного розповсюдження, тобто лише невелика кількість клітин характеризувалася експресією активного NIS-білка. Жодного випадку папілярної карциноми з розповсюдженим мембранним забарвленням не було знайдено. Три пухлини (11,1 %) характеризувалися слабкою позитивною, але ж розповсюдженою (в більшій частині клітин) цитоплазматичною імуногістохімічною реакцією. На нашу думку, заслуговує на увагу той факт,

що всі три зазначені пухлини характеризувалися вираженими оксифільними змінами. Таким чином, післячорнобильським папілярним карциномам ЩЗ властиве зниження експресії та функціональної активності NIS-білка. Вивчення експресії NIS в післячорнобильських новоутвореннях ЩЗ (як злоякісних, так і доброякісних), а також в метастазах, потребує подальших досліджень для з'ясування можливої ролі NIS-білка в прогресуванні пухлин та розвитку радіюдрезистентності.

В літературі є чисельні повідомлення про вплив генетичних транслокацій та мутацій на морфологічну будову і характер біологічної поведінки карцином, зокрема їх агресивність [65, 77]. Було логічним припустити, що онкогенна активація може впливати і на експресію тироїд-специфічних сполук, до яких належить і NIS. Дійсно, було продемонстровано, що точкові мутації гена BRAF та онкогени RET/PTC1 асоційовані з редукцією рівня експресії мРНК гена NIS [72, 78]. Дані щодо кореляції між рівнем експресії NIS та наявністю інших онкогенів RET/PTC чи TRK в сучасній літературі відсутні.

Експресія NIS в доброякісних ураженнях щитовидної залози

В доброякісних пухлинах ЩЗ, зокрема фолікулярних аденомах, більшість дослідників відмічали надекспресію як мРНК NIS, так і NIS-білка, порівняно з відповідно незміненою тканиною [79]. В значній більшості пухлин NIS-білок (імуногістохімічні дослідження) виявлявся в цитоплазмі клітин. На відміну від функціонально неактивних доброякісних новоутворень, токсичні аденоми ЩЗ характеризувалися вираженою надекспресією NIS-білка, який був інтегрованим до плазматичної мембрани [80]. За даними літератури, надекспресія NIS-білка, причому за умов його мембранної локалізації, властива також ЩЗ при хворобі Грейвса – дифузному токсичному зобі [80]. Слід зауважити, що в нормальній тканині ЩЗ імуногістохімічна реакція з антитілами до NIS є вкрай гетерогенна – позитивне забарвлення спостерігається лише в поодиноких клітинах і навіть не в усіх фолікулах [75].

За допомогою імуногістохімічної реакції з моноклональними антитілами до NIS людини ми проаналізували експресію симпортеру Na^+/I^- в післячорнобильських аденомах ЩЗ. В половині досліджених пухлин (11 із 22) імуногістохімічна реакція була відсутня, однак в іншій половині аденом спостерігалось різке посилення експресії NIS-білка. В більшій їх частині (36,4 %) мало місце дифузно розповсюджене інтенсивне мембранне забарвлення на тлі слабкої реакції в цитоплазмі. Ще в трьох аденомах ми спостерігали слабку за інтенсивністю, однак розповсюджену (майже у всіх клітинах) цитоплазматичну реакцію. Цікавим є те, що всі 3 аденоми, які характеризувалися цитоплазматичною експресією NIS-білка, були оксифільноклітинними. Як було зазначено вище, папілярним карциномам ЩЗ з вираженими оксифільними змінами також була властива розповсюджена цитоплазматична реакція. Отримані факти потребують подальших досліджень, оскільки недостатня кількість спостережень поки ще не дозволяє зробити остаточних висновків з цього приводу.

Експресія NIS при нетироїдній онкологічній патології

Встановлено, що експресія NIS властива і деяким злоякісним новоутворенням нетироїдної природи. Так, доведено, що в 87 % аденокарцином молочної залози виявлено експресію NIS-білка, причому виключно за умов його мембранної локалізації [71]. Зазначена особливість використовується для ранньої діагностики раку молочної залози шляхом аналізу пункційного матеріалу, що отриманий із пухлин молочної залози за допомогою тонкоігольової аспіраційної біопсії [2]. Слід зазначити, що діагностична цінність NIS (близько 80 %) помітно вища порівняно з іншими маркерами раку молочної

залози, зокрема Ner2/new (33 %) [81]. Аналогічно первинним пухлинам, симпортер Na^+/I^- виявляється і в метастазах раку молочної залози, що обумовлює їх здатність до акумуляції йоду [81]. Однак необхідно відмітити, що експресія NIS властива не лише злоякісним пухлинам молочної залози. Так, NIS-опосередкована акумуляція радіоактивного йоду спостерігається і в доброякісних пухлинах – фіброаденомах [82].

Крім того, було доведено, що експресія NIS за умов його мембранної локалізації спостерігається в ангіокарциномах та невеликому відсотку (8 %) злоякісних пухлин печінки [83].

Здатність злоякісних тироїдних клітин активно транспортувати йод за допомогою NIS-білка є унікальним та ефективним механізмом, що дозволяє виявляти та вибірково руйнувати зазначені клітини за допомогою використання терапевтичних чи лікувальних доз радіоїоду, без ушкодження інших тканин організму [84, 85]. Оскільки надекспресія NIS та NIS-опосередкована здатність поглинати йод спостерігається в злоякісних пухлинах нетироїдної природи, можливо, що в майбутньому скінтиграфія з NaI^{131} буде активно використовуватися для їх діагностики та лікування.

Крім того, в сучасній науковій літературі ми знайшли повідомлення про експерименти *in vitro* та *in vivo*, мета яких полягала в трансфекції геном NIS ракових клітин різної природи та в дослідженні їх здатності поглинати йод [4]. Трансфекцію гена виконують різними шляхами – з використанням ліпосом, мікроелектродів, аденовірусів чи ретровірусів, однак найбільш розповсюдженою технологією є метод трансдукції аденовірусів [5, 86]. Встановлено, що злоякісні пухлини різного походження (печінка, кишки, яєчники, підшлункова та передміхурова залози), які були трансфектовані геном NIS та імплантовані щурам, зменшувалися чи навіть зникали після проведення скінтиграфії з радіоактивним йодом [4, 84, 85]. Слід звернути увагу, що лікувальний ефект посилювався при додаванні тваринам препаратів, що містили ретиноеву кислоту чи її похідні [3]. Зазначені експерименти, перш за все, за умов *in vivo*, мають величезне практичне і теоретичне значення, оскільки відкривають широкі перспективи для пошуку та впровадження нових підходів щодо лікування різних форм раку.

Таким чином, аналіз даних літератури засвідчив велику зацікавленість дослідників стосовно експресії NIS в різних тканинах організму людини і, в першу чергу, в ЩЗ (за нормальних умов та при патології). Оскільки NIS відіграє важливу роль в патогенезі захворювань ЩЗ, набувають значення дослідження щодо з'ясування механізмів його регуляції та впливу різних чинників на рівень його експресії. Такі дослідження сприятимуть розробці нових методів лікування хворих з тироїдною патологією. Особливу увагу привертають дослідження експресії NIS в карциномах ЩЗ та їх метастазах, оскільки активність NIS-білка може обумовлювати різну чутливість зазначених пухлин до впливу радіоактивного йоду і, як наслідок, ефективність радіоїодтерапії в післяопераційному періоді. У зв'язку з тим, що наявність NIS, крім ЩЗ, виявлено в різних тканинах, актуальним є питання аналізу можливого впливу радіоїодтерапії на стан інших органів, зокрема шлунок, слинну та молочну залози, лімфатичні вузли.

Література

1. Baker C. H., Morris J. C. The sodium-iodide symporter // *Curr. Drug. Targets Immun. Endocrinol. Metab. Disord.* 2004, 4, N 3, 167-174.
2. Dohan O., De la Vieja A., Paroder V. et al. The sodium/iodide symporter (NIS): characterization, regulation, and medical significance // *Endocr. Rev.* 2003, 24, N 1, 48-77.

3. Schmutzler C., Lacroix L., Russo D. et al. Defects in iodide metabolism in thyroid cancer and implications for the follow-up and treatment of patients // *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* 2007, 3, 263-269.
4. Faivre J., Clerc J., Gerolami R. et al. Long-term radioiodine retention and regression of liver cancer after sodium iodide symporter gene transfer in wistar rats // *Cancer Res.* 2004, 64, N 21, 8045-8051.
5. Siddiqui F., Barton K. N., Stricker H.J. et al. Design considerations for incorporating sodium iodide symporter reporter gene imaging into prostate cancer gene therapy trials // *Hum. Gene Ther.* 2007, 18, N 4, 312-322.
6. Turk E., Wright E. M. Membrane topology motifs in the SGLT cotransporter family // *J. Membr. Biol.* 1997, 159, 1-20.
7. Zeuthen T., Belhage B., Zeuthen E. Water transport by Na⁺/I⁻ coupled cotransporters of glucose (SGLT1) and of iodide (NIS). The dependence of substrate size studied at high resolution // *J. Physiol.* 2006, 570, N 3, 485-499.
8. Wegener C., Tebbe S., Steinhoff H. J., Jung H. Spin labelling analysis of structure and dynamics of the Na⁺/praline transporter of *Escherichia coli* // *Biochem.* 2000, 39, 4831-4837.
9. Jung H. Towards the molecular mechanism of Na⁺/solute symporters in prokaryotes // *Biochem. Biophys. Acta.* 2001, 1505, N 1, 131-143.
10. Sui H., Han B. G., Lee J. K. et al. Structural basis of water-specific transport through the AQP1 water channel // *Nature.* 2001, 414, 872-878.
11. Rodriguez A. M., Perron L., Caillou B. et al. Identification and characterization of putative human iodide transporter located at the apical membrane of thyrocytes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002, 87, 3500-3503.
12. Кавок Н. С. Структура и регуляция ферментов тироидного гормонопоэза // *Укр. біохім. журн.* 2006, 78, № 1, 5-19.
13. Donah O., Carrasco N. Advances in Na⁺/I⁻ symporter (NIS) research in the thyroid and beyond // *Molec. Cell. Endocrinol.* 2003, 213, 59-70.
14. Bernier-Valentin F., Trouttet-Masson S., Rabilloud R. et al. Three-dimension organization of thyroid cells into follicle structures is a pivotal factor in the control of sodium/iodide symporter expression // *Endocrinol.* 2006, 147, N 4, 2035-2042.
15. Haberkorn U., Beuter P., Kubler W. et al. Iodide kinetics and dosimetry *in vivo* after transfer of the human sodium iodide symporter gene in rat thyroid carcinoma cells // *J. Nucl. Med.* 2004, 45, N 5, 827-833.
16. Lacroix L., Pourcher T., Magnon C. et al. Expression of the apical iodide transporter in human thyroid tissue: a comparison study with other iodide transporters // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004, 89, N 3, 1423-1428.
17. Dai G., Levy O., Carrasco N. Cloning and characterization of the thyroid iodide transporter // *Nature.* 1996, 379, 458-460.
18. Perron B., Rodriguez A. M., Leblanc G., Pourcher T. Cloning of the mouse sodium iodide symporter and its expression in the mammary gland and other tissues // *J. Endocrinol.* 2001, 170, 185-196.
19. Selmi-Ruby S., Watrin C., Trouttet-Masson S. et al. The porcine sodium/iodide symporter gene exhibits an uncommon expression pattern related to the use of alternative splice sites not present in the human or murine species // *Endocrinol.* 2003, 144, N 3, 1074-1085.
20. Paire A., Bernier-Valentin F., Selmi-Ruby S., Rousset B. Characterization of the rat thyroid iodide transporter using anti-peptide antibodies // *J. Biol. Chem.* 1997, 272, 18245-18249.
21. Smanik P. A., Ryu K. Y., Theil K. S. et al. Expression, exon-intron organization, and chromosome mapping of the sodium iodide symporter // *Endocrinol.* 1997, 138, 3555-3558.

22. Levy O., De la Vieja A., Ginter C. S. et al. N-linked glycosylation of the thyroid Na⁺/I⁻ symporter (NIS). Implications for its secondary structure model // *J. Biol. Chem.* 1998, **273**, 22657-22663.
23. Bruno R., Ferretti E., Tosi E. et al. Modulation of thyroid-specific gene expression in normal and nodular human thyroid tissues from adults: an in vivo effect of thyrotropin // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005, **90**, 5692-5697.
24. Kogai T., Curcio F., Hyman S. et al. Induction of follicle formation in long-term cultured normal human thyroid cells treated with thyrotropin stimulates iodide uptake but not sodium/iodide symporter messenger RNA and protein expression // *J. Endocrinol.* 2000, **167**, 125-135.
25. Ridel C., Levy O., Carrasco N. Post-transcriptional regulation of the sodium/iodide symporter by thyrotropin // *J. Biol. Chem.* 2001, **276**, 21458-21463.
26. Krantz D. E., Waites C., Oorschot V. et al. A phosphorylation site regulates sorting of the vesicular acetylcholine transporter to dense core vesicles // *J. Cell Biol.* 2000, **149**, 379-396.
27. Van Isselt J. W., van Dongen A. J. The current status of radioiodine therapy for benign thyroid disorders // *Hell. J. Nucl. Med.* 2004, **7**, N 2, 104-110.
28. Ferreira A. C., Lima L. P., Araujo R. L. et al. Rapid regulation of thyroid sodium-iodide symporter activity by thyrotropine and iodine // *J. Endocrinol.* 2005, **184**, N 1, 69-76.
29. Eng P. H. K., Cardona G. R., Previti M. C. et al. Regulation of the sodium iodide symporter by iodide in FRTL-5 cells // *Eur. J. Endocrinol.* 2001, **144**, 139-144.
30. Suzuki K., Kohn L. D. Differential regulation of apical and basal iodide transporters in the thyroid by thyroglobuline // *J. Endocrinol.* 2006, **189**, N 2, 247-255.
31. Puppini C., D'Aurizio F., D'Elia A. V. et al. Effects of histone acetylation on sodium iodide symporter promoter and expression of thyroid-specific transcription factors // *Endocrinology.* 2005, **146**, N 9, 3967-3974.
32. Lacroix L., Michiels S., Mian C. et al. HEX, PAX-8 and TTF-1 gene expression in human thyroid tissues: a comparative analysis with other genes involved in iodide metabolism // *Clin. Endocrinol.* 2006, **64**, 398-404.
33. Паньків В. І. Поширеність патології щитоподібної залози в йододефіцитних районах Західної України // *Ендокринологія.* 2006, **11**, N 1, 134-138.
34. Zeng Q., Chen G. G., Vlantis A. C., van Hasselt C. A. Oestrogen mediates the growth of human thyroid carcinoma cells via an oestrogen receptor-ERK pathway // *Cell Prolif.* 2007, **40**, N 6, 921-935.
35. Furlanetto T. W., Nguyen L. Q., Jameson J. L. Estradiol increases proliferation and down-regulates the sodium/iodide symporter gene in FRTL-5 cells // *Endocrinology.* 1999, **140**, 5705-5711.
36. Dohan O., De la Vieja A., Carrasco N. Hydrocortisone and purinergic signaling stimulate sodium/iodide symporter gene (NIS)-mediated iodide transport in breast cancer cells // *Mol. Endocrinol.* 2006, **20**, N 5, 1121-1137.
37. Alotaibi H., Yaman E. C., Demirpence E., Tazebay U. H. Unliganded estrogen receptor- α activates transcription of the mammary gland Na⁺/I⁻ symporter gene // *Bioch. Biophys. Res. Com.* 2006, **345**, 1487-1496.
38. Caraccio N., Giannini R., Cuccato S. et al. Type I interferons modulate the expression of thyroid peroxidase, sodium/iodide symporter, and thyroglobulin gene in primary human thyrocyte culture // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005, **90**, N 2, 1156-1162.
39. Yamazaki K., Suzuki K., Yamada T. et al. Suppression of iodide uptake and thyroid hormone synthesis with stimulation of the type I interferon system by double-stranded ribonucleic acid in culture human thyroid follicles // *Endocrinology.* 2007, **148**, N 7, 3226-3235.

40. Kirk A. B., Dyke J. V., Martin C. F., Dasgupta P. K. Temporal patterns in perchlorate, thiocyanate, and iodide excretion in human milk // *Env. Health Perspect.* 2007, 115, N 2, 182-186.
41. Tonacchera M., Pinchera A., Dimida A. et al. Relative potencies and additivity of perchlorate, nitrate, and iodide on the inhibition of radioactive iodide uptake by the human sodium iodide symporter // *Thyroid.* 2004, 14, N 12, 1012-1019.
42. De Groef B., Decallonne B. R., Van der Geyten S. et al. Perchlorate versus other environmental sodium/iodide symporter inhibitors: potential thyroid-related health effects // *Eur. J. Endocrinol.* 2006, 155, N 1, 17-25.
43. Soldin O. P., Braverman L. E., Lamm S. H. Perchlorate clinical pharmacology and human health: a review // *Ther. Drug. Monit.* 2001, 23, 316-331.
44. Jeong H., Kim Y. R., Kim K. N. et al. Effect of all-trans retinoic 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. Pocar P., Klönisch T., Brandsch C. et al. AhR-agonist-induced transcriptional changes of genes involved in thyroid function in primary porcine thyrocytes // *Toxicol. Sci.* 2006, 89, N 2, 408-414.
46. Coelho S. M., Vaisman M., Carvalho D. P. Tumour re-differentiation effect of retinoic acid: a novel therapeutic approach for advanced thyroid cancer // *Curr. Pharm. Des.* 2005, 11, N 19, 2525-2531.
47. Davis P. K., Brackmann R. K. Chromatin remodeling and cancer // *Cancer.* 2003, 2, 224-229.
48. Kim D. H., Kim M., Kwon H. J. Histone deacetylase in carcinogenesis and its inhibitors as anti-cancer agents // *J. Biochem. Mol. Biol.* 2003, 36, 110-119.
49. Dremier S., Pohl V., Smith C.P. et al. Activation of cyclic AMP-dependent kinase is required but not be sufficient to mimic cyclic AMP-dependent DNA synthesis and thyroglobuline expression in dog thyroid cells // *Mol. Cell Biol.* 1997, 17, 6717-6726.
50. Tsygankova O. M., Saavedra A., Rebhun J. F. et al. Coordinated regulation of Rap1 and thyroid differentiation by cyclic AMP and protein kinase A // *Mol. Cell Biol.* 2001, 21, 1921-1929.
51. Tadelind S., Larsson F., Johanson C. et al. Amiodarone inhibits thyroidal iodide transport in vitro by a cyclic adenosine 5'-monophosphate- and iodine-independent mechanism // *Endocrinology.* 2006, 147, N 6, 2936-2943.
52. Vadysirisack D. D., Venkateswaran A., Zhang Z., Jhiang S. M. MEK signaling modulates sodium iodide symporter at multiple levels and a paradoxical manner // *Endocrinol. Relat. Cancer.* 2007, 14, N 2, 421-432.
53. Lacroix L., Mian C., Caillou B. et al. Na⁺/I⁻ symporter and pendred syndrome gene and protein expressions in human extra-thyroidal tissues // *Eur. J. Endocrinol.* 2001, 144, 297-302.
54. Josefsson M., Evilevitch L., Westrom B. et al. Sodium-iodide symporter mediates iodide secretion in rat gastric mucosa in vitro // *Exp. Biol. Med (Maywood).* 2006, 232, N 3, 277-281.
55. Spitzweg C., Joba W., Eisenmenger W., Heufelder A. E. Analysis of human sodium iodide symporter gene expression in extrathyroidal tissue and cloning of its complementary DNA from salivary gland, mammary gland, and gastric mucosa // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998, 83, 1746-1751.
56. Di Cosmo C., Fanelli G., Tonacchera M. et al. The sodium-iodide symporter expression in placental tissue at different gestation age: an immunohistochemical study // *Clin. Endocrinol. (Oxf.).* 2006, 65, N 4, 544-548.
57. Jhiang S. M., Cho J. Y., Ryu K. Y. et al. An immunohistochemical study of Na⁺/I⁻ symporter in human thyroid tissues and salivary gland tissues // *Endocrinology.* 1998, 139, 4416-4419.

58. Кравченко В. І., Ткачук Л. А., Власенко М. В. и др. Вивчення йодної забезпеченості жінок та дітей центрального регіону України // *Ендокринологія*. 2007, 12, № 2, 192-200.
59. Spitzweg C., Dutton C. M., Castro M. R. et al. Expression of the sodium iodide symporter in human kidney // *Kidney Int.* 2001, 59, 1013-1023.
60. Szinnai G., Kosugi S., Derrien C. et al. Extending the clinical heterogeneity of iodide transport defect (IDT): a novel mutation R124H of the sodium/iodide symporter gene and review of genotype-phenotype correlations in IDT // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006, 91, N 4, 1199-1204.
61. Toublanc J. Comparison of epidemiological data on congenital hypothyroidism in Europe with those of other parts of the world // *Horm. Res.* 1992, 38, 230-235.
62. Abramowicz M. J., Duprez L., Parm J. et al. Familial congenital hypothyroidism due to inactivating mutation of the thyrotropin receptor causing profound hypoplasia of the thyroid gland // *J. Clin. Invest.* 1997, 99, 3018-3024.
63. Pohlenz J., Duprez L., Weiss R. E. et al. Failure of membrane targeting causes the functional defect of two mutants sodium iodide symporters // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000, 85, 2366-2369.
64. Kumagai A., Namba H., Saenko V. A. et al. Low frequency of BRAF^{Y1796A} mutations in childhood thyroid carcinomas // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004, 89, N 9, 4280-4284.
65. Воскобойник Л. Г. Онкогенна активація генів RET, BRAF та NTRK1 в доброякісних та злоякісних післячорнобильських пухлинах щитовидної залози // *Ендокринологія*. 2007, 12, № 1, 33-47.
66. Russo D., Manole D., Arturi F. et al. Absence of sodium/iodide symporter gene mutations in differentiated human thyroid carcinomas // *Thyroid*. 2001, 11, 37-39.
67. Jonklaas J. Role of radioactive iodine for adjuvant therapy and treatment of metastases // *J. Natl. Compr. Cancer Netw.* 2007, 5, N 6, 631-640.
68. Чернышев С. В., Гулеватый С. В., Совенко Т. К., Эпштейн Е. В. Сравнительный анализ результатов первичного хирургического лечения папиллярных карцином щитовидной железы и данных послеоперационной сцинтиграфии с NaI¹³¹ // *Ендокринологія*. 2007, 12, № 2, 208-217.
69. Mian C., Barollo S., Pennelli G. et al. Molecular characteristics in papillary thyroid cancer (PTCs) with no 131-I uptake // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2008, 68, N 1, 108-116.
70. Tanaka K., Otsuki T., Sonoo H. et al. Semi-quantitative comparison of the differentiation markers and sodium iodide symporter messenger ribonucleic acids in papillary thyroid carcinomas using RT-PCR // *Eur. J. Endocrinol.* 2000, 142, 340-346.
71. Kogai T., Taki K., Brent G. A. Enhancement of sodium/iodide symporter expression in thyroid and breast cancer // *Endocrinol. Relat. Cancer*. 2006, 13, N 3, 797-826.
72. Durante C., Puxeddu E., Ferretti E. et al. BRAF mutations in papillary thyroid carcinomas inhibit genes involved in iodine metabolism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007, 92, N 7, 2840-2843.
73. Scipioni A., Ferretti E., Soda G. et al. hNIS protein in thyroid: the iodine supply influences its expression and localization // *Thyroid*. 2007, 17, N 7, 613-618.
74. Lee S. J., Choi K. C., Han J. P. et al. Relationship of sodium/iodide symporter expression with I-131 whole body scan uptake between primary and metastatic lymph node papillary thyroid carcinomas // *J. Endocrinol. Invest.* 2007, 14, N 5, 28-34.
75. Fozzatti L., Caillou B., Lacroix L. et al. Functional characterization of human thyroid tissue with immunohistochemistry // *Thyroid*. 2007, 17, N 3, 203-211.
76. Kollecker I., Wasielewski R., Brabant G. Subcellular distribution of the sodium-iodine-symporter in normal thyroid, Graves' and thyroid carcinomas using confocal microscopy // 31st Annual Meeting of the European thyroid association. September 2-6, 2006, Naples, Italy, p. 58.

77. Adeniran A. J., Zhu Z., Gandhi M. et al. Correlation between genetic alterations and microscopic features, clinical manifestations, and prognostic characteristics of thyroid papillary carcinomas // *Am. J. Surg. Pathol.* 2006, **30**, 216-222.
78. Di Cristofaro J., Silvy M., Lanteaume A. et al. Expression of tpo mRNA in thyroid tumors: quantitative PCR analysis and correlation with alterations of ret, Braf, ras and pax8 genes // *Endocrinol. Rel. Cancer.* 2006, **13**, 485-495.
79. Tonacchera M., Viacava P., Agretti P. et al. Benign nonfunctioning thyroid adenomas are characterized by diffeective targeting to cell membrane or a reduced expression of the sodium iodide symporter protein // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002, **87**, 352-357.
80. Tonacchera M., Viacava P., Fanelli G. et al. The sodium-iodide symporter protein is always present at a low expression and confined to the cell membrane in non-functioning nonadenomatous nodules of toxic nodular goitre // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2004, **61**, N 1, 40-45.
81. Wapnir I. L., Goris M., Yudd A. et al. The Na⁺/I⁻ symporter mediates iodide uptake in breast cancer metastases and can be selectively down-regulates in the thyroid // *Clin. Cancer Res.* 2004, **10**, N 13, 4294-4302.
82. Berger F., Unterholzner S., Diebold J. et al. Mammary radioiodine accumulation due to functional sodium iodide symporter expression in a benign fibroadenoma // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006, **349**, N 4, 1258-1263.
83. Liu B., Herve J., Bioulac-Sage P. et al. Sodium iodide symporter is expressed at the preneoplastic stages of liver carcinogenesis and in human cholangiocarcinoma // *Gastroenterology*. 2007, **132**, N 4, 1495-1503.
84. Mitrofanova E., Unfer R., Vahanian N. et al. Effective growth arrest of human colon cancer in mice, using rat sodium iodide symporter and radioiodine therapy // *Hum. Gene Ther.* 2005, **16**, N 11, 1333-1337.
85. Dwyer R. M., Bergert E. R., O'Connor M. K. et al. Sodium iodide symporter-mediated radioiodide imaging and therapy of ovarian tumor xenografts in mice // *Gene Ther.* 2006, **13**, N 1, 60-66.
86. Niu G., Anderson R. D., Madsen M. T. et al. Dual-expressing adenoviral vectors encoding the sodium iodide symporter for use in noninvasive radiological imaging of therapeutic gene transfer // *Nucl. Med. Biol.* 2006, **33**, N 3, 391-398.

Симпортер натрия/йода (NIS): структура, функция, механизмы регуляции, роль в патогенезе тироидной патологии (обзор литературы и собственные данные)
Л. Г. Воскобойник

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

В статье приведены данные о молекулярной структуре, функции и локализации NIS, механизмах его регуляции. Детально рассмотрены эффекты разных факторов на экспрессию и функциональную активность NIS. Особенное внимание уделено роли NIS в патогенезе тироидной патологии и на выявлении его экспрессии в доброкачественных и злокачественных опухолях щитовидной железы. Так как основным и наиболее эффективным способом послеоперационной диагностики и лечения рецидивов тироидного рака является радиоiodтерапия, основанная на способности опухолевых клеток поглощать йод, в статье проанализированы возможные механизмы усиления экспрессии NIS и процессов транспорта йода в тироцитах. Кроме того, рассмотрены новые перспективы лечения нетироидных карцином с помощью внедрения технологий трансфекции гена NIS в раковые клетки.

Ключевые слова: симпортер натрия/йода, щитовидная железа, тироидная патология, опухоль.

Sodium iodide symporter (NIS): structure, function, mechanisms of regulation, role in pathogenesis of thyroid pathology (review of literature and own results)

L. G. Voskoboynyk

State Institution «V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the Academy of Medical Sciences of Ukraine», 04114, Kyiv, Ukraine

The article presents data about molecular structure, function and localization of NIS, mechanisms of its regulation. The effects of different factors on NIS functional activity and expression are also described. A particular attention is focused on the role of NIS in the pathogenesis of thyroid pathology and NIS expression both in benign and malignant thyroid tumours. Since the most important and effective tool of postoperative diagnostics and treatment of relapses of thyroid cancer is therapy with radioactive iodine, based on the ability of tumour cells to uptake iodine, in this review the possible mechanisms which lead to increasing NIS expression and iodine uptake by thyrocytes, are described. Also, new prospects for treatment of non thyroid cancer using the approach of NIS transfer to tumours cells are considered.

Key words: sodium iodide symporter, thyroid gland, thyroid pathology, tumour.

(Надійшла 30.05.2008)

РОЗВИТОК ХІРУРГІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ В УКРАЇНІ

І. В. Комісаренко, С. Й. Рібаков*

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

Сучасні уявлення про структуру та функцію щитоподібної залози, її захворювання, діагностику та лікування склалися протягом десятиріч. Ендокринологія і її складова частина – ендокринна хірургія, є відносно молодого гілкою клінічної медицини. В її становленні та розвитку відіграли значну роль видатні вчені Європи, Америки, Росії і, зокрема, України. Серед них слід в першу чергу назвати імена Т. Більрота, Т. Кохера, К. Базедова, К. Мікуліча, В. А. Опшеля, М. А. Вельямінова, О. В. Мартинова, О. В. Ніколаєва та ін.

Хірургія щитоподібної залози в Україні розвивалася паралельно з прогресом цієї гілки клінічної хірургії в світі. Перші відомості про функцію цього органа та його значення для життєдіяльності організму в працях українських дослідників з'явилися у другій половині XIX та на початку XX сторіччя. Зокрема, київський професор П. І. Перемешко в 1867 р. знайшов особливі гангліозні клітини в щитоподібній залозі і вперше морфологічно обґрунтував зв'язок її з центральною нервовою системою. Він також вперше відмітив, що морфологічною ознакою функціонального стану залози є інтенсивність вакуолізації колоїду. В експериментальних дослідженнях К. М. Бенісовича (1895), Я. Я. Постоева (1899), А. С. Нюрнберга (1910), Д. О. Альперна (1917) вивчалися стан газообміну та склад крові, теплообмін та інші функції організму після видалення щитоподібної залози. Велике значення в розвитку уявлень про щитоподібну залозу на початку XX століття відіграла школа харківського професора А. В. Рєпрьова.

Можна вважати, що першу операцію з приводу зоба в Росії виконав професор О. О. Мухін в 1800 році в Москві. В записках хірургічних операцій, зроблених в Голіцинській лікарні, відмічається: «зроблена операція зоба, що удушував хворого і займав передні та бокові поверхні шиї». В Україні першу успішну струмектомію зробив в 1842 році видатний хірург, декан медичного факультету Університету св. Володимира, професор В. А. Каравасєв. Одна з перших в Росії і перша під ефірним знеболюванням операція з приводу вузлового зоба була виконана в 1847 році видатним хірургом М. І. Пироговим. Він писав: «У Владикавказі з операцій, зроблених нами під впливом ефірної пари, чудово вирізаня зоба. Це був перший випадок, який ми зустріли у 17-річної дівчини. Середня частка щитоподібної залози, що розпухла та ущільнилася до розмірів гусячого яйця, давила на дихальне горло і почала вже опускатися униз, за вирізку грудини. Операція була утруднена в зв'язку з наявністю великої кількості артерій, що входили в пухлину; ми повинні були накласти більше тридцяти лігатур і притримувалися при операції правила – не просуватися вперед з видаленням пухлини

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

раніше, ніж перев'язати перерізані артерії. Хвора під час операції, що тривала більш ніж півгодини, була в непритомному стані. Коли ми від'їжджали з Владикавказу, рана була в доброму стані і кровотечі не було».

В наступні роки операції на щитоподібній залозі, головним чином при вузловому зобі, почали виконувати хірурги в Москві, Санкт-Петербурзі та інших містах (А. А. Міславський, 1852; І. Н. Новацький, 1870; М. В. Скліфосовський, 1874; В. А. Тілле, 1886; В. І. Разумовський, 1887; О. О. Бобров, 1897; Е. Г. Саліцев, 1891 та ін.). Першу радикальну операцію з приводу тиротоксичного зоба в Росії і в Україні зробив у Києві 18 травня 1894 року видатний український хірург М. М. Волкович. У дівчини 18 років був успішно видалений дифузний паренхіматозний зоб «величиною з два кулаки».

Вже в той період хірургічна спільнота приділяла велику увагу питанням лікування зоба. Достатньо відмітити, що вони обговорювалися на VII з'їзді російських лікарів (1899 р.), I з'їзді хірургів Росії (1900 р.), X з'їзді російських хірургів (1910 р.). На останньому проблема лікування базедової хвороби розглядалася як програмна. З доповіддю виступив відомий хірург, професор М. А. Вельямінов. Але всебічне науково-практичне вивчення проблем етіології, патогенезу, діагностики та лікування захворювань щитоподібної залози, як і інших залоз внутрішньої секреції, не могло знайти свого втілення через відсутність спеціалізованих закладів ендокринологічного профілю, як клінічних, так і експериментальних, та загальну недосконалість методів діагностики і лікування в той період.

Перші реальні кроки в цьому напрямі були зроблені українськими вченими. У листопаді 1919 року за ініціативою видатного вченого-патологіолога, академіка В. Я. Данилевського в Харкові за рішенням Народного комісаріату охорони здоров'я України було організовано виробничий Органотерапевтичний центр, де було закладено основи розвитку ендокринології в Україні. Центр входив до складу Першого Українського санітарно-бактеріологічного інституту. В лютому 1927 року за рішенням Ради народних комісарів УРСР був створений самостійний Український органотерапевтичний інститут Наркомату охорони здоров'я і Харківського медичного товариства. На базі цих підрозділів в 1930 році був організований Загальноукраїнський інститут ендокринології і органотерапії, нині – Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського. Створену при інституті ендокринологічну клініку очолив видатний вчений, професор В. М. Коган-Ясний, відомий своїми дослідженнями з проблем цукрового діабету та патології щитоподібної залози. Хірургічне відділення в складі клініки організував і очолив М. Н. Шевандін. Разом з ним працювали досвідчені і талановиті хірурги – М. Р. Вебер, В. О. Акімов, Я. Л. Леві. Вони широко займалися хірургічним лікуванням захворювань щитоподібної залози і розробкою актуальних питань хірургічної тироїдології. В коло цих питань входили показання для оперативного лікування різних форм зоба, техніка операцій, методи підготовки до неї та ведення післяопераційного періоду. В цей же час почали з'являтися перші повідомлення про оперативне лікування пухлин щитоподібної залози (М. Р. Вебер та Є. К. Єленевська, 1935; А. І. Соркіна та П. Я. Езау, 1936).

В ці роки питання тироїдної патології постійно продовжують привертати до себе увагу клініцистів. Хірургічне лікування базедової хвороби широко обговорювалося на XVII з'їзді російських хірургів (1925). З програмною доповіддю виступав відомий хірург, професор А. В. Мартинов. Він запропонував свій метод одночасної двобічної резекції щитоподібної залози без перев'язки головних артерій. Великий клінічний матеріал (140 операцій з приводу тиротоксикозу) був представлений професором В. Н. Розановим. Значний внесок у вивчення патології щитоподібної залози був зроблений видатними російськими хірургами М. А. Вельяміновим, В. А. Оппелем,

В. Н. Розановим, С. П. Федоровим, В. А. Оппель в своїх відомих «Лекціях з клінічної хірургії та клінічної ендокринології» (1929) виступав як активний прихильник хірургічного лікування базедової хвороби. Він пропонував геміструмектомію при легких формах тиротоксикозу, двоетапні операції – при тяжких формах, гемотрансфузії – для профілактики тиротоксичного кризу.

Значною віхою в узагальненні досвіду хірургічного лікування базедової хвороби став IV з'їзд хірургів України, що проходив 6-10 вересня 1930 року у Харкові. В доповідях харківських вчених В. М. Коган-Ясного, М. Н. Шевандіна, М. А. Диканського був узагальнений великий досвід лікування тиротоксичного зоба, тактичні підходи до підготовки хворих до операції, засоби профілактики ускладнень. Участь хірургів з багатьох республік фактично перетворила з'їзд на всесоюзний форум. Було прийнято ряд рішень, що визначили подальший розвиток хірургії щитоподібної залози. В цей період операції на щитоподібній залозі почали досить широко виконувати в багатьох містах України (Київ, Одеса, Дніпропетровськ, Донецьк).

Значну роль в розвитку ендокринної хірургії відіграли наукові публікації в спеціалізованих журналах, збірках, матеріалах з'їздів та конференцій. Вони сприяли поширенню передового досвіду, обміну інформацією, впровадженню сучасних методик діагностики та лікування. З 1930 року в Харкові почав виходити журнал «Ендокринологія та органотерапія», а з 1936 року у Москві видавався журнал «Проблеми ендокринології»; регулярно друкувалися збірки наукових праць вчених інституту – Acta endocrinologica. Питання хірургічного лікування тиротоксикозу, ендемічного зоба неодноразово обговорювалися на Всеукраїнських нарадах ендокринологів в 1933, 1934, 1939 рр. (В. М. Коган-Ясний, М. Н. Шевандін, М. Р. Вебер, Г. М. Гуревич).

В 1940 році була опублікована перша в Радянському Союзі монографія «Базедова болезнь». Її автором був співробітник хірургічної клініки Харківського інституту ендокринології та органотерапії М. Р. Вебер. На підставі досвіду клініки автором були детально висвітлені питання патогенезу, клініки і лікування базедової хвороби. Одночасно були представлені розроблені в клініці техніка операцій на щитоподібній залозі, методики ведення післяопераційного періоду, профілактики ускладнень. В тому ж році з цієї клініки вийшла також перша в СРСР монографія В. О. Акімова «Зоб Ріделя», в якій наведена вичерпна характеристика одного з найбільш важких захворювань щитоподібної залози – фіброзного тироїдиту, що вперше був описаний німецьким дослідником Ріделем в 1896 році.

Інтенсивна науково-практична діяльність українських ендокринологів була перервана війною і відновилася відразу після звільнення України від іноземної окупації. Одним із найпотужніших центрів, де вивчення хірургічної патології щитоподібної залози носило спадкоємний характер, залишився Харків. В хірургічній клініці інституту ендокринології, яку до 1947 року очолював професор О. К. Горчаков, а згодом Я. Л. Леві, інтенсивно вивчався патогенез ендемічного зоба, тиротоксикозу, розроблялися показання до оперативного лікування, методи корекції метаболічних порушень, зумовлених тиротоксикозом, удосконалені методики оперативних втручань, засоби профілактики ускладнень. Значний внесок у вивчення цих проблем зроблений харківськими вченими-клініцистами, що працювали в медичному інституті та інших лікувальних закладах міста (Г. М. Гуревич, І. С. Мастбаум, М. М. Ляховицький, Г. С. Луценко).

У Києві розробка основних питань діагностики і хірургічного лікування захворювань щитоподібної залози в післявоєнні роки була почата і широко розгорнута в медичному інституті на кафедрі хірургії стоматологічного факультету, яку в 1947 році очолив професор О. К. Горчаков. Він одночасно був головним ендокринологом і головою протизобної комісії МОЗ УРСР. Будучи

талановитим хірургом і видатним організатором служби охорони здоров'я, О. К. Горчаков і його учні зробили істотний внесок у розвиток хірургічної ендокринології не тільки в Україні, але й у колишньому Радянському Союзі. У серії робіт О. К. Горчакова та його школи, опублікованих в 1945-1960 рр., широко висвітлені проблеми хірургічного лікування різних форм зоба. О. К. Горчаковим була запропонована патогенетична класифікація зобної хвороби, яка була затверджена VIII з'їздом хірургів УРСР. Слід відмітити, що проблема хірургічного лікування захворювань щитоподібної залози була програмною на цьому з'їзді, що проходив 8-12 червня 1954 року в Києві. Участь в його роботі таких видатних хірургів, як С. С. Юдін, В. М. Шамов, О. В. Ніколаєв, Г. П. Зайцев, А. М. Шабанов та ін., надала йому високого авторитету та статусу всесоюзного форуму. О. К. Горчакову також належить значна роль у боротьбі з зобною ендемією в Україні.

Надалі київськими вченими були виконані чисельні і глибокі дослідження патофізіологічних змін в організмі при різних формах патології щитоподібної залози, вивчені функції різних органів і систем у хворих на етапах лікування. На підставі отриманих даних були сформульовані сучасні уявлення про патогенез різних форм зоба, доповнені і удосконалені принципи хірургічного лікування. Багато цих досліджень були виконані у формі дисертаційних робіт, монографій, статей та ін. Крім лідера київської школи хірургів-ендокринологів О. К. Горчакова, слід згадати прізвища М. П. Черенька, В. М. Пархоменка, А. П. Степаненка, Н. В. Ромашкан, Б. Г. Корвацького, Д. І. Левицького, які успішно досліджували проблеми тироїдної хірургії.

Значний вклад у вивчення хірургічної патології щитоподібної залози і надання практичної допомоги хворим внесли колективи кафедр хірургії медичного інституту та інституту удосконалення лікарів, керовані професорами М. С. Коломійченком, І. І. Кальченком, В. Д. Братусем, Д. Ф. Скрипніченком, М. М. Ковальовим, В. О. Акімовим, М. П. Череньком, О. Г. Туровцем. Достатньо відмітити, що, наприклад, тільки за період 60-років професор М. М. Ковальов разом з співробітниками надрукували в періодичних виданнях 24 наукові роботи з питань хірургічної патології щитоподібної залози, М. П. Черенько із співробітниками – 23, Д. Ф. Скрипніченко з співробітниками – більше 20.

В розвитку ендокринної хірургії в Україні великі заслуги належать видатному хірургу, завідувачу кафедрою загальної хірургії Київського медичного інституту, професору М. С. Коломійченку. Будучи протягом 15 років головним хірургом Міністерства охорони здоров'я УРСР, він багато зробив для організації та вдосконалення хірургічної допомоги населенню республіки, в тому числі у сфері тироїдної хірургії. Йому належать декілька наукових праць, присвячених питанням хірургічного лікування захворювань щитоподібної залози. На XI з'їзді хірургів УРСР в жовтні 1966 р. він виступив з програмною доповіддю з питань хірургічного лікування тиротоксичного зоба. За ініціативи та при підтримці М. С. Коломійченка в 1965 р. на базі його клініки в лікарні ім. Жовтневої революції було відкрите спеціалізоване відділення ендокринної хірургії під керівництвом І. В. Комісаренка, що входило до складу щойно відкритого НДІ ендокринології та обміну речовин. Колектив цього відділення, створений з його учнів, в наступні роки плідно розвивав актуальні проблеми ендокринної хірургії.

Говорячи про розвиток ендокринної хірургії в Україні, слід згадати про такі наукові школи і заклади, що розвивалися паралельно в колишньому СРСР і нерідко були джерелами нових ідей і напрямків у клінічній ендокринології. Провідним центром подібного типу був Всесоюзний інститут експериментальної і клінічної ендокринології в Москві. Завідувач хірургічним

відділом цього інституту професор О. В. Ніколаєв з повним правом вважається засновником науково-практичної системи знань і формування ендокринної хірургії, як самостійної гілки клінічної хірургії, в колишньому СРСР. Йому належить велика кількість фундаментальних робіт в галузі практично всіх напрямків ендокринної хірургії – щитоподібної та прищитоподібних залоз, наднирників, підшлункової залози. Він розробив і широко впровадив у практику метод одномоментної субтотальної, субфасціальної резекції щитоподібної залози при дифузному токсичному зобі. Завдяки своїй нескладності, безпечності, гарним безпосереднім і віддаленим результатам цей метод отримав широке поширення. Учні і послідовники О. В. Ніколаєва працюють у багатьох країнах світу, включаючи Україну.

З початку 50-х років в Україні сформувалися і успішно працювали численні наукові школи і центри з вивчення хірургічної патології щитоподібної залози. Продовжувала плідно працювати хірургічна клініка Харківського НДІ клінічної та експериментальної ендокринології, яку згодом очолила професор Н. Г. Цариковська. Тут поглиблено вивчалися питання лікування та особливостей перебігу тиротоксикозу в залежності від віку та супутньої патології. Особливої уваги заслуговують дослідження поєднаної патології щитоподібної залози – тиротоксикозу та аутоімунного тироїдиту Хашімото, а також аутоімунного тироїдиту як самостійної хвороби (Ф. П. Ткач). В теперішній час клінікою успішно керує професор Ю. І. Караченцев, який плідно продовжує дослідження в галузі хірургічного лікування тиротоксичного та вузлового зоба, хронічного тироїдиту, трансплантації щитоподібної залози, застосування методів кріогенного лікування захворювань щитоподібної залози.

Значний внесок в розвиток ендокринної хірургії в Україні був зроблений вченими-клініцистами та організаторами охорони здоров'я західних областей України. Кафедра факультетської хірургії Львівського медичного інституту, керована професором Г. Г. Каравановим, протягом багатьох років була науково-практичним центром ендокринної хірургії в Західній Україні. Тут було створено спеціалізоване відділення ендокринної хірургії, успішно вивчалися питання лікування тиротоксикозу, вузлових форм зоба, ендемічного зоба. Після Г. Г. Караванова кафедру очолив його учень, нині академік М. П. Павловський, який не менш успішно на сучасному рівні продовжує дослідження в галузі тироїдної хірургії, зокрема, тиротоксикозу, вузлового та багатовузлового зоба, рецидивного та ендемічного зоба. Ця клініка також широко відома своїми досягненнями в хірургії наднирників, статевих та прищитоподібних залоз, розробками методів знеболювання при ендокринних операціях, трансплантації культур клітин підшлункової залози при цукровому діабеті. У Львові працювали і зараз продовжують працювати талановиті хірурги, що зробили значний внесок в розвиток тироїдної хірургії (Н. П. Бойко, В. А. Коломійцев, Д. А. Макар, А. В. Чеповський, І. А. Макаруха).

Активні наукові дослідження і велика кількість оперативних втручань на щитоподібній залозі в цей час виконувалися відомими хірургами в інших містах Західної України: О. В. Федінець, М. Н. Полажинець – Ужгород, Е. М. Боровий – Рівне, П. І. Саженин, О. Н. Люлька, П. О. Огій – Тернопіль. Окремо слід відзначити діяльність професора М. М. Ковальова, що займався поглибленим вивченням ендемічного зоба та хірургією щитоподібної залози спочатку у Чернівцях, а потім на кафедрі госпітальної хірургії в медичному інституті у Києві. М. М. Ковальов виконав великий обсяг організаційних заходів з боротьби з зобною ендемією у Північній Буковині; ним детально вивчалися питання мінерального обміну при різних формах зоба, запропонована нова методика операції з приводу вузлового зоба. Тепер в Західній Україні, крім Львова, працює потужний центр хірургії щитоподібної залози в Тернополі, який очолює завідувач кафедри хірургії медичного університе-

ту, професор В. О. Шідловський. Тут глибоко вивчаються питання патогенезу, діагностики та лікування йододефіцитних захворювань щитоподібної залози, хірургічного лікування тиротоксикозу та його ускладнень (І. М. Дейкало, О. В. Шідловський).

На півдні України в клініках Одеси тироїдна хірургія успішно розвивалася на кафедрах медичного інституту під керівництвом професорів Я. М. Волошина, І. Я. Дейнеки, К. Г. Тагібекова. Нині цю традицію продовжує клініка Одеського медичного університету, очолювана професором В. В. Грубніком, в якій вперше в Україні розроблені і запроваджені ендоскопічні операції на щитоподібній залозі. Плідно працює в цьому напрямі також клініка очолювана професором С. О. Гешеліним. Значних успіхів досягла кафедра хірургії Сімферопольського медінституту під керівництвом професора В. І. Фесенко. На сході, в клініках медичних інститутів Донецька, Луганська під керівництвом професорів К. Т. Овнатяна, Н. Л. Куца, Р. В. Богословського проводилися широкі наукові дослідження і спостерігалася висока хірургічна активність в галузі тироїдної хірургії.

Велике значення для розвитку ендокринології в Україні в цілому та ендокринної хірургії, зокрема, мало відкриття в 1965 році Київського науково-дослідного інституту ендокринології та обміну речовин МОЗ УРСР, який очолив видатний український вчений, академік В. П. Комісаренко. За рішенням дирекції інституту було створено хірургічне відділення, що включало в себе, крім суто хірургічного підрозділу, спеціалізовану клініко-гормональну лабораторію, рентгенологічну службу, співробітників терапевтів, анестезіологів-реаніматологів. Це був перший в Україні хірургічний підрозділ подібного типу. Очолив його кандидат медичних наук, а нині – член-кореспондент АМН України, доктор медичних наук, професор І. В. Комісаренко. З моменту створення і протягом багатьох років в центрі уваги науково-практичної діяльності клініки були питання хірургічної патології щитоподібної залози. Детально вивчалися питання патогенезу дифузного тиротоксичного зоба, характер порушень функцій різних органів і систем при цьому захворюванні, взаємовідношення щитоподібної залози та наднирників, щитоподібної залози та центральної нервової системи при тиротоксикозі. Значна увага приділялася дослідженням, що торкалися вузлових форм зоба, хронічного тироїдиту, пухлин щитоподібної залози. Паралельно в клініці виконувався великий обсяг діагностично-лікувальної роботи, запроваджувалися передові методики обстеження та оперативних втручань на щитоподібній залозі, розроблялися принципи профілактики ускладнень та реабілітації хворих після оперативного лікування. Щороку виконувалося до 400-500, а згодом – до 1000 і більше операцій з приводу захворювань щитоподібної та інших залоз внутрішньої секреції. Крім патології щитоподібної залози, в клініці глибоко і всебічно вивчалися проблеми патології надниркових, прищитоподібних, статевих залоз. З часом клініка перетворилася на провідний потужний науково-практичний, методичний та навчальний центр ендокринної хірургії в Україні.

Для розвитку ендокринної хірургії суттєве інформаційне значення мали з'їзди ендокринологів та багаточисельні науково-практичні конференції, на яких обговорювалися актуальні питання ендокринної хірургії. Починаючи з I з'їзду ендокринологів України, що відбувся в 1965 році, і на всіх наступних питання хірургічної тироїдної патології були в центрі уваги. З доповідями виступали провідні вітчизняні та зарубіжні вчені, широко обговорювалися результати досліджень патогенезу, діагностики, лікування ендемічного зоба, тиротоксикозу, пухлин щитоподібної залози, тироїдиту. На кожному з'їзді працювала окрема секція «Ендокринна хірургія». Аналогічна секція працювала практично на кожному з'їзді хірургів України, починаючи з 90-х років.

Величезний досвід українських хірургів в царині тироїдної хірургії знайшов відображення в багатьох наукових публікаціях у вигляді монографій, підручників, багатьох тисяч статей, методичних рекомендацій. Зокрема, слід назвати монографії А. І. Гнатишака «Рак щитоподібної залози» (1962), О. Н. Люльки та П. О. Огія «Тиреотоксикоз та функція кори наднирників» (1967), П. О. Огія та О. Н. Люльки «Тиреотоксичний криз» (1973), Д. Ф. Скрипніченко та І. А. Утратіна «Злоякісні пухлини щитоподібної залози» (1969), Д. Ф. Скрипніченко та Д. І. Кривицького «Хірургічне лікування токсичного зоба» (1976), Г. М. Гуревича та І. С. Мастбаума «Тиреотоксикоз і його хірургічне лікування» (1968), М. М. Ковальова з спіавт. «Клініка і хірургічне лікування вузлових форм зоба» (1966), М. П. Черенько «Ускладнення при операціях на щитоподібній залозі» (1977) і «Захворювання та пошкодження щі» (1984).

На початку 80-х років ендокринна хірургія в Україні практично сформувалася як самостійна гілка клінічної хірургії. Оперативні втручання з приводу патології щитоподібної залози виконувалися практично в усіх обласних центрах та великих містах, а в деяких з них працювали спеціалізовані хірургічні клініки ендокринного профілю (Київ, Харків, Львів, Вінниця). Виросли кадри досвідчених хірургів, що пройшли відповідну підготовку в провідних клініках і в повному обсязі кваліфіковано виконували оперативні втручання при тиротоксичному та вузлових формах зоба, хронічному тироїдиті, злоякісних пухлинах щитоподібної залози (Чернігів, Житомир, Херсон, Дніпропетровськ, Ужгород, Рівне та ін.). Активно проводилася науководослідна робота. В 1988 році за розробку методів діагностики та лікування ендокринних захворювань група хірургів Київського медичного інституту та Київського інституту ендокринології та обміну речовин були нагороджені Державною премією УРСР в галузі науки і техніки.

Серйозним випробуванням для української медицини стала катастрофа на Чорнобильській АЕС, що відбулася 26 квітня 1986 р. Внаслідок викиду в атмосферу багатьох мільйонів кюрі радіоактивних ізотопів йоду, тропних до щитоподібної залози, ураженими опинилися великі території з населенням в декілька мільйонів осіб. Особливо небезпечними ізотопи йоду були для дітей та підлітків. Результатом став величезний спалах захворюваності на рак щитоподібної залози серед дітей та підлітків, починаючи з 1990 року.

Працівниками Інституту ендокринології та обміну речовин був виконаний великий обсяг робіт з вивчення стану щитоподібної залози у осіб, що постраждали внаслідок катастрофи на ЧАЕС. Ця робота почалася з перших днів після неї і триває дотепер. Наказом Міністерства охорони здоров'я України було запропоновано організувати хірургічне лікування раку щитоподібної залози у дітей і підлітків в хірургічному відділі Інституту. Протягом наступного часу спільно з співробітниками інших підрозділів були розроблені сучасні методи діагностики раку щитоподібної залози з використанням методів ультразвукового сканування, тонкоіголкової пункційної біопсії, визначення тироїдних гормонів, пухлинних маркерів та ін.

Зважаючи на високу агресивність радіаційно індукованого раку щитоподібної залози, були розроблені нові тактико-технічні підходи до хірургічного лікування. Зокрема, було визнано доцільним перехід до виконання більш радикальних операцій у вигляді екстрафасціальної тироїдектомії замість органозберігаючих втручань, що виконувалися в попередні роки, застосування різних варіантів дисекції лімфатичних вузлів щі в разі наявності метастазів. Був розроблений 3-ступеневий рівень морфологічної діагностики, ряд технічних вдосконалень, що дозволили підвищити радикальність та безпечність операцій, запобігти важким ускладненням. Крім хірургічного втручання, в якості обов'язкових компонентів лікування диференційованих форм

раку щитоподібної залози широко використовується лікування радіоактивним йодом та супресивна терапія тироїдними гормонами (О. В. Епштейн, В. А. Олійник). На теперішній час хірургічна клініка Інституту має найбільший у світі досвід хірургічного лікування раку щитоподібної залози у дітей та підлітків, що налічує більше 500 спостережень з 5- та 10-річним термінами виживання, що досягають 97 %. Співробітники клініки продовжують плідно розробляти питання діагностики та лікування раку щитоподібної залози не тільки у дітей, а й у дорослих, враховуючи зростаючу частоту цієї патології та довгостроковий ефект дії радіації. Одночасно в Інституті на світовому рівні виконаний великий обсяг морфологічних досліджень «післячорнобильських» карцином щитоподібної залози (Т. І. Богданова).

Важливим фактором подальшого розвитку ендокринної хірургії стало створення в 1995 році за ініціативою професора І. В. Комісаренка Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії та трансплантації ендокринних органів і тканин. Цей заклад перетворився на сучасний високопрофесійний центр, де успішно розробляються актуальні проблеми ендокринної хірургії, в тому числі хірургії щитоподібної залози. Тут працювали і працюють кваліфіковані спеціалісти (О. С. Ларін, С. М. Черенько, І. С. Турчин, О. В. Савран, А. І. Шептуха та ін.), що виконують великий обсяг науково-практичної діяльності. В Києві успішно функціонують спеціалізовані хірургічні ендокринологічні клініки, що виконують велику кількість оперативних втручань з приводу захворювань щитоподібної залози і одночасно займаються поглибленими науковими дослідженнями (М. В. Гульчій, Ю. В. Антоненко). В 1996 році в Дніпропетровську був створений міський ендокринологічний центр (М. В. Брежнев), де успішно лікуються хворі з патологією щитоподібної залози. Продовжують плідно працювати хірургічні клініки Львова, Сімферополя, Донецька, Дніпропетровська, Одеси, Вінниці, Тернополя.

У підсумку, слід відзначити, що на даний час ендокринна хірургія в Україні остаточно визначилася як прогресуюча самостійна наукова і практична галузь клінічної хірургії, яка має свою історію, традиції, принципи і перспективи. Хірургічні методи лікування захворювань залоз внутрішньої секреції зайняли міцне місце в системі надання допомоги ендокринним хворим. Безумовно, науковий і технічний прогрес медицини дозволить досягти нових визначних успіхів в цьому напрямі.

Література

1. Горчаков А. К., Максимов С. В. Пути развития эндокринологии на Украине // Врач. дело. 1957, № 11, 1151-1158.
2. Ковалев М. М. Развитие хирургии эндокринных органов в Украинской ССР за 50 лет // В кн.: Эндокринопатии и лечение их гормонами, вып. 4. К.: Здоров'я, 1968, 33-53.
3. Максимов С. В. Пути научной деятельности Харьковского института эндокринологии и химии гормонов // Эндокринопатии и лечение их гормонами, вып. 4. К.: Здоров'я, 1968, 54-75.
4. Комісаренко В. П. Шляхи та основні підсумки розвитку ендокринології на Україні // Досягнення охорони здоров'я в УРСР. К.: Держмедвидав УРСР, 1958, 106-119.
5. Комісаренко В. П. Стан і перспективи розвитку основних проблем ендокринології на Україні // Фізіол. журнал АН УРСР. 1970, 16, № 2, 197-204.
6. Тронько М. Д., Боднар П. М. Комісаренко Ю. І. Історія розвитку ендокринології в Україні. К.: Здоров'я, 2004. 65 с.

(Надійшла 24.07.2008)

ЯРОСЛАВ ГРИГОРОВИЧ БАЛЬОН (до 70-річчя від дня народження)



17 серпня 2008 р. виповнилося 70 років від дня народження та 48 років наукової діяльності доктора хімічних наук, лауреата Державної премії України у галузі науки і техніки Я. Г. Бальона. Він народився на Буковині у мальовничому селі Бабино Заставнівського району Чернівецької області в селянській родині. Після закінчення в 1960 р. хімічного факультету Чернівецького держуніверситету (нині національний) ім. Юрія Федьковича поступив в аспірантуру при Інституті органічної хімії НАН України, де в 1964 році захистив кандидатську дисертацію. У 1967 році Я. Г. Бальон очолив лабораторію органічного синтезу і реактивів Інституту ендокринології та обміну речовин.

На формування наукового світогляду молодого вченого великий вплив мали його учителі – професори Домбровський А. В., Левченко Є. С. та академіки Кірсанов О. В., Комісаренко В. П. У 1988 р. Я. Г. Бальон успішно захистив докторську дисертацію, присвячену синтезу заміщених дигалогенетанолів, їх аналогів та похідних.

Основні напрямки його наукової діяльності: пошук речовин, які б мали адренкортиколітичну, антиандрогенну, гіпоглікемічну, бактерицидну активність, були цукрозамінниками. Знайдені лікарські засоби (хлодитан, флутофарм, ізодибут) широко застосовуються в ендокринології, урології. Заслужують на увагу також його прикладні дослідження, пов'язані із забезпеченням України тиродними гормонами (тироксинам і трийодтироном), що дало змогу налагодити їх випуск на ВАТ «Фармак» (м. Київ).

Фундаментальні дослідження функціональних похідних азолів та азинів, проведені Я. Г. Бальоном та його учнями, відомі не лише в Україні, а й за її межами. Реакція отримання 2-аміногіазолів взаємодією арилдихлоретанолів з тіосечовиною носить ім'я Я. Г. Бальона, що є найвищим визнанням світової хімічної спільноти. Ним створена численна і добре відома школа хіміків-синтетиків, які працюють у різних галузях народного господарства, зокрема в фармації та медицині.

Ярослав Григорович Бальон – член двох учених рад із захисту докторських та кандидатських дисертацій, в 1977 році нагороджений Державною премією України у галузі науки та техніки, автор понад 300 наукових праць, із них 54 винаходів і лікарських препаратів, член багатьох редколегій наукових хімічних журналів.

Він – висококваліфікований хімік-органік з широким кругозором та енциклопедичними знаннями, які охоплюють також фармацію та медицину, користується високим авторитетом і повагою, завжди щиро, доброзичливо ділиться своїми знаннями, досвідом із колегами, друзями, скрізь заражає своєю енергією і оптимізмом. Разом з тим, Ярослав Григорович є напрочуд скромною, делікатною і товариською людиною, що безмежно любить Україну, рідний край Буковину і її пісні.

За багаторічну сумлінну працю, високий професіоналізм та особистий внесок у забезпечення розвитку медичної науки в галузі ендокринології йому висловлена Подяка Кабінету міністрів України.

Редколегія сердечно вітає ювіляра і зичить йому міцного здоров'я, довгого щасливого віку, родинного тепла, радості, миру та подальшої натхненної і плодородної праці.

НАДІЯ ДМИТРІВНА НОСЕНКО (до 60-річчя від дня народження)

18 вересня 2008 р. виповнилось 60 років завідувачу лабораторії нейро-гормональної регуляції репродукції та адаптації Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка АМН України, доктору біологічних наук Носенко Надії Дмитрівні.

Н. Д. Носенко в 1972 р. закінчила з відзнакою навчання на біологічному факультеті Київського державного університету ім. Т. Шевченка. У 1967 р. вона була прийнята на роботу в Київський НДІ ендокринології та обміну речовин МОЗ УРСР і пройшла шлях від лаборанта до завідувача лабораторії (з 1994 р.). У 1982 р. Н. Д. Носенко успішно захистила кандидатську, а в 1999 р. – докторську дисертацію на тему «Механізми гормон-медіаторного імпринтингу нейроендокринної регуляції репродукції та стрес-реактивності». Життєвий шлях Н. Д. Носенко сповнений натхненною працею над важливими проблемами фізіології та патофізіології ендокринної системи. Основним напрямком наукових досліджень Н. Д. Носенко були й досі залишаються актуальні питання нейроендокринології, зокрема, нейроендокринної регуляції функції статевих і надниркових залоз за умов норми та патології. Вона успішно працює над дослідженням патогенезу розладів нейроендокринної регуляції, зумовлених впливом патогенних чинників у ранньому онтогенезі. Її роботи відзначено в 1996 р. Академічною премією Президії АМН України з теоретичної медицини. Перу Надії Дмитрівни належать 150 праць, надрукованих у вітчизняних та закордонних виданнях, вона є співавтором монографії «Пренатальний стрес і нейроендокринна патологія» (2004 р.).



Н. Д. Носенко брала безпосередню участь в організації та проведенні національних з'їздів ендокринологів, міжнародних конференцій у Києві. Вона є членом Вченої ради Інституту та Спеціалізованої вченої ради із захисту дисертацій. Н. Д. Носенко – ветеран праці, неодноразово відзначена грамотами і подяками. Колеги ставляться до неї з великою шаною як до обізнаного, висококваліфікованого вченого і чудової особистості. У зв'язку з ювілейною датою Н. Д. Носенко відзначено Почесною грамотою Президії АМН України за багаторічну сумлінну працю, значні наукові досягнення і внесок у розвиток фундаментальної ендокринології.

Чуйна, інтелігентна і високоосвічена людина, Н. Д. Носенко охоче передає свої знання і досвід співробітникам і молодим науковцям. Її вимогливість до виконання і написання наукових робіт, принциповість і науковий авторитет можуть слугувати взірцем для тих, хто присвятив своє життя науці.

Правління Асоціації ендокринологів України, колектив Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка АМН України щиро поздоровляють Надію Дмитрівну Носенко із славним ювілеєм і бажають міцного здоров'я, сімейного благополуччя, багатьох років творчої наснаги і плідної наукової праці.