

*Академія медичних наук України  
Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка  
Academy of Medical Sciences of Ukraine  
V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism*

---

# ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

---

# ENDOKRYNOLOGIA

---

2006

Том 11, № 2  
Volume 11, 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.,  
ЕПШТЕЙН О.В., ЄФІМОВ А.С. (заступник головного  
редактора з клінічної ендокринології), КАРАЧЕНЦЕВ Ю.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., РЕЗНІКОВ О.Г., РИБАКОВ С.Й.,  
ТОМАШЕВСЬКИЙ Я.І.

Редакційна рада:

БЕЛІНСЬКИЙ В.П. (Запоріжжя), БОДНАР П.М. (Київ),  
БОЦЮРКО В.І. (Івано-Франківськ), ВЕНДЗИЛОВИЧ Ю.М.  
(Львів), ВОЙНІЛОВИЧ В.О. (Чернігів), ГОЛОВАЧ А.П.  
(Полтава), КОМІСАРЕНКО І.В. (Київ), ПАВЛОВСЬКИЙ М.П.  
(Львів), ПАВЛЮК П.М. (Київ), СЕЛІВАНОВА К.Ф.  
(Сімферополь), ТУРЧИН І.С. (Київ)

факс: (044) 430-36-94

E-mail: endorg@ukrpost.ua

Address of the Editorial Board:

V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism,  
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 44 430 36 94  
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 № 5223 від 20.06.2001

Здано до набору 29.09.2006. Підп. до друку 2.11.2006. Формат 70 x 108/16.  
Офсетний друк. Ум.-друк. арк. 11,3. Наклад 290 прим.

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

## ЗМІСТ

### Оригінальні дослідження

Деякі фактори ризику ретинопатії, катаракти та сліпоти у хворих на цукровий діабет 1 типу, що почався у дитячому віці, в Україні <i>М.Д. Халангот, К.М. Тронько, В.І. Кравченко, Я.Б. Кульчинська</i>	147
Міnorне значення гомоцистеїнемії в якості чинника ризику атерогенезу у інсулінорезистентних хворих на цукровий діабет 2 типу за відсутності ниркової недостатності <i>М.Ю. Горшунська, Ю.І. Караченцев, Н.С. Красова, Е. Йенсен, Т.І. Воропай, Дж.В. Кремерс, П.К. Бікхоф, Х.А. ван Лойнен, В.В. Полторак</i>	154
Стан компенсації цукрового діабету у дітей в залежності від ступеня статевої зрілості <i>О.А. Бударейко</i>	164
Семейное накопление сахарного диабета и развитие абсолютной инсулиновой недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа <i>Н.Е. Великих, С.А. Штандель, Ю.И. Караченцев</i>	169
Вплив трансплантації клітинних культур на виразність діабетичної дисліпідемії <i>В.М. Єльський, О.В. Селезньова, І.І. Зінкович, А.О. Федорова</i>	175
Забезпеченість йодом та стан щитоподібної залози у населення Дніпропетровської області <i>Н.В. Тананакіна, В.І. Кравченко, Е.Ю. Маляр, А.А. Останін</i>	181
Проблеми і перспективи профілактики йододефіцитних захворювань у населення України <i>В.Н. Корзун, А.М. Парац, А.П. Матвієнко</i>	187
Стан вегетативної регуляції серцевого ритму та ендотеліальної функції периферичних судин у хворих на рак щитоподібної залози у доопераційному періоді <i>С.Т. Зубкова, О.В. Булат</i>	194
Оцінка особливостей ультразвукової картини органів малого таза у жінок, лікованих з приводу диференційованого раку щитоподібної залози <i>Т.М. Кучменко</i>	200
Вплив тереоедктомії та радіоїодтерапії на інтерлейкін-2-продукуючу активність лімфоцитів периферичної крові хворих на папілярний рак щитоподібної залози <i>Н.М. Степура, Г.А. Замотаєва</i>	207
Вивчення впливу естрадіолу бензоату <i>in vivo</i> на вміст РНК і ДНК в корі надниркових залоз, аденогіпофізі і гіпоталамусі самців щурів <i>О.І. Ковзун, Є.М. Грінченко, Л.М. Калинська, О.С. Микоша</i>	213
Вплив спленозиду на катаболізм аденилової кислоти і роль її катаболітів у проліферації тимоцитів та спленоцитів <i>М.М. Гойдаш, Г.А. Замотаєва, Б.В. Олійник, Д.С. Сидоренко, Л.М. Сквирська, Я.А. Саєнко</i>	219

## Огляди

В-клітини щитоподібної залози людини: відоме та невирішені проблеми (огляд літератури і власні дані) 225  
*О.М. Полякова, Ю.М. Божок*

Перхлорати як чинник ризику для здоров'я людини (огляд літератури) 236  
*Ю.І. Кундієв, М.Д. Тронько, І.М. Андрусишина*

## Тези науково-практичної конференції «Актуальні питання діагностики та лікування дитячої ендокринної патології»

Йодбаланс як засіб профілактики йододефіцитних захворювань у дітей та підлітків 249  
*О.В. Большова*

Кінцевий зріст хворих з різними формами нанізму 250  
*О.В. Большова, О.Я. Самсон, О.А. Вишневська*

Интенсифицированная инсулинотерапия с использованием аналогов инсулина у детей и подростков, больных сахарным диабетом 251  
*Е.А. Будрейко*

Стан щитоподібної залози у пацієнтів з дефіцитом гормону росту 252  
*О.А. Вишневська*

Результати добового моніторингу ЕКГ у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу 253  
*О.М. Гиріна, Г.Д. Кіржнер, Ю.М. Кривонос*

Стан кардіодинаміки у дітей і підлітків, хворих на цукровий діабет 1 типу 254  
*Л.П. Глебова, Т.І. Коротич*

Значення ехокардіографічного дослідження в діагностиці кардіальних ускладнень цукрового діабету 1 типу у дитячому віці 255  
*Л.П. Глебова, Ю.М. Кривонос*

Лікування антигонадотропними препаратами хворих з передчасним, прискореним і своєчасним статевим розвитком при незадовільному прогнозі кінцевого росту 256  
*Д.І. Дерев'янку, А.А. Дерев'янку, О.Я. Самсон, В.А. Музь, О.А. Вишневська, І.В. Лукашук, Т.А. Пелещук*

Досвід проведення скринінгу на вроджений гіпотиреоз у м. Києві (2004-2006 роки) 257  
*В.В. Довгодько, В.Г. Майданник*

Хирургическое лечение рака щитовидной железы у пациентов детского и подросткового возраста 258  
*И.В. Комиссаренко, С.И. Рыбаков, А.Е. Коваленко*

Стан периферичної гемодинаміки у дітей і підлітків, хворих на цукровий діабет 1 типу 259  
*Т.І. Коротич, В.В. Довгодько*

Вплив електропунктури на перебіг цукрового діабету 1 типу у дітей <i>Н.О. Кульчицька</i>	260
Роль окислительной модификации белков в формировании осложненный сахарного диабета у детей <i>Г.А. Леженко, Е.И. Подлианова</i>	261
Електроміографічне обстеження в діагностиці діабетичної полінейропатії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу <i>В.Г. Майданник, Н.Б. Пранік</i>	262
Нове в лікуванні гіпоталамічного синдрому пубертатного періоду <i>В.А. Музь, С.Т. Зубкова, Т.М. Малиновська</i>	263
Нарушения функции щитовидной железы у детей, больных сахарным диабетом <i>Л.Д. Никитина, С.А. Чумак</i>	264
Стан ліпідного обміну у дітей, хворих на гіпофізарний нанізм <i>В.Г. Пахомова, Н.О. Кульчицька</i>	265
Половое созревание мальчиков, потомков ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, на этапах пубертата <i>Е.И. Плехова, Т.П. Костенко</i>	266
Вітчизняний досвід застосування Хумалогу – першого аналогу інсуліну ультракороткої дії <i>О.Я. Самсон, І.В. Лукашук</i>	267
Антиоксидантна терапія метаболічних порушень у дітей з вегетативними дисфункціями <i>Е.С. Суходольська, А.П. Бурлака, І.І. Ганусевич, М.В. Хайтович</i>	268
Особенности мелатонинпродуцирующей активности у детей и подростков, больных сахарным диабетом <i>С.И. Турчина, Е.А. Будрейко</i>	269
Клиника и прогнозирование течения гипоталамического синдрома пубертатного периода у мальчиков <i>О.О. Хижняк, А.В. Косовцова, С.И. Турчина, Б.В. Банников</i>	270

Інформація про VII з'їзд ендокринологів України

## **ДЕЯКІ ФАКТОРИ РИЗИКУ РЕТИНОПАТІЇ, КАТАРАКТИ ТА СЛІПОТИ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 1 ТИПУ, ЩО ПОЧАВСЯ У ДИТЯЧОМУ ВІЦІ, В УКРАЇНІ**

*М.Д. Халангот\*, К.М. Тронько, В.І. Кравченко, Я.Б. Кульчинська*

*Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН  
України, 04114 Київ, Україна*

Використання електронних реєстрів хворих на цукровий діабет (ЦД) дає можливість отримувати нові дані про частоту ускладнень ЦД та фактори їх ризику у конкретних популяціях хворих. Ціль дослідження: аналіз поширеності тяжких уражень очей та можливих чинників їх ризику в осіб, що захворіли на ЦД до 15-річного віку. Досліджено поширеність пре- і проліферативної діабетичної ретинопатії (ДР), катаракти, сліпоти (гострота зору < 0,05 на краще око) з урахуванням тривалості ЦД, статі, рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>), артеріального тиску, анамнезу невідкладних гіпо- чи гіперглікемій. Аналізу підлягали внесені до електронного реєстру дані про 4634 жінки та 4407 чоловіків, які захворіли у віці до 15 років та отримували інсулін у 2004 р. Знайдена більша поширеність катаракти (17,5 % і 13,3 %, P<0,001) та сліпоти (2,2 % і 1,5%, P=0,011) у жінок порівняно з чоловіками. Чинниками ризику для катаракти і препроліферативної ДР був високий рівень HbA<sub>1c</sub> (коефіцієнти відносного ризику дорівнюють 1,54 і 2,89, P=0,045 і 0,001, відповідно), а щодо сліпоти та /або відшарування сітківки чи гемофтальму – артеріальна гіпертензія та анамнез невідкладних гіпо- та гіперглікемій (відносний ризик дорівнює 2,92 і 1,39, P<0,001, відповідно). Отримані дані доцільно враховувати під час розробки рекомендацій щодо профілактики хронічних ускладнень у хворих на ювенільний ЦД в Україні.

**Ключові слова:** ювенільний цукровий діабет, сліпота, катаракта, поширеність, чинники ризику, реєстри хворих

Дослідники центру ВООЗ з епідеміології ЦД вказують на недостатність інформації про поширеність ускладнень ЦД, яка стосується лише пацієнтів спеціалізованих клінік. Дані, засновані на дослідженні популяції всіх хворих, що мешкають на тій чи іншій території, мають більшу епідеміологічну цінність [1]. Джерелом такої епідеміологічної інформації може бути популяційний реєстр хворих на ЦД [2]. Метою дослідження було дати загальну оцінку поширеності тяжких уражень органа зору у хворих на ЦД 1 типу в Україні, визначивши чинники ризику їх розвитку. Було необхідно вирішити наступні завдання: визначити поширеність в популяції хворих на ЦД 1 типу різних стадій діабетичної ретинопатії, катаракти, сліпоти з урахуванням статі та тривалості захворювання; дослідити наявність зв'язку між рівнем HbA<sub>1c</sub>, артеріальним тиском, перебігом хвороби та поширеністю тяжких ускладнень органа зору.

### **Методи дослідження та характеристика хворих**

Проведено обсерваційне поперечне дослідження загальної популяції хворих на ЦД, що за даними державного реєстру «Система нагляду хворих на цукровий діабет в Україні»

\* Адреса для листування (Correspondence): Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України, вул. Вишгородська, 69, Київ, 04114, Україна; тел. 8 044 4310242; E-mail: nikhalangot@ukr.net

(СИНАДІАБ) [3] станом на 31.10.2004 р. відповідають таким умовам: мають вік старший 15-ти років; отримують інсулін; захворіли на ЦД до 15-ти років; подані до реєстру у якості ЦД 1 типу. Хворі в базі даних СИНАДІАБ були нами стратифіковані за статтю та тривалістю захворювання ЦД: 0-9, 10-19, 20-29 та більше 29 років, відповідно. Ураження очей у цієї популяції аналізували за даними, що їх вносили до СИНАДІАБ ендокринологи, які інтерпретували записи офтальмологів у первинній медичній документації згідно з класифікацією діабетичної ретинопатії по Kohner та Porta (1992) [4]. Враховували дані про наявність катаракти та гостроту зору. Сліпотю вважали гостроту зору <0,05 на краще око (критерії ВООЗ). Дані про поширеність (станом на 31.10.2004 р.) згаданих уражень очей представлені у створених підгрупах з відповідною тривалістю ЦД та в залежності від статі. Статистичний аналіз частки проводили з визначенням вірогідних інтервалів (ВІ) при рівні вірогідності 95 %; значущість різниці часток перевіряли за допомогою критерію  $\chi^2$ . Визначали відносні ризики та їх 95 % ВІ. Статистичну обробку виконували за допомогою пакету програм MedStat [5]. Найбільш «надійною» з точки зору належності до ЦД 1 типу є група хворих, що захворіли у дитячому віці, тобто, до 15 років. Спостереження саме за цією групою хворих найчастіше використовується для визначення поширеності хронічних ускладнень у хворих на ЦД 1 типу, у тому числі, ретинопатії.

Дані про популяцію хворих: загальна кількість популяції дорослих хворих, що захворіли на ЦД у дитячому віці та згідно СИНАДІАБ отримували інсулін, станом на 30.10.2004 р. дорівнювала 9 041. В цій групі хворих дещо переважали жінки, що більш помітно серед тих, які мають тривалість захворювання більше 29 років. Такий статевий розподіл відповідає попереднім знанням про зв'язок між жіночою статтю та поширеністю ЦД 1 типу, що почався у дитячому віці, у слов'янських та балтійських країнах [6] і, скоріше за все, пояснюється більшою смертністю чоловіків у старших вікових групах. Виходячи зі специфіки нашої популяції, стратифікація за віком нами не проведена. Розподіл за тривалістю захворювання в даному випадку буде значною мірою співпадати і з віковими характеристиками: найбільшу групу склали хворі з тривалістю захворювання 10-19 років, найменшу – з тривалістю більше 29 років (табл. 1). За кількісними характеристиками наше спостереження спирається на чи не найчисленнішу групу хворих, тоді як відповідні дані про поширеність ретинопатії у хворих на ЦД 1 типу у Європейських країнах зазвичай базуються на спостереженнях за групами хворих від 80 до 1 302 пацієнтів [1].

Таблиця 1. Кількісна характеристика дорослих хворих на ювенільний ЦД 1 типу з урахуванням статі та тривалості захворювання за даними СИНАДІАБ

Тривалість діабету, років	Жінки	Чоловіки
0 – 9	1197	1135
10 – 19	1782	1762
20 – 29	963	967
30 років і більше	692	543
Всього	4634	4407

## Результати та їх обговорення

Поширеність катаракти має чітку статеву залежність: 17,5 (16,4 – 18,6) % у жінок та 13,3 (12,3 – 14,3) % у чоловіків ( $\chi^2=29,89$ ; число ступенів свободи (k) =1;  $P<0,001$ ) та підвищується ( $P<0,001$ ) паралельно із зростанням тривалості діабету (мал. 1). За даними угорських дослідників, що співпрацювали з ВООЗ у межах проекту DiabCare, в Угорщині у подібній популяції хворих поширеність катаракти була лише 3,5 %. Подібна до знайденої нами поширеність катаракти (11,9 %) мала місце у популяції хворих в Пенсільванії (США), в якій суттєво менше застосовувалася інтенсивна інсулінотерапія та рівень  $HbA_{1c}$  був більший, ніж у хворих в Угорщині [7].

Поширеність сліпоти за критеріями ВООЗ, тобто, гостроти зору <0,05 на «краще» око, дорівнювала 2,2 (1,8 – 2,7) % у жінок та 1,5 (1,1 – 1,9) % у чоловіків; статева різниця є значущою ( $\chi^2=6,52$ ; k=1;  $P=0,011$ ).

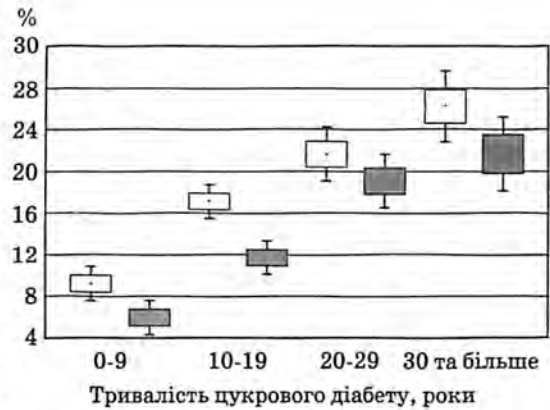
Дослідники з Німеччини, аналізуючи дані про сліпоту, отримані службою соціального забезпечення в регіоні з населенням 5 мільйонів мешканців,

сповіщали про більшу частоту сліпоти у жінок (15,6/100000, порівняно із 12,2/100000 у чоловіків цієї ж загальної популяції) [8]. За даними дослідників з Угорщини та США, поширеність «легальної» сліпоти (<0,1 на краще око) в популяціях хворих на ювенільний цукровий діабет дорівнювала 1,9 % (Угорщина) та 4,3 % (Пенсільванія, США) [7]. Більша частота сліпоти серед жінок була нещодавно помічена у хворих, що отримують інсулін, за даними реєстру СИНАДІАБ [9]. Дане дослідження уточнює та підтверджує ці спостереження щодо хворих на ювенільний ЦД. Цікаво, що найвиразніше ця закономірність спостерігається у хворих з тривалістю ЦД до 9 та більше 29 років (мал. 2).

Порівняння поширеності проліферативної ретинопатії, відшарування сітківки/гемофтальму та сліпоти (всі або один з цих станів) у групах з нормальним ( $HbA_{1c} < 7,5\%$ ) та підвищеним ( $HbA_{1c} \geq 10\%$ ) рівнем глікованого гемоглобіну не свідчать про їх значну відмінність: з 281 хворого, про яких були надані дані про припустимий (<7,5%) поточний рівень  $HbA_{1c}$ , тяжкі ураження ока і/або сліпота були зафіксовані лікарями у 15,7 (11,7 – 20,1)%, тоді як серед 301 хворого з поточним рівнем  $HbA_{1c} > 9\%$  – у 18,9 (14,7 – 23,6)%;  $\chi^2=0,87$ ;  $k=1$ ;  $P=0,351$ .

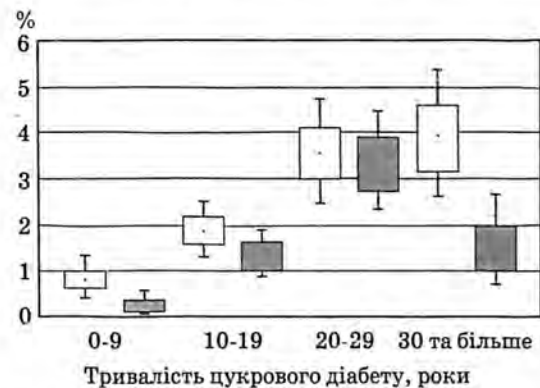
Відсутність значущих відмінностей може пояснюватися поперечним характером дослідження, при якому зв'язок між поточним рівнем  $HbA_{1c}$  та такими наслідками багаторічної хронічної гіперглікемії, якими є проліферативна ретинопатія, гемофтальм та сліпота, може бути відсутнім.

Зростання частоти тяжких уражень органа зору в залежності від тривалості захворювання ( $\chi^2=33,87$ , число ступенів свободи  $k=7$ ;  $P<0,001$ ) відображено на мал. 3. Слід звернути увагу на те, що досить значна



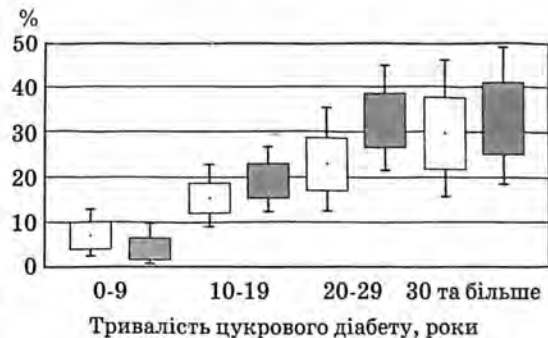
Мал. 1. Поширеність катаракти (% , 95 % ВІ) у хворих на ювенільний ЦД в залежності від тривалості захворювання та статі.

Примітка: світлі фігури – жінки, темні – чоловіки.



Мал. 2. Поширеність сліпоти (% , 95 % ВІ) у хворих на ювенільний ЦД в залежності від тривалості захворювання та статі.

Примітка: світлі фігури – жінки, темні – чоловіки.



Мал. 3. Поточні рівні  $HbA_{1c}$  та поширеність (% , 95 % ВІ) проліферативної ретинопатії та/або відшарування сітківки/гемофтальму і/або сліпоти з урахування тривалості діабету.

Примітка: світлі фігури –  $HbA_{1c} < 7,5\%$ , темні –  $HbA_{1c} \geq 10\%$ .

частка хворих (близько 5 %) вже мали тяжкі ураження очей ще до 9 років тривалості хвороби.

Дослідження DCST та інші [10-12] довели зв'язок між підвищеним рівнем  $HbA_{1c}$  та розвитком діабетичної ретинопатії і катаракти. На жаль, у вітчизняній практиці дослідження  $HbA_{1c}$  нечасто застосовується при лікуванні ЦД. За даними СИНАДІАБ, у хворих на ювенільний ЦД 1 типу  $HbA_{1c}$  визначався лише у 932 випадках (10,3 %).

Ризики поширеності катаракти та препроліферативної ретинопатії у хворих з підвищеним ( $\geq 10\%$ ) рівнем  $HbA_{1c}$  (відносно хворих з  $HbA_{1c} < 7,5\%$ ) свідчать про їх статистичну значущість. Найбільший ризик стосується поширеності препроліферативної ретинопатії. Кінцева стадія – проліферативна ретинопатія – не пов'язана з поточним рівнем  $HbA_{1c}$  (табл. 2).

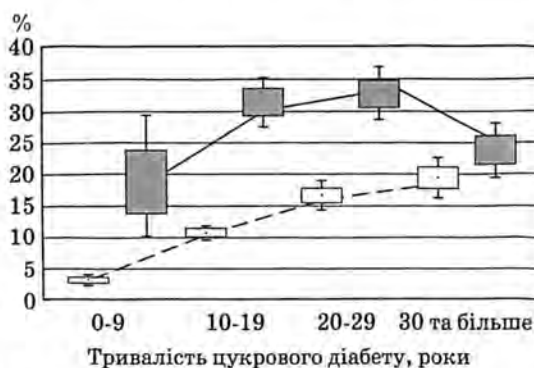
Таблиця 2. Відносні ризики (ВР) розвитку катаракти та різних стадій діабетичної ретинопатії залежно від поточного рівня  $HbA_{1c}$ , що  $\geq 10\%$  у 582 хворих на ювенільний цукровий діабет, за даними реєстру СИНАДІАБ

Ускладнення	Кількість хворих з даними про $HbA_{1c}$	ВР*	95% ВІ	P
Катаракта	77	1,54	1,01-2,38	0,045
Препроліферативна ретинопатія	41	2,89	1,47-5,75	0,001
Проліферативна ретинопатія	82	1,39	0,92-2,09	0,116

Примітка: \* за одиницю прийнятий ризик у хворих з  $HbA_{1c} < 7,5\%$ .

Порівняння поширеності проліферативної ретинопатії, відшарування сітківки/гемофтальму та сліпоти (всі або один з цих станів) у групах з нормальним ( $AT < 140/90$  Нг) та підвищеним ( $\geq 140/90$  Нг) рівнем артеріального тиску (мал. 4) свідчить про їх значну відмінність (відносний ризик 2,92 (2,62 – 3,62),  $P < 0,001$ ). Підвищення АТ пов'язане із збільшенням тяжких уражень органа зору у декілька разів при всіх діапазонах тривалості діабету за винятком максимальної (більше 30 років) (мал. 4). Єдиним поясненням цього феномена може бути більш висока смертність у хворих з цією тривалістю ЦД та підвищеним АТ. Зв'язок між систолічним АТ та проліферативною ретинопатією у хворих на ЦД 1 типу знайдено у дослідженні з Великої Британії [13]. Відносний ризик проліферативної ретинопатії був суттєво меншим, ніж ризик розвитку макулопатії у гіпертензивних пацієнтів. Дослідження UKPDS сповістило про знайдену можливість припинити прогресування втрати зору та ретинопатії під впливом «жорсткого» контролю АТ у хворих на ЦД 2 типу [14]. Повідомлень про зменшення поширеності тяжких уражень зору у хворих на ЦД 1 типу з гіпертензією після 30 років існування діабету ми не знайшли.

Програма СИНАДІАБ фіксує та надає можливість аналізувати поширеність уражень органа зору в залежності від того, чи спостерігалися



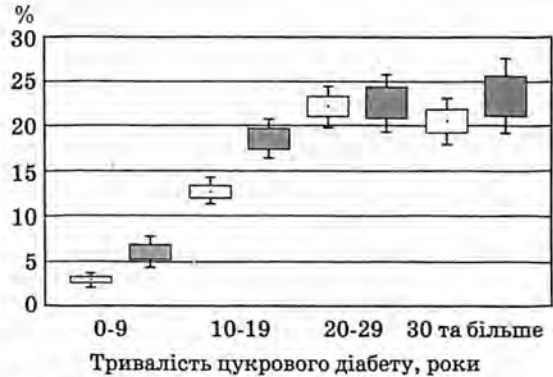
Мал. 4. Зв'язок між підвищенням АТ та поширеністю (%), 95% ВІ) проліферативної ретинопатії і/або відшарування сітківки/гемофтальму та/або сліпоти.

Примітка: світлі фігури –  $AT < 140/90$  Нг; темні –  $\geq 140/90$  Нг.

у хворого протягом 12 місяців тяжкої гіпоглікемії, що потребували сторонньої допомоги, або кетоацидотичні стани.

За даними аналізу, станом на 30.10.2004 р. у досліджуваній нами популяції хворих з ювенільним ЦД було 6096 хворих без «критичних станів» та 2945 хворих, що мали такі стани протягом 12 місяців. В цих групах зіставлена кількість тяжких уражень органа зору та сліпоти в залежності від тривалості ЦД.

У хворих, що мали в анамнезі гіпоглікемії та/або кетоацидоз, ураження ока та сліпота спостерігалися у кілька разів частіше, ніж у тих, що не мали таких станів: для 1293 хворих з анамнезом невідкладних станів протягом 12 місяців відносний ризик поширеності сліпоти, проліферативної ретинопатії або гемофтальму був 1,39 (0,92-2,09) у порівнянні із хворими, які не мали невідкладних станів протягом 12 місяців ( $P < 0,001$ ). Цей феномен спостерігався лише при тривалості захворювання до 20 років (мал. 5). У європейському дослідженні ЄВРОДІАБ було встановлено, що загалом у країнах Східної Європи



Мал. 5. Зв'язок між наявністю в анамнезі невідкладних станів та поширеністю (% , 95 % ВІ) проліферативної ретинопатії та/або відшарування сітківки/ гемофтальму і/або сліпоти.  
Примітка: світлі фігури – без невідкладних станів, темні – з невідкладними станами.

кількість випадків невідкладних гіпоглікемії та кетоацидозу, а також проліферативної ретинопатії значно більша, ніж у країнах Західної Європи [15], але кількісний зв'язок між ретинопатією та наявністю критичних станів з урахуванням тривалості захворювання раніше встановлено не було.

Таким чином, у данному дослідженні вперше наведені дані про поширеність сліпоти та тяжких уражень зору в популяції хворих на ювенільний цукровий діабет в Україні. Доведена висока частота катаракти та сліпоти, факторами ризику розвитку яких є більша тривалість захворювання (що тим не менше, не перевищує 20 років), жіноча стать, незадовільний контроль глікемії, підвищений АТ, випадки невідкладної гіпоглікемії та кетоацидозу. Встановлення наявності зв'язку між поширеністю сліпоти, катаракти, ретинопатії і тривалістю захворювання, артеріальним тиском та незадовільним контролем глюкози крові доводить валідність бази даних СИНАДІАБ у якості інструменту для оцінки лікування та епідеміологічних досліджень. Доведені чинники ризику розвитку сліпоти у хворих на ювенільний цукровий діабет в Україні доцільно враховувати при розробці національних рекомендацій щодо профілактики ускладнень цукрового діабету.

## Література

1. Amos A.F., McCarty D.J., Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010 // *Diabet. Med.* 1997, 14, Suppl. 5, 7-85.
2. Gorus FK. The importance of diabetes registries and clinical biology for the study and treatment of type 1 diabetes mellitus // *Verh. K. Acad. Geneesk. Belg.* 1996, 58, 539-586.
3. Наказ МОЗ України про створення реєстру хворих на цукровий діабет // *Ендокринологія.* 2001, 6, № 2, 246-251.

4. Kohner E.M., Porta M. (eds.) Screening for diabetic retinopathy in Europe: a field guide-book. Copenhagen: WHO, Regional Office for Europe, 1992. 51 p.
5. Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г. Анализ результатов медико-биологических исследований и клинических испытаний в специализированном статистическом пакете MEDSTAT // Вестник гигиены и эпидемиологии. 2004, 8, № 1, 155-167.
6. Gale E.A., Gillespie K.M. Diabetes and gender // Diabetologia. 2001, 44, N 1, 3-15.
7. Tabak A.G., Tamas G., Zgibor J. et al. Targets and reality: a comparison of health care indicators in the U.S. (Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study) and Hungary (DiabCare Hungary) // Diabetes Care. 2000, 23, N 9, 1284-1289.
8. Krumpaszky H.G., Ludtke R., Mickler A. et al. Blindness incidence in Germany. A population-based study from Wurttemberg-Hohenzollern // Ophthalmologica. 1999, 213, N 3, 176-82.
9. Халангот Н.Д., Храмова О.А. Распространенность диабетических поражений глаз и снижения зрения у больных сахарным диабетом, получающих лечение инсулином (по данным анализа популяционного регистра сахарного диабета) // Офтальмолог. журн. 2004, № 3, 8-11.
10. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus // JAMA. 2002, 287, 2563-2569.
11. Reichard P., Pihl M., Rosenqvist U., Sule J. Complications in IDDM are caused by elevated blood glucose level: the Stockholm Diabetes Intervention Study (SDIS) at 10-year follow up // Diabetologia. 1996, 39, 1483-1488.
12. Dahl-Jorgensen K., Brinchmann-Hansen O., Hanssen K.F. et al. Effect of near normoglycaemia for two years on progression of early diabetic retinopathy, nephropathy, and neuropathy: the Oslo study // Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.). 1986, 293, N 6556, 1195-1199.
13. Leese G. Longitudinal study examining the risk factors for proliferative retinopathy and maculopathy in type-1 diabetes: The Royal College of Physicians of Edinburgh Diabetes Register Group // Eye. 2004, 18, N 8, 814-820.
14. Matthews D.R., Stratton I.M., Aldington S.J. et al. Risks of progression of retinopathy and vision loss related to tight blood pressure control in type 2 diabetes mellitus: UKPDS 69 // Arch. Ophthalmol. 2004, 122, 1631-1640.
15. Toeller M., Buyken A.E., Heitkamp G. et al. Prevalence of chronic complications, metabolic control and nutritional intake in type 1 diabetes: comparison between different European regions. EURODIAB Complications Study group // Horm. Metab. Res. 1999, 31, 680-685.

**Некоторые факторы риска ретинопатии, катаракты и слепоты у больных сахарным диабетом 1 типа, заболевшими в детском возрасте, в Украине**  
 Н.Д. Халангот, Е.Н. Тронько, В.И. Кравченко, Я.Б. Кульчинская  
*Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко АМН Украины, 04114 Киев, Украина*

Использование электронных регистров больных сахарным диабетом (СД) позволяет надеяться на получение новых данных о частоте осложнений и факторах их риска в конкретных популяциях больных. Цель исследования: анализ распространенности тяжелых поражений органа зрения в Украине у заболевших СД в возрасте до 15 лет, в связи с вероятными факторами риска. Методы: поперечное обсервационное эпидемиологическое исследование распространенности пре- и пролиферативной диабетической ретинопатии (ДР), катаракты, слепоты (<0,05 на лучший глаз) с учетом продолжительности СД, пола, уровня гликозилированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>), артериального давления, анамнеза неотложных гипо- или гипергликемий. Анализу подлежали внесенные в электронный регистр данные о 4634 женщинах и 4407 мужчинах, которые заболели до 15 лет, и получили инсулин в 2004 г. Результаты: Обнаружена большая распространенность катаракты (17,5 % и 13,3 %, P<0,001) и слепоты (2,2 % и 1,5 %, P=0,011) у женщин по сравнению с мужчинами. Факторами риска для катаракты и препролиферативной ДР является высокий уровень HbA<sub>1c</sub> (коэффициенты относительного риска составляли 1,54 и 2,89, P=0,045 и 0,001, соответственно), а для слепоты и /или отслойки сетчатки или гемофтальма – артериальная гипертензия и анамнез неотложных гипо- и гипергликемий (относительный риск равен 2,92 и 1,39; P<0,001, соответственно). Выводы: полученные

данные целесообразно учитывать при разработке рекомендаций по профилактике хронических осложнений у больных ювенильным СД в Украине.

**Ключевые слова:** ювенильный сахарный диабет, слепота, катаракта, распространенность, факторы риска, регистры больных.

**Some risk factors of retinopathy, cataract, and blindness in patients with type 1 diabetes mellitus, developed in childhood, in Ukraine**

M.D. Khalangot, K.M. Tronko, V.I. Kravchenko, Y.B. Kulchinska

*V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of AMS, 04114 Kyiv, Ukraine*

The development of electronic Diabetes Mellitus (DM) patients registers gives hope for obtaining new data on the complication frequency as well as complication risks in separate patient populations. Aim of the study: risk factor-based analysis of severe visual impairment prevalence in Ukraine among DM patients, diagnosed before age of 15 years. Methods: cross-sectional observational epidemiological study of preproliferative/proliferative diabetic retinopathy (DR), cataract, blindness (<0.05 in the «better» eye) prevalence, taking into account DM duration, gender, glycosylated hemoglobin level (HbA<sub>1c</sub>), arterial blood pressure, history of urgent hypo/hyperglycemia. Data of 4634 women and 4407 men with DM diagnosed before age of 15 years and who received insulin in 2004 were analyzed. Results: we discovered high prevalence of cataract (17.5 and 13.3 %; P<0.001) and blindness (2.2 and 1.5 %; P=0.011) among women, comparing to men. The risk factor for cataract and preproliferative DR is a high level of HbA<sub>1c</sub> (relative risk coefficients RR=1.54 and 2.89, P=0.045 and P=0.001, respectively), and for blindness and/or retinal detachment/vitreous haemorrhages are arterial hypertension and history of urgent hypo and/or hyperglycemias (RR=2.92 and 1.39, P<0.001, respectively). Conclusions: obtained data seems essential for development of guidelines centered on prevention of complications in primary care.

**Key words:** juvenile diabetes mellitus, blindness, cataract, prevalence, risk factors, patients registers.

(Надійшла 4.09.2006)

## МІНОРНЕ ЗНАЧЕННЯ ГОМОЦИСТЕЇНЕМІЇ В ЯКОСТІ ЧИННИКА РИЗИКУ АТЕРОГЕНЕЗУ У ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНИХ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ ЗА ВІДСУТНОСТІ НИРКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

М.Ю. Горшунська<sup>1</sup>, Ю.І. Караченцев<sup>1,2</sup>, Н.С. Красова<sup>2\*</sup>, Е. Йенсен<sup>3</sup>,  
Т.І. Воропай<sup>2</sup>, Дж.В. Кремерс<sup>3</sup>, П.К. Бікхоф<sup>3</sup>, Х.А. ван Лойнен<sup>3</sup>,  
В.В. Полторак<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського, 61002 Харків, Україна; <sup>3</sup>Національний інститут охорони здоров'я та довкілля, 3720 ВА Білтховен, Нідерланди

Обстежено 31 хворого на цукровий діабет 2 типу, суб- та декомпенсованого за глікемією та ліпідним профілем, з надлишковою масою тіла або ожирінням, середнього віку. За відсутності ниркової недостатності верифікована нормогомоцистеїнемія, неасоційована з класичними чинниками ризику атерогенезу, інсулінорезистентністю, складовими хронічного запального процесу та маркерами оксидативного стресу. Вищезначене та пряма кореляція гомоцистеїнемії з рівнями креатиніну в сироватці крові засвідчують визначальну роль нирок в забезпеченні гомеостазу гомоцистеїну. Отримані результати доводять міnorний внесок чутливості до інсуліну в метаболізм гомоцистеїну та засвідчують обмежену інформативність гомоцистеїнемії натще в якості чинника ризику атерогенезу у хворих на цукровий діабет 2 типу за відсутності проявів ниркової недостатності.

**Ключові слова:** гомоцистеїн, цукровий діабет 2 типу, інсулінорезистентність, функція нирок.

Гомоцистеїн (Гцис) являє собою амінокислоту, що містить сірку, яка утворюється під час конверсії метіоніну в циклі метилювання. Фізіологічне значення Гцис полягає, в першу чергу, у підтриманні метаболізму тетрагідрофолатів, необхідних для синтезу пуринів та, крім того, ця амінокислота є субстратом для синтезу цистеїну і, таким чином, глутатіону. Печінка та нирки метаболізують більшу частину пулу Гцис, при цьому швидкість гломерулярної фільтрації являє собою темп-лімітуючий чинник ниркового кліренсу Гцис [1]. Загальний рівень Гцис може зростати під впливом великої кількості чинників, головним чином тих, що знижують концентрацію або біодоступність вітамінів, які беруть участь у трансформації Гцис у метіонін або цистеїн (вітаміни В<sub>12</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>2</sub> та фолати). Це такі чинники, як генетичні дефекти, шлунково-кишкові порушення, захворювання щитоподібної залози, хронічні запальні процеси, цукровий діабет, злоякісні новоутворення, старіння, незбалансоване харчування, стрес, деякі препарати, паління та ін. Починаючи з першого повідомлення Wilken та співавт. у 1976 (цит. за [2]), збільшений рівень Гцис розглядається як незалежний чинник ризику коронарокардіосклерозу, так як і ускладнень вагітності, дефектів нервової системи та інших вад внутрішньоутробного розвитку, численних нервовопсихічних розладів та інтелектуальних порушень у дорослих [2-7]. Окрім того, більш високі рівні Гцис навіть в фізіологічних межах розглядаються як головний чинник, детермінуючий зниження сімейної довготривалості життя у чоловіків [8].

\* Адреса для листування (Correspondence): Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського АМН України, вул. Артема, 10, м. Харків, 61002, Україна; факс (057) 7004538; E-mail: nkrasova@mail.ru

Слід наголосити, що коронарокардіосклероз є найбільш розповсюдженою причиною смертності хворих на цукровий діабет 2 типу (ЦД2). Дотепер існує дискусія щодо рівнів Гцис в плазмі хворих на ЦД2, наявні повідомлення щодо нижчого, подібного або вищого (переважно, за наявності нефропатії) рівнів Гцис в плазмі хворих на ЦД2 порівняно до здорових осіб [5, 9-13]. Показано, що рівні Гцис в плазмі хворих на діабет (ЦД2) були асоційовані, окрім збільшеного ризику розвитку коронарокардіосклерозу, з гіпертензією, гіперурикемією та зниженою функцією нирок [7, 14-17]. Оскільки достатньо обґрунтовано припускається, що інсулінорезистентність відіграє суттєву роль в розвитку атеросклерозу [18], то вбачається доцільним з'ясувати асоціацію зниженої чутливості до інсуліну з рівнями Гцис в плазмі, як і значення такого зв'язку для атерогенезу. Незначна кількість повідомлень щодо дослідження такої асоціації, головним чином, у здорових осіб [19-22] та тварин, дала змогу сформулювати думку відносно можливого впливу інсуліну на активність ключових ферментів метаболізму Гцис [23, 24]. Разом з тим, залишається недостатньо з'ясованим, чи пов'язана інсулінорезистентність у хворих на ЦД2 з рівнями Гцис у плазмі. Метою дослідження, що подається, було визначення як наявності, так і характеру асоціації інсулінорезистентності та класичних метаболічних чинників ризику атерогенезу з гомоцистеїнемією у хворих на ЦД2 за відсутності ниркової недостатності.

## Матеріали та методи

Обстежено 31 пацієнта (ж/ч: 21/10), хворого на ЦД2, переважно суб- та декомпенсованого за показниками глікемічного контролю (глікемія натще, фруктозамін) та ліпідного профілю (гіпертригліцеридемія, знижений рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності – ХС ЛПВЩ, підвищений рівень неестерифікованих жирних кислот – НЕЖК), з надлишковою масою тіла або ожирінням, середнього віку (табл. 1). У 30 хворих спостерігалися мікроангіопатії (у 28 – полінейропатії, у 19 – ретино-, у 6 – енцефало-, у 1 – кардіоміо- та у 1 – нефропатія). У 18 хворих діагностовано ішемічну хворобу серця – ІХС, сполучену з есенціальною гіпертонією у 14 випадках, у 11 хворих – ізольовану есенціальну гіпертонію, у 2 хворих були відсутні як ІХС, так і гіпертонія.

Таблиця 1. Клініко-біохімічна характеристика обстежених

Показники	Хворі на ЦД2, n=31	Контрольна група, n=8
Вік (роки)	55,61±1,69	53,28±2,25
Тривалість діабету (роки)	7,82±1,16	-
Індекс маси тіла (кг/м <sup>2</sup> )	31,76±0,93 P<0,05	25,84±0,9
Обвід стегон/обвід талії	0,92±0,02 P<0,05	0,79±0,05
Систолічний тиск (мм рт.ст.)	133,30±3,11 P<0,05	108,75±1,92
Діастолічний тиск (мм рт.ст.)	78,83±1,69	75,12±1,43
Глікемія натще (ммоль/л)	11,54±0,43 P<0,001	5,04±0,19
ІРІ (мкОд/мл)	16,96±1,12 P<0,001	8,02±1,78
НОМА-ІР	8,89±0,76 P<0,001	1,77±0,41
Фруктозамін (мкмоль/л)	373,97±9,09 P<0,05	321,91±20,50

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

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

Рівень загального Гцис визначали імуноферментним набором (CAROLINA liquid chemistries, США) на клінічному автоаналізаторі Hitachi 912. Рівні сечової кислоти,

креатиніну, білірубіну, тригліцеридів, загального холестерину, ХС ЛПВЩ, аполіпропротеїнів А (АпоА) та В (АпоВ), загального заліза сироватки, фруктозаміну, високочутливого С-реактивного білка (СРБ), гаптоглобіну, вітамінів А, Е, В<sub>12</sub>, фолатів були визначені у сироватці крові на клінічному автоаналізаторі Hitachi 912 з використанням кітів Roche Diagnostics (Базель, Швейцарія). Рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) визначено за формулою Friedewald [25]. Визначення активності параоксонази проведено спектрофотометрично при довжині хвилі 405 нм з використанням параоксоназу в якості субстрату. Концентрацію гідропероксидів у сироватці крові визначали як реактивних метаболітів кисню в реакції з N,N-диметилфенілєндіаміном. Рівень малонового діальдегіду (МДА) у плазмі досліджували за допомогою високоефективної рідинної хроматографії. Вільні тіолові групи білків (B-SH) оцінювали за формуванням комплексу з 5,5-дітіобіс-2-нітробензойною кислотою колориметрично при довжині хвилі 405 нм. Антирадикальний захист визначали як здатність сироватки крові нейтралізувати окиснювальну дію гіпохлориту, вплив якого подібний до відповіді нейтрофілів на інфекцію.

Активність глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази, супероксиддисмутази в еритроцитах визначали за допомогою комерційних наборів Randox та Ransod (Randox Laboratories Ltd, Велика Британія). Розраховували відношення відновлений глутатіон / окиснений глутатіон (GSH/GSSG) в еритроцитах. Рівні інтерлейкіну-10 (ІЛ-10), фактора некрозу пухлиня альфа (ФНП- $\alpha$ ), розчинних адгезивних молекул (s-ICAM), рецепторів до кінцевих продуктів посиленого глікозилювання (P-КППГ) визначали з використанням відповідних імуоферментних наборів (R&D Systems Europe Ltd., Велика Британія). Феритин сироватки визначали за допомогою імуоаналізатора (Access, Beckman), залізозв'язуючу активність плазми (Fe-АП) – методом Benzie and Strain [26]. Ступінь насичення трансферину залізом розрахована за рівнями заліза (Fe) та трансферину; визначали кількість заліза, зв'язаного з трансферіном (FeТ) та ненасичену залізов'язуючу ємність (НЗЗЄ). Рівень імуореактивного інсуліну (ІРІ) у сироватці крові натще оцінювали за допомогою стандартних наборів «рио-ІНС-ПГ-125І» (Беларусь) методом радіоімунологічного аналізу «in vitro». Індекс інсулінорезистентності (ІР), що ґрунтується на одночасному визначенні індивідуальних рівнів ІРІ та глюкози у сироватці крові натще, розраховували за допомогою алгоритму HOMA (Homeostasis Model Assessment) [27]. Ниркова недостатність діагностувалась, якщо концентрація креатиніну у сироватці перевищувала 120 мкмоль/л [9]. Гіпергомоцистеїнемія натще визначалася за перевищенням рівня загального Гцис у сироватці 16 мкмоль/л [15]. Статистичний аналіз проведено за програмним комплексом SPSS, версія 13. Нормальність розподілу перемінних визначали за допомогою тесту Колмогорова-Смірнова. Порівняння між групами проведено за допомогою непарного t-тесту. Для визначення зв'язку між рівнями Гцис та біохімічними або гормональними показниками використано рангову кореляцію Спірмана.

## Результати та їх обговорення

У обстежених хворих на ЦД2 порівняно до контрольних здорових осіб відповідного віку визначено достеменно ( $P < 0,05 - < 0,001$ ) дисліпідемію, зниження антиоксидантного захисту (зменшена активність пароксонази, супероксиддисмутази, Fe-АП, підвищена активність глутатіонредуктази, зниження рівня фолатів, альфа-токоферолу, відновленого глутатіону та показника GSH/GSSG), посилення перекисного окиснення ліпідів (зростання рівня МДА), суттєве підвищення інсулінемії натще та хронічне запалення (підвищення СРБ в циркуляції). Рівень креатиніну спостерігався в межах норми ( $67,59 \pm 1,41$  мкмоль/л у хворих на ЦД2 проти  $74,57 \pm 3,45$  мкмоль/л у контрольних осіб). Рівень загального Гцис у обстежених не мав вірогідних розбіжностей з показниками контрольних осіб ( $10,90 \pm 0,49$  мкмоль/л проти  $10,19 \pm 0,61$  мкмоль/л, відповідно) та коливався у межах 5,0 – 16,0 мкмоль/л за винятком одного пацієнта з шлунково-кишковими порушеннями (22, 24 та 33 мкмоль/л при динамічному спостереженні).

Визначена в нашому дослідженні нормогомоцистеїнемія у хворих на ЦД2 за відсутності ниркової недостатності чітко узгоджується з обґрунтованою концепцією, що за умов нормального забезпечення вітамінами нирки відіграють головну роль в регуляції рівня Гцис [28, 29]. Зокрема, у хворих на ЦД2 верифікована пряма асоціація гіпергомоцистеїнемії з нирковою недостатністю

[2, 9, 13]. Так, відсоток хворих з гіпергомоцистеїнемією (використаний у дослідженні референтний рівень >13,8 мкмоль/л) склав 2,6 % на 1-й стадії, 11,8 % – на 2-й стадії та 90 % – на 4-й стадії діабетичної нефропатії [13].

Важливо зауважити, що наявність прямої кореляції між рівнями Гцис та креатиніну в нашому дослідженні (табл. 2, мал.) визначена навіть за умов фізіологічних коливань цього показника ниркової достатності. Наші дані щодо прямої кореляції Гцис та креатиніну у хворих на діабет за умов збереження функції нирок співпадають з визначеною асоціацією рівнів Гцис та креатиніну у сироватці контрольних осіб з нормальною функцією нирок [30]. Це пов'язано, врешті-решт, з необхідністю постачання для синтезу прекурсора креатиніну – креатину метильних груп, котрі вивільнюються під час трансформації метіоніну до Гцис [2]. Подібний тип зв'язку між Гцис та креатиніном визначено також в осіб з високим ризиком ЦД2 [31], у пацієнтів, хворих на ЦД 1 типу, як з гломерулярною гіперфільтрацією [32], так і прогресуючою діабетичною нефропатією з підвищеними рівнями креатиніну у плазмі [33].

Разом з тим, є повідомлення про більш високі рівні Гцис у хворих на ЦД2 порівняно до осіб того ж віку та з подібною частотою гіпертензії за відсутності діабету, як і сильну пряму кореляцію у хворих на діабет між гомотеїнемією, тривалістю захворювання та рівнями глікозильованого гемоглобіну за умов нормального темпу секреції альбумінів і нормального кліренсу креатиніну [12].

Доречно наголосити значення вітамінів, зокрема, фолату та В<sub>12</sub> для метаболізму Гцис: метилтетрагідрофолат являє собою донора метильної групи і утворюється під впливом метилтетрагідрофолатредуктази, а вітамін В<sub>12</sub> переносить цю метильну групу до Гцис з наступним утворенням метіоніну в реакції, що каталізується ферментом метіонінсинтазою [2].

Таблиця 2. Рангові коефіцієнти по Спірману між рівнями гомотеїну у сироватці крові та іншими біохімічними показниками у хворих на ЦД2 (k=75)

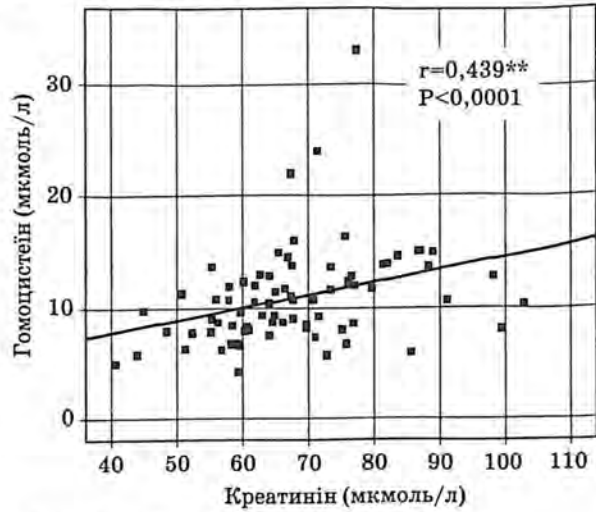
Показники	r	P
ІРІ (k=61)	-0,110	0,399
Глюкоза	-0,218	0,060
НОМА-ІР індекс (k=61)	-0,186	0,151
НЕЖК	-0,134	0,251
Фруктозамін	0,024	0,840
СРБ	0,134	0,252
Р-КППГ	0,050	0,667
ІЛ-10	0,069	0,554
s-ІСАМ	0,148	0,204
ТНФ-α	-0,093	0,425
Вітамін Е (γ-токоферол)	0,028	0,814
Вітамін Е (α-токоферол)	-0,122	0,297
Вітамін А	-0,094	0,423
Фолати	-0,294*	0,011
Вітамін В <sub>12</sub>	-0,260*	0,024
Апо-А	-0,065	0,578
Апо-В	0,154	0,187
Тригліцериди	-0,240*	0,038
Загальний холестерин	0,179	0,124
Холестерин ЛПВЩ	0,117	0,318
Холестерин ЛПНЩ	0,280*	0,015
Fe	0,135	0,250
FeТ	0,240*	0,038
Феритин	0,001	0,992
Білірубін	-0,058	0,623
Трансферин	-0,427**	0,000
НЗЗЕ	-0,356*	0,002
Сечова кислота	0,198	0,088
Креатинін	0,439**	0,000
Гаптоглобін	-0,316**	0,006
Параоксоназа	-0,083	0,476
Гідропероксиди	-0,201	0,083
Антирадикальний захист	0,246*	0,034
Fe-АП	0,150	0,198
В-SH	-0,105	0,369
МДА	-0,065	0,813
Глутатіонредуктаза	-0,207	0,074
Глутатіонпероксидаза	-0,153	0,190
Загальний глутатіон	-0,037	0,750
GSSG	-0,010	0,935
GSH	-0,058	0,623
GSH/GSSG	0,040	0,734
Супероксиддисмутаза	-0,180	0,123

Примітка: \* – кореляція значуща при 0,05 рівні (2-tailed);

\*\* – кореляція значуща при 0,01 рівні (2-tailed).

Нефропатія може також зменшувати рівень субстратів-донорів метильних груп (фолат та бетаїн) або вітаміну  $B_{12}$  (кофактор метіонінсинтази).

Верифікована нами зворотна кореляція рівнів Гцис з рівнями вітаміну  $B_{12}$  та фолатів (табл. 2) співпадає з результатами низки досліджень [34-36] та пов'язана з нормальним метаболізмом цієї амінокислоти. Відмічена нами пряма, виразна за силою зв'язку, кореляція Гцис та параметрів, що характеризують транспорт заліза в крові (трансферин, гаптоглобін, FeT, НЗЗС), пояснюється високим вмістом метіоніну у складі вищезазначених білків. Зв'язок з антирадикальним захистом можливий за рахунок участі SH-груп Гцис у інактивації гіпохлориту.



Мал. Кореляція між рівнями гомоцистеїну та креатиніну у сироватці крові хворих на ЦД2 (k=75).

Діагностована у обстежених хворих на ЦД2 нормогомоцистеїнемія за відсутності ниркової недостатності та наявності виразної резистентності до інсуліну, як і відсутність (НОМА-IP індекси, НЕЖК, МДА, маркери оксидативного стресу) або наявність (антирадикальний захист, ХС ЛПНЩ, гіпертригліцеридемія) від'ємної кореляції між гомоцистеїнемією та метаболічними параметрами інсулінорезистентності (табл. 2) спонукають до думки про різний ступінь нечутливості окремих метаболічних складових до біологічних ефектів інсуліну, як і про детермінуюче значення інших механізмів, що забезпечують обмін Гцис за умов збереження функції нирок. Слід наголосити, що на сьогодні наявна обмежена кількість експериментальних робіт, що засвідчують можливий вплив інсуліну на ферменти, які задіяні в метаболізмі Гцис, а саме, цистатіон  $\beta$ -синтазу та 5,10-метилентетрагідрофолатредуктазу [23, 24].

Відсутність асоціації гомоцистеїнемії з параметрами інсулінорезистентності в нашому дослідженні співпадає з повідомленнями про відсутність такої кореляції у 100 осіб з нормальною вагою та ожирінням в дослідженні [37], у 55 здорових чоловіків та жінок у роботі [21], як і у 839 молодих осіб (302 чоловіки, 537 жінок, середній вік 37,5 років) з підвищеним ризиком ЦД2 (позитивна сімейна історія, гестаційний діабет в анамнезі, надлишкова вага) в дослідженні [29]. До речі, V.A.Fonseca та співавт. [38] знайшли підвищені рівні Гцис у 26 інсулінчутливих осіб з нормальною та надлишковою масою тіла (позитивна кореляція). Важливо наголосити, що збільшення фізичного навантаження та дієтичні обмеження у 159 осіб з предіабетом не впливали на підвищені рівні Гцис в плазмі попри достеменно зростання чутливості до інсуліну [30]. Більш того, був відсутній зв'язок між рівнями Гцис та вагою обстежених осіб (пацієнти з більш високим індексом маси тіла не демонстрували вищі рівні Гцис).

Разом з тим, зважаючи на мультифакторний генез гомоцистеїнемії (вітамінний статус, функція нирок, стать, гіперурікемія, гіпертензія), розходження наших результатів з результатами єдиного дослідження, яке довело незалежний внесок інсулінорезистентності до формування гіпергомоцистеїнемії

у хворих на ЦД2 [13], може бути пов'язано з гетерогенністю досліджених груп в останньому (наявність різних стадій діабетичної нефропатії), переважанням хворих чоловічої статі, більшою тривалістю діабету, відсутністю надлишкової ваги або ожиріння в противагу обстежених нами груп хворих на ЦД2.

Привертає також увагу достатній рівень забезпеченості обстежених нами хворих вітамінами, функціонально пов'язаними з Гцис (фолати, вітамін В<sub>12</sub>, вітамін В<sub>6</sub>), які поряд з нормальною функцією нирок є визначальними чинниками нормогомоцистеїнемії [5].

Слід зазначити, що одержані нами дані, а саме, нормогомоцистеїнемія у хворих на ЦД2 із клінічними проявами кардіоваскулярної хвороби не протирічає відомим результатам проспективних досліджень про зв'язок між підвищеним рівнем Гцис та загальною смертністю у хворих на діабет, як і сформованому на їх підґрунті уявленню про гіпергомоцистеїнемію в якості незалежного чинника кардіоваскулярної хвороби за наявності ЦД2 [6, 7, 15]. Доречно зазначити, що у відомому the Hoorn Study гіпергомоцистеїнемія (загальний Гцис >14 мкмоль/л) була діагностована тільки у 25,8 % обстежених (n=631) [6], при цьому подальше спостереження визначило достеменний зв'язок коронарних подій (фатальних та нефатальних) з підвищеними рівнями Гцис тільки у хворих на діабет (n=140) на відміну від групи осіб без діабету (n=361), а саме, відношення ризику (hazard ratio) на кожне підвищення на 5 мкмоль/л рівня загального Гцис становило, відповідно, 1,28 (95 % довірчий інтервал 1,02-1,58) та 0,86 (95 % довірчий інтервал 0,52-1,41) [7]. Суттєво, що аналіз результатів всіх статей щодо гомоцистеїнемії (MEDLINE database), опублікованих з січня 1991 по жовтень 2000 року, обґрунтував висновок авторів про низькі або нормальні рівні загального Гцис у хворих на ЦД2, за винятком хворих на діабет з проявами нефропатії [5].

Більш того, відсутність різниці рівнів загального Гцис натще у обстежених нами хворих на ЦД2 за умов збереження функції нирок та достатнього забезпечення вітамінами (фолати, вітаміни В<sub>12</sub>, В<sub>6</sub>) у порівнянні з контрольними особами не виключає можливих порушень його метаболізму при моделюванні навантажувальних тестів. Так, за відсутності відмінностей в рівнях загального Гцис в різних групах, а саме, 17 хворих на діабет, ускладнений макроангіопатією (з них 5 з ЦД1 і 12 з ЦД2), та 11 хворих на діабет, не ускладнений макроангіопатією (5 з ЦД1 і 6 з ЦД2), після навантаження метіоніном визначено більш високий рівень загального Гцис у хворих на діабет з макроангіопатією порівняно до пацієнтів з ЦД без макроангіопатії та контрольних осіб [16]. Верифікована в нашому дослідженні у хворих на ЦД2 із збереженою функцією нирок нормогомоцистеїнемія за наявності достеменного підвищення рівнів адгезивних молекул s-ICAM обґрунтовує недостатню інформативність циркуляторних рівнів цієї амінокислоти натще в якості раннього маркера ендотеліальної дисфункції, не виключаючи, однак, патогенетичні значення для останньої гіпергомоцистеїнемії [39, 40]. Зокрема, повідомлено, що гостра гіпергомоцистеїнемія призводила до зменшення виразності ендотелійзалежної та ендотелійнезалежної вазодилатації в мікросудинах шкіри хворих на ЦД2 порівняно до недіабетичного контролю, що може робити внесок до атерогенного потенціалу Гцис за умов його нефізіологічно підвищених рівнів [39].

Разом з тим, наші результати обґрунтовують думку про детермінуючий внесок інсулінорезистентності, дисглікемії та дисліпідемії, як і проявів хронічного запалення, до формування передчасного атерогенезу у обстежених хворих на ЦД2 з надмірною вагою / або ожирінням та збереженою

функцією нирок, оскільки останній був діагностований за умов нормогомоцистеїнемії.

Насамкінець, слід наголосити, що в даний час визначається недостатність проспективних досліджень специфічності взаємозв'язку між рівнями загального Гцис та наявністю кардіоваскулярної патології в діабетичній популяції. Відсутні також дослідження, які б довели, що терапія гіпергомоцистеїнемії реально зменшує кардіоваскулярні події [5].

## Висновки

1. У хворих на цукровий діабет 2 типу за відсутності ниркової недостатності верифікована нормогомоцистеїнемія, неасоційована з класичними чинниками ризику атерогенезу (дисглікемія, дисхолестеринемія), складовими хронічного запального процесу (СРБ, ІЛ-10, ФНП- $\alpha$ , s-ICAM, Р-КППГ) та маркерами оксидативного стресу (МДА, гідропероксида, Fe-АП, B-SH).

2. Вищеозначене та пряма кореляція гомоцистеїнемії з рівнями креатиніну в сироватці крові, як і обернений зв'язок з рівнями вітаміну B<sub>12</sub> та фолатів, засвідчують визначальну роль нирок, як і суттєву участь вітамінів-кофакторів ключових ферментів метаболізму гомоцистеїну в забезпеченні гомеостазу цієї амінокислоти.

3. Нормогомоцистеїнемія, визначена в циркуляції натще у обстеженої групи хворих на ЦД2 з інсулінорезистентністю (підвищені НОМА-ІР індекси та рівні НЕЖК, гіпертригліцеридемія, антропометричні показники центрального типу відкладення жиру), доводить мінорний внесок чутливості до інсуліну в метаболізм гомоцистеїну за відсутності проявів ниркової недостатності.

4. Діагностовані нормальні рівні гомоцистеїну у обстежених хворих на цукровий діабет 2 типу на тлі атерогенних метаболічних зсувів, підвищених рівнів адгезивних молекул та інсулінорезистентності засвідчують обмежену інформативність цього показника в якості чинника ризику атерогенезу у хворих на цукровий діабет 2 типу за відсутності ниркової недостатності.

## Література

1. Wollesen F., Brattstrom L., Refsum H. et al. Plasma total homocysteine and cysteine in relation to glomerular filtration rate in diabetes mellitus // *Kidney Int.* 1999, **55**, 133-135.
2. Bolander-Gouaille C. Focus on homocysteine and vitamins involved in its metabolism. Springer Verlag France, 2002. 217 p.
3. Boushey B.S., Beresford S.A., Omen G.S., Motulsky A.G. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular diseases; probable benefits of increasing folic acid intakes // *JAMA.* 1995, **274**, 1049-1057.
4. Verhoef P., Stampfer M.J., Buring J.E. et al. Homocysteine metabolism and risk of myocardial infarction: relation with vitamins B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, and folate // *Am. J. Epidemiol.* 1996, **143**, 845-859.
5. Audelin M.C., Genest J. Jr. Homocysteine and cardiovascular disease in diabetes mellitus // *Atherosclerosis.* 2001, **159**, 497-511.
6. Hoogeveen E.K., Kostense P.J., Beks P.J. et al. Hyperhomocysteinemia is associated with an increased risk of cardiovascular disease, especially in non-insulin-dependent diabetes mellitus: a population-based study // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1998, **18**, 133-138.
7. Becker A., Kostense P.J., Bos G. et al. Hyperhomocysteinemia is associated with coronary events in type 2 diabetes // *J. Intern. Med.* 2003, **253**, 293-300.
8. Ugalde A., Fabregate M., Fabregate R. et al. Homocysteine levels seem to be the main factor determining familial longevity // *Diabetologia.* 2006, **49**, 713-714.

9. Chico A., Perez A., Cordoba A. et al. Plasma homocysteine is related to albumin excretion rate in patients with diabetes mellitus: a new link between diabetic nephropathy and cardiovascular disease? // *Diabetologia*. 1998, **41**, 684-693.
10. Diakoumopoulou E., Tentolouris N., Kirlaki E. et al. Plasma homocysteine levels in patients with type 2 diabetes in a mediterranean population: relation with nutritional and other factors // *Nutr. Metab. Cardiovasc.* 2005, **15**, 109-117.
11. Mazza A., Bozzone E., Mazza F., Distante A. Reduced serum homocysteine levels in type 2 diabetes // *Nutr. Metab. Cardiovasc.* 2005, **15**, 118-124.
12. Rudy A. Kowalska I., Straczkowski M., Kinalska I. Homocysteine concentrations and vascular complications in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Metab.* 2005, **31**, 112-117.
13. Emoto M., Kanda H., Shoji T. et al. Impact of insulin resistance and nephropathy on homocysteine in type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 2001, **24**, 533-538.
14. Fiorina P., Lanfredini M., Montanari A. et al. Plasma homocysteine and folate are related to arterial blood pressure in type 2 diabetes mellitus // *Am. J. Hypertens.* 1998, **11**, 1100-1107.
15. Hoogeveen E.K., Kostense P.J., Jager A. et al. Serum homocysteine level and protein intake are related to risk of microalbuminuria: the Hoorn Study // *Kidney Int.* 2000, **54**, 203-209.
16. Munshi M.N., Stone A., Fink L., Fonseca V. Hyperhomocysteinemia following a methionine load in patients with noninsulindependent diabetes mellitus and macrovascular disease // *Metabolism*. 1996, **45**, 133-135.
17. Okada E., Oida K., Tada H. et al. Hyperhomocysteinemia is a risk factor for coronary arteriosclerosis in Japanese patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 1999, **22**, 484-490.
18. Reaven G.M. Banting lecture 1988: role of insulin resistance in human disease // *Diabetes*. 1988, **37**, 1595-1607.
19. Giltay E.J., Hoogeveen E.K., Elbers J.M. et al. Insulin resistance is associated with elevated plasma total homocysteine levels in healthy, non-obese subjects // *Atherosclerosis*. 1998, **139**, 197-198.
20. Fonseca V.A., Mudaliar S., Schmidt B. et al. Plasma homocysteine concentrations are regulated by acute hyperinsulinemia in nondiabetic but not type 2 diabetic subjects // *Metabolism*. 1998, **47**, 686-689.
21. Abbasi F., Facchini F., Humphreys M.H., Reaven G.M. Plasma homocysteine concentrations in healthy volunteers are not related to differences in insulin-mediated glucose disposal // *Atherosclerosis*. 1999, **146**, 175-178.
22. Gallistl S., Sudi K., Mangge H. et al. Insulin is an independent correlate of plasma homocysteine levels in obese children and adolescents // *Diabetes Care*. 2000, **23**, 1348-1352.
23. Jacobs R.L., House J.D., Brosnan M.E., Brosnan J.T. Effects of streptozotocin-induced diabetes and of insulin treatment on homocysteine metabolism in the rat // *Diabetes*. 1998, **47**, 1967-1970.
24. Fonseca V., Dicker-Brown A., Ranganathan S. et al. Effects of a high-fat-sucrose diet on enzymes in homocysteine metabolism in the rat // *Metabolism*. 2000, **49**, 736-741.
25. Friedewald W.T., Levi R.I., Fredrickson D.S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge // *Clin. Chem.* 1972, **18**, 499-502.
26. Benzie I.F.F., Strain J.J. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as measure of «antioxidant power»: The FRAP assay // *Anal. Biochem.* 1996, **239**, 70-76.
27. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man // *Diabetologia*. 1985, **28**, N 3, 412-419.
28. Bostom A.G., Shemin D., Lapane K.L. et al. Hyperhomocysteinemia and traditional cardiovascular disease risk factors in end-stage renal disease patients on dialysis: a case-control study // *Atherosclerosis*. 1995, **114**, 93-103.

29. Schafer S.A., Mussig K., Stefan N. et al. Plasma homocysteine concentrations in young individuals at increased risk of type 2 diabetes are associated with subtle differences in glomerular filtration rate but not with insulin resistance // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 2006, **114**, 306-309.
30. Lussier-Cacan S., Xhignesse M., Piolot A. et al. Plasma total homocysteine in healthy subjects: sex-specific relation with biological traits // *Am. J. Clin. Nutr.* 1996, **64**, N 4, 587-593.
31. Veldman B.A., Verboort G., Blom H. et al. Reduced plasma total homocysteine concentrations in Type 1 diabetes mellitus is determined by increased renal clearance // *Diabetic Medicine*. 2005, **22**, 301-305.
32. Hultberg B., Agardh E., Andersson A. et al. Increased levels of plasma homocysteine are associated with nephropathy, but not severe retinopathy in type 1 diabetes mellitus // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1991, **51**, 277-282.
33. Bostom A., Brosnan J.T., Hall B. et al. Net uptake of plasma homocysteine by the rat kidney in vivo // *Atherosclerosis*. 1995, **116**, 59-62.
34. Selhub J. Homocysteine metabolism // *Annu. Rev.* 1999, **19**, 217-246.
35. Guttormsen A.B., Ueland P.M., Nesthus I. et al. Determinants and vitamin responsiveness of intermediate hyperhomocysteinemia ( $\geq 40 \mu\text{mol/litre}$ ) The Hordaland Homocysteine Study // *J. Clin. Invest.* 1996, **98**, 2174-2183.
36. Yue Hong Y., Liu J. Relationship between homocysteine and incipient diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus // *Diabetologia*. 2006, **49**, 643-644.
37. Godsland I.F., Rosankiewicz J.R., Proudler A.J., Johnston D.G. Plasma total homocysteine concentrations are unrelated to insulin sensitivity and components of the metabolic syndrome in healthy men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001, **86**, 719-723.
38. Fonseca V.A., Fink L.M., Kern P.A. Insulin sensitivity and plasma homocysteine concentrations in non-diabetic obese and normal weight subjects // *Atherosclerosis*. 2003, **167**, 105-109.
39. Makrilakis K., Xousos D., Argyrakopoulou G. et al. Acute hyperhomocysteinemia blunts endothelial dependent and endothelial independent vasodilatation in diabetic patients // *Diabetologia*. 2006, **49**, 722-723.
40. Solini A., Santini E., Nannipieri M., Ferrannini E. High glucose and homocysteine synergistically affect the metalloproteinases-tissue inhibitors of metalloproteinases pattern, but not TGF $\beta$  expression, in human fibroblasts // *Diabetologia*. 2006, **49**, 2499-2506.

**Минорное значение гомоцистеинемии как фактора риска атерогенеза у инсулинорезистентных больных сахарным диабетом 2 типа при отсутствии почечной недостаточности** М.Ю. Горшунская<sup>1</sup>, Ю.И. Караченцев<sup>1,2</sup>, Н.С. Красова<sup>2</sup>, Э. Йенсен<sup>3</sup>, Т.И. Воропай<sup>2</sup>, Дж.В. Кремерс<sup>3</sup>, П.К. Бикхоф<sup>3</sup>, Х.А. ван Лойнен<sup>3</sup>, В.В. Полторацк<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского, 61002 Харьков, Украина; <sup>3</sup>Национальный институт охраны здоровья и окружающей среды, 3720 ВА Билтховен, Нидерланды

Обследован 31 больной сахарным диабетом 2 типа, суб- и декомпенсированный по показателям гликемии и липидного профиля, с избыточной массой тела или ожирением, среднего возраста. При отсутствии почечной недостаточности верифицирована нормогомоцистеинемия, неассоциированная с классическими атерогенными факторами риска, инсулинорезистентностью, маркерами хронического воспалительного процесса и оксидативного стресса. Вышеуказанное и прямая корреляция гомоцистеинемии с уровнями креатинина в сыворотке крови подчеркивают определяющую роль почек в обеспечении гомеостаза гомоцистеина. Полученные результаты доказывают минорный вклад чувствительности к инсулину в метаболизм гомоцистеина и свидетельствуют об ограниченной информативности гомоцистеинемии натощак, как фактора риска атерогенеза у больных сахарным диабетом 2 типа в условиях отсутствия почечной недостаточности.

**Ключевые слова:** гомоцистеин, сахарный диабет 2 типа, инсулинорезистентность, функция почек.

**Minor input of homocysteinaemia to risk factors of atherogenesis in type 2 diabetic patients with insulin resistance under renal insufficiency absence**

M.Yu. Gorshunskaya<sup>1</sup>, Yu.I. Karachentsev<sup>1,2</sup>, N.S. Krasova<sup>2</sup>, E. Jansen<sup>3</sup>, T.I. Voropayi<sup>2</sup>, J.W. Cremers<sup>3</sup>, P.K. Beekhof<sup>3</sup>, H.A. van Loenen<sup>3</sup>, V.V. Poltorak<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kharkiv Medical Postgraduate Academy, 61002 Kharkiv; <sup>2</sup>V.Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems, Kharkiv, Ukraine; <sup>3</sup>National Institute for Public Health and the Environment, 3720 BA Bilthoven, Netherlands

31 middle-age patients with poorly controlled type 2 diabetes mellitus, dysglycaemia, dyslipidaemia and overweight or obesity were observed. In the absence of renal failure there was normohomocysteinaemia unassociated with classical proatherogenic risk factors, insulin resistance, inflammation and oxidative stress markers. The direct correlations of serum homocysteine with creatinine levels underline the determinant role of kidney in providing of homocysteine homeostasis. The data suggest a minor input of insulin sensitivity to metabolism of homocysteine and the limited informativity of fasting homocysteinaemia as a risk factor of atherogenesis in type 2 diabetic patients under renal insufficiency absence.

**Key words:** homocysteine, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, renal function.

(Надійшла 4.09.2006)

## СТАН КОМПЕНСАЦІЇ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ У ДІТЕЙ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД СТУПЕНЯ СТАТЕВОЇ ЗРІЛОСТІ

О.А. Будрейко\*

*Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків АМН України,  
61153 Харків, Україна*

Передумовою виконання роботи стали існуючі по цей день труднощі в підборі інсулінотерапії та досягненні компенсації цукрового діабету у дітей через значну лабільність перебігу хвороби. З метою оцінки впливу пубертату на стан компенсації вуглеводного обміну у 85 дітей, хворих на цукровий діабет, розподілених на 4 групи за ступенем статевої зрілості, досліджені рівні глікемії, глікозильованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>), С-пептиду, антитіл до інсуліну, глутаматдекарбоксілази та тирозинфосфатази. Отримані результати свідчать про відмінності у характері перебігу цукрового діабету у дітей в залежності від ступеня статевої зрілості: маніфестація цукрового діабету у дітей дошкільного віку має бурхливий характер, із швидкою втратою залишкової секреції інсуліну і супроводжується високими показниками глікемії та їх лабільністю, а початок хвороби у підлітків має більш поступовий характер, характеризується уповільненим, але більш вираженим зниженням інсуліносекреції. У зв'язку з цим стан вуглеводного обміну у підлітків потребує ретельного скринінгу для виявлення ранніх стадій цукрового діабету та своєчасного призначення інсулінотерапії. Збільшення ступеня статевої зрілості у хворих дітей на початку цукрового діабету відзначається значним підвищенням антитілоутворення щодо антигенів  $\beta$ -клітин, а на тлі тривалої інсулінотерапії поряд з цим виявляється значущий ріст кількості антитіл до інсуліну.

**Ключові слова:** цукровий діабет, пубертат, ступінь статевої зрілості, компенсація, антитілоутворення, остаточна інсуліносекреція.

Дослідження у галузі дитячої діабетології залишаються однією з найважливіших проблем сучасної ендокринології. Незважаючи на досягнення останніх років щодо удосконалення діагностики, оптимізації лікування та попередження тяжкого перебігу цукрового діабету в дитячому віці, ці питання досі залишаються остаточно невирішеними [1, 2].

Результати багаторічних досліджень показали, що перебіг цукрового діабету в пубертатний період має, зазвичай, лабільний характер, що визначає значні труднощі в підборі інсулінотерапії та досягненні компенсації вуглеводного обміну [3]. Подібні труднощі можуть бути пояснені погіршенням чутливості до інсуліну на тлі гормональних зрушень, що супроводжують процеси інтенсивного росту і статевого дозрівання – підвищений викид гормону росту, гонадотропінів, статевих стероїдів, активація симпат-адреналової системи [4, 5]. Дехто [6] пов'язує підвищену потребу в інсуліні у дітей (1-15 років) в період маніфестації цукрового діабету із гіперфункцією щитоподібної залози. У хворих на цукровий діабет 1 типу особливості перебігу хвороби в період статевого дозрівання вивчені недостатньо, що і стало причиною здійснення цього дослідження.

### Матеріали і методи

Обстежено 85 дітей та підлітків, хворих на цукровий діабет, віком 5-16 років, в тому числі дівчат – 48, хлопців – 37. Серед обстежених виділено групу хворих із вперше виявленим цукровим діабетом – 34 дитини та групу дітей із середньою тривалістю хвороби 3-7 років – 51 хворий. Для отримання контрольних показників обстежено 32 здорових однолітків.

\* Адреса для листування (Correspondence): Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків АМН України, просп. 50-річчя ВЛКСМ, 52-А, м. Харків, 61153, Україна

Фізичний розвиток оцінювався за лінійними діаграмами, розробленими співробітниками інституту [7], ступінь статевої зрілості хворих – за індексом маскулінізації для хлопців [8] та балами вторинних статевих ознак для дівчат [9]. За ступенем статевої зрілості хворі були умовно розділені на 4 групи: 1 група – діти без ознак статевого дозрівання, віком молодші 8 років; 2 група – без ознак статевого дозрівання, віком старші 8 років; 3 група – хворі з початковими стадіями вторинних статевих ознак; 4 група – підлітки з розгорнутими проявами статевого дозрівання.

Стан вуглеводного обміну аналізувався за рівнем глікемії (середньодобовий та його добові коливання) і глікозильованого гемоглобіну ( $HbA_{1c}$ ). Для кожного хворого і в середньому по групі обчислювалася середньодобова глікемія як середнє арифметичне всіх її показників протягом доби, а також добові коливання глікемії як різниця між максимальним та мінімальним показником протягом доби. Залишкова секреція інсуліну визначалася за рівнем С-пептиду, ступінь напруженості автоімунітету щодо острівцевого апарату підшлункової залози – за рівнем антитіл до GAD та IA2, а щодо інсуліну – через дослідження антиінсулінових антитіл (IAA). В роботі використані комерційні набори для радіоімунного аналізу фірми «Immunotech» (Чехія) – для визначення С-пептиду, антитіл до глутаматдекарбоксілази (GAD), тирозинфосфатази (IA2), інсуліну (IAA). Вірогідність відмінностей оцінювалася за допомогою непараметричних методів за критерієм Уїлкоксона.

## Результати та їх обговорення

Отримані результати свідчать про значну декомпенсацію вуглеводного обміну ( $HbA_{1c} > 8,5\%$ ) у більшості хворих ( $58,8 \pm 6,1\%$ ) в період маніфестації цукрового діабету, тобто в дитячому віці захворювання діагностується за умови значних метаболічних порушень, але ступінь декомпенсації хвороби відрізнявся у підлітків і дітей молодшого віку (табл. 1).

Таблиця 1. Показники компенсації вуглеводного обміну і залишкової секреції інсуліну в залежності від ступеня статевої зрілості у дітей із вперше виявленим цукровим діабетом та його середньою тривалістю ( $M \pm m$ )

Група обстежених	$HbA_{1c}$ , %	Глікемія, ммоль/л		
		Середньодобова	Добові коливання	С-пептид, пмоль/л
Хворі із вперше виявленим цукровим діабетом				
1 група, n=7	8,5±0,9	11,0±0,7	11,5±1,3	36,5±3,4
2 група, n=11	11,6±1,0*	11,4±1,0	10,2±1,1	63,2±12,9
3 група, n=7	10,1±0,4*	9,4±0,8*	8,3±1,1*	69,3±21,1
4 група, n=9	9,3±0,6*	10,1±0,8*	7,6±0,6*	17,6±4,6*
Хворі із тривалістю хвороби 3-7 років				
1 група, n=5	8,2±0,7	11,4±0,9	11,5±1,3	14,5±0,7 <sup>#</sup>
2 група, n=8	9,4±1,1*	11,5±0,8	12,8±1,2	24,5±2,5 <sup>**</sup>
3 група, n=17	9,5±1,0*	13,5±0,9*	11,0±1,0	17,0±3,0 <sup>#</sup>
4 група, n=21	8,7±0,7	11,1±1,1	9,9±0,9*	17,4±0,8
Контроль	4,5±0,4	4,3±0,5	2,7±0,3	326,4±22,5

Примітка. Тут і в табл. 2:

\* –  $P < 0,05$  – вірогідність відмінностей відносно показників хворих 1 групи,

# –  $P < 0,05$  – вірогідність відмінностей відносно показників хворих відповідної групи із вперше виявленим цукровим діабетом.

Слід відзначити, що у дітей 1 групи (без ознак статевого дозрівання), тобто у ранньому віці, маніфестація цукрового діабету відбувалась на тлі більш високих показників середньодобової глікемії та добових коливань порівняно з показниками хворих 3 та 4 груп, в яких були присутні вторинні статеві ознаки.

Однак рівень  $HbA_{1c}$  у дітей 1 групи виявився вірогідно нижчим, ніж у хворих інших груп, що свідчить про більш стрімку декомпенсацію хвороби та коротший період гіперглікемії, коли цей показник не «встигає» відобразити її ступінь. У дітей препубертатного (2 група) та раннього пубертатного

(3 група) віку початок хвороби, очевидно, більш уповільнений, і діагностується після тривалішого існування гіперглікемії з вищими показниками  $HbA_{1c}$ .

Показники залишкової секреції інсуліну  $\beta$ -клітинами виявились найнижчими у підлітків 4 групи, що відображає схильність дітей із завершальними стадіями пубертату до поступової, розтягнутої у часі маніфестації цукрового діабету, що призводить до пізньої діагностики захворювання на стадії практично тотальної втрати остаточної залишкової інсуліносекреції.

При цьому кількість антитіл до глутаматдекарбоксілази (табл. 2) була вірогідно більшою у хворих 3 та 4 груп порівняно з хворими 1 групи ( $P < 0,05$ ). Подібними були зміни рівня антитіл до інсуліну у обстежених в 3 та 4 групах порівняно з даними 1 та 2 груп ( $P < 0,05$ ).

Таблиця 2. Показники антитілоутворення до антигенів  $\beta$ -клітин та інсуліну в залежності від ступеня статевої зрілості у дітей із вперше виявленим цукровим діабетом та його тривалістю 3-7 років ( $M \pm m$ )

Група обстежених	GAD, Од/мл	IA2, Од/мл	IAA, Од/мл
Хворі із вперше виявленим цукровим діабетом			
1 група, n=7	5,8±0,9	9,2±4,2	0,58±0,02
2 група, n=11	6,1±1,4	8,2±2,0	0,58±0,04
3 група, n=7	15,9±0,7*	2,3±0,8	0,75±0,01*
4 група, n=9	33,1±9,3*	14,2±4,3	0,80±0,07*
Хворі із тривалістю хвороби 3-7 років			
1 група, n=5	2,4±0,6 <sup>#</sup>	3,9±1,1	0,78±0,10 <sup>#</sup>
2 група, n=8	3,2±0,5 <sup>#</sup>	2,3±0,6	0,55±0,04
3 група, n=17	3,9±0,5 <sup>#</sup>	5,2±0,2	0,93±0,20 <sup>#</sup>
4 група, n=21	10,6±2,8**	5,3±0,8 <sup>#</sup>	1,77±0,20**
Контроль	0,8±0,1	0,1±0,02	0,9±0,1

В групі дітей та підлітків, що хворіли на цукровий діабет від 3 до 7 років (табл. 1), тобто в період певної стабілізації хвороби, показники  $HbA_{1c}$  були найвищими в групах обстежених препубертатного (2 група) та раннього пубертатного віку (3 група) порівняно з показником 1 групи ( $P < 0,05$ ). При цьому середні рівні глікемії (середньодобової та добових коливань) залишались високими, незалежно від ступеня статевої зрілості дітей, хворих на цукровий діабет, що вступає в протиріччя з невисоким показником  $HbA_{1c}$  у дітей раннього віку та може свідчити про швидкість розвитку декомпенсації хвороби, коли  $HbA_{1c}$  знову ж таки не «встигає» підвищитись та вірогідно не відображає стану тривалої декомпенсації хвороби.

Рівень С-пептиду у хворих із тривалістю цукрового діабету 3-7 років здебільшого (окрім 4 групи) виявився вірогідно нижчим порівняно з показниками хворих відповідних за ступенем статевої зрілості груп в період маніфестації хвороби, що підтверджує існуючі уявлення про прогресуюче зниження інсуліносекреції на тлі аутоімунного інсуліту (табл. 1).

Кількість антитіл до антигенів  $\beta$ -клітин у хворих з тривалістю цукрового діабету від 3 до 7 років взагалі виявилась вірогідно нижчою порівняно з показниками дітей та підлітків із вперше виявленим цукровим діабетом (табл. 2), тоді як кількість антиінсулінових антитіл, навпаки, зростала, особливо в групі підлітків із завершальними стадіями пубертату (4 група) порівняно з показниками дітей раннього віку (1 група),  $P < 0,05$ .

Таким чином, маніфестація цукрового діабету у дітей дошкільного віку має бурхливий характер, із швидкою втратою залишкової секреції інсуліну і супроводжується високими показниками глікемії та їх лабільністю, а початок хвороби у підлітків має поступовий характер, характеризується уповільненим, але більш вираженим зниженням інсуліносекреції, що за умови своєчасної діагностики може бути використано для раннього призначення інсулінотерапії та максимального збереження остаточної функції  $\beta$ -клітин.

## Висновки

1. Характер маніфестації цукрового діабету у дітей та підлітків має певні відмінності в залежності від ступеня статевої зрілості, зокрема, стан вуглеводного обміну у підлітків потребує ретельного скринінгу для виявлення ранніх стадій цукрового діабету та своєчасного призначення інсулінотерапії.

2. Рівень  $HbA_{1c}$  у дітей молодшого віку не завжди відображає істинний стан компенсації вуглеводного обміну через можливість швидкої маніфестації цукрового діабету або декомпенсації хвороби на тлі зовнішніх негативних чинників (протягом менше 3 місяців); в цій групі хворих важливого значення набувають показники середньодобової глікемії та її добових коливань.

3. Антитілоутворення щодо антигенів  $\beta$ -клітин (особливо на початку хвороби) та інсуліну (особливо на тлі тривалої інсулінотерапії) збільшується із зростанням ступеня статевої зрілості дітей, хворих на цукровий діабет.

## Література

1. Большова Е.В., Попова В.В. Динамика соматополового развития детей с сахарным диабетом в зависимости от клинических особенностей течения заболевания // Международные Дни Диабета в Украине: Тез. докл. науч.-практ. конф. «Диабет – проблема общечеловеческая». Вып.3. Днепропетровск, 1998, 88-89.
2. Кондратьева Е.И. Клинико-генеалогические и иммунологические механизмы формирования сахарного диабета и его осложнений у детей и подростков и их значение в выборе стратегии реабилитации: Автореф. дис. д-ра мед. наук. Томск, 2001. 48 с.
3. Касаткина Э.П., Сичинава И.Г., Одуд Е.А. Уровень компенсации углеводного обмена у детей и подростков с инсулинзависимым сахарным диабетом в амбулаторных условиях // Матер. I Диабетологического конгресса. М., 1999, с. 155.
4. Verrotti A., Chiarelli F., Montanaro A.F., Morgese G. Growth, growth factors and puberty in type 1 diabetes mellitus // Acta med. auxol. 1994, 26, N 2-3, 61-67.
5. Хайтович М.В., Большова О.В., Праник Н.Б. Психосоматичні аспекти цукрового діабету 1 типу у дітей // Ендокринологія. 2004, 9, № 1, 16-19.
6. Манжиева Э.Т. Особенности манифестации сахарного диабета 1 типа у детей на современном этапе: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2001. 25 с.
7. Корнев Н.М., Беседина А.А., Даниленко Г.Н. и др. Линейные диаграммы для оценки физического развития школьников: Метод. рекоменд. Харьков, 1995. 24 с.
8. Демченко А.Н., Черкасов И.А. Диспансеризация и реабилитация лиц с задержкой мужского пубертата: Метод. рекоменд. Харьков: НИИ эндокринологии и химии гормонов, 1978. 23 с.
9. Тумилович Л.Г., Сальникова Г.П., Дзюба Г.И. Оценка степени полового развития девочек // Акушерство и гинекология. 1975, № 3, 54-57.

### Состояние компенсации сахарного диабета у детей в зависимости от степени половой зрелости

Е.А. Будрейко

*Институт охраны здоровья детей и подростков АМН Украины, 61153 Харьков, Украина*

Основанием выполнения работы стали существующие до настоящего времени трудности в подборе инсулинотерапии и достижении компенсации сахарного диабета у детей в связи со значительной лабильностью течения болезни. С целью оценки влияния пубертата на состояние компенсации углеводного обмена у 85 детей, больных сахарным диабетом, разделенных на 4 группы по степени половой зрелости, исследованы уровни гликемии, гликозилированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ), С-пептида, антител к инсулину, глутаматдекарбоксилазе и тирозинфосфатазе. Полученные результаты свидетельствуют об отличиях в характере течения сахарного диабета у детей в зависимости от степени половой зрелости: манифестация сахарного диабета у детей дошкольного возраста имеет бурный характер со стремительной потерей остаточной секреции инсулина и сопровождается высокими показателями гликемии и их лабильностью, а начало болезни у подростков имеет более постепенный характер, характеризуется медленным, но более выраженным снижением инсулиносекреции. В связи с этим состояние углеводного обмена у подростков требует тщательного скрининга для выявления ранних стадий сахарного диабета

и своевременного назначения инсулинотерапии. Возрастание степени половой зрелости больных детей в начале заболевания отличается значительным повышением антителообразования к антигенам  $\beta$ -клеток, а на фоне продолжительной инсулинотерапии наряду с этим выявляется значимое увеличение количества антител к инсулину.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, пубертат, степень половой зрелости, компенсация, антителообразование, остаточная инсулиносекреция.

**The state of diabetes mellitus compensation in children depending on the degree of sexual maturation**

O.A. Budreyko

*Institute of Children and Adolescents Health Care of AMS, 61153 Kharkiv, Ukraine*

Prerequisites for the work to be carried out were current difficulties in selecting insulin therapy and in achieving diabetes mellitus compensation in children owing to lability of the course of the disease. To estimate the effect of puberty on the state of carbohydrate metabolism compensation in 85 children with diabetes mellitus, divided into 4 groups according to the degree of sexual maturation, the levels of glycemia, glycosylated hemoglobin ( $HbA_{1c}$ ), C-peptide, antibodies to insulin, glutamate decarboxylase and thyrosine phosphatase were studied. The results obtained prove certain differences in the character of diabetes mellitus course depending on sexual maturation degree: manifestation of diabetes mellitus in preschool children had a violent character with a rapid loss of residual insulin secretion and was accompanied by high-level glycemia values and their lability. In adolescents the onset of the disease had a gradual character and was characterized by a delayed though a more pronounced decrease in insulin secretion.

Taking into account the aforesaid, the state of carbohydrate metabolism in adolescents calls for thorough screening to reveal the early stages of diabetes mellitus and to timely administer the insulin therapy. An increase in the degree of sexual maturation in patients at the onset of diabetes mellitus is characterized by a significant growth in the production of antibodies to  $\beta$ -cells antigens, and against the background of long-term insulin therapy a significant rise in the amount of antibodies to insulin is observed.

**Key words:** diabetes mellitus, puberty, degree of sexual maturation, compensation, antibodies production, residual insulin secretion.

(Надійшла 15.05.2006)

## СЕМЕЙНОЕ НАКОПЛЕНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА И РАЗВИТИЕ АБСОЛЮТНОЙ ИНСУЛИНОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Н.Е. Великих\*, С.А. Штандель, Ю.И. Караченцев

*Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского АМН Украины, 61002 Харьков, Украина*

С целью изучения взаимосвязи семейного накопления сахарного диабета с особенностями формирования у больных сахарным диабетом 2 типа абсолютной инсулиновой недостаточности у 203 больных сахарным диабетом 2 типа было анамнестически изучено семейное накопление сахарного диабета 1 и 2 типа. Показано, что большее семейное накопление сахарного диабета 2 типа сопряжено с риском развития абсолютной инсулиновой недостаточности ( $K=0,039$ ;  $\chi^2=7,32$ ;  $P<0,05$ ). Выявлена зависимость между скоростью формирования абсолютной инсулиновой недостаточности у больного и количеством родственников, больных сахарным диабетом 2 типа ( $K=0,070$ ;  $\chi^2=20,56$ ;  $P<0,01$ ). Предполагается гетерогенность механизма формирования абсолютной инсулиновой недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, абсолютная инсулиновая недостаточность, семейное накопление заболеваний.

На сегодняшний день, согласно выводам экспертов ВОЗ, в мире наблюдается эпидемия сахарного диабета (СД) [1]. В Украине таких больных насчитывается около 1 миллиона, причем проведенные исследования позволяют утверждать, что настоящее их число в два раза выше зарегистрированного в силу недостаточно активного выявления [2]. СД 2 типа наблюдается у 80-90 % всех больных. При этом приблизительно 40 % пациентов с СД 2 типа, по данным литературы, нуждаются в инсулинотерапии (ИТ) [3].

Манифестация СД 2 типа является отражением дисбаланса между чувствительностью к инсулину и инсулиновой секрецией [4, 5]. Считается, что заболевание возникает у генетически предрасположенных людей, когда островчатый аппарат поджелудочной железы не в состоянии компенсировать инсулинорезистентность (ИР) усилением секреции инсулина. Проведенное в Дании экспериментальное исследование на мышах доказало, что генетический фон является основным фактором, который определяет количество островков Лангерганса и массу  $\beta$ -клеток, то есть определяет параметры эндокринной части поджелудочной железы [6]. В патогенезе СД также играют роль экзогенные факторы риска (ожирение, пожилой возраст, хронические заболевания сердечно-сосудистой системы и т. д.), что обосновано эпидемиологическими исследованиями [7]. По данным UKPDS, у 40 % больных к моменту установления диагноза СД 2 типа уже есть существенное снижение секреторной функции  $\beta$ -клеток [8].

По мере развития СД первой регистрируется постпрандиальная гипергликемия. Это обычно возникает в ответ на существование ИР и дисфункции  $\beta$ -клеток. В большинстве случаев эти изменения проходят незамеченными, вплоть до 10 лет, когда  $\beta$ -клетки примерно на 50 % истощаются и, как следствие, повышается гликемия натощак. По мере прогрессирования СД растет инсулиновая недостаточность.

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

Много лет клиницисты наблюдали феномен ухудшения контроля СД (повышение гликемии) со временем, что требовало увеличения доз пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) или даже назначения инсулинотерапии. Эта прогрессирующая природа заболевания в дальнейшем была подтверждена большими клиническими исследованиями [9]. Прогрессирование СД приводит к тому, что ежегодно у 3-10 % больных монотерапия ПССП становится неэффективной, то есть не позволяет поддерживать адекватный контроль гликемии [10].

Существуют указания на то, что длительность периода от дебюта СД 2 типа до назначения постоянной инсулинотерапии зависит, в первую очередь, от снижения функциональной активности  $\beta$ -клеток и усугубления ИР [8]. Состояние хронической гипергликемии значительно укорачивает этот период. У больных СД 2 типа существует целый ряд параметров, которые усиливают ИР (сопутствующие заболевания, использование лекарственных препаратов с неблагоприятным метаболическим действием, низкая физическая активность, увеличение массы тела, депрессия и частые стрессы). Наряду с глюкозо- и липотоксичностью они ускоряют снижение функциональной активности  $\beta$ -клеток у больных СД 2 типа. Кроме того, на определенном этапе терапии производными сульфаниламидов отмечается так называемая сульфаниламидная неэффективность, которая вызывает необходимость экзогенного введения инсулина [11, 12].

Результаты отечественных и зарубежных исследований свидетельствуют и о влиянии наследственных факторов в детерминации развития абсолютной инсулиновой недостаточности (АИН) при СД 2 типа [13-15]. Так, показано, что развитие АИН у больных СД 2 типа описывается параметрами средовой модели T.Reich [15-17]. Согласно этой модели, АИН у больных СД 2 типа может быть обусловлена не только влиянием средовых факторов в общепринятом их понимании (нарушение диеты, сопутствующие заболевания и т. д.), но и влиянием ряда других генных комплексов, например, формирующих наследственную предрасположенность к аутоагрессии  $\beta$ -клеток. Частично это предположение подтверждается работами авторов, выявивших ассоциацию между генами предрасположенности к СД 1 типа (например, HLA-DQB1, DQB1\*02) и с развившейся АИН у больных СД 2 типа [18]. Таким образом, до настоящего времени остается открытым вопрос о влиянии наследственных факторов на формирование АИН у больных СД 2 типа.

Целью работы было изучить взаимосвязь между семейным накоплением СД 1 и 2 типа и особенностями формирования АИН у больных СД 2 типа.

## Материалы и методы

Семейное накопление СД 1 и 2 типа, а также СД 2 типа с развившейся АИН у родственников 1-й и 2-й степени родства было изучено у 162 больных СД 2 типа с АИН и 41 пациента с СД 2 типа и длительной эффективной сульфаниламидо- и диетотерапией (группа стойкой инсулинонезависимости – СИНЗ). АИН у больных СД 2 типа с декомпенсацией углеводного обмена диагностировалась на основе показателей С-пептида (менее 200 пмоль/л). Характеристика больных представлена в табл. 1. Сбор данных генеалогического анамнеза проводился методом единичной регистрации согласно рекомендациям ВОЗ [19].

Для обработки полученных результатов применялись общепринятые статистические методы – оценивался коэффициент сопряженности (K), используемый для определения степени сопряженности между качественными признаками с числами вариант, большими двух. Нулевая гипотеза отвергалась, если критерий  $\chi^2 \geq \chi_{\text{крит}}^2$  для принятого уровня значимости и числа степеней свободы. При сравнении двух групп между собой достоверность различий оценивалась при помощи критерия  $\chi^2$  [20].

Таблица 1. Характеристика больных СД 2 типа ( $\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$ )

Показатель	СД 2 типа со СИНЗ	СД 2 типа с АИН
Возраст начала СД, лет	40,63±1,59	42,46±0,75
Возраст начала инсулинотерапия, (лет)	-	53,38±0,82
Длительность эффективной ПССП-терапии, лет	18,90±0,85	10,60±1,44
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	31,54±1,65	29,95±0,95

## Результаты и их обсуждение

Данные семейного накопления исследуемых заболеваний по классам родственников у больных СД 2 типа в зависимости от наличия либо отсутствия АИН представлены в табл. 2. Учитывая то, что изучаемые заболевания – СД 1 и 2 типа, СД 2 типа с АИН – являются возрастзависимыми, то целесообразно было изучать семейное накопление у тех классов родственников, представители которых дожили до среднего возраста манифестации указанных патологий. Так, для иллюстрации вышесказанного, приведем сравнение накопления СД 2 типа в группе больных СД 2 типа с АИН среди родителей и в группе «родители + дети»: 14,55±1,96 % и 8,32±1,19 %,  $P < 0,01$ , соответственно. Процент заболевших в группе родителей значительно превышает таковой в общей группе с учетом данных о детях. Поэтому с целью более точного анализа показателей семейного накопления данные о заболеваемости детей и племянников не рассматривались.

Таблица 2. Семейное накопление СД у больных СД 2 типа при наличии и отсутствии АИН (% ± m<sub>g</sub>)

Заболевание у родственников	Класс родственников	Обследуемые больные	
		СД 2 типа со СИНЗ	СД 2 типа с АИН
СД 2 типа	Родители	11,25±3,56	14,55±1,96
	Сибсы	7,32±2,89	8,61±1,62
	Деды	0,00±0,88	1,61±0,57
	Дяди	1,06±0,75	4,73±0,72
	Всего	3,67±0,87	6,14±0,54*
СД 1 типа	Родители	1,25±1,25	2,79±0,92
	Сибсы	0,00±1,20	1,32±0,66
	Деды	0,00±0,88	0,81±0,40
	Дяди	1,59±0,91	1,38±0,40
	Всего	0,86±0,43	1,61±0,28
СД 2 типа с АИН	Родители	0,00±1,23	2,17±0,81
	Сибсы	0,00±1,20	2,65±0,93
	Деды	0,00±0,88	0,00±0,20
	Дяди	0,00±0,53	0,46±0,23
	Всего	0,00±0,22	0,96±0,05

Примечание: \* – различие достоверно ( $P < 0,01$ ) по сравнению с больными СД 2 типа со СИНЗ.

Анализ семейного накопления в исследуемых группах показал взаимосвязь между накоплением СД 2 типа и СД 2 типа с АИН у родственников 1 и 2 степени родства и развитием АИН у больных СД 2 типа ( $K=0,039$ ;  $\chi^2=7,32$ ;  $P < 0,05$ ). Влияния семейного накопления СД 1 типа на манифестацию АИН у больных СД 2 типа не выявлено ( $\chi^2=2,76$ ;  $P > 0,05$ ). Увеличение числа родственников, страдающих СД 2 типа, способствует формированию АИН у больных СД 2 типа. Также следует отметить и отсутствие родственников, больных СД 2 типа с АИН, в группе больных СД 2 типа со СИНЗ.

Меньшее семейное накопление СД 2 типа в группе больных СД 2 типа со СИНЗ, по всей видимости, коррелирует с более легкой формой заболевания, которая характеризуется менее выраженной ИР, что и позволяет поджелудочной железе сохранять остаточную функцию  $\beta$ -клеток.

Для изучения взаимосвязи между семейным накоплением СД и скоростью формирования АИН больных СД 2 типа разделили на 4 группы по времени развития АИН (до 5 лет от начала манифестации СД 2 типа – первая группа, 6-10 лет – вторая группа, 11-15 лет – третья и 16 лет и более – четвертая). Данные генеалогического анамнеза представлены в табл. 3.

Таблица 3. Семейное накопление СД у больных СД 2 типа с разной скоростью формирования АИН (%  $\pm$  m%)

Тип СД	Длительность эффективной ПССП-терапии у больных СД 2 типа	Класс родственников				
		Родители	Сибсы	Деды	Дяди	Всего
СД 2 типа	до 5 лет	9,62 $\pm$ 4,13	7,89 $\pm$ 4,43	1,25 $\pm$ 1,25	3,51 $\pm$ 1,73	4,74 $\pm$ 1,29
	6-10 лет	13,73 $\pm$ 3,42	12,00 $\pm$ 3,27	3,21 $\pm$ 1,42	5,65 $\pm$ 1,33	7,28 $\pm$ 1,01
	11-15 лет	15,96 $\pm$ 1,56	5,68 $\pm$ 2,48	1,41 $\pm$ 0,99	3,51 $\pm$ 1,22	5,43 $\pm$ 0,97
	16 и более лет	20,51 $\pm$ 6,55	11,74 $\pm$ 4,55	0,00 $\pm$ 2,04	5,56 $\pm$ 2,43	8,33 $\pm$ 1,83
СД 2 типа с АИН	до 5 лет	1,92 $\pm$ 1,92	0,00 $\pm$ 2,56	0,00 $\pm$ 1,23	1,75 $\pm$ 1,23	1,09 $\pm$ 0,63
	6-10 лет	2,94 $\pm$ 1,68	1,00 $\pm$ 1,00	0,00 $\pm$ 0,64	0,66 $\pm$ 0,47	0,91 $\pm$ 0,37
	11-15 лет	2,13 $\pm$ 1,50	3,41 $\pm$ 1,95	0,00 $\pm$ 0,70	0,00 $\pm$ 0,44	0,91 $\pm$ 0,40
	16 и более лет	2,56 $\pm$ 2,56	5,88 $\pm$ 3,33	0,00 $\pm$ 2,04	0,00 $\pm$ 1,10	1,75 $\pm$ 0,87
СД 1 типа	до 5 лет	3,85 $\pm$ 2,69	0,00 $\pm$ 2,56	0,00 $\pm$ 1,23	3,51 $\pm$ 1,73	2,19 $\pm$ 0,89
	6-10 лет	1,96 $\pm$ 1,38	1,00 $\pm$ 1,00	0,00 $\pm$ 0,64	0,66 $\pm$ 0,47	0,76 $\pm$ 0,34
	11-15 лет	3,19 $\pm$ 1,82	0,00 $\pm$ 1,12	1,41 $\pm$ 0,99	1,75 $\pm$ 0,87	1,63 $\pm$ 0,29
	16 и более лет	2,56 $\pm$ 2,56	3,92 $\pm$ 3,92	2,08 $\pm$ 2,08	1,11 $\pm$ 1,11	2,19 $\pm$ 0,97

Согласно полученным данным, существует взаимосвязь между семейным накоплением СД 2 типа, СД 2 типа с АИН и скоростью формирования АИН у больных 2 типом диабета –  $K=0,070$ ;  $\chi^2=20,56$ ;  $P<0,01$ . Влияние числа родственников 1 и 2 степени родства, больных СД 1 типа, на скорость формирования АИН у больных СД 2 типа выявлено не было –  $K=0,001$ ;  $\chi^2=3,43$ ;  $P>0,05$ . Таким образом, увеличение семейного накопления СД 2 типа среди родственников пробанда сопряжено с увеличением длительности эффективной ПССП- и диетотерапии.

Как правило, большое семейное накопление признака свойственно его максимальной выраженности у пробанда. Поэтому логично предположить, что в группе с развитием АИН после 16 лет эффективной ПССП-терапии и максимальным семейным накоплением СД 2 типа у родственников 1 и 2 степени родства развитие АИН вызвано истощением остаточной секреторной функции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и их последующим апоптозом.

Более раннее развитие АИН, которому соответствует меньшее семейное накопление СД 2 типа, возможно, обусловлено тем, что признак ИР, выраженный в меньшей степени, способствует реализации (при ее наличии) у больного наследственной предрасположенности к аутоиммунному поражению поджелудочной железы (СД 1 типа) [18, 21]. На фоне гиперинсулинемии и ИР происходит экспрессия генного комплекса предрасположенности к СД 1 типа, ведущая к развитию аутоиммунной агрессии против  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и АИН. Причем, чем меньше семейное накопление СД 2 типа, тем скорее реализуется наследственная предрасположенность к аутоиммунному поражению  $\beta$ -клеток островков Лангерганса.

Высказанное предположение подтверждается и тем, что большее количество родителей, больных СД 2 типа, соответствует более позднему развитию АИН у больных СД 2 типа.

Таким образом, полученные данные позволяют предположить гетерогенность механизма формирования АИН у больных СД 2 типа. Такие результаты предполагают проведение дальнейших исследований для выяснения патогенеза АИН у больных СД 2 типа при помощи генетических и иммунологических маркеров.

## Выводы

1. Развитие АИН у больных СД 2 типа сопряжено с высоким семейным накоплением СД 2 типа у родственников 1 и 2 степени родства.

2. Скорость развития АИН зависит от степени накопления СД 2 типа у родственников пробанда.

3. Предполагается гетерогенный характер формирования АИН у больных СД 2 типа.

## Литература

1. Дедов И.И., Сунцов Ю.И., Кудрякова С.В., Рыжкова С.Г. Эпидемиология инсулин-независимого сахарного диабета // Пробл. эндокринол. 1998, 44, № 3, 45-49.
2. Маньковский Б.Н. Использование глимегирида (амарила) в терапии больных сахарным диабетом 2 типа // Новые медицинские технологии. 2002, № 4, 44-46.
3. Мкртумян А.М. Пероральная терапия сахарного диабета 2 типа // Лечащий врач. 2003, № 10, 32-35.
4. Муравьева И.Н., Теплая Е.В., Самойлов А.А. Современные аспекты действия пероральных сахароснижающих препаратов на поджелудочную железу // Украинский медицинский часопис. 2003, № 1 (33), 33-37.
5. Chiasson J.-L., Rabasa-Lhoret R. Prevention of type 2 diabetes: insulin resistance and beta-cell function // Diabetes. 2004, 53, Suppl. 3, S34-S38.
6. Bock T., Pakkenberg B., Buschard K. Genetic background determines the size and structure of the endocrine pancreas // Diabetes. 2005, 54, N 1, 133-137.
7. Ефимов А.С., Бездробный Ю.В., Зубкова С.Т. и др. Особенности патогенеза инсулин-независимого сахарного диабета (2 типа) и методы его лечения // Журнал АМН України. 1996, 2, № 1, 34-48.
8. Мкртумян А.М., Бирюкова Е.В., Маркина Н.В. Выбор режима инсулинотерапии при сахарном диабете 2 типа // Лечащий врач. 2005, № 5, 22-25.
9. U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // Lancet. 1998, 352, 837-853.
10. Dornhorst A. Abnormalities of beta cell function in the development and progression of type 2 diabetes // Pract. Diabetes Int. 2001, 18, S4-S6.
11. Генделека Г.Ф. Монотерапия инсулином больных сахарным диабетом 2 типа при развитии вторичной резистентности к сульфаниламидным препаратам // Лікарська справа. 2000, № 2, 72-74.
12. Cohen Kenneth. Diabetes mellitus: practical ways to achieve tight control // Consultant. 1996, 35, N 6, 1179-1190.
13. Tuomi T. Type 1 and type 2 diabetes: what do they have in common? // Diabetes. 2005, 54, Suppl. 2, S40-S45.
14. Кураева Т.Л., Петеркова В.А., Носиков В.В. и др. Возможности прогнозирования инсулинзависимого сахарного диабета в семьях больных на основе исследования генетических маркеров // Сахарный диабет. 1998, № 1. - <http://www.diabet.ru/Sdiabet/1998/prog.htm>.
15. Штандель С.А., Финогенова С.А., Атраментова Л.А., Геворкян А.Р. Генетический анализ эндокринных заболеваний щитовидной и поджелудочной желез // Цитология и генетика. 2000, 34, № 3, 34-42.

16. Levchenko T.P., Tichonova Ye.P., Shtandel S.A. Prediction of the secondary insulin dependence development in NIDDM patients // *Exp. Clin. Endocrinol.* 1997, 105, N 5, p. A75.
17. Shtandel S., Finoghenova S., Atramentova L. The study of non-insulin-dependent diabetes mellitus genetic determination // *Diabetologia.* 1998, 41, Suppl. 1, p. A104.
18. Li Haiyan, Groop Leif, Nilsson Anita et al. Combination of human leukocyte antigen DQB1\*02 and the tumor necrosis factor- promoter G308A polymorphism predisposes to an insulin-deficient phenotype in patients with type 2 diabetes // *J. Clin. Endocrin. Metab.* 2003, 88, N 6, 2767-2774.
19. Методология семейных исследований генетических факторов // Доклад науч. группы ВОЗ: Серия техн. докл. ВОЗ. 1972, № 466, 5-8.
20. Лакин Г. Ф. Биометрия. М.: Высшая школа, 1990. 352 с.
21. Li H., Isomaa B., Taskinen M.R. et al. Consequences of a family history of type 1 and type 2 diabetes on the phenotype of patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care.* 2000, 23, 589-594.

**Родинне накопичення цукрового діабету та розвиток абсолютної інсулінової недостатності у хворих на цукровий діабет 2 типу**  
 Н.С. Великих, С.А. Штапель, Ю.І. Караченцев  
*Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я.Данилевського АМН України, 61002 Харків, Україна*

Для визначення взаємозв'язку родинного накопичення цукрового діабету з особливостями формування у хворих на цукровий діабет 2 типу абсолютної інсулінової недостатності у 203 хворих на цукровий діабет 2 типу досліджено родинне накопичення цукрового діабету 1 та 2 типу. Показано, що більше родинне накопичення цукрового діабету 2 типу пов'язано з ризиком розвитку абсолютної інсулінової недостатності ( $K=0,039$ ;  $\chi^2=7,32$ ;  $P<0,05$ ). Знайдено залежність між швидкістю формування абсолютної інсулінової недостатності та кількістю родичів, хворих на цукровий діабет 2 типу ( $K=0,070$ ;  $\chi^2=20,56$ ;  $P<0,01$ ). Припускається гетерогенний механізм формування абсолютної інсулінової недостатності у хворих на цукровий діабет 2 типу.

**Ключові слова:** цукровий діабет, абсолютна інсулінова недостатність, родинне накопичення захворювань.

**Diabetes mellitus family accumulation and the development of absolute insulin deficiency in patients with type 2 diabetes mellitus**  
 N. Velykykh, S. Shtandel, Y. Karachentsev  
*V. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems of AMS, 61002 Kharkiv, Ukraine*

To establish the relationship between family accumulation of diabetes mellitus and peculiarities of absolute insulin deficiency in type 2 diabetic patients the family accumulation of type 1 and type 2 diabetes mellitus was studied in 203 type 2 diabetic patients. The interaction between type 2 diabetes mellitus family accumulation and development risk of absolute insulin deficiency ( $K=0.039$ ;  $\chi^2=7.32$ ;  $P<0.05$ ) was shown. The rate of absolute insulin deficiency development depends on the number of type 2 diabetic relatives ( $K=0.070$ ;  $\chi^2=20.56$ ;  $P<0.01$ ). The mechanism heterogeneity of the absolute insulin deficiency development is assumed.

**Key words:** diabetes mellitus, absolute insulin deficiency, family diseases accumulation.

(Надійшла 12.07.2006)

## ВПЛИВ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ КЛІТИННИХ КУЛЬТУР НА ВИРАЗНІСТЬ ДІАБЕТИЧНОЇ ДИСЛІПІДЕМІЇ

В.М. Єльський, О.В. Селезньова\*, І.І. Зінкович, А.О. Федорова

Донецький державний медичний університет ім. М.Горького,  
83003 Донецьк, Україна

Дисліпідемія є одним з найважливіших синдромів цукрового діабету. У даному дослідженні автори вивчили зміни основних показників жирового обміну після трансплантації клітинних культур щурам із експериментальним алоксановим цукровим діабетом. Показано, що одно- та дворазова трансплантація ксеногенної культури острівцевих клітин підшлункової залози і одноразова трансплантація аlogenної культури стовбурових клітин призводять до часткової корекції діабетичної дисліпідемії. У порівнянні із нелікованими тваринами, дворазова трансплантація культури клітин підшлункової залози спричиняє вірогідне зменшення рівня тригліцеридів (в 2,0 рази,  $P < 0,001$ ), загального холестерину (в 1,3 рази,  $P < 0,01$ ) та індексу атерогенності (в 2,2 рази,  $P < 0,001$ ). Трансплантація стовбурових клітин обумовила вірогідне зменшення рівня тригліцеридів (в 2,4 рази,  $P < 0,001$ ), загального холестерину (в 1,5 рази,  $P < 0,001$ ), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (в 2,3 рази,  $P < 0,001$ ), індексу атерогенності (в 3,2 рази,  $P < 0,001$ ) та підвищення холестерину ліпопротеїдів високої щільності (в 1,4 рази,  $P < 0,01$ ). Жоден з методів не призводить до повного відновлення показників ліпідного обміну.

**Ключові слова:** цукровий діабет, дисліпідемія, трансплантація, культура острівцевих клітин підшлункової залози, стовбурові клітини.

Дисліпідемія є одним з найважливіших синдромів цукрового діабету. Порушення жирового обміну проявляються у вигляді підвищення рівнів тригліцеридів, загального холестерину (ЗХС) і холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), зменшення розмірів ЛПНЩ, зменшення рівня ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), що також супроводжується зменшенням їхнього розміру. В основі підвищення рівня тригліцеридів у крові лежить порушення активності ліпаз у тканинах, особливо в жировій і м'язовій тканинах, що пов'язано зі зниженням енергоутворення в клітинах, а також посиленням ліполізу у жирових депо під дією глюкагону [1, 2]. Тригліцериди в крові в основному накопичуються у складі ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ). Даний процес призводить до активації переносу тригліцеридів із ЛПДНЩ у ЛПНЩ і ЛПВЩ в обмін на холестерин. У даному процесі бере участь білок-переносник ефірів холестерину (СЕТ-protein). У результаті ЛПНЩ і ЛПВЩ насичуються тригліцеридами й втрачають холестерин. Тому на початкових етапах захворювання у хворих на цукровий діабет рівень холестерину ЛПНЩ може бути в межах норми. Під дією печінкових ліпаз відбувається швидка екстракція тригліцеридів із ЛПНЩ і ЛПВЩ, у результаті чого ЛПНЩ і ЛПВЩ стають маленькими за розмірами і щільними через низький вміст у них холестерину, але кількість часток ЛПНЩ у крові різко зростає, про що свідчить підвищення в крові рівня аполіпопротеїну В, а кількість часток ЛПВЩ знижується, що проявляється зниженням рівня аполіпопротеїну А [3]. Крім того, уповільнений катаболізм ЛПДНЩ призводить до дефіциту аполіпопротеїнів у печінці, а значить – до зниження синтезу ЛПВЩ. Дрібні ущільнені ЛПНЩ легше проникають в інтиму судин, ніж великі ЛПНЩ, що утворюються у здорових людей [4-6],

\* Адреса для листування (Correspondence): Донецький державний медичний університет ім. М.Горького, просп. Ілліча, 16, м. Донецьк, 83003, Україна

а дефіцит ЛПВЩ перешкоджає їхньому ефективному видаленню. Це спричиняє інфільтрацію інтими тригліцеридами, які піддаються перекисному окиснюванню, що є одним з пускових механізмів утворення атеросклеротичних бляшок. Продукти перекисного окиснювання порушують функцію ендотеліоцитів, активують систему згортання крові, токсично діють на макрофаги й інші клітини. Таким чином, дисліпідемія відіграє більш важливу роль у розвитку судинних ускладнень, ніж гіперглікемія [6].

Трансплантація клітинних культур є одним із самих перспективних методів корекції інсулінової недостатності [7]. Метою даного дослідження було вивчити вплив трансплантації культур стовбурових клітин і клітин підшлункової залози на основні показники ліпідного обміну у тварин з експериментальним цукровим діабетом.

## Матеріали і методи

Експеримент проводили на 85 лабораторних білих щурах (всі самці). Середня вага тварин перед початком експерименту становила  $235,4 \pm 24,5$  г, вік – 12-14 міс. Контрольну групу склали 10 тварин, які утримувалися в тих же умовах, що й тварини експериментальних груп.

Цукровий діабет моделювали на 75 тваринах (всі відносні величини розраховували від цієї кількості тварин) шляхом внутрішньочеревного введення водного розчину алоксану в дозі 200 мг/кг. Розчин тетрагідрату алоксану («Fluka», Німеччина) готували безпосередньо перед введенням шляхом розчинення його в стерильній дистильованій воді. Стерильності розчину домагалися шляхом фільтрації його через мембрану Millex-GV з фільтром 0,22 мкм («Millipore», Франція).

Після введення алоксану 3 тварини (4,0 %) загинули в строки від 1 до 5 діб. На 30 добу після розвитку у щурів цукрового діабету для подальшого експерименту було відібрано 65 щурів із середньою тяжкістю цукрового діабету (з рівнем глюкози крові натще від 8 до 14 ммоль/л). З них 3 тварини виведені з експерименту для одержання даних про стан тварин перед початком лікування (контроль моделі). Тварини були поділені на 4 експериментальні групи. Тварини 1 групи (14 тварин) не одержували лікування, на 30 день експерименту їм внутрішньочеревно вводили 1 мл стерильного фізіологічного розчину. На 35 і 37 дні експерименту по 1 тварині цієї групи загинуло у результаті декомпенсації цукрового діабету (рівень глюкози від 35 до 45 ммоль/л). Тваринам 2 групи (24 тварини) на 30 день вводили внутрішньочеревно культуру острівцевих клітин підшлункової залози (ПШЗ). На 33 день експерименту одна тварина цієї групи загинула. На 38 день експерименту 12 тваринам цієї групи повторно ввели аналогічну культуру (група 2Б); 11 тварин, що залишилися, склали групу 2А. Тваринам 3 групи (12 тварин) на 30 день експерименту вводили внутрішньочеревно зруйновану шляхом дворазового циклу заморожування-розморожування культуру острівцевих клітин ПШЗ. На 35 день експерименту одна тварина цієї групи загинула. Тваринам 4 групи (12 тварин) на 30 день одноразово внутрішньочеревно вводили культуру гемопоетичних стовбурових клітин. На 45 день експерименту по 3 тварини з кожної групи виводили з експерименту. Всі інші тварини були виведені з експерименту на 70 день шляхом декапітації під загальною анестезією кетаміном в дозі 75 мг/кг. При постановці експерименту ми керувалися «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах», ухваленими Першим національним конгресом з біоетики (20 вересня 2001 р., Київ, Україна).

Культури щурячих фетальних стовбурових гемопоетичних клітин і острівцевих клітин підшлункової залози новонародженого кролика отримані в Лабораторії клітинного й тканинного культивування Інституту невідкладної й відновної хірургії ім. В.К. Гусака АМН України. Культура острівцевих клітин підшлункової залози містила 73,7 % бета-клітин, 20,6 % – альфа-клітин і 5,7 % інших клітин. Стовбурові клітини вводили в кількості 50 тис. клітин на одного щура, клітини підшлункової залози – 30 тис. клітин на одного щура.

Визначення рівня глюкози в крові у щурів, яких вивели з експерименту, робили за допомогою глюкозо-оксидазно-пероксидазного методу (набір фірми «PLIVA-Lachema», Чеська Республіка), прижиттєве визначення глюкози в капілярній крові – за допомогою тест-смужок із набору Reflotron-Glucose з подальшим вимірюванням результатів на напівавтоматичному біохімічному експрес-аналізаторі Reflotron Plus («Roche Diagnostics», Швейцарія). За допомогою ферментативного колориметричного методу визначали рівні тригліцеридів (набір реактивів фірми «Діакон-ДС», Росія), загальної холестерину («PLIVA-Lachema», Чеська Республіка) і холестерину ЛПНЩ і ЛПВЩ («Human»,

Німеччина). Всі дослідження у сироватці крові виконували на напівавтоматичних аналізаторах Erpendorf EPAC-6140 (Німеччина) і ScreenMaster («Hospitex Diagnostics», Швейцарія-Італія).

Індекс атерогенності розраховували за стандартною формулою:

Індекс атерогенності=(ЗХС-ЛПВЩ)/ЛПВЩ.

Статистичну обробку робили за допомогою програми статистичного аналізу Primer of Biostatistics 4.03 (США). Усі дані представлені у статті як середні значення±середньоквадратичне відхилення ( $M\pm\delta$ ). Різницю між групами розраховували із використанням непараметричного критерію Крускала-Уолліса.

## Результати та їх обговорення

Дані щодо рівня глюкози, тригліцеридів, ЗХС, холестерину ЛПНЩ і ЛПВЩ у групі здорових тварин наведені у таблиці.

У тварин з експериментальним цукровим діабетом на 30 день експерименту спостерігали різке збільшення рівня глюкози крові (в 3,2 рази), збільшення рівня тригліцеридів (в 2,6 рази), ЗХС (в 1,6 рази) і холестерину ЛПНЩ (в 2,1 рази), зниження рівня холестерину ЛПВЩ (в 1,8 рази). Індекс атерогенності збільшився в 4,5 рази й перевищив критичне значення ( $5,69\pm 1,36$  при нормі не більше 3,0). Розходження всіх зазначених показників із групою тварин контрольної групи були вірогідними ( $P<0,05$ ) (табл.). Дані зміни в крові тварин на 30 день експериментального цукрового діабету вказують на розвиток на даний термін типової картини діабетичної дисліпідемії.

У тварин з експериментальним цукровим діабетом на 70 день експерименту (1 група) спостерігали збільшений рівень глюкози в крові (в 2,2 рази у порівнянні із групою здорових тварин), збільшення рівня тригліцеридів (в 2,7 рази), ЗХС (в 1,6 рази) і холестерину ЛПНЩ (в 1,9 рази), зниження рівня ЛПВЩ (в 1,6 рази). Індекс атерогенності збільшився в 4,1 рази. Розходження всіх зазначених показників із даними у тварин контрольної групи були вірогідними ( $P<0,001$  для всіх показників, крім холестерину ЛПВЩ, для якого рівень вірогідності склав  $P<0,01$ ). Отримані дані підтверджують наявність у тварин 1 групи, які не одержували ніякого лікування, діабетичної дисліпідемії, однак ступінь її виразності був нижчим, ніж у тварин на 30 день експерименту. При порівнянні цих двох груп вірогідними були розходження тільки між рівнями глюкози (в 1,4 рази,  $P<0,05$ ). Дані зміни свідчать про те, що за зазначений період відбувається деяке зменшення гіперглікемії без відчутної зміни показників дисліпідемії.

При аналізі показників жирового обміну у тварин після одноразової трансплантації культури клітин підшлункової залози (група 2А) встановлено, що всі показники, крім холестерину ЛПВЩ, вірогідно ( $P<0,01$ ) відрізнялися від показників здорових щурів. При порівнянні з 1 експериментальною групою (тварини без лікування) відзначено вірогідне зниження рівня гіперглікемії (в 1,5 рази,  $P<0,001$ ), тригліцеридів (в 1,9 рази,  $P<0,001$ ), загального холестерину (в 1,3 рази,  $P<0,001$ ) та індексу атерогенності (в 1,8 рази,  $P<0,01$ ). Зниження рівня холестерину ЛПНЩ і підвищення рівня холестерину ЛПВЩ були несуттєвими ( $P>0,05$ ). Ці дані показують, що одноразова трансплантація культури клітин ПШЗ призводить до зниження рівня тригліцеридів і загального холестерину в крові й індексу атерогенності, проте, ці показники значно відрізняються від таких у здорових щурів.

У тварин, яким виконана дворазова трансплантація культури клітин підшлункової залози (група 2В), також спостерігали вірогідну відмінність всіх показників, крім холестерину ЛПВЩ, від показників здорових щурів. При порівнянні із тваринами без лікування (1 група) встановлено вірогідне зменшення рівня глюкози в крові (в 1,6 рази,  $P<0,001$ ), тригліцеридів (в 2,0 рази,  $P<0,001$ ), загального холестерину (в 1,3 рази,  $P<0,001$ ), холестерину ЛПНЩ (в 1,3 рази,  $P<0,01$ ) та індексу атерогенності (в 2,2 рази,  $P<0,001$ ).

Таблиця. Основні показники ліпідного обміну і рівень глюкози у щурів різних груп (M±δ)

Показник	Здорові щури (n=10)	На 30 день експерименту	На 70 день експерименту (n=3)				
			1 група (n=9)	2А група (n=8)	2Б група (n=9)	3 група (n=8)	4 група (n=9)
Глюкоза, ммоль/л	4,31±0,48	13,94±1,47 <sup>†</sup>	9,68±1,23 <sup>††.§</sup>	6,65±0,55 <sup>††.§.***</sup>	6,14±1,11 <sup>††.§.***</sup>	7,68±1,78 <sup>††.§.*</sup>	5,82±0,80 <sup>††.§.***</sup>
Тригліцериди, ммоль/л	0,47±0,07	1,23±0,10 <sup>†</sup>	1,27±0,20 <sup>†††</sup>	0,68±0,15 <sup>††.§.***</sup>	0,65±0,13 <sup>††.§.***</sup>	0,87±0,22 <sup>††.§.**</sup>	0,54±0,09 <sup>§.***.&amp;</sup>
Загальний холестерин, ммоль/л	1,03±0,12	1,69±0,04 <sup>†</sup>	1,69±0,16 <sup>†††</sup>	1,35±0,16 <sup>††.§.***</sup>	1,32±0,14 <sup>††.§.***</sup>	1,50±0,29 <sup>††</sup>	1,10±0,15 <sup>§.***.&amp;&amp;</sup>
Холестерин ліпопротеїдів високої щільності, ммоль/л	0,46±0,07	0,26±0,05 <sup>†</sup>	0,29±0,08 <sup>††</sup>	0,37±0,11	0,41±0,10 <sup>§.†</sup>	0,33±0,06 <sup>††</sup>	0,42±0,07 <sup>§, **</sup>
Холестерин ліпопротеїдів низької щільності, ммоль/л	0,37±0,06	0,77±0,05 <sup>†</sup>	0,72±0,08 <sup>†††</sup>	0,64±0,17 <sup>††</sup>	0,57±0,10 <sup>††.§.**</sup>	0,71±0,21 <sup>††</sup>	0,44±0,08 <sup>†.§.***.&amp;</sup>
Індекс атерогенності	1,27±0,18	5,69±1,36 <sup>†</sup>	5,25±1,49 <sup>†††</sup>	2,96±1,15 <sup>††.§.**</sup>	2,34±0,59 <sup>††.§.***</sup>	3,67±0,98 <sup>††.§</sup>	1,62±0,21 <sup>†.§.***.&amp;&amp;</sup>

Примітки:

1. Вірогідність відмінностей із здоровими тваринами: <sup>†</sup> – P<0,05, <sup>††</sup> – P<0,01, <sup>†††</sup> – P<0,001.
2. Вірогідність відмінностей із групою тварин, які були виведені із експерименту на 30 день: <sup>§</sup> – P<0,05.
3. Вірогідність відмінностей із 1 групою: <sup>\*</sup> – P<0,05, <sup>\*\*</sup> – P<0,01, <sup>\*\*\*</sup> – P<0,001.
4. Вірогідність відмінностей 4 групи від 2б групи: <sup>&</sup> – P<0,05, <sup>&&</sup> – P<0,01.

Всі показники ліпідного обміну вірогідно ( $P < 0,05$ ) відрізнялися від аналогічних показників у групі тварин, виведених з експерименту на 30 день. При порівнянні даних у групі 2А и 2В встановлено, що, незважаючи на загальну тенденцію до виразнішої корекції дисліпідемії в групі 2В, значущих відмінностей між показниками не було ( $P > 0,05$ ). Результати досліджень засвідчили, що дворазова трансплантація культури клітин ПШЗ також спричиняє поліпшення основних показників жирового обміну, однак ступінь їх корекції суттєво не відрізняється як після одноразової, так і після дворазової трансплантації.

У тварин, яким виконували одноразову трансплантацію зруйнованої культури клітин ПШЗ (3 група), спостерігали вірогідну відмінність всіх показників жирового обміну від показників норми (див. табл.). При порівнянні з нелікованими тваринами на 30 і 70 день експерименту вірогідні відмінності ( $P < 0,05$ ) встановлені тільки між показниками рівня глюкози, тригліцеридів та індексу атерогенності. Отримані дані свідчать про те, що одноразове введення зруйнованої культури клітин ПШЗ призводить до зменшення рівня гіпертригліцеридемії без статистично значущих змін показників гіперхолестеринемії, однак сумарні зміни обумовлюють вірогідне зменшення індексу атерогенності.

Після трансплантації стовбурових клітин у тварин 4 групи відзначали вірогідну відмінність рівнів глюкози (в 1,4 рази,  $P < 0,001$ ), холестерину ЛПНЩ (в 1,2 рази,  $P < 0,05$ ) та індексу атерогенності (в 1,3 рази,  $P < 0,01$ ) від відповідних показників здорових щурів. У той же час рівні тригліцеридів, загального холестерину й холестерину ЛПВЩ несуттєво ( $P > 0,05$ ) відрізнялися від показників у здорових щурів. При порівнянні із групою тварин на 30 день експерименту всі показники були вірогідно ( $P < 0,05$ ) нижчими. У той же час відмінності від групи нелікованих тварин на 70 день експерименту були значимими й вірогідними. Так, рівень глюкози був в 1,7 рази нижчим ( $P < 0,001$ ), тригліцеридів – в 2,4 рази нижчим ( $P < 0,001$ ), загального холестерину – в 1,5 рази нижчим ( $P < 0,001$ ), холестерину ЛПНЩ – в 2,3 рази нижчим ( $P < 0,001$ ), холестерину ЛПВЩ – в 1,4 рази вищим ( $P < 0,01$ ), індекс атерогенності – в 3,2 рази нижчим ( $P < 0,001$ ). При порівнянні із групою тварин, яким дворазово вводили культуру клітин ПШЗ (група 2В), виявлені вірогідні відмінності між рівнями тригліцеридів, загального холестерину, холестерину ЛПНЩ та індексом атерогенності – зазначені показники в 4 групі були нижчими в 1,2 ( $P < 0,05$ ), в 1,2 ( $P < 0,01$ ), в 1,3 ( $P < 0,05$ ) і в 1,4 ( $P < 0,01$ ) рази, відповідно. Отже, одноразова трансплантація культури стовбурових клітин призводить до вираженої корекції рівня глікемії й дисліпідемії. Даний вид трансплантації виявився найбільш ефективним у нашому дослідженні.

Таким чином, встановлено, що у тварин з експериментальним алоксановим цукровим діабетом на 30 день експерименту розвивається класична діабетична дисліпідемія. Всі виконані види трансплантації клітинних культур тою або іншою мірою призводять до корекції дисліпідемії, однак жоден з них не забезпечує повного відновлення показників ліпідного обміну.

## Література

1. Скибчик В.А., Соломенчук Т.Н. Діабетична дисліпідемія: критерії діагностики і сучасна стратегія лікування // Український медичний часопис. 2005, 45, № 1, 26-33.
2. Kreisberg R.A. Diabetic dyslipidemia // Amer. J. Cardiol. 1998, 82, N 12A, 67U-73U.
3. Потеряева О.Н., Панин Л.Е., Шовкопляс О.П. и др. Липопротеины сыворотки крови при сахарном диабете 2 типа // Пробл. эндокринологии. 2003, 49, № 4, 4-8.
4. Braunstein J.B., Cheng A., Cohn G. et al. Lipid disorders: justification of methods and goals of treatment // Chest. 2001, 120, N 3, 979-988.
5. Brunzell J.D., Ayyobi A.F. Dyslipidemia in the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus // Amer. J. Med. 2003, 115, Suppl. 8A, 24S-28S.

6. Taskinen M.R. LDL-cholesterol, HDL-cholesterol or triglycerides – which is the culprit? // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2003, 61, Suppl. 1, S19-S26.
7. Смикодуб О.І. Лікування хворих на вперше виявлений інсулінозалежний діабет гемопоетичними клітинами ембріональної печінки // *Ендокринологія.* 2001, 6, № 1, 80-88.

#### **Влияние трансплантации клеточных культур на выраженность диабетической дислипидемии**

В.Н. Ельский, Е.В. Селезнёва, И.И. Зинкович, А.А. Федорова

*Донецкий государственный медицинский университет им. М.Горького, 83003 Донецк, Украина*

Дислипидемия является одним из важнейших синдромов сахарного диабета. В данной работе авторы исследовали изменения основных показателей жирового обмена после трансплантации клеточных культур крысам с экспериментальным аллоксановым сахарным диабетом. Показано, что наиболее эффективными методами коррекции диабетической дислипидемии являются двукратная трансплантация ксеногенной культуры клеток поджелудочной железы и одноразовая трансплантация аллогенной культуры стволовых клеток. По сравнению с нелечеными животными, двукратная трансплантация культуры клеток поджелудочной железы приводит к достоверному уменьшению уровня триглицеридов (в 2,0 раза,  $P < 0,001$ ), общего холестерина (в 1,3 раза,  $P < 0,001$ ), холестерина липопротеидов низкой плотности (в 1,3 раза,  $P < 0,01$ ) и индекса атерогенности (в 2,2 раза,  $P < 0,001$ ). Трансплантация стволовых клеток приводила к достоверному уменьшению уровня триглицеридов (в 2,4 раза,  $P < 0,001$ ), общего холестерина (в 1,5 раза,  $P < 0,001$ ), холестерина липопротеидов низкой плотности (в 2,3 раза,  $P < 0,001$ ), индекса атерогенности (в 3,2 раза,  $P < 0,001$ ) и повышению холестерина липопротеидов высокой плотности (в 1,4 раза,  $P < 0,01$ ). Ни один из методов не приводит к полному восстановлению показателей липидного обмена.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, дислипидемия, трансплантация, стволовые клетки.

#### **Effect of cell culture transplantation on the grade of diabetic dyslipidaemia**

V.M. Yelsky, O.V. Seleznyova, I.I. Zinkovych, A.O. Fedorova

*M.Gorky Donetsk State Medical University, 83003 Donetsk, Ukraine*

Dyslipidaemia is one of the most significant syndromes in diabetes mellitus. The authors investigated changes of major constants of lipid metabolism after transplantation of cell cultures in rats with experimental alloxan diabetes. It was shown that the most effective methods of diabetic dyslipidaemia correction are double transplantation of xenogenic cell culture of pancreatic islet cells and single transplantation of allogenic stem cell culture. In comparison with untreated controls, double transplantation of xenogenic cell culture leads to a reliable decrease of triglyceride (in 2,0 times,  $P < 0,001$ ), total cholesterol (in 1,3 times,  $P < 0,001$ ), low density lipoprotein cholesterol (in 1,3 times,  $P < 0,01$ ) levels and index of atherogenicity (in 2,2 times,  $P < 0,001$ ). Transplantation of stem cell culture leads to a reliable decrease of triglyceride (in 2,4 times,  $P < 0,001$ ), total cholesterol (in 1,5 times,  $P < 0,001$ ), low density lipoprotein cholesterol (in 2,3 times,  $P < 0,001$ ) levels, index of atherogenicity (in 3,2 times,  $P < 0,001$ ) and elevation of high density lipoprotein cholesterol (in 1,4 times,  $P < 0,01$ ) level. None of the methods leads to complete restoration of lipid metabolism.

**Key words:** diabetes mellitus, dyslipidaemia, transplantation, stem cell.

(Надійшла 4.09.2006)

## ЗАБЕЗПЕЧЕНІСТЬ ЙОДОМ ТА СТАН ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ У НАСЕЛЕННЯ ДНІПРОПЕТРОВСЬКОЇ ОБЛАСТІ

Н.В. Тананакіна<sup>1\*</sup>, В.І. Кравченко<sup>2</sup>, Е.Ю. Маляр<sup>1</sup>, А.А. Останін<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечнікова, 49000 Дніпропетровськ;

<sup>2</sup>Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України, 04114 Київ, Україна

Обстежено 240 дітей та 120 жінок дітородного віку (середній вік  $27,8 \pm 0,56$  років) у чотирьох населених пунктах Дніпропетровської області. Поширеність зоба серед дитячого населення, за даними УЗД, варіювала від 18,8 % до 43 %. Медіана йодурії у дитячого населення становила 81,26 мкг/л і коливалася у межах 46,57-169,72 мкг/л. У цілому 63 % дітей та 55 % жінок потерпали від нестачі йоду різного ступеня тяжкості. За даними пальпації та еховолуметрії щитоподібної залози, результатами йодурії у дітей та жінок Дніпропетровської області можна константувати наявність слабого ступеня дефіциту йоду, з його варіаціями в окремих районах до середнього ступеня тяжкості, а у деяких населених пунктах – до нормального йодного забезпечення.

**Ключові слова:** щитоподібна залоза, йодурія, еховолуметрія, діти, йодний дефіцит, жінки дітородного віку.

Насторожуюча тенденція до значної поширеності й захворюваності різних вікових груп населення на йододефіцитні захворювання (ЙДЗ), багато в чому неблагополучні соціально-економічні зміни, що впливають на повноцінність харчування, ставлять проблему профілактики ЙДЗ у ряд пріоритетних завдань охорони здоров'я та вимагають проведення невідкладних заходів.

У наш час проблема ліквідації ЙДЗ в Україні набула державного значення: Урядом країни 26 вересня 2002 року прийнята постанова «Про затвердження Державної програми профілактики йодної недостатності у населення на 2002-2005 роки». Основне завдання профілактичних заходів – забезпечити оптимальний рівень споживання йоду населенням: 90 мкг на добу у дітей віком 0-59 міс, 120 мкг на добу – у дітей 6-12 років, 150 мкг на добу – для підлітків і дорослих та 200 мкг у день – для вагітних і жінок, що годують немовлят [1].

Серед областей південно-східного регіону України Дніпропетровська область посідає перше місце щодо захворюваності на тиреоїдну патологію. За останні п'ять років у Дніпропетровській області захворюваність на дифузний зоб I і II ступеня, вузловий зоб, рак щитоподібної залози значно зросла [2]. За даними попередніх досліджень, частота випадків зоба варіювала від 6,8 % до 32,6 %, медіана концентрації йоду у сечі становила 88,24 мкг/л (діапазон значень медіани у різних населених пунктах знаходився у межах 39,62 мкг/л-152,25 мкг/л). Майже 55,5 % населення області відчували дефіцит йоду різного ступеня тяжкості [2, 3].

У 2004 році ми провели повторні розширені дослідження з метою визначення забезпеченості йодом населення цієї області в рамках дії Державної програми з профілактики ЙДЗ.

### Матеріали й методи

Обстежено 240 дітей у віці 6-12 років (120 хлопчиків, 120 дівчаток) і 120 жінок дітородного віку від 16 до 45 років (середній вік –  $27,8 \pm 0,56$  років) у чотирьох населених

\* Адреса для листування (Correspondence): Обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечнікова, Жовтнева площа 14-А, м. Дніпропетровськ, 49000, Україна

пунктах Дніпропетровської області: містах Павлограді, Нікополі, Жовтих Водах і селищі міського типу Магдалинівці. Населені пункти були обрані відповідно до досліджень, проведених раніше з урахуванням рівномірності розподілу на території Дніпропетровської області. У віці 6-8 років було 37 хлопчиків і 45 дівчаток, у віці 9-10 років – 51 хлопчик та 55 дівчаток, у віці 11-12 років – 32 хлопчики та 20 дівчаток.

Результати пальпації щитоподібної залози (ЩЗ) оцінювали відповідно до класифікації ВООЗ 1994 року [4]. Ультразвукове дослідження (УЗД) ЩЗ здійснювали за традиційною методикою портативним ультразвуковим сканером «Алока 500» з лінійним датчиком 7,5 МГц. Розміри залози визначали відповідно до розрахунків J. Brunn et al. [5]. Результати волюмометрії ЩЗ у дітей оцінювали відповідно до її нормативів 2003 року з урахуванням віку [6]. Про наявність зоба свідчив об'єм ЩЗ, що перевищував верхню межу норми (97 перцентиль). У дорослих використовували нормативи, запропоновані на території України в 1997 році [7]. Зобом вважалися всі випадки, коли фактичний об'єм ЩЗ у жінок перевищував 13 см<sup>3</sup>.

Забір сечі для визначення йодурії проводили в одноразові стаканчики з обов'язковою умовою виключення потраплення парів йоду в досліджувані зразки. Визначення вмісту йоду в сечі здійснювали відповідно до реакції Sandell-Kolthoff [8] за методикою J.T. Dunn et al. [9].

Оцінку результатів йодної забезпеченості здійснювали з урахуванням критеріїв ВООЗ [10]. Статистичну обробку отриманих результатів виконували за допомогою програми Statistica 6.0.

## Результати та їх обговорення

Проведене нами обстеження дозволило оцінити сучасний стан проблеми йодного дефіциту у Дніпропетровській області. Згідно з рекомендаціями ВООЗ, оцінювати ступінь тяжкості дефіциту йоду необхідно на підставі як мінімум двох показників. Це поширеність зоба в популяції дітей віком від 6 до 12 років й медіана концентрації йоду в сечі. З таким підходом і виконана дана робота.

*Оцінка поширеності зоба в популяції.* Зміни об'єму ЩЗ, як правило, пов'язані з рівнем надходження йоду в організм, однак зміна об'єму залози у відповідь на зміни в споживанні йоду відбувається протягом декількох місяців або навіть декількох років. На ступінь збільшення ЩЗ впливають рівень йодного забезпечення, тривалість проживання за умов нестачі йоду, профілактичні заходи, стать, вік тощо [1, 10]. Таким чином, поширеність зоба в популяції відображає рівень споживання йоду у попередні роки і, можливо, у момент проведення дослідження. Пальпаторне дослідження ЩЗ у дитячого населення Дніпропетровської області виявило наявність достатньо високої частоти випадків зоба в різних кластерах, переважно спостерігався зоб початкової I стадії (табл. 1). Найбільша частота випадків зоба зареєстрована у дітей Нікополя (23,3 %) і Павлограда (18,3 %). У 2 хлопчиків в Павлограді (6,7 %) при пальпації визначили збільшення ЩЗ II ступеня. У Жовтих Водах у 90 % дітей ЩЗ була нормальних розмірів, а в 10 % хлопчиків і дівчаток виявлений зоб I ступеня. Частота випадків зоба при пальпаторному обстеженні дитячого населення, визначена у Магдалинівці, становила 6,7 %. Це невелика частота порівняно з цим показником в інших районах. Однак відповідно до критеріїв ВООЗ, частота випадків зоба у дітей більше 5 % свідчить про нестачу йоду легкого ступеня.

Для більш точної оцінки поширеності зоба робили УЗД щитоподібної залози. Ехометрія ЩЗ показала, що її об'єми за цифровими показниками були майже вдвічі меншими від показників віку дітей.

Об'єми ЩЗ у дівчаток були трохи більшими, ніж у хлопчиків, однак розходження між об'ємами залози хлопчиків і дівчаток не були статистично значущі. В основному всі показники наближалися до верхньої межі нормальних розмірів ЩЗ (97 перцентиль), а у дівчат 6 та 11-12 років, і у хлопчиків 8 та 10 років дещо перевищували верхню межу рекомендованих нормативів. У всіх дітей розміри ЩЗ збільшувалися з віком.

Таблиця 1. Результати пальпаторного обстеження ЩЗ населення Дніпропетровської області

Населений пункт	Вік і стать	Частота зоба					
		0		I ступінь		II ступінь	
		п	%	п	%	п	%
Нікополь	діти, ч	24	80	6	20	0	0
	ж	22	73,3	8	26,7	0	0
	ч+ж	46	76,7	14	23,3	0	0
	дорослі, ж	19	63,4	7	23,3	4	13,3
Павлоград	діти, ч	24	80	4	13,3	2	6,7
	ж	25	83,3	5	16,7	0	0
	ч+ж	49	81,7	9	15	2	3,3
	дорослі, ж	21	70	7	23,3	2	6,7
Жовті Води	діти, ч	27	90	3	10	0	0
	ж	27	90	3	10	0	0
	ч+ж	54	90	6	10	0	0
	дорослі, ж	23	76,7	3	10	4	13,3
Магдалинівка	діти, ч	29	96,7	1	3,3	0	0
	ж	27	90	3	10	0	0
	ч+ж	56	93,3	4	6,7	0	0
	дорослі, ж	21	70	8	26,7	1	3,3

Примітка: Тут і в табл. 2 і 4: ч – стать чоловіча, ж – жіноча.

На сьогодні загальноприйняті стандарти об'єму щитоподібної залози переглядаються, що викликає певні розбіжності при трактуванні результатів. У даній роботі використовували найбільш сучасні нормативи об'ємів щитоподібної залози, розроблені М.В. Zimmermann і колегами [6] для районів з нормальним йодним забезпеченням і запропоновані ВООЗ у 2003 році. Порівняльний аналіз із нормативами 1997 року, здійснений нами раніше, довів найбільшу їх адекватність та універсальність при проведенні епідеміологічних досліджень у Дніпропетровській області. Дані про поширеність зоба у дітей різного віку наведені в табл. 2.

Таблиця 2. Поширеність зоба (в %) за даними УЗД і пальпації в різних вікових групах

Метод дослідження	Вік, роки					
	6-8		9-10		11-12	
	ч	ж	ч	ж	ч	ж
Пальпація	5,4	22,2	14	14,5	18,8	5
УЗД	38	37,8	43	36,4	18,8	20

За даними УЗД, наявність зоба у дітей виявлялася в два, а у деяких вікових групах – у 7 разів частіше, ніж при пальпаторному дослідженні, і її частота в різних вікових групах варіювала від 20 % до 43 % (від 5 % до 22,2 % – при пальпації). Значна різниця між пальпаторними й ультразвуковими даними підтверджує необхідність обов'язкового використання УЗД при проведенні епідеміологічних досліджень у дитячого населення, як більш точного й інформативного методу.

Поширеність зоба в окремих населених пунктах була різною – від 26,7 % у Жовтих Водах до 61,7 % у селищі міського типу Магдалинівці. Висока поширеність зоба вказує на відсутність повної корекції йодної недостатності в період, що передую дослідженню і, з іншого боку, на більш повільну регресію зоба на тлі йодної профілактики.

Таким чином, результати дослідження поширеності зоба в Дніпропетровській області свідчать про нестачу йоду середньої тяжкості, а місцями – про тяжку йодну недостатність.

Оцінка тяжкості йодного дефіциту. Для оцінки тяжкості йодної недостатності були використані показники медіани й частотного розподілу концентрації йоду в сечі (табл. 3 і 4). Показник екскреції йоду з сечею є високочутливим, швидко реагує на зміни в споживанні йоду і тому має найважливіше значення не тільки для оцінки епідеміологічної ситуації, але й для здійснення контролю програм профілактики ЙДЗ.

Таблиця 3. Поширеність зоба й рівень йодурії у дітей в населених пунктах Дніпропетровської області

Показник	Населений пункт			
	Нікополь	Павлоград	Жовті Води	Магдалинівка
Частота збільшення ЩЗ (пальпація), %	23,3*	18,3*	10	6,7
Частота збільшення ЩЗ (УЗД), %	27,7*	38,3*	26,7*	61,7
Медіана йодурії, мкг/л	56,84*	46,57*	169,72*	105

Примітка: \*  $P < 0,05$  при порівнянні з показниками у Магдалинівці.

Таблиця 4. Розподіл показників йодурії серед обстеженого населення Дніпропетровської області

Населений пункт	Вік і стать	Рівень екскреції йоду із сечею, мкг/л							
		< 20		20-50		50 -100		>100	
		п	%	п	%	п	%	п	%
Нікополь	діти, ч	0	0	8	27	9	30	13	43,3
	ж	5	17,3*	12	40*	12	40	0	0
	ч+ж	5	8,5*	20	33,9	21	35	13	22,03*
	дорослі, ж	2	6,7	5	16,7	14	46,7*	9	30*
Павлоград	діти, ч	5	16,7*	13	43,3*	8	27	4	13,3*
	ж	2	6,7	15	50*	11	36,7	2	6,7*
	ч+ж	7	11,7*	28	46,7*	19	31,7	6	10*
	дорослі, ж	4	13,3*	16	53,3*	7	23,3	3	10*
Жовті Води	діти, ч	0	0	0	0	7	23,3	23	76,7*
	ж	0	0	0	0	6	20*	24	80*
	ч+ж	0	0	0	0	13	21,7	57	95*
	дорослі, ж	0	0	2	6,7*	9	30	19	63,3*
Магдалинівка	діти, ч	0	0	7	23,3	11	36,7	12	40
	ж	0	0	3	10*	8	27	19	63,3*
	ч+ж	0	0	10	16,7*	28	46,7*	31	51,7*
	дорослі, ж	0	0	3	10*	5	16,7*	19	63,3*
Всього	діти, ч	5	4,2	28	23,3	35	29,2	52	43,3
	ж	7	5,8	30	25	37	30,8	45	37,5
	ч+ж	12	5	58	24,2	72	30	97	40,4
	дорослі, ж	6	5	26	21,7	35	29,2	50	41,7

Примітка: \*  $P < 0,05$  у порівнянні з середнім значенням усіх показників йодурії.

Розходження між показниками частоти випадків зоба та медіаною йодурії в оцінці ступеня йодного забезпечення можуть бути наслідком того, що, як згадувалось раніше, об'єми ЩЗ змінюються дуже повільно після нормалізації надходження йоду в організм. Тому першорядним показником оцінки йодної забезпеченості є концентрація йоду в сечі.

Медіана йодурії у дитячого населення Дніпропетровської області дорівнювала 81,26 мкг/л, що відповідало слабкому ступеню йодної недостатності, однак результати по всіх населених пунктах були неоднорідними. У Павлограді показник йодурії (46,57 мкг/л) відповідав середній тяжкості йодної недостатності, дещо вищим він був у Нікополі (56,84 мкг/л). У Жовтих Водах (169,72 мкг/л) і Магдалинівці (105 мкг/л) концентрація йоду в сечі свідчила про повну забезпеченість йодом дитячого населення на час обстеження. Вірогідних розходжень між рівнем йодурії у дівчаток та хлопчиків виявлено не було.

При аналізі частотного розподілу йодурії у дітей насторожує той факт, що вміст йоду в сечі менш ніж 20 мкг/л мали 17,3 % дівчаток міста Нікополя і майже 12 % хлопчиків і дівчаток у місті Павлограді. У 24,2 % усього дитячого населення Дніпропетровської області рівень йодурії перебував у межах від 20 до 50 мкг/л. У цілому по всіх обстежених населених пунктах 60 % дітей потерпали від нестачі йоду різного ступеня тяжкості.

*Жінки репродуктивного віку.* У обстежених нами жінок дітородного віку Дніпропетровської області, за даними УЗД, зоб зустрічався у 21 % з них, при пальпації – у 31 %. Зоб II ступеня виявили у 12 жінок, що становило 10 % від усіх обстежених. У всіх жінок з II ступенем збільшення ЩЗ УЗД визначалася неоднорідна структура ЩЗ, знижена або підвищена ехогенність. Такі зміни можуть бути ознаками автоімунного процесу в ЩЗ. Всім жінкам з цими ознаками було рекомендовано подальше обстеження. Вузловий і багатовузловий зоб виявлений у 6,7 % (8) жінок. За даними літератури, поширеність вузлового зоба більше 5 % свідчить про нестачу йоду [11]. Дані пальпації та сонографії при діагнозі вузлового зоба збігалися у всіх випадках. В 26,7 % всіх обстежених жінок рівень йодурії перебував нижче 50 мкг/л, в 29,2 % жінок показник екскреції йоду із сечею знаходився у межах 50-100 мкг/л. Таким чином, у половини обстежених жінок дітородного віку Дніпропетровської області виявлена нестача йоду різного ступеня тяжкості. Настання вагітності у таких жінок буде посилювати йодний дефіцит за рахунок додаткових втрат йоду із сечею й витрат на розвиток плода, наслідком чого буде проявлятися розвиток гіпотироксинемії у матері. Нестача тиреоїдних гормонів в першому і другому триместрах вагітності впливає на процеси ембріогенезу, особливо на розвиток ЦНС плода. Добре відомо, зміни нервової системи, викликані дефіцитом йоду, які вже сформувалися на етапі внутрішньоутробного розвитку й у постнатальному періоді, є незворотніми та практично не піддаються лікуванню. Медіана йодурії по населених пунктах розподілилася від 43,27 мкг/л у Павлограді до 166,13 мкг/л у місті Жовті Води.

Таким чином, за даними пальпаторного та УЗД ЩЗ, результатів досліджень йодурії у дітей і жінок Дніпропетровської області можна констатувати наявність слабкого ступеня йодного дефіциту, з його варіацією в окремих районах до середнього ступеня тяжкості, а у деяких населених пунктах – до нормального йодного забезпечення.

## Висновки

1. Поширеність зоба серед дитячого населення Дніпропетровської області за даними УЗД варіювала від 18,8 % до 43 % і перевищувала показники пальпаторного дослідження у 2-7 разів. З метою точної діагностики збільшення ЩЗ у дітей, а також для проведення епідеміологічних досліджень необхідно застосовувати ультразвуковий метод діагностики.

2. Майже 60 % дітей у Дніпропетровській області потерпають від нестачі йоду, що може викликати розвиток патології щитоподібної залози й ряд інших йододефіцитних захворювань.

3. На підставі поширеності випадків зоба у дитячого населення й екскреції йоду із сечею Дніпропетровську область можна віднести до зони слабкого й помірного ступеня дефіциту йоду.

4. Отримані дані про недостатнє споживання йоду населенням та підвищену частоту випадків зоба свідчать про необхідність розробки й проведення профілактичних заходів з урахуванням неоднорідного забезпечення йодом населення Дніпропетровської області.

5. Для забезпечення контролю профілактичної програми йодозалежних захворювань потрібне проведення подальшого регулярного моніторингу з використанням критеріїв, рекомендованих ВООЗ.

## Література

1. Тронько М.Д., Кравченко В.І., Лапушенко О.В. Йоддефіцит та моніторинг програм йодної профілактики: Метод. рекомендації. К., 2003.
2. Тананакіна Н.В., Кравченко В.І., Лузанчук І.А. та ін. Частота випадків зоба та йодна забезпеченість у південно-східних областях України на початку виконання Державної програми йодної профілактики // Міжнар. ендокринол. журнал. 2005, № 1, 34-38.
3. Лузанчук І.А., Кравченко В.І., Турчин В.І. Ендемія зоба серед дітей Харківської, Дніпропетровської, Донецької областей та Автономної Республіки Крим // Ендокринологія. 2004, 9, № 1, 46-53.
4. WHO, UNISEF, ICCIDD. Indicators for Assessing Iodine Deficiency Disorders and their Control Through Salt Iodization. Geneva, 1994.
5. Brunn J., Blocjk U., Ruf J. et al. Volumetrie der Schilddrusenlappen mittels real - time sonographie // DMW. 1981, 106, 1338-1340.
6. Zimmermann M.B., Hess S.Y., Molinari L. et al. New reference values for thyroid volume by ultrasound in iodine-sufficient schoolchildren: a World Health Organization / Nutrition for Health and Development Iodine Deficiency Study Group Report // Amer. J. Clin. Nutr. 2004, 79, N 2, 231-237.
7. Матяцук С.И. Эпштейн Е.В. Ультразвуковые методы определения объёма щитовидной железы и их оценка // Журн. практич. лікаря. 2000, № 5, 47-50.
8. Sandell E.B., Kolthoff I.M. Microdetermination of iodine by a catalytic method // Microchemica Acta. 1937, N 1, 9-25.
9. Dunn J.T., Grutchfield H.E., Cutekunst R., Dunn A.D. Methods for measuring iodine in urine. International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders. 1993, 18-27.
10. WHO, UNISEF, ICCIDD. Assessment of Iodine Disorders and Monitoring their Elimination. Geneva, 2001.
11. Delange F., de Benoist B., Pretell E., Dunn J. Iodine deficiency in the world: why we stand at the turn of the century // Thyroid. 2001, 143, 189-196.

### Йодная обеспеченность и состояние щитовидной железы у населения Днепропетровской области

Н.В. Тананакіна<sup>1</sup>, В.И. Кравченко<sup>2</sup>, Е.Ю. Мальяр<sup>1</sup>, А.А. Останин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Областная клиническая больница им. И.И. Мечникова, 49000 Днепропетровск;

<sup>2</sup>Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко АМН Украины, 04114 Киев, Украина

Обследовано 240 детей (120 мальчиков и 120 девочек) и 120 женщин детородного возраста (средний возраст – 27,8±0,56 лет) в четырёх населённых пунктах Днепропетровской области. Распространённость зоба среди детского населения, по данным УЗИ, варьировала от 18,8 % до 43 %. Медиана йодурии у детского населения составила 81,26 мкг/л с диапазоном значений медианы йодурии в пределах 46,57-169,72 мкг/л. В целом у 63 % детей и у 55 % женщин выявлен дефицит йода разной степени тяжести. На основании данных пальпации и эховолуметрии ЩЖ, экскреции йода с мочой у детей и женщин в Днепропетровской области установлен дефицит йода в лёгкой степени, с вариациями в отдельных районах до средней тяжести, а по некоторым населённым пунктам – до нормального йодного обеспечения.

**Ключевые слова:** йодурия, щитовидная железа, эховолуметрия, дети, женщины детородного возраста, йодный дефицит.

### Iodine deficiency and thyroid status in the population of Dnipropetrovsk region

N.V. Tananakina<sup>1</sup>, V.I. Kravchenko<sup>2</sup>, E.Yu. Malyar<sup>1</sup>, A.A. Ostanin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>I.I. Mechnikov Regional Clinical Hospital, 49000 Dnipropetrovsk;

<sup>2</sup>V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of AMS, 04114 Kyiv Ukraine

240 children (120 boys and 120 girls) and 120 women of reproductive age in four settlements of Dnipropetrovsk region have been examined. Goiter prevalence among children population, according to ultrasound investigation data, ranged from 18.8 % to 43 %; the median of ioduria in children population was 81.26 mcg/l; ioduria values were within the range 46.57-169.72 mcg/l. Overall, 63 % of children and 55 % of women had different degrees of iodine deficiency. Based on the results of thyroid palpation and echovolumetry, urinary iodine excretion in children and women in Dnipropetrovsk region, a mild degree of iodine deficiency was registered, with variation in certain districts up to a moderate degree, and for certain settlements normal iodine intake was reported.

**Key words:** ioduria, thyroid gland, echovolumetry, children, women of reproductive age, iodine deficiency.

(Надійшла 3.07.2006)

## ПРОБЛЕМИ І ПЕРСПЕКТИВИ ПРОФІЛАКТИКИ ЙОДОДЕФІЦИТНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У НАСЕЛЕННЯ УКРАЇНИ

В.Н. Корзун\*, А.М. Парац, А.П. Матвієнко

Інститут гігієни та медичної екології ім. О.М. Марзеева АМН України,  
02660 Київ, Україна

Розглянуті питання впливу опромінення та дефіциту мікроелементів на ріст йододефіцитних захворювань у населення північних регіонів України. Встановлено, що в основних овочах та добових раціонах харчування вміст йоду, селену, заліза, міді, цинку, кобальту значно менший, ніж в інших регіонах. Населення, яке проживає на радіоактивно забруднених територіях, не отримує збалансованого за мікроелементним складом харчування. Спільна дія радіаційного та ендемічного чинників може бути однією з причин погіршення стану здоров'я. Зроблено аналіз ефективності різних засобів профілактики йододефіцитних захворювань. Показано, що кращим методом групової та індивідуальної профілактики таких хвороб є використання в їжу бурих водоростей, а для масової профілактики – йодованої солі.

**Ключові слова:** екологічні, радіаційні чинники, йододефіцитні захворювання, профілактика.

До регіонів, що зазнали впливу Чорнобильської катастрофи, належить і українське Полісся. Дані території характеризуються малогумусними підзолистими ґрунтами, значною заболоченістю місцевості, високим рівнем ґрунтових вод, промивним гідрологічним режимом (перевагою випадання опадів над випаровуванням вологи з ґрунту), що призводить до вимивання макрота мікроелементів з орного шару ґрунту і збіднення на них сільськогосподарських рослин.

Забруднення харчових продуктів радіонуклідами, недостатня кількість привізних продуктів, бідність хімічного складу місцевих продуктів харчування, самообмеження населення в споживанні деяких продуктів, значне погіршення економічної ситуації в країні, а з нею і купівельної спроможності громадян, призвело до значної деформації раціонів харчування, що разом з дією токсичних речовин (пестициди, нітрати, нітроти, промислові і транспортні отрути тощо), іонізуючого опромінення і психоемоційного стресу призвело до росту загальної захворюваності населення в цих регіонах [1, 2].

Особливе значення для підтримання здоров'я, працездатності та активного довголіття людини мають мікронутрієнти – вітаміни та мінеральні речовини. На міжнародній конференції з харчування, що була організована в 1992 році ФАО/ВООЗ в Римі, було вказано на широке розповсюдження дефіциту мікроелементів як на важливу проблему в галузі харчування і підкреслена необхідність широкомасштабних заходів на державному рівні для ефективної корекції цих дефіцитів.

Нестача мікроелементів йоду, селену, заліза, кобальту та ін., вітамінів А, Е, С і групи В в харчовому раціоні сприяє розвитку патології щитоподібної залози, анемії, знижує фізичну і розумову працездатність, опірність до різних захворювань, підсилює негативну дію на організм несприятливих екологічних умов, шкідливих чинників виробництва, нервово-емоційної напруги та стресу, підвищує чутливість організму до дії радіації, скорочує тривалість життя.

\* Адреса для листування (Correspondence): Інститут гігієни та медичної екології ім. О.М. Марзеева АМН України, вул. Попудренка, 50, м.Київ, 02660, Україна

Це зумовило необхідність розробки не тільки радіозахисного, але й лікувально-профілактичного харчування населення, яке мешкає на радіоактивно забрудненій та ендемічній території, у тому числі пошук засобів профілактики патології щитоподібної залози.

Слід відзначити, що у літературі останніх років є мало даних щодо аналізу комплексу мікроелементів у дієті чи окремих продуктах харчування населення. Більша увага приділяється проблемі дефіциту йоду в раціоні мешканців забруднених територій. Це цілком природно, оскільки обумовлено проблемою вивчення прямих біологічних ефектів опромінення щитоподібної залози радіоактивним йодом внаслідок Чорнобильської аварії.

Мета роботи: провести гігієнічне дослідження фактичного споживання макро- та мікроелементів населенням північних регіонів України та визначити можливі шляхи та засоби подолання нестачі їх з метою оптимального забезпечення мешканців мікронутрієнтами, що беруть участь в синтезі та обміні гормонів щитоподібної залози (ЩЗ).

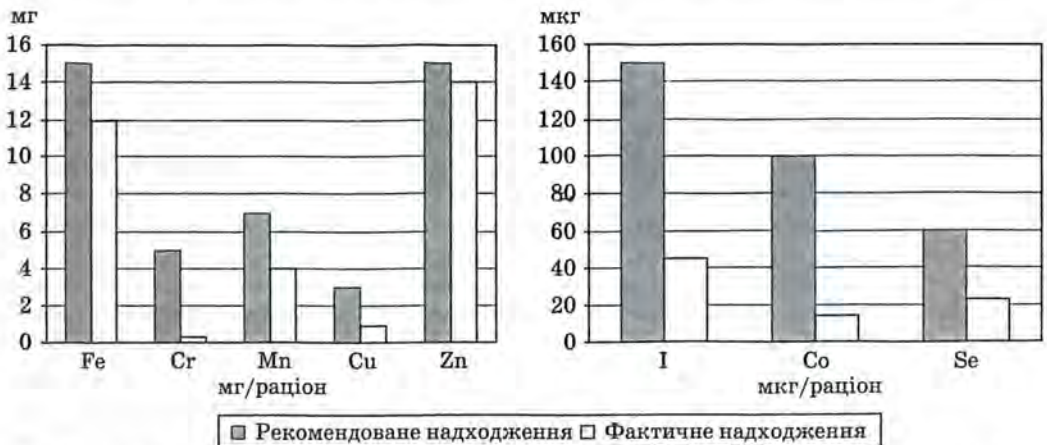
### Матеріали та методи дослідження

В роботі використані харчові продукти (96 зразків) та раціони харчування (67 зразків) населення Житомирської та Рівненської областей, спеціальні харчові продукти та біологічно активні добавки з водоростей. Клінічні спостереження впливу цих продуктів на обмін йоду та інші біохімічні показники крові проведено на дітях та дорослих пацієнтах з названих областей. Методи досліджень – спектрометричні, клінічні, біохімічні та статистичні.

### Результати та їх обговорення

Встановлено, що вміст калію, кальцію, магнію, марганцю, рубідію в картоплі – на 40-55 % нижчий, ніж середній по таблицях хімічного складу. Низький вміст заліза в капусті, моркві; кобальту – в усіх досліджуваних овочах. Але найбільш вражаючим є низький рівень йоду та селену. Так, вміст йоду в моркві, картоплі та буряках в 15-20 (!) разів менший, ніж у цих овочах з інших регіонів.

Проби добових раціонів, відібрані у населених пунктах Житомирської, Рівненської та Волинської областей, показали, що надходження йоду в організм мешканців північних областей України складає 26-64 мкг при добовій нормі 150 мкг, заліза – 10-12 мг (норма – 15-20 мг), кобальту – 14 мкг (при нормі 50-100 мкг), селену – 20-26 мкг (при нормі 60 мкг). Низький рівень також міді, марганцю, цинку (мал.1).



Мал. 1. Вміст мікроелементів в добових раціонах у порівнянні з рекомендованими нормами.

Подібні результати отримані й іншими дослідниками [3, 4]. Це свідчить про те, що населення регіонів, яке зазнало впливу аварії на ЧАЕС, не отримує збалансованого за вмістом основних мікроелементів харчування. Це може бути однією з причин погіршення стану здоров'я людей, насамперед дітей, та зумовлює гостру необхідність збагачення мікронутрієнтами харчових продуктів масового споживання, створення спеціальних продуктів, розробки та організації виробництва біологічно активних добавок, продуктів функціонального призначення, використання нетрадиційних для України продуктів моря.

Небезпечність виникнення йододефіцитних захворювань (ЙДЗ) зростає у зв'язку з опроміненням ЩЗ радіонуклідами йоду влітку 1986 року внаслідок аварії на ЧАЕС [5]. За сумісної дії на ЩЗ радіації та ендемії тиреоїдна патологія виявляється частіше, раніше і у значно складніших формах, ніж лише при опроміненні [6]. Відомо, що поглинання ЩЗ йоду, у тому числі і радіоактивного, обернено пропорційне його кількості в організмі. За умов забезпечення організму стабільним йодом залоза поглинає лише 12-15 % радіоактивного йоду з крові, а решта його виводиться з сечею з періодом напіввиведення 2,9 дні. В ендемічних регіонах майже увесь радіоактивний йод поглинається залозою і практично цілком розпадається в ній, створюючи велику дозу опромінення. Тому доза опромінення ЩЗ у жителів цих регіонів у 5-7 разів більша, ніж у населення інших територій, де надходження в організм мікроелементів, насамперед йоду, було у доаварійний період достатнім [7]. Крім того, опромінення гіперплазованої залози радіонуклідами йоду було вкрай нерівномірним через різний функціональний стан окремих фолікулів.

Загальновідомо, що розповсюдженість ендемічного зоба і його тяжкість пов'язані з недостатнім надходженням в організм йоду. Однак дія основного етіологічного чинника може зменшитися, або, навпаки, посилитися під впливом інших чинників – якості харчування, санітарно-гігієнічних умов проживання, деяких природних сполук у джерелах водопостачання (тіоцианати та ін.), ксенобіотиків антропогенного походження (на селі – пестициди та добрива, у місті – промислові токсиканти), дисбалансу інших макро- і мікроелементів (у т.ч. кальцію, калію, селену, міді, кобальту, фтору та ін.), які призводять до порушення включення йоду у клітини ЩЗ. Не виключено, що особливий потенціуючий зобогенний вплив на ЩЗ дітей за умов йододефіциту можуть мати малі дози іонізуючої радіації (до 100 сЗв), які стимулюють проліферативні процеси у тиреоїдній тканині шляхом активації продуктів перекисного окиснення ліпідів або гальмування антиоксидантного захисту.

Оскільки основним етіологічним чинником цих захворювань вважається недостатнє надходження йоду в організм, більшість заходів масової, групової та індивідуальної профілактики має за мету забезпечення організму достатньою кількістю йоду. Базовим, універсальним, ефективним та найекономічнішим методом масової профілактики ЙДЗ вважається вживання йодованої солі [8].

Сучасні методи профілактики і контролю за розповсюдженням ЙДЗ засновані на роботі Давида Марина та Ханцигера, які запропонували ще у 1915 році використовувати йодовану сіль для профілактики зоба у Швейцарії.

Кухонна сіль – найпоширеніший продукт харчування, адже населення вживає її незалежно від соціального і економічного статусу, хоча діапазон її споживання значний – від 5,0 до 15,0 г на добу. Вартість йодованої солі майже не відрізняється від нейодованої [8]. Ефективність профілактики йодованою сіллю залежить від таких основних чинників: регулярності споживання солі, концентрації йоду в солі, індивідуальних харчових звичок, інших супутніх зобогенних чинників.

Нині в Україні виготовляють йодовану сіль шляхом внесення  $67 \pm 22$  мг  $KIO_3$  на 1 кг солі, що відповідає  $40 \pm 15$  мг йоду на 1 кг солі. Однак неможливо

досягти рівномірного розподілу йоду в солі [9], тому не виключений ризик попадання в організм людини високих концентрацій йоду [10].

Вживання йодованої солі значно покращує забезпечення йодом населення, але кількість йододефіцитних захворювань як в Україні, так і в інших країнах, помітно не зменшується [11, 12].

Крім того, дослідженнями, виконаними представниками установ МОЗ та АМН України в 2002 році, встановлено неоднорідність різних регіонів України у забезпеченні йодом. Разом з наявністю йодного дефіциту у більшості населених пунктів є території, у жителів яких вміст йоду у раціоні сягає норми або навіть перевищує її [13].

Не дало бажаних результатів внесення йодиду калію в хліб [14], плавлені сирки [15], дріжджі, печиво та інші продукти. Запропоновані зарубіжними фірмами комплекси синтетичних вітамінів і мікроелементів (типу «Мульти-Табс», «Келп» та ін.) не знаходять широкого використання через дороговизну та недостатнє медичне підтвердження ефективності і нешкідливості препаратів [16].

Не вирішеною залишається проблема забезпечення йодом вагітних та матерів, які годують грудьми – їм потрібно більше йоду. Нормальне функціонування ЩЗ у жінок під час вагітності і грудного вигодовування є важливою умовою народження здорової дитини і нормального подальшого розвитку немовляти. За умов дефіциту йоду знижується функціональна активність ЩЗ і матері, і плода, що підвищує ризик народження неповноцінної дитини. Материнський організм є єдиним джерелом надходження даного мікроелементу для плоду, тому достатнє йодне забезпечення вагітних жінок набуває особливого значення [17]. Враховуючи, що у ранньому віковому періоді єдиним продуктом харчування дітей є грудне молоко, необхідно, щоб у ньому знаходились у достатній кількості усі харчові речовини, у тому числі мікроелементи. З цих позицій адекватність йодного забезпечення як вагітної, так і жінки, що годує грудьми, стає основоположним чинником для нормального розвитку дитини. Але ж не можна їм рекомендувати пересолену їжу. Неприйнятним є використання йодованої солі хворими на гіпертонію, серцево-судинні захворювання, з патологією нирок. Можуть бути значні заперечення проти використання йодованої солі для консервації овочів та її вживанні перед термічною обробкою харчових продуктів.

Вченими НПП «Медбіофарм» (Росія) під керівництвом акад. А.Ф. Циба розроблені таблетовані препарати і рецептури харчових продуктів (молочних, хлібопродуктів) на основі йодказеїну. Йод, введений в білок, не втрачається при зберіганні та термічній обробці, запобігається передозування. Метод широко впроваджується в Росії.

Сьогодні стає все більш очевидним, що хоча ефект від запровадження масової йодної профілактики разючий, однак ліквідація нестачі одного з мікроелементів не може повністю вирішити проблему якісного покращення стану здоров'я [9]. У значній частині населення нестача йоду поєднується з дефіцитом селену та заліза – мікроелементів, що беруть участь у забезпеченні функції ЩЗ. Напевно, оптимальним шляхом є збагачення продуктів харчування принаймні кількома мікроелементами (Fe, Se, Zn) [10, 16].

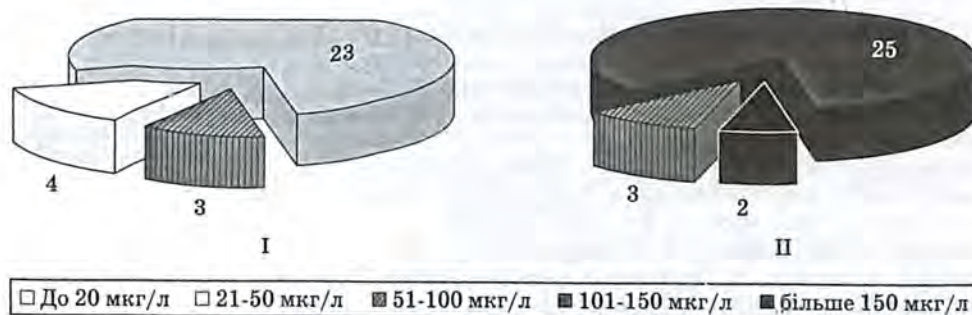
У синтезі гормонів щитоподібної залози бере участь тиреопероксидаза, до складу якої входить залізо, а також дейодинази, що містять селен. Селен активує печінкову та ниркову L-йодтиронін, 5-дейодиназу, перетворюючи тироксин в більш активний гормон – трийодтиронін шляхом відщеплення однієї молекули йоду від прогормону тироксину. За нестачі селену у населення розвивається селенодефіцитний зоб. Низький рівень споживання селену спостерігається у регіонах з дефіцитом йоду. Одним з таких регіонів є українсько-білоруське Полісся.

В останні роки вченими різних країн доведено, що найкращим методом групової та індивідуальної профілактики йододефіцитних захворювань є споживання бурих морських водоростей (ламінарії, цистозіри, фукуса) – у вигляді салатів, гарнірів других страв, кулінарних виробів та БАДів з них. Ці водорості містять усі мікроелементи, які беруть участь у синтезі гормонів щитоподібної залози – йод, селен, мідь, цинк, залізо, молібден, кобальт та ін. [7, 18].

Ми вивчили ефективність та доцільність використання морських водоростей у профілактиці та лікуванні йододефіцитних захворювань. У роботі використано бурі водорості *Laminaria digitata*, *Laminaria japonica*, *Laminaria saccharina*, *Costaria costata*, *Cystoseira crassipes*, *Fucus seratus*, *Ascophyllum nodosum*, морська трава *Зостера*, а також продукти їх переробки – порошки, спиртові та водні екстракти, джеми. Розроблено рецептури та технології виготовлення харчових продуктів та БАДів, проведено їх медико-біологічну оцінку і клінічні спостереження на дітях та дорослих пацієнтах [16].

Харчові добавки «Біостар. Продукт із зостери», «Барба-йод» з чорноморської цистозіри, «Ламіналь» із ламінарії, джеми, драже з ламінарії, харчові продукти з добавкою водоростей мають споживатися у такій кількості, щоб забезпечити добове надходження йоду на рівні 50-150 мкг. Це має бути 1-2 таблетки БАД або 100-300 г продукту з водоростями.

Так, при вивченні стану обміну йоду у 30 дітей з Рівненщини, що були госпіталізовані в клініку Наукового центру радіаційної медицини, виведення йоду з сечею було низьким –  $37,9 \pm 5,3$  мкг·л<sup>-1</sup>. Вживання протягом 30 днів добавки «Барба-йод» (2 таблетки, 1,0 г на добу) нормалізувало обмін йоду: виведення його з сечею становило  $167,3 \pm 15,2$  мкг·л<sup>-1</sup>. Розподіл дітей за вмістом йоду у сечі подано на мал. 2. При натурних випробуваннях у школах отримано подібні результати: до вживання БАДа концентрація йоду у сечі становила  $30,3 \pm 8,7$  мкг·л<sup>-1</sup>, після випробування (1 таблетка, 0,5 г цистозіри) –  $84,3$  мкг·л<sup>-1</sup>. Такий саме позитивний результат отримано під час випробування БАДа «Біостар» [7].



Мал. 2. Розподіл дітей за вмістом йоду в сечі до (I) та під час вживання (II) харчової добавки «Барба-йод». Числа у секторах діаграми означають кількість дітей з відповідною екскрецією йоду з сечею.

Розроблено та випробувано в клініці хлібобулочні вироби з ламінарією, цистозірою та фукусом. Важливо відзначити, що втрати йоду при випічці хліба з додаванням водоростей становлять 15-18 %, у той час як з йодованою сіллю – близько 87 % [19]. Діти отримували протягом 21 дня, як додаток до раціону харчування, булочку з одним з видів водоростей, вміст яких становив 1,5 г, 2,0 г та 3,75 г на 100 г борошна, відповідно (залежно від концентрації йоду у водоростях). Забезпечувалася добова потреба дітей у йоді, а виведення його з сечею становило  $180 \pm 7,1$  мкг·л<sup>-1</sup>,  $162 \pm 4,4$  мкг·л<sup>-1</sup> та  $156 \pm 3,1$  мкг·л<sup>-1</sup>. У дітей зафіксовано тенденцію до стабілізації функції ЩЗ. Так, вміст

тиреотропного гормону у сироватці крові знизився у групі дітей, що отримували булочку з ламінарією, з  $2,04 \pm 0,09$  до  $1,82 \pm 0,05$  МОд·мл<sup>-1</sup>, булочку з цистозірою – з  $2,11 \pm 0,09$  до  $1,88 \pm 0,10$  МОд·мл<sup>-1</sup>, булочку з фукусом – з  $2,01 \pm 0,11$  до  $1,81 \pm 0,09$  МОд·мл<sup>-1</sup>. Зрозуміло, що 21 день – короткий термін для суттєвої зміни концентрації гормонів, однак тенденція наявна. Відмічалось вірогідне підвищення вмісту гемоглобіну та кількості еритроцитів, зниження рівня холестерину у сироватці крові (з  $4,50 \pm 0,38$  до  $3,47 \pm 0,21$  мкмоль·л<sup>-1</sup>) та білірубину (з  $13,8 \pm 1,6$  до  $10,0 \pm 1,1$  мкмоль·л<sup>-1</sup>). У дітей не зафіксовано жодного випадку індивідуальної нетерпимості при вживанні булочок з водоростями, не виявлено погіршення загального стану, не було скарг відносно функції шлунково-кишкового тракту.

Ми підтвердили ефективність вживання «Барба-йоду» дорослими людьми, хворими на еутиреоїдний зоб. 28 жінок та 16 чоловіків у віці 36-55 років протягом 3 міс приймали по 2 таблетки цієї БАД, які містили  $180 \pm 12$  мкг йоду. Повторне обстеження через 3 міс показало, що у 95 % з них (42 хворих) об'єм ЩЗ зменшився, нормалізувалась її функція. Хворі відмічали покращення пам'яті, уваги, підвищення працездатності.

## Висновки

1. Для групової та індивідуальної профілактики йододефіцитних захворювань доцільно споживати морепродукти або препарати з морських водоростей типу «Барба-йод».

2. Забезпечення населення цими БАДами або харчовими продуктами з додатками водоростей не замінює використання йодованої солі для масової профілактики йодної недостатності, а розраховане на критичні верстви населення, що потребують додаткових зусиль (вагітні, жінки-годувальниці, діти та підлітки; хворі на гіпертонію, нефрози та інші захворювання), яким рекомендується обмежене вживання кухонної солі.

## Література

1. 15 лет Чернобыльской катастрофы. Опыт преодоления // Национальный доклад Украины, Киев, 2001. 150 с.
2. Корзун В.Н., Лось І.П., Замостян П.В. та ін. Еколого-гігієнічні проблеми харчування населення північних регіонів України // Гігієна населених місць, вип. 42. К., 2003, 542-448.
3. Федоренко В.І., Кіцула Л.М. Мінеральний склад раціонів харчування дітей дошкільного віку організованих колективів м.Львова та Львівської області // Гігієна населених місць, вип. 43. К., 2004, 548-552.
4. Хміль С.В., Маланчин І.М., Романчук Л.І., Кузьма Н.О. Вплив мікроелементозів на перебіг вагітності // Довкілля і здоров'я: Матер. Всеукр. наук.-практ. конф. Тернопіль: Укрмедкнига, 2003, 150-151.
5. Романенко А.Е., Лихтарев І.А., Шандала Н.К. и др. Гигиеническая оценка доз облучения щитовидной железы жителей УССР после аварии на ЧАЭС // Вестник АМН СССР. 1991, № 8, 44-47.
6. Лягинская А.М., Василенко И.Я. Актуальные проблемы сочетанного действия на щитовидную железу радиации и эндемии // Мед. радиология и радиац. безопасность. 1996, 4, № 6, 57-83.
7. Корзун В.Н., Чумак А.А. Пути предупреждения патологии щитовидной железы при действии радиации и эндемии // Межд. журн. радиац. медицины. 2003, № 5, 180-187.
8. Герасимов Г.А. Йодирование соли – эффективный путь ликвидации йоддефицитных заболеваний в России (ICCID) // Пробл. эндокринологии. 2002, № 6, 7-10.
9. Шахтарин В.В., Цыб А.Ф., Розиев Р.А. Эффективность йодказеина для профилактики йодного дефицита // Социально-медицинские аспекты состояния здоровья и среды обитания населения, проживающего в йоддефицитных регионах России и стран СНГ: Матер. междунар. конф. Тверь, 2003, 91-95.

10. Stanbury J., Ermans A., Bourdoux P. Индуцированный йодом гипертиреоз: распространенность и эпидемиология // Преодоление последствий дефицита йода: зарубежный опыт (Сб. статей). М., 1999, 25-26.
11. Паньків В.І. Йоддефіцитні захворювання: діагностика, профілактика, лікування // Пробл. ендокрин. патології. 2002, № 2, 75-86.
12. Тронько М.Д., Кравченко В.І., Бертоліні Р.Є. та ін. Йодне забезпечення та ендемія зоба у дітей північного району України // Журнал АМН України. 2003, 9, № 1, 52-61.
13. Кравченко В.І. Основні етапи дослідження йодної недостатності та динаміка її ліквідації в Україні // Міжн. ендокрин. журн. 2006, № 1 (3), 40-46.
14. Герасимов Г.А., Манорова Н.М., Шишкіна А.А. и др. Опыт использования йодированного хлеба для профилактики эндемического зоба в регионе с умеренным и легким дефицитом йода // Пробл. эндокринологии. 1997, № 2, 21-24.
15. Сухинина С.Ю., Селятицкая В.Г., Пальчикова Н.А. и др. Эффективность использования обогащенного йодом плавленого сыра в профилактике эндемического зоба // Вопр. питания. 1997, № 1, 21-23.
16. Корзун В.Н., Сагло В.І., Парац А.М. Харчування в умовах широкомасштабної аварії та її наслідків // Укр. мед. часопис. 2002, № 11-12, 99-105.
17. Glinoe D. The Thyroid and Iodine // Merck Europe Thyroid Symposium. Warsaw, 1996, 129-145.
18. Тейге Т.В. Профилактика и лечение эндемического зоба у детей с применением биологически активных веществ морских гидробионтов: Автореф. дис. канд. мед. наук. Владивосток, 2000. 27 с.
19. Арсеньєва Л.Ю., Дробот В.І. Йодування хліба – один із способів вирішення проблеми йоддефіциту // Матер. 14 з'їзду гігієністів України, т.2. Дніпропетровськ, 2004, 350-353.

**Проблемы и перспективы профилактики йоддефицитных заболеваний у населения Украины**

V.N. Korzun, A.M. Parats, A.P. Matvienko

*Institutul de igienă și ecologie medicală în memoria lui A.N. Marzeșev AMN Ucraina, 02660 Kiev, Ucraina*

Рассмотрены вопросы влияния облучения и дефицита микроэлементов на рост йоддефицитных заболеваний у населения. Установлено, что в суточных рационах питания жителей северных областей Украины содержание йода, селена, железа, кобальта, меди, цинка значительно ниже, чем в других регионах. Население, которое проживает на загрязненных радиацией территориях, не получает сбалансированного по содержанию микроэлементов питания. Сочетанное воздействие радиационного и эндемического факторов может быть одной из причин ухудшения состояния здоровья. Дан анализ эффективности различных средств профилактики йоддефицитных заболеваний. Показано, что лучшим методом групповой и индивидуальной профилактики таких заболеваний является использование в питании продуктов из бурых водорослей (ламинарии, цистозиры, фукуса), а для массовой профилактики – йодированной соли.

**Ключевые слова:** экологические, радиационные факторы, йоддефицитные заболевания, профилактика.

**Problems and perspectives of prevention of iodine deficiency diseases in the Ukrainian population**

V.N. Korzun, A.M. Parats, A.P. Matvienko

*O.M. Marzeșev Institute of Hygiene and Medical Ecology of AMS, 02660 Kyiv, Ukraine*

The issues of the irradiation effect and microelements deficiency on the increase of iodine deficiency diseases were examined. It was established that in a daily food intake the content of iodine, selenium, iron, cobalt, copper, zinc is significantly lower in the North regions of Ukraine than in other ones. The people who live on the territories that were radioactively contaminated do not get food, balanced by microelements. Joint effect of radiation and endemic factors can be one of the reasons of health deterioration. Analysis of the efficiency of different preventive measures is made. It is shown, that the use of grey seaweeds (Laminaria, Cystoseira, Fucus) is the best method for group and individual prophylaxis, for mass prophylaxis iodated salt recommended.

**Key words:** ecological, radiological factors, iodine deficiency diseases, prevention.

(Надійшла 10.05.2006)

## СТАН ВЕГЕТАТИВНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ СЕРЦЕВОГО РИТМУ ТА ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ ПЕРИФЕРИЧНИХ СУДИН У ХВОРИХ НА РАК ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ У ДООПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ

С.Т. Зубкова\*, О.В. Булат

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

Наведено результати досліджень стану вегетативної регуляції серцевої діяльності та ендотеліальної функції периферичних судин методами варіаційної пульсометрії та оклюзійної венозної плетизмографії у хворих на рак щитоподібної залози у доопераційному періоді. У більшості хворих молодого віку вегетативна регуляція серцевого ритму і функція ендотелію периферичних судин зберігалася у межах фізіологічних значень. У 28 % пацієнтів встановлено зниження активності симпатичного або парасимпатичного впливу на ритм серця, а також порушення ендотеліальної функції судин.

**Ключові слова:** рак щитоподібної залози, вегетативна регуляція серцевого ритму, ендотеліальна функція периферичних судин.

Дослідження останніх років свідчать, що захворюваність на рак щитоподібної залози (ЩЗ) в більшості країн світу щорічно зростає у середньому на 4 відсотки. До того ж зляккісне переродження доброякісних вузлів ЩЗ на тлі незміненої тканини цього органа зустрічається у 16-21 %, на тлі вузлового зоба – у 2-35 %, полінодозного – у 5-30 % випадків [1-4]. Внаслідок Чорнобильської катастрофи та екологічного забруднення довкілля на сьогоднішній день кожен четвертий житель України потерпає від тої або іншої патології щитоподібної залози. Ця проблема заслуговує на увагу медичних фахівців ще й тому, що на відміну від інших нозологічних груп, рак щитоподібної залози уражає осіб дітородного та працездатного віку [5].

Відомо, що розлади в роботі ЩЗ здатні істотно дезорганізувати стан серцево-судинної системи шляхом впливу на нейрогуморальну та гемодинамічну регуляцію.

Розвиток і перебіг практично усіх патологічних станів пов'язані з вегетативною дисфункцією, розповсюдженість якої складає 80 % [6], і характеризується підвищенням збудливості вищих вегетативних складових нервової системи, переважно його симпатичного відділу [7].

Наукові дослідження останніх років переконливо засвідчують, що порушення в системі кровообігу також може бути викликане як змінами судинного тону, так і рецепторного апарату судин завдяки виникненню ендотеліальних розладів.

Ендотелій – активний орган, дисфункція якого бере участь не тільки у патогенезі практично усіх серцево-судинних захворювань, а також у запальних, автоімунних та канцерогенних процесах [8-15]. У здорових осіб у відповідь на стимули клітини ендотелію посилюють синтез певних сполук, так званих факторів релаксації, що викликають розслаблення гладеньких м'язів клітин судинної стінки (головним чином, це оксид азоту (NO) та простагландин) [16].

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

Окис азоту – виражений ендогенний ендотеліязалежний вазодилататор, який прямо розслаблює гладеньку мускулатуру судин шляхом стимуляції розчинної гуанілатциклази і збільшеного синтезу внутрішньоклітинного циклічного гуанозинмонофосфату (сGMP). Простациклін – головний продукт арахідонової кислоти, що індукує розслаблення гладенької мускулатури судин шляхом стимуляції вироблення циклічного аденозинмонофосфату (сAMP), та сповільнення росту клітин гладеньких м'язів [17-18].

Поряд із факторами релаксації в судинній стінці синтезуються також фактори вазоконстрикції (головним чином ендотелін-1), що спричинює прямий вазоконстрикторний ефект, стимулює проліферацію клітин гладенької мускулатури судин, викликає фіброз і є прозапальним медіатором. Ефекти ендотеліну опосередковуються через ендотелінові рецептори, активація яких викликає виражену вазоконстрикцію [19-20].

Порушення синтезу зазначених вазоактивних медіаторів, поряд із збільшенням вазоконстрикторів, не тільки впливають на судинний тонус, а й сприяють трансформації судинної стінки [9, 10, 21, 22].

Отже, у хворих на рак ШЦЗ важливо знати стан серцево-судинної системи у доопераційному періоді, оскільки на подальших етапах лікування цього захворювання передбачається призначення супресивної терапії препаратами тироксину, що може призвести до виникнення гемодинамічних змін чи посилити порушення, які передували операційному втручанняю.

Мета дослідження: вивчити стан вегетативної регуляції ритму серця та оцінити ендотеліальну функцію периферичних судин у хворих на рак ШЦЗ у доопераційному періоді.

## Матеріали і методи дослідження

Оцінка стану вегетативної регуляції серцевої діяльності проводилась за допомогою комп'ютерного аналізу (програмне і технічне забезпечення фірми «Сольвейг») хвильової структури варіабельності ритму серця (BPC) відповідно до рекомендацій Робочої групи Європейського товариства кардіологів і Північно-Американського товариства кардіостимуляції і електрофізіології (1996). Аналізувались часові (SDNN, SDANN, RMSSD) та спектральні (VLF, LF, NF, LF/NF) показники і трикутний індекс, що дозволило оцінити всю BPC та її тривалі і короткі компоненти.

Ступінь зниження BPC розглядався згідно з рекомендованими величинами SDNN і трикутного індексу: виражене зниження – SDNN<50 мс і TI<15, помірне – SDNN<100 мс і TI<20.

Добовий моніторинг BPC був проведений 30 хворим на рак ШЦЗ у віці 17-35 років (середній вік – 28,6±4,5 роки) у доопераційному періоді. Результати дослідження порівнювали з величинами контрольної групи.

Ендотеліальна функція периферичних судин емнісного та резистивного типу оцінювалася методом оклюзійної венозної плетизмографії (ОКВП) з використанням електроміоплетизмоаналізатора ЕМПА-201. Показники розраховувалися за опублікованою методикою [23].

Аналізувались: об'ємна швидкість артеріального кровопотоку у спокої (АК), венозна емність (ВЕ характеризує розтягненість вен), швидкість спорожнення вен (ШСВ характеризує скоротливість вен).

Всім пацієнтам проводилася 3-хвилинна ішемічна проба із майже повним перекриттям кровообігу на ділянці гомілки. Для цього у проксимальній манжеті, що накладалася на нижню третину стегна, створювався тиск, вищий за систолічний (150-200 мм рт. ст.). Для визначення максимального систолічного тиску проводилося стандартне вимірювання артеріального тиску на ділянці плеча за методом Н.Д.Короткова. За допомогою ішемічної проби було одержано показники: максимальний артеріальний кровопотік (МАК), розраховувався показник ступеня розширення артеріальних судин (МАК/АК), що відображає резерв розтягненості артерій.

Ішемічна проба виконана у 20 хворих на рак щитоподібної залози (15 жінок і 5 чоловіків) віком від 14 до 50 років. До групи контролю увійшли 10 здорових осіб відповідного віку і статі.

## Результати дослідження та їх обговорення

В результаті добового моніторингування і аналізу показників ВРС з розрахунком показників стандартного відхилення NN (SDNN, SDANN) і показника RMSSD (таблиця), який відображає варіабельність компоненти з малою тривалістю циклів, встановили відсутність змін середніх величин сумарної ВРС у порівнянні з величинами контрольної вікової групи, як упродовж доби, так і у її різні періоди (денний і нічний). При індивідуальному аналізі у 9 із 25 обстежених було виявлено зниження варіабельності серцевого ритму за даними показників RMSSD, SDNN, які були у межах: SDNN – 50-65 мс, RMSSD – 38-46 мс.

Таблиця. Середні значення показників варіабельності ритму серця у хворих на рак ЩЗ у доопераційному періоді

Показники		Контрольна група	Хворі на рак ЩЗ
SDNN, мс	1	70,0±7,7	62,0±4,5
	2	59,8±3,7	62,5±3,9
	3	67,8±3,5	72,0±4,2
SDANN, мс	1	161,0±7,9	131,5±28,0
	2	84,0±6,0	109,2±16,8
	3	133,0±9,6	148,0±7,2
RMSSD, мс	1	48,2±5,1	48,4± 2,7
	2	42,2±1,5	42,7 ±2,9
	3	58,3±3,3	47,7±5,6
LF, мс <sup>2</sup>	1	2130,0±355,0	2300,0±218,0
	2	1498,0±211,0	1694,0±298,0
	3	1901,0±322,0	1693,0± 148,0
NF, мс <sup>2</sup>	1	1221,0±176,0	1455,0±159,0
	2	848,0±153,0	707,5±139,0
	3	1645,0±315,0	1528,0±348,0
LF/NF	1	1,74±0,51	1,45±0,02
	2	1,77±0,21	2,39±0,03
	3	1,16±0,20	1,13±0,13

Примітка: 1 – доба, 2 – денний період, 3 – нічний період.

Спектральний аналіз ВРС при добовому моніторингуванні показав відсутність змін середніх величин потужності всіх спектральних компонент: високочастотної HF, низького і дуже низького спектру (LF, VLF). Однак у 28 % обстежених в доопераційний період відмічалось зниження величини HF (діапазон величин – 246-529 мс<sup>2</sup>) і у 20 % – LF (діапазон величин – 200-554 мс<sup>2</sup>), що вказувало на зниження парасимпатичного впливу на ритм серця у першому випадку і симпатичного – у другому протягом доби, в різні її періоди. Крім того, виявлено превалювання симпатичного впливу вночі.

Таким чином, у більшості обстежених, хворих на рак ЩЗ, у доопераційному періоді спостерігається збереження вегетативної регуляції ритму серця. Хворі із змінами вегетативної регуляції серцевої діяльності на подальших етапах дослідження у післяопераційному періоді повинні підлягати більш ретельному нагляду під час призначення супрафізіологічної супресивної терапії, яка може бути причиною виникнення побічних ефектів з боку серцево-судинної та вегетативної нервової систем. Зміни вегетативного балансу у бік переважання симпатичних впливів на міокард можуть бути причиною виникнення епізодів ішемії та аритмії.

В результаті дослідження периферичної гемодинаміки за допомогою ОКВП встановлено, що об'ємна швидкість артеріального кровотоку у молодих хворих на рак щитоподібної залози практично не відрізнялася від контрольних

показників ( $2,42 \pm 0,81$  мл/100 мл тк. хв. та  $2,25 \pm 0,12$  мл/100 мл тк. хв., відповідно).

Досліджуючи тонус та еластичність судин емнісного типу встановили, що у молодих хворих показники ВС та ШСВ коливалися у межах контрольних значень і у середньому в дослідній та контрольній групах дорівнювали  $2,23 \pm 0,25$  мл і  $2,07 \pm 0,14$  мл та  $45,0 \pm 6,2$  мл/100 мл тк. хв. і  $49,0 \pm 4,0$  мл/100 мл тк. хв., відповідно.

Оскільки ендотелій забезпечує динамічну рівновагу між вазодилатуючими та вазоконстрикторними факторами, а також впливає на судинну проникність [18, 24], можна припустити, що ендотеліальна функція у хворих на рак щитоподібної залози молодого віку була у межах фізіологічних значень.

В результаті проби на реактивну гіперемію показники максимального артеріального кровопотоку становили: в групі контролю –  $12,3 \pm 0,5$  мл/100 мл тк. хв, у хворих на рак щитоподібної залози молодого віку –  $12,0 \pm 2,0$  мл/100 мл тк. хв.

Таким чином, в постоклюзійний період величини МАК збільшувалися відносно АК: у групі контролю у 6,1 рази, у хворих на рак щитоподібної залози – у 5,3 рази, тобто, у цих хворих майже зберігався резерв розтягненості судин резистивного типу.

Проте у 20 % пацієнтів (в основному жінки після 40 років) показники ОКВП дещо відрізнялися від контрольних значень. Так, АК у них був у середньому знижений ( $1,5 \pm 0,36$  мл/100 мл тк. хв), зафіксовано уповільнення швидкості спороження вен та зниження венозної ємності, а також знижено у 2 рази, порівняно з групою контролю, співвідношення МАК/АК. Ці хворі періодично скаржилися на підвищення артеріального тиску, незначні набряки гомілок і болі вздовж вен нижніх кінцівок, переважно у передменструальному періоді.

З літератури відомо [8], що при довгостроковому впливі різноманітних ушкоджуючих чинників (гіпоксія, гемодинамічне перевантаження, інтоксикація, запалення тощо) відбувається поступове виснаження та спотворення компенсаторної розширювальної здатності ендотелію, у зв'язку з чим у відповідь на подразнення (у нашому випадку це проба на реактивну гіперемію) у хворих з нестабільним артеріальним тиском ендотелій відповідає вазоконстрикцією. Зміни еластичності і тонусу венозних судин у таких хворих можуть бути спричинені наявністю варикозного розширення глибоких вен нижніх кінцівок та відносною недостатністю судин емнісного типу.

Таким чином, в результаті дослідження виявлено порушення ендотеліальної функції у частини хворих на рак щитоподібної залози із супутніми початковими судинними розладами, що може призводити до зниження розширювального резерву та пропускної спроможності периферичних судин. У таких хворих можливе також початкове порушення структури артеріальних стінок, що спричиняє зменшення чутливості судинних рецепторів і, як наслідок, недостатню відповідь артеріол на вплив недоокиснених продуктів метаболізму, які утворюються в результаті ішемічної проби.

Також встановлено [25, 26], що основним чинником, який забезпечує автoreгуляцію судинного тонусу, є напруга зсуву на ендотелій, де існують рецептори, що здатні перетворювати механічні стимули та викликати релаксацію судин шляхом індукції NO-синтезу та накопичення NO [17].

Отже, дані добового моніторингу варіабельності ритму серця та оклюзійної венозної плетизмографії можуть вказувати на те, що у більшості хворих на рак ЩЗ в доопераційному періоді вегетативна регуляція серцево-судинної системи, судинні фактори релаксації та констрикції в основному не зазнавали суттєвих змін. Але у деяких хворих (нейро-циркуляторна дистонія, варикозна

хвороба) за наявності дестабілізації нейрогуморальних факторів регуляції судинного тону, структурних змін судинної стінки, одночасне порушення синтезу вазодилаторів та збільшення вазоконстрикторів може, певною мірою, позначатися на показниках гемодинаміки та вегетативній регуляції і стати причиною формування артеріальної гіпертензії тощо.

## Висновки

1. У більшості обстежених молодого віку з захворюванням на рак ЩЗ у доопераційному періоді спостерігається збереження вегетативної регуляції ритму серця та функції ендотелію периферичних судин.

2. Доцільним виявляється необхідність ретельного дослідження хворих, прооперованих з приводу раку щитоподібної залози, у післяопераційному періоді після призначення супресивної терапії для запобігання можливих серцево-судинних ускладнень та покращення якості життя.

## Література

1. Матасар И., Голубникова М., Водопьянов В. и др. Частота заболеваний щитовидной железы среди населения Украины // *Ліки України*. 2002, № 3, 48-53.
2. Саидова Ф.Н. Современные аспекты диагностики и лечения поликистозного эутиреоидного зоба // *Ендокринология*. 2001, 6, №2, 40-45.
3. Carditello A., Monaco M., Barresi P. Neoplasie maligne della tiroide: Trattamento chirurgico mediante tiroidectomia totale // *Acta chir. Ital.* 1998, 54, N 3, 241-244.
4. Kuma K., Matsuzuka F., Yokagama T. Fare untreated benign thyroid nodules: results of longterm follow-up // *World J. Surg.* 1994, 18, N 4, 495-499.
5. Тронько Н.Д., Олейник В.А., Корпачев В.В. и др. Заместительная и супрессивная терапия тиреоидными гормонами при заболеваниях щитовидной железы // *Ендокринология*. 2001, 6, № 2, 235-240.
6. Коркушко О.В., Писарчук А.В., Шатило В.В. и др. Анализ вариабельности ритма сердца в клинической практике. Возрастные аспекты. К., 2002. 191 с.
7. Вейн А.М. (ред.) Вегетативные расстройства. Клиника, диагностика, лечение. М.: Медицинское информационное агенство, 1998. 456 с.
8. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Эндотелиальная дисфункция при сердечной недостаточности: возможности терапии ИАПФ // *Кардиология*. 2001, № 5, 100-104.
9. Лутай М.И., Слободской В.А. Дисфункция эндотелия при ишемической болезни сердца: значение и возможные пути коррекции. Ч. 2. Дисфункция эндотелия – ключевое звено патогенеза сердечно-сосудистой патологии и возможные пути её коррекции (роль ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента) // *Укр. кардіол. журн.* 2001, № 4, 91-96.
10. Мазур Н.А. Дисфункция эндотелия, монооксид азота и ишемическая болезнь сердца // *Терап. архив*. 2003, № 3, 84-86.
11. Малая Л.Т., Корж А.Н., Балковая Л.Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. Харьков: Форсинг, 2000. 432 с.
12. Малая Л.Т., Балковая Л.Б., Корж А.Н. Роль эндотелина-1 в патогенезе ИБС и хронической недостаточности кровообращения: специфика фармакотерапии (обзор литературы и собственных исследований) // *Журн. АМН Украины*. 2000, 6, № 1, 39-53.
13. Пархоменко А.Н., Лутай Я.М., Досенко В.Е. и др. Распространенность, патогенетическое и прогностическое значение полиморфизма промотора гена эндотелиальной NO-синтазы у больных с острым коронарным синдромом // *Укр. кардіол. журн.* 2005, № 4, 20-26.
14. Gerhard M., Roddy M.A., Creager S.J. et al. Aging progressively impairs endothelium-dependent vasodilatation in forearm resistance vessels of human // *Hypertension*. 1996, 27, 849-853.
15. Yamauchi-Kohno R., Miyauchi T., Hoshino T. et al. Role of endothelin in deterioration of heart failure due to cardiomyopathy in hamsters: increase in endothelin-1 production in the heart and beneficial effect of endothelin – a receptor antagonist on survival and cardiac function // *Circulation*. 1999, 99, N 16, 2171-2176.

16. Lischer T.F., Barton M. Endothelins and endothelin receptor antagonists; therapeutic considerations for a novel class of cardiovascular drugs // *Circulation*. 2000, **102**, 2434-2440.
17. Затеишикова А.А., Затеишиков Д.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение // *Кардиология*. 1998, **9**, 68-80.
18. Moncada S., Palmer R.M., Higgs E.A. Nitric oxide: physiology, patophysiology and pharmacology // *Pharmacol. Rev.* 1991, **43**, 109-142.
19. Luscher Th., Boulanger C., Dohi Y., Yang Z. Endotheliumderived contracting factors // *Hypertension*. 1991, **N 19**, p. 117.
20. Vanhoutte P.M. Other endothelium-derived vasoactive factors // *Circulation*. 1993, **87**, Suppl. V: V9-V17.
21. Насонов Е. Л., Беленков Ю.Н. Роль эндотелиальной клетки в иммунопатологии // *Терап. архив*. 1992, № 3, 150-157.
22. Поливода С.Н., Сычов Р.А., Соловбюк А.О. Эндотелиальная дисфункция при гипертонической болезни: Возможности терапевтической коррекции // *Здоров'я України*. 2005, № 15-16, с. 31.
23. Hackel F. Klinische Wertetigkeit und Verlablichkeit Venenverschlub plethysmographischer parameter // *Dtsch. Ges.-Wessen*. 1974, **42**, 1981-1985.
24. Loscalzo J. Endothelial injury, vasoconstriction and its prevention // *Tex. Heart Inst. J.* 1995, **22**, N 2, 180-184.
25. Berkenboom G., Langer I., Carpentier Y. et al. Ramihril prevents endothelial dysfunction induced by oxidized lowdensity lipoproteins: a bradykinin-dependent mechanism // *Hypertension*. 1997, **30**, N 3, 371-376.
26. Chen Y., Traverse J.H., Du R. et al. Nitric oxide modulates myocardial oxygen consumption in the failing heart // *Circulation*. 2002, **106**, N 2, 273-279.

**Состояние вегетативной регуляции сердечного ритма и эндотелиальной функции периферических сосудов у больных раком щитовидной железы в дооперационном периоде**  
С.Т. Зубкова, О.В. Булат

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

Приведены результаты исследования состояния вегетативной регуляции сердечной деятельности и эндотелиальной функции периферических сосудов методами вариационной пульсометрии и окклюзионной венозной плетизмографии у больных раком щитовидной железы в дооперационном периоде. У большинства больных молодого возраста вегетативная регуляция сердечного ритма и функция эндотелия периферических сосудов сохранялись в пределах физиологических значений. У 28 % пациентов установлено снижение активности симпатического или парасимпатического влияния на ритм сердца, а также нарушение эндотелиальной функции сосудов.

**Ключевые слова:** Рак щитовидной железы, вегетативная регуляция сердечного ритма, эндотелиальная функция периферических сосудов.

**State of the vegetative regulation of cardiac rhythm and endothelial function of peripheral vessels in patients with thyroid cancer in preoperative period**

S.T. Zubkova, O.V. Bulat

V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of AMS, 04114 Kyiv, Ukraine

The authors present the results of the study of vegetative regulation of cardiac activity and endothelial function of peripheral vessels using methods of variation pulsometry and occlusive venous plethysmography in patients with thyroid cancer in preoperative period. In most patients of young age the vegetative regulation of cardiac rhythm and endothelial function of peripheral vessels remained within the range of physiological values. 28 % of patients showed a decrease in the activity of sympathetic or parasympathetic influence on cardiac rhythm as well as a disturbance of endothelial function of vessels.

**Key words:** thyroid cancer, vegetative regulation of cardiac rhythm, endothelial function of peripheral vessels.

(Надійшла 15.09.2006)

## ОЦІНКА ОСОБЛИВОСТЕЙ УЛЬТРАЗВУКОВОЇ КАРТИНИ ОРГАНІВ МАЛОГО ТАЗА У ЖІНОК, ЛІКОВАНИХ З ПРИВОДУ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО РАКУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

Т.М. Кучменко\*

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

В статті викладено результати УЗ-моніторингу структури ендометрію та стану фолікулярного апарата яєчників у 157 пацієнток в динаміці менструальних циклів протягом 1 року спостереження після тиреоїдектомії та радіоїодтерапії з приводу раку щитоподібної залози. Виявлено, що починаючи з післяопераційного періоду у них визначаються УЗ-ознаки ановуляторного характеру менструального циклу різного ступеня вираженості та недостатності лютеїнової фази, котрі зберігаються в процесі лікування раку щитоподібної залози. Через 1 рік спостереження на тлі прийому супресивних доз тиреоїдних гормонів у 40,1 % жінок виявлялось неповноцінне дозрівання домінантного фолікула, в 10,2 % випадків визначалась лютеїнізація неовульованого фолікула, в 7,6 % спостережень діагностувались фолікулярні кісти. З 66 жінок з овуляторним циклом в 66,7 % спостережень відзначались УЗ-ознаки недостатності лютеїнової фази циклу.

**Ключові слова:** рак щитоподібної залози, тиреоїдектомія, терапія радіоїодом, УЗД матки та яєчників.

Ультразвукове дослідження є одним із провідних методів, що дозволяє здійснювати динамічний контроль за фізіологічними та патологічними процесами, які відбуваються в статевій системі жінки, зокрема, оцінити ріст фолікулів, наявність або відсутність овуляції та формування жовтого тіла [1-4]. Значний інтерес представляє також вивчення ехоструктури матки як органамішені для дії статевих гормонів. Найактивніше на циклічні гормональні зміни реагує ендометрій, товщина якого збільшується до максимальних величин у секреторну фазу менструального циклу [5-7]. Відзначається кореляція між ростом ендометрію та концентрацією статевих гормонів в крові [5, 6, 8].

Тісний зв'язок гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної та гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової систем в регуляції процесів репродукції зумовлює доцільність ультразвукового моніторингу за станом яєчників та матки при патології щитоподібної залози (ЩЗ).

Жінки, хворі на рак щитоподібної залози (РЩЗ), в цьому аспекті представляють особливу групу, оскільки радикальне лікування цієї патології включає тиреоїдектомію, проведення в післяопераційному періоді радіоїоддіагностики та радіоїодтерапії, а надалі – позитивну супресивну терапію тиреоїдними гормонами. Остання необхідна як для забезпечення організму гормонами ЩЗ, так і для максимального пригнічення секреції тиреотропного гормону [9, 10].

Як впливає з протоколу лікування РЩЗ, в перший рік після радикальної операції хворі зазнають суттєвих коливань тиреоїдного статусу: виражений гіпотироз в перші 6 тиж після операції з подальшим пригніченням секреції тиреотропного гормону до 0,1 мМО/л у зв'язку з одержанням супресивних доз тиреоїдних гормонів. Окрім цього, для визначення та вилучення

\* Адреса для листування (Correspondence): Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України, вул. Вишгородська, 69, 04114 Київ, Україна;  
E-mail: tatiana\_kuchm@mail.ru

залишкової тканини ЩЗ і метастазів пацієнтам кожні 6 міс призначається радіоїоддіагностика та при необхідності – радіоїодтерапія, котра також має вплив на організм в цілому і, зокрема, на залози внутрішньої секреції. Так, ретроспективне дослідження, проведене у жінок [11], які отримували радіоїодтерапію з приводу РЩЗ, свідчило про більш ранній початок у них менопаузи, порівняно із загальною популяцією. Автори вважають, що терапія радіоїодом може чинити пошкоджуючий вплив на фолікули яєчника, порушувати овуляцію, сприяти прискоренню вікової атрезії фолікулів за рахунок радіаційного опромінення яєчників.

Не можна також виключати можливість переходу молекул радіоїоду крізь гематоенцефалічний бар'єр, як це має місце з більшістю радіонуклідів, та його безпосереднього впливу на такі структури ЦНС, як гіпоталамус і гіпофіз [12]. Певну роль у порушенні структури та функції гіпофізарно-яєчничкової системи за умов радикальної операції на ЩЗ можуть відігравати метаболічні інтоксикаційні чинники, що супроводять радіоїодтерапію, та хронічний стрес, в якому перебувають пацієнтки.

Проблема збереження ендокринної та гермінативної функції яєчників особливо гостро постає у жінок молодого віку, для яких можливість реалізації материнства є невід'ємною складовою реабілітації їх соціального та медичного статусу. Кількість молодих хворих, прооперованих в Україні з приводу РЩЗ, за двадцять років після аварії на ЧАЕС зросла до 3394 осіб, з них майже 70 % складають жінки молодого репродуктивного віку. В той же час у цієї когорти хворих досі не вивчались особливості ехоструктури яєчників і матки упродовж першого року після операції, хоча проведення такого моніторингу є необхідним для оцінки стану фолікулогенезу та гормональних впливів на матку на тлі тиреоїдектомії і радіоїодтерапії як основи для проведення профілактичних заходів щодо попередження розладів циклічної функції яєчників.

Метою роботи є вивчення ехоструктури яєчників і матки в перший рік після тиреоїдектомії та радіоїодтерапії з приводу РЩЗ.

## Матеріали та методи

УЗД проводилось на апараті TOSHIBA 240 (Японія) із використанням для трансабдомінального дослідження конвексного датчика з частотою 3,5 МГц. При цьому визначалось положення матки, її форма, вимірювались розміри шийки (в двох проекціях) та тіла матки (довжина, ширина, передньо-задній розміри), оцінювалась структура міометрію та ендометрію, наявність та кількість вільної рідини в дугласовому просторі. Дослідження проводилось в динаміці на 7, 14, 21, 26(28) дні менструального циклу.

Довжина тіла матки (ДТМ) і довжина шийки матки (ДШМ) вимірювались по їх максимальному поздовжньому розміру, який проходить через М-ехо, межа між тілом і шийкою матки визначалась на рівні внутрішнього зів'язу шийки матки. Ширина тіла матки (ШТМ) та передньо-задній розмір матки (ПЗРМ) визначались при поперечному скануванні: ШТМ як найбільша відстань між матковими судинами, а ПЗРМ – у взаємно перпендикулярній площині. Особлива увага приділялась дослідженню стану ендометрію і ехоскопічній характеристиці серединної маткової структури, що утворюється в результаті відбивання ультразвукових променів від ендометрію.

При дослідженні яєчників визначалась їх локалізація, форма, структура з урахуванням фази менструального циклу, лінійні та об'ємні розміри, стан оточуючої параметральної клітковини. Лінійні розміри яєчників вимірювались в трьох взаємоперпендикулярних площинах, що відповідали довжині, ширині та товщині яєчника. Об'єм яєчника визначався за формулою F.Sample et al., 1977:

$$V=A \times B \times C \times 0,523,$$

(де А, В, С відповідають лінійним розмірам яєчника, а 0,523 – коефіцієнт для визначення об'єму еліпсоїду).

Зверталась увага на наявність, кількість і розміри ехонегативних включень в яєчниках.

Всі жінки проконсультовані гінекологом-ендокринологом.

Результати досліджень опрацьовували статистично з використанням сучасних методів варіаційної статистики [13]. За допомогою критерія Стьюдента (t) визначалась вірогідність різниці отриманих абсолютних показників.

Обстежено 157 пацієнток радіологічного відділення Інституту ендокринології та обміну речовин, котрим було проведено видалення ЩЗ з приводу карциноми і подальшу терапію радіоактивним йодом. Діагноз карциноми ЩЗ в кожному випадку було верифіковано патогістологічно.

Для радіойоддіагностики і радіойодтерапії використовувались капсули  $^{131}\text{I}$  фірми «Amersham» (Англія). Сканування ложа ЩЗ та всього тіла проводилось на гамма-камері АДАК (Голандія).

## Результати досліджень та їх обговорення

Ультразвукове дослідження внутрішніх статевих органів проводилось до оперативного втручання на момент діагностики РЩЗ і на різних етапах лікування та реабілітації впродовж першого року після операції, та до періоду повного одужання. За контроль взяті нормативні показники для овуляторного менструального циклу.

Перше дослідження було проведено у жінок, які перебували в хірургічному відділі клініки Інституту, перед оперативним втручанням.

Друге обстеження пацієнтки проходили через 6 тиж після тиреоїдектомії в стані гіпотиреозу перед подальшим лікуванням радіоактивним йодом.

Третє обстеження робили після реалізації радіойодтерапії, на тлі прийому супресивних доз тиреоїдних гормонів, через 6 міс після оперативного втручання.

Останній етап дослідження проводився через 1 рік після радіойодтерапії, коли за відсутності рецидивів та метастазів жінка, хвора на рак ЩЗ, вважається вилікованою і може планувати вагітність.

На момент Чорнобильської катастрофи вік обстежених жінок становив від 2 діб до 16 років. На момент встановлення діагнозу карциноми ЩЗ вік обстежених жінок складав від 18 до 35 років.

Папілярна карцинома виявлялась у переважної більшості хворих і складала 149 (94,9 %) випадків. В 7 (4,5 %) випадках було діагностовано фолікулярну карциному і в 1 (0,6 %) випадку – медулярну карциному. Як очевидно з приведених даних, переважала частка високодиференційованого папілярного РЩЗ, поширеність якого значно зросла після аварії на ЧАЕС.

В 7 випадках (4,5 %) виконувалось повторне оперативне втручання у хворих на рак ЩЗ до повного видалення тканини залози та метастазів раку.

Гінекологічний анамнез обстежених жінок свідчив, що час появи менархе у обстежених жінок коливався від 11 до 13 років, що узгоджувалось з установленними нормативними показниками.

Менструальний цикл встановився у всіх жінок: період від менархе до моменту обстеження складав більше 5 років. Порушення менструального циклу до оперативного лікування та радіойодтерапії виявлялись у 12 (7,6 %) пацієнток у вигляді альгодисменореї.

Серед обстежених жінок 103 (65,6 %) відмітили затримку настання менструації на 4-10 днів в наступному за тиреоїдектомією циклі. Ці порушення мали місце і після проведення радіойодтерапії: у 46 (29,3%) хворих відмічалась олігоменорея (зменшення кількості виділень і зменшення тривалості кровотечі), яка зберігалась протягом тривалого часу. У 12 (7,6 %) жінок відзначено затримку наступної менструації на 25-50 днів, що з більшою вірогідністю могло бути спричинено підвищенням концентрації пролактину в період гіпотиреозу, пов'язаного із радикальним видаленням ЩЗ та відміною супресивних доз тиреоїдних гормонів перед скануванням з  $^{131}\text{I}$  [14].

Згідно з даними УЗД, розміри матки у обстежених жінок до операції відповідали віковим нормам. В процесі спостереження розміри матки не змінювались.

Вікові особливості розмірів матки з урахуванням менструального віку надані в табл. 1.

Таблиця 1. Розміри тіла матки у жінок з РЦЖ за даними ультразвукового дослідження, мм

Паспортний вік (років)	Менструальний вік (років)	ДТМ (норма – 40-59)	ПЗРМ (норма – 30-42)	ШТМ (норма – 46-62)
18-20 (n=31)	5-10	48±5	36±5	51±7
20-25 (n=35)	7-13	52±9	35±4	50±5
26-30 (n=40)	13-19	52±8	36±6	50±4
30-35 (n=51)	17-23	55±7	37±6	52±6

При дослідженні ендометрію товщина визначалась на ехограмах при наявності чіткої межі між ним та міометрієм, при цьому визначалась сумарна товщина ехопозитивної зони без включення ехонегативної зони між ендометрієм і міометрієм. Враховуючи, що за даними авторів [15, 16], оцінка структурних особливостей циклічних перетворень в ендометрії на сьогодні має набагато вагомніше значення, ніж визначення його товщини, більшу увагу ми приділяли саме дослідженню структури ендометрію. Виділяють 4 типи ехограм: 0-й тип – серединна структура матки представлена гіперехогенним лінійним ехо, виявляється при низькій естрогенній насиченості в ранню фолікулінову фазу; 1-й тип – поява ехопозитивної зони, яка оточує лінійне маточне ехо (трюхшарова будова ендометрію), в пізній фолікуліновій фазі виявляється потовщення ендометрію; 2-й тип – відображення дозрівання доміантного фолікула – посилення ехогенності М-еха; 3-й тип – М-ехо визначається як гомогенна гіперехогенна структура, відображає секреторну фазу ендометрію, в кінці секреторної фази по периферії визначається зона відторгнення [15, 16]. В нормі по всьому периметру розміри ендометрію повинні бути однаковими і дорівнювати 3-6 мм в проліферативну фазу, 7-8 мм – в периовуляторний період і 11-12 мм – в секреторну фазу.

Отримані нами результати свідчили про збереження трюхшарової структури ендометрію, характерної для першої фази циклу і преовуляторного періоду, у більшості обстежених жінок і в лютеїнову фазу (табл. 2). Приріст товщини ендометрію в лютеїнову фазу був незначним у більшості обстежених і сягав 2-3 мм за всю лютеїнову фазу при нормі 4-5 мм.

У частини жінок з формуванням фолікулярної кісти товщина ендометрію становила 13-16 мм в лютеїнову фазу за трюхшарової будови. Така картина характеризувала гіперестрогенну стимуляцію росту ендометрію на тлі суттєвого послаблення лютеїнового впливу.

В доопераційний період середній об'єм яєчників в преовуляторний період складав  $9,62 \pm 1,12 \text{ см}^3$  та  $8,64 \pm 1,48 \text{ см}^3$  – в другій фазі. Структура яєчника у більшості обстежених жінок (123 – 78,3 %) характеризувалася наявністю фолікулів розмірами до 7-8 мм в фолікулінову фазу і наявністю доміантного фолікула розміром 14-22 мм, починаючи з периовуляторного періоду.

Відомо, що розмір та об'єм яєчників більшою мірою залежать від діаметра та кількості анехогенних включень у них, які відповідають фолікулам на різних стадіях розвитку. У фолікулінову фазу (до 10-го дня циклу) діаметр фолікулів складає 8-10 мм, в преовуляторний період доміантний фолікул досягає 19-26 мм, об'єм яєчника збільшується до  $11,68 \text{ см}^3$  [16], у лютеїнову фазу об'єм його зменшується.

Дані про середній об'єм яєчників у обстежених жінок наведені в табл. 3.

Незважаючи на те, що середній об'єм яєчників вірогідно не відрізнявся від показників до тиреоїдектомії, відбувались суттєві зміни динаміки дозрівання фолікулів. В цей період спостереження у 96 (61,1 %) пацієнток доміантний фолікул не досягав відповідних нормі розмірів, максимальний

його діаметр складав 17 мм і в другій фазі спостерігалась його регресія до розмірів антрального фолікула (неповноцінне дозрівання фолікула). У 28 жінок (17,8 %) відмічено лютеїнізацію неовульованого фолікула (ЛНФ), у 9 (5,7 %) спостерігалась кістозна атрезія неовульованого фолікула з появою фолікулярної кісти. Всі ці зміни поряд з відсутністю жовтого тіла в яєчниках свідчили про ановуляторний характер менструального циклу у більшості обстежених жінок.

Таблиця 2. Товщина (мм) і структурні особливості ендометрію (Е) в динаміці менструального циклу на різних етапах спостереження у жінок після комбінованого лікування РЩЗ

Періоди обстеження	Фолікулінова фаза		Секреторна фаза	
	Початкова стадія	Пізня стадія	Початкова стадія	Пізня стадія
До операції	Е=2-3мм, 0 тип	Е=6-7 мм, 1 тип	Е=8-10 мм, 1 тип (28 %), 2 тип (72 %)	Е=10-13мм, 1 тип (12 %), 2 тип (22 %), 3 тип (66 %)
Через 6 тиж після операції	Е=2-3 мм, 0 тип	Е=6-7 мм, 1 тип	Е=9-11 мм, 1 тип (67 %), 2 тип (33 %)	Е=9-12 мм, 1 тип (41 %), 2 тип (45 %), 3 тип (14 %)
Через 6 міс після операції	Е=2-3мм, 0 тип	Е=6-7 мм, 1 тип	Е=9-10 мм, 1 тип (62 %), 2 тип (38 %)	Е=9-14 мм, 1 тип (38 %), 2 тип (46 %), 3 тип (16 %)
Через 1 рік після операції	Е=2-3мм, 0 тип	Е=6-8 мм, 1 тип	Е=9-11 мм, 1 тип (61 %), 2 тип (69 %)	Е=9-14 мм, 1тип (35 %), 2 тип (48 %), 3 тип (17 %)
Фізіологічні характеристики	Е=2-3мм, 0 тип, 1 тип до 6-7 дня менстр. циклу	Е=7-8 мм перед овуляцією, 1 тип	Е=10-11 мм, 2 тип	Е=11-12мм, 3 тип

Таблиця 3. Середній об'єм яєчників у жінок після радикального та комбінованого лікування РЩЗ в різні періоди лікування, см<sup>3</sup>

Період обстеження	Фаза менструального циклу	
	Пізня фолікулінова фаза	Пізня секреторна фаза
До тиреоїдектомії	9,6±1,1	8,6±1,5
Перед радіойодтерапією	10,1±0,8	9,9±1,1
Після радіойодтерапії:		
через 6 міс	11,3±0,7	10,8±1,2
через 1 рік	10,8±0,8	9,8±0,7

Через 6 міс після тиреоїдектомії визначалась певна тенденція до збільшення об'єму яєчників, проте вірогідної різниці відносно вихідних даних не було. Водночас, УЗ-ознаки свідчили про порушення процесів дозрівання доміантного фолікула в яєчнику та ановуляторний характер менструальних циклів у значного відсотка жінок (68,8 %). Структура яєчників у них характеризувалась наявністю множинних анехогенних утворень, розмірами від 6 до 43 мм, що могло бути наслідком порушення дозрівання фолікулів на різних стадіях їх розвитку в результаті дискоординації гіпоталамо-гіпофізарно-оваріальної регуляції фолікулогенезу. Число випадків із фолікулярними кістами збільшувалось до 24 (15,3 %). До тиреоїдектомії фолікулярні кісти не виявлялись. Така ехографічна картина узгоджувалась з даними гормонального обстеження, котре проводилось нами паралельно з

УЗД в динаміці менструального циклу [14]. Таким чином, можна вважати, що виражений ендокринний дисбаланс, який має місце у жінок після радикального та комбінованого лікування РЩЗ, супроводжується розвитком ановуляторних менструальних циклів, порушенням дозрівання фолікулів на різних стадіях їх розвитку або розвитком фолікулярних кіст, котрі, в свою чергу, можуть персистувати протягом декількох менструальних циклів і бути чинниками додаткових ановуляторних механізмів.

При обстеженні жінок через 1 рік після радіойодтерапії, на тлі прийому супресивних доз тиреоїдних гормонів, середній об'єм яєчників складав  $10,8 \pm 0,8$  см<sup>3</sup> в середині циклу та  $9,8 \pm 0,7$  см<sup>3</sup> – в другу фазу. Ехографічно яєчники зберігали мультифолікулярну структуру, визначались УЗ-ознаки неовоційного дозрівання фолікула без досягнення ним стадії преовуляторного у 63 (40,1 %) жінок та лютеїнізація неовульованого фолікула – у 16 (10,2 %) жінок. Фолікулярні кісти спостерігались в 12 (7,6 %) випадках. Тільки в 66 (42,1 %) випадках визначались УЗ-ознаки овуляторного циклу з візуалізацією в яєнику жовтого тіла. Проте і у цих жінок в 44 спостереженнях через 1 рік після операції відмічалось зменшення розмірів жовтого тіла та зміна його структури (поява кістозних порожнин), що могло бути ознакою недостатності лютеїнової фази циклу.

Таким чином, УЗД органів малого таза у молодих жінок після радикального лікування РЩЗ при динамічному спостереженні необхідно для моніторингу пацієнток з ознаками порушення регуляції менструального циклу. В динаміці лікування РЩЗ у жінок репродуктивного віку визначаються УЗ-ознаки ановуляторного характеру менструального циклу та недостатності лютеїнової фази. Для забезпечення адекватного планування та нормального перебігу планованої вагітності і пологів у цієї когорти хворих необхідний більш ретельний контроль за станом їх репродуктивного здоров'я і своєчасна корекція дискоординації гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової регуляції фолікулогенезу.

## Література

1. Демидов В.Н., Зыкин Б.И. Ультразвуковая диагностика в гинекологии. М.: Медицина, 1990. 224 с.
2. Apter D., Raisanen I., Yostalo P., Vihko R. Follicular growth in relation to serum hormonal patterns in adolescent compared with adult menstrual cycles // *Fertil. Steril.* 1997, 47, N 1, 82-88.
3. Baltarowich O. Female pelvic organ measurements. Atlas of ultrasound measurements. Year Book Medical Publishers: Chicago, 1990. 237 p.
4. Кулаков В.И., Кузнецова М.Н., Мартыш Н.С. Ультразвуковая диагностика в гинекологии детского и подросткового возраста. М.: Медицина, 1994. 112 с.
5. Dal J., Vural B., Caliskan E. et al. Power Doppler ultrasound studies of ovarian, uterine and endometrial blood flow in regularly menstruating women with respect to luteal phase defects // *Fertil. Steril.* 2005, 84, N 1, 224-227.
6. Lottie S., Magnus K., Kjell C. Ovarian ultrasound and ovarian and adrenal hormones before and after treatment for hyperthyroidism // *Gynecol. Obstetric Invest.* 2002, 54, 50-55.
7. Fitzgerald C.T., Seif M.W., Killick S.r., Bennet D.A. Age relate change in the female reproductive cycle // *British J. Obstet. Gynecol.* 1994, 101, N 3, 229-233.
8. Attaran M., Frasar J., Mascha E. et al. The relationship of human granulose-lutein cell proliferativ index to follicular diameter and serum estradiol // *Obstet. Gynecol.* 1997, 90, N 1, P.76-80.
9. Эпштейн Е.В., Матящук С.И., Божок Ю.М. и др. Рак щитовидной железы: диагностика и послеоперационное лечение // *Эндокринология.* 2006, 11, № 1, 101-118.
10. O'Doherty M.J., Coakley A.J. Drug therapy alternatives in the treatment of thyroid cancer // *Drugs.* 1998, 55, N 6, 801-812.

11. Seccarelli C., Bencivelli W., Morciano D. et al. I-131 therapy for differentiated thyroid cancer leads to an earlier onset of menopause: results of a retrospective study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001, 86, N 8, 3512-3515.
12. Зозуля Ю.П. Современное представление о хроническом влиянии малых доз радионуклидов на центральную нервную систему // *Хронічний вплив малих доз опромінення на нервову систему: Експериментальні дослідження та клінічні спостереження*. К.: АМН України, Ін-т нейрохірургії ім. акад. А.П.Ромоданова, 2005. 126 с.
13. Минцер О.П., Угаров Б.И., Власов В.В. Методы обработки медицинской информации. К.: Вища школа, 1991. 271 с.
14. Епштейн О. В., Хомінська З. Б., Кучменко Т. М. Особенности менструальной функции женщин, оперированных с приводу рака щитовидной железы // *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. 2003, № 2, 97-100.
15. Дергачев А.И. Ультразвуковая диагностика заболеваний внутренних органов. М.: Издательство РУДН, 1995. 334 с.
16. Хачкурузов С.Г. УЗИ в гинекологии. СПб: ЭЛБИ-СПб, 2000. 661 с.

**Оценка особенностей ультразвуковой картины органов малого таза у женщин при лечении дифференцированного рака щитовидной железы**

Т.М. Кучменко

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

В статье изложены результаты УЗ-мониторинга структуры эндометрия и состояния фолликулярного аппарата яичников у 157 пациенток в динамике менструальных циклов в течении 1 года после тиреоидэктомии и радиойодтерапии по поводу рака щитовидной железы. Выявлено, что начиная с послеоперационного периода определяются УЗ-признаки ановуляторного характера менструального цикла и недостаточности лютеиновой фазы, которые сохраняются в процессе лечения рака щитовидной железы. Через 1 год наблюдения на фоне приема супрессивных доз тиреоидных гормонов у 40,1 % женщин выявлялось неполноценное созревание доминантного фолликула, в 10,2 % случаев определялась лютеинизация неовулировавшего фолликула, в 7,6 % наблюдений диагностировались фолликулярные кисты. Из 66 женщин с овуляторным циклом в 66,7 % наблюдений отмечались УЗ-признаки недостаточности лютеиновой фазы цикла.

**Ключевые слова:** рак щитовидной железы, тиреоидэктомия, терапия радиойодом, УЗИ матки и яичников.

**Estimation of pelvic ultrasound peculiarities in women, treated from differentiated thyroid cancer**

T.M. Kuchmenko

*V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of AMS, 04114 Kyiv, Ukraine*

The article described results of ultrasound studies of ovarian and endometrial structure in 157 women in dynamics of menstrual cycles during the 1 year after thyroidectomy and I-131 therapy of differentiated thyroid cancer. It has been shown as from postoperative period ultrasonographic finding defined anovulatory menstrual cycle and luteal phase insufficiency, holding out during treatment of thyroid cancer. The inferior maturation of dominant follicle in 40,1 % of the cases, luteinized unruptured follicle in 10,2 %, follicular cysts in 7,6 % of the cases were diagnosed over the 1 year observation with taking suppressive doses of thyroid hormones. From 66 women with ovulatory cycles in 66,7 % of the cases were noted the signs luteal phase insufficiency.

**Key words:** thyroid cancer, thyroidectomy, radioiodine therapy, ovarian and uterine ultrasound.

(Надійшла 15.09.2006)

## ВПЛИВ ТИРЕОЇДЕКТОМІЇ ТА РАДІОЙОДТЕРАПІЇ НА ІНТЕРЛЕЙКІН-2-ПРОДУКУЮЧУ АКТИВНІСТЬ ЛІМФОЦИТІВ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ХВОРИХ НА ПАПІЛЯРНИЙ РАК ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

Н.М. Степура\*, Г.А. Замотаєва

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

Основними способами лікування злоякісних новоутворень щитоподібної залози є хірургічне видалення пухлини та введення терапевтичних доз  $^{131}\text{I}$  з метою деструкції залишкової тканини і лікування віддалених метастазів. У статті наведені результати вивчення впливу тиреоїдектомії на ІЛ-2-продукуючу активність лімфоцитів периферичної крові у 31 хворого папілярним раком щитоподібної залози та дані щодо визначення активності цього медіатора у 27 пацієнтів після введення їм терапевтичних доз йоду-131. Вік обстежених хворих становив 20-60 років. Результатами дослідження показано вірогідне зниження активності медіатора у хворих зі злоякісними пухлинами як до, так і після тиреоїдектомії. Застосування в комплексному лікуванні таких хворих радіойодтерапії призводить до подальшого зменшення інтерлейкін-2-продукуючої активності лімфоцитів крові в ранні строки їх обстеження.

**Ключові слова:** щитоподібна залоза, папілярний рак щитоподібної залози, інтерлейкін-2-продукуюча активність лімфоцитів периферичної крові, йод-131, радіойодтерапія.

Рак щитоподібної залози (РЩЗ) у середньому становить 1-2 % усіх злоякісних новоутворень [1, 2]. В Україні вивчення тиреоїдної патології набуло особливого значення після аварії на ЧАЕС через збільшення кількості захворювань щитоподібної залози, зокрема злоякісних пухлин [3, 4]. Кількість хворих на карциному щитоподібної залози зросла з 0,6 у 1981 році до 4,3 на 100 тис. населення у 2000 році, а в деяких регіонах – до 11,7 на 100 тис. населення, тобто більш ніж у 7 разів [5]. Зважаючи на суттєве збільшення кількості хворих на рак щитоподібної залози, яке вперше було зареєстроване в 1990 році [6], та існування ризику захворюваності протягом всього життя людини, можна очікувати подальше збереження високої частоти випадків раку ЩЗ серед тих, хто зазнав радіаційного впливу внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС [7-9]. Тому на сьогоднішній день однією з актуальних проблем є своєчасне виявлення та розроблення найбільш ефективних схем лікування хворих на злоякісні пухлини щитоподібної залози, якими є тотальна тиреоїдектомія і післяопераційна радіойодтерапія.

Введення йоду-131 сприяє деструкції залишкової тканини щитоподібної залози і є основним засобом лікування віддалених метастазів, які є головною причиною смертності від раку.

Не дивлячись на існуючу розбіжність поглядів спеціалістів у відношенні показань до застосування радіойодтерапії [10, 11], радіоактивний йод призначається в післяопераційному періоді усім хворим на папілярний рак щитоподібної залози, незалежно від стадії розвитку пухлини [12-14].

До недавнього часу існувала думка, що через високу органотропність йоду-131 його радіаційний вплив на організм в цілому незначний. Проте застосування нових біологічних методів дозиметрії показало, що при введенні терапевтичної активності  $^{131}\text{I}$  доза опромінення кісткового мозку і лімфоцитів

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

периферичної крові становить 0,5 Гр, що в 2-4 рази перевищує значення, отримані з використанням математичних розрахунків [15], а з кожним наступним курсом радіоїодтерапії відбувається акумуляція поглинутих доз, які за 6-7 ін'єкцій  $^{131}\text{I}$  можуть досягати 3-3,5 Гр [16].

Дія радіації на імунну систему обумовлена, перш за все, пошкодженням природних бар'єрів, що відділяють внутрішнє середовище організму від зовнішнього, і загибеллю лімфоцитів, що робить організм беззахисним перед біологічною агресією. За даними літератури [17], більша частина клітин імунної системи гине протягом перших 3-4 діб після дії радіації в дозі 4-6 Гр, хоча певні ушкодження можуть виникати навіть при дозах 0,5-1 Гр, що залежить від їх фенотипічних особливостей та функціонального стану. Крім цього, слід зауважити, що навіть невеликі дози опромінення, не викликаючи безпосередню загибель лімфоцитів, можуть стати причиною їх функціональної неповноцінності.

Зважаючи на радіочутливість імунокомпетентних клітин [18], однією із функцій яких є здатність виробляти медіатори імунної відповіді, актуальним є питання вивчення продукції та активності цитокінів за умов опромінення, як зовнішнього, так і внутрішнього.

Роль цитокінів та можливість їх використання в імунотерапії злоякісних новоутворень вивчається дуже широко. Така зацікавленість дослідників цілком виправдана, тому що цитокіни є учасниками імунної відповіді на пухлиноасоційовані антигени і суттєво посилюють цитотоксичну активність Т-лімфоцитів і природних клітин-кілерів. Інтерлейкін-2 також відноситься до родини цитокінів. Відомо, що він є одним із центральних регуляторів імунологічного гомеостазу і необхідний на всіх етапах формування імунологічної відповіді [19].

У нашій роботі ми досліджували інтерлейкін-2-продукуючу активність лімфоцитів периферичної крові у хворих на папілярний рак щитоподібної залози (ПРЩЗ) та вплив хірургічного лікування і радіоїодтерапії на активність вищезгаданого медіатора.

## Матеріали та методи дослідження

Ми обстежили дві групи хворих на папілярний рак щитоподібної залози віком від 20 до 60 років. Перша група пацієнтів у кількості 31 особи знаходилася на лікуванні у хірургічному відділенні Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка АМН України. У цих хворих вивчався вплив хірургічного лікування на інтерлейкін-2-продукуючу активність лімфоцитів периферичної крові. До другої групи увійшли 27 хворих, які отримували радіоїодтерапію в Інституті онкології АМН України. У цих пацієнтів вивчали вплив терапевтичних активностей йоду-131 (4130-4730 МВк) на вищезгаданий показник до та через 1 і 3 міс після опромінення. Контролем була група донорів відповідної вікової категорії у кількості 21 особи.

Інтерлейкін-2-продукуючу активність лімфоцитів периферичної крові в супернатантах оцінювали за її здатністю посилювати проліферацію тимоцитів, стимульованих субоптимальними дозами мітогену – конканаваліну-А (Кон-А) [20]. Для отримання супернатанту з периферичної крові виділяли лімфоцити на градієнті щільності фікол-верографін ( $\rho=1,077$ ), тричі відмивали, ресуспендували і доводили концентрацію лімфоцитів до  $4 \cdot 10^6$  в мл середовищем RPMI-1640, яке містило 10 % термоінактивованої ембріональної сироватки великої рогатої худоби, 2 М L-глутаміну та 0,06 мл гентоміцину. Лімфоїдні клітини інкубували з фітогемаглютиніном (ФГА) протягом 1,5 год в атмосфері повітря з 5 %  $\text{CO}_2$  за абсолютної вологості при 37 °С. Після триразового відмивання клітин від незв'язаного ФГА та культивування лімфоцитів за даних умов протягом 20 год, отримували супернатант. Активність інтерлейкіну-2 визначали в костимуляційному тесті проліферації тимоцитів мишей. Для цього з тимуса за допомогою гомогенізатора отримували тимоцити, відмивали і доводили їх концентрацію до  $4 \cdot 10^6$  в мл середовищем RPMI-1640. Реакцію ставили в імунологічних планшетах, куди вносили рівний об'єм супернатанту, тимоцитів, Кон-А (доза 5 мкг/мл) та гідрокортизону ( $10^6$  М/мл). Контрольні проби замість супернатанту містили живильне середовище. Проби інкубували за згаданих вище умов протягом 72 год. За 6 год до кінця інкубації вносили  $^3\text{H}$ -тимідин

з активністю 37 кБк/лунку. Потім планшети ставили на лід, проби переносили на фільтри (Fn-3), промивали 0,9 % розчином NaCl, двічі – 5 % розчином трихлороцтової кислоти та 2 хв фіксували в 96° спирті. Фільтри висушували, поміщали у флакони і заливали сцинтиляційною рідиною (ЖС-107). Радіоактивність проб визначали за допомогою лічильника Beckman LS-500 TA. На основі одержаних даних визначали індекс стимуляції (ІС), який дорівнював відношенню кількості імпульсів у пробах з досліджуваними зразками до кількості імпульсів у контрольних пробах.

Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою критерію t Стьюдента [21].

До початку обстеження було отримано позитивне рішення Комісії з медичної етики Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка АМН України, а також згода від обстежуваних.

## Результати та їх обговорення

Результати вивчення інтерлейкін-2-продукуючої активності лімфоцитів крові хворих на папілярну карциному щитоподібної залози та вплив на цей показник хірургічного лікування і радіойодтерапії наведені в таблиці.

Таблиця. Інтерлейкін-2-продукуюча активність лімфоцитів периферичної крові у хворих на папілярний рак щитоподібної залози до і після хірургічного лікування та введення  $^{131}\text{I}$

Група обстежених	ІС, $M \pm m$	P
Здорові	4,48±0,18	
Хворі до хірургічного лікування	3,10±0,29	P<0,05
після хірургічного лікування	2,68±0,21	P<0,05 P <sub>1</sub> >0,05
Хворі до інкорпорації $^{131}\text{I}$	2,05±0,03	P<0,05
через 1 міс після інкорпорації	0,97±0,03	P<0,05 P <sub>2</sub> <0,05 P <sub>3</sub> <0,05
через 3 міс після інкорпорації	1,64±0,04	P<0,05 P <sub>2</sub> <0,05 P <sub>3</sub> <0,05 P <sub>4</sub> <0,05

*Примітка:* P – вірогідність різниці між здоровими та хворими,  
P<sub>1</sub> – між показниками до та після тиреоїдектомії,  
P<sub>2</sub> – між показниками здорових і лікованих радіойодом через 1 міс і 3 міс,  
P<sub>3</sub> – між показниками до введення  $^{131}\text{I}$  і через 1 міс та 3 міс після радіойодтерапії,  
P<sub>4</sub> – між показниками через 1 міс і 3 міс після введення  $^{131}\text{I}$ .

Із представлених в таблиці даних видно, що у хворих на папілярний рак щитоподібної залози активність медіатора знижена по відношенню до донорів в 1,4 рази: рак ЩЗ – 3,10±0,29, донори – 4,48±0,18 (P<0,05). Після тиреоїдектомії у хворих спостерігається невірогідне (на 13,4 %, P>0,05) зниження активності інтерлейкіну-2 відносно показника до операції. Слід зазначити, що встановлена нами знижена ІЛ-2-продукуюча активність лімфоцитів крові не є результатом впливу післяопераційного стресу, оскільки обстеження хворих проводили через 2-6 міс після хірургічного втручання, і пацієнти одержували супресивну терапію тироксином. Отже, на підставі отриманих даних можна припустити, що хірургічне видалення злоякісної пухлини не сприяє відновленню активності цитокіну.

Аналіз результатів впливу терапевтичних доз йоду-131 на інтерлейкін-2-продукуючу активність лімфоцитів периферичної крові хворих на папілярну карциному щитоподібної залози (таблиця ) виявив подальше її зниження. Так, через місяць після введення терапевтичної дози йоду-131 у хворих

на папілярний рак ЩЗ спостерігається зниження в 2,1 рази активності інтерлейкіну-2 відносно показника до введення ізотопу.

Через 3 міс після інкорпорації йоду-131 активність медіатору у хворих з папілярною карциномою щитоподібної залози дещо підвищується ( $1,64 \pm 0,04$ ), але залишається вірогідно меншою стосовно вихідного ( $2,05 \pm 0,03$ ) показника. Низькі показники інтерлейкіну-2-продукуючої активності лімфоцитів крові хворих зі злоякісними пухлинами щитоподібної залози, пролікованих радіоактивним йодом, очевидно спричинені зниженням функціональних властивостей імункомпетентних клітин, уражених  $^{131}\text{I}$ .

Інтерлейкін-2 має особливе значення в протипухлинному захисті організму, яке пов'язують з його роллю в індукції поліклональної активації цитотоксичних Т-лімфоцитів, забезпеченні ранніх стадій диференціювання макрофагів та посилення їх антитілозалежної цитотоксичності, стимуляції клітин-кілерів і продукції гамма-інтерферону. Зважаючи на це, виявлене нами зниження активності цього медіатору у хворих на папілярний рак щитоподібної залози після радіоїодтерапії може свідчити про наявність порушень різних ланок імунної системи опроміненого організму.

Таким чином, одержані нами результати показали, що у хворих на папілярний рак щитоподібної залози після тиреоїдектомії і у ранні строки (1-3 міс) після введення терапевтичних доз йоду-131, спостерігається істотне зниження інтерлейкіну-2-продукуючої активності лімфоцитів периферичної крові. На наш погляд, це є підґрунтям для проведення подальших досліджень з метою вивчення віддалених ефектів радіоїодтерапії, визначення строків відновлення показників імунної системи та пошуку ефективних засобів імунореабілітації.

## Висновки

1. У хворих на папілярний рак щитоподібної залози виявлене вірогідне (в 1,4 рази) зниження інтерлейкіну-2-продукуючої активності лімфоцитів периферичної крові.

2. Хірургічне лікування злоякісних пухлин щитоподібної залози не призводить до нормалізації активності цитокіну.

3. Введення терапевтичних доз радіоїоду (4133-47236 МБк) спричиняє значне зниження ІЛ-2-продукуючої активності лімфоцитів периферичної крові. Через місяць після радіоїодтерапії активність медіатору знижена в 2,1 рази відносно показника до лікування і в 4,6 рази – стосовно норми.

4. Негативний ефект інкорпорації йоду-131 зберігається, щонайменше, протягом трьох місяців після введення ізотопу.

## Література

1. Пачес А.И., Пропп Р.М. Рак щитовидной железы. М.: Центр внедрения достижений науки и техники, 1995. 370 с.
2. Parker S.L., Tong T., Bolden S. et al. Cancer statistics // *Cancer J. Clin.* 1999, **46**, 5-27.
3. Тронько Н.Д., Богданова Т.И., Большова Е.В., Кравченко В.И. Динамика заболеваемости раком щитовидной железы у детей и подростков в Украине после аварии на Чернобыльской АЭС // Чернобыль и здоровье людей: Тез. докл. научн.-практ. конф. (Киев, 20-22 апр. 1993). К., 1993, **2**, с.294.
4. Присяжнюк А.Е., Грищенко В.Г., Закордоненко В.А., Богуславский В.П. Распространенность злокачественных новообразований среди населения наиболее загрязненных радионуклидами территорий // Чернобыль и здоровье людей: Тез. докл. научн.-практ. конф. (Киев, 20-22 апр. 1993). К., 1993, **2**, с. 247.
5. Федоренко З.П., Гулак Л.О., Горох Е.Л. та ін. Рак в Україні, 1998-2000. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби // Вюлетень національного канцер-реєстру України. К., 2001. 116 с.

6. Тронько М.Д. Скринінгове обстеження – вірогідний метод оцінки впливу Чорнобильської катастрофи на стан щитовидної залози у дітей та підлітків України // *Ендокринологія*. 2006, 11, № 1, 80-92.
7. Москалев Ю.И. Отдаленные последствия ионизирующих излучений. М.: Медицина, 1991. 159 с.
8. Чиссов В.И., Старинский В.В., Ременник Л.В. Злокачественные новообразования в России в 1980-1995 гг. М., 1998. 55 с.
9. Ito T., Seyama T., Iwamoto K.S. et al. Activated RET oncogene in thyroid cancers of childhood from areas contaminated by Chernobyl accident // *Lancet*. 1994, 344, N 8917, p. 259.
10. DeVathaire F., Schlumberger M., Delisie M. et al. Leukemias and cancers following iodine-131 administration for thyroid cancer // *Brit. J. Cancer*. 1997, 75, 734-739.
11. Solomon B., Wartofsky L., Burman K. Current trends in the management of well differentiated papillary thyroid carcinoma // *J.Clin. Endocrin. Metab*. 1996, 81b, 604-608.
12. Proye C., Carnaille B., Gontier A. et al. Devenez a long terme des thyroidectomies moins que totales pour cancers papillaires // *Lyon Chir*. 1997, 93, 339-344.
13. Reiners C., Farahati J. <sup>131</sup>I therapy of thyroid cancer patients // *Quart. Nucl. Med*. 1999, 43, 324-335.
14. Ольшанский В.А., Демидов В.П., Воронецкий И.Б. Рак щитовидной железы. Комбинированное и комплексное лечение больных со злокачественными опухолями. М.: Медицина, 1989, 180-192.
15. M'Kacher R., Legal J.D., Schlumberger M. et al. Biological dosimetry in patients treated with iodine 131 for differentiated thyroid carcinoma // *J. Nucl. Med*. 1996, 37, 1860-1864.
16. M'Kacher R., Schlumberger M., Legal J.D. et al. Biologic dosimetry in thyroid cancer patients after repeated treatments with iodine-131 // *J. Nucl. Med*. 1998, 39, N 5, 825-929.
17. Ярилин А.А. Действие ионизирующей радиации на лимфоциты (повреждающий и активирующий эффекты) // *Иммунология*. 1988, № 5, 5-11.
18. Кеирим-Маркус И.Б., Пантелькин В.П. Радиойод: Воздействие на здоровье населения в чрезвычайных радиологических ситуациях // *Мед. радиология и радиац. безопасность*. 2003, 48, № 5, 12-15.
19. Бережная Н.М., Чехун В.Ф. Иммунология злокачественного роста. К.: Наукова думка, 2005. 790 с.
20. De Vos C., Libert W. Simple rapid method for detection of IL-2 in physiological medium // *J. Immunol. Meth*. 1984, 74, N 2, 374-384.
21. Лакин Г.Ф. Биометрия. М.: Высшая школа, 1973. 343 с.

**Влияние тиреоидэктомии и радиойодтерапии на интерлейкин-2-продуцирующую активность лимфоцитов периферической крови больных папиллярным раком щитовидной железы**

Н.Н. Степура, Г.А. Замотаева

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

Основными методами лечения злокачественных образований щитовидной железы являются хирургическое удаление опухоли и введение терапевтических доз <sup>131</sup>I с целью деструкции остаточной ткани и лечения отдаленных метастазов. В статье представлены результаты изучения влияния тиреоидэктомии на ИЛ-2-продуцирующую активность лимфоцитов периферической крови у 31 больного на папиллярный рак щитовидной железы и данные изучения активности этого медиатора у 27 пациентов после введения им терапевтической дозы йода-131. Возраст обследованных больных составлял 20-60 лет. Результаты исследования показали достоверное снижение активности медиатора у больных со злокачественными опухолями как до, так и после оперативного удаления карциномы щитовидной железы. Включение в комплексное лечение таких больных радиойодтерапии приводит к дальнейшему угнетению интерлейкин-2-продуцирующей активности лимфоцитов крови в ранние сроки обследования.

**Ключевые слова:** щитовидная железа, папиллярный рак щитовидной железы, интерлейкин-2-продуцирующая активность лимфоцитов периферической крови, йод-131, радиойодтерапия.

**The effect of thyroidectomy and radioiodine therapy on interleukin-2-activity of peripheral blood lymphocytes in patients with papillary thyroid cancer**

N.M. Stepura, G.A. Zamotayeva

*V.P.Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of AMS, 04114 Kyiv, Ukraine*

Surgical removal of tumour and administration of therapeutic doses of I-131 for residual tissue destruction and treatment of distant metastases are the basic methods of treatment of thyroid malignant tumours. The authors present the results of the study of thyroidectomy effects on interleukin-2-producing activity of peripheral blood lymphocytes in 31 patients with papillary thyroid cancer, as well as the data of the study of this mediator activity in 27 patients after I-131 radiotherapy. The age of the patients examined was from 20 to 60 years. The study results have shown a significant decrease in mediator's activity in patients with malignant tumours both before and after surgical removal of thyroid carcinoma. Inclusion of radioiodine therapy in the combined treatment of such patients led to subsequent inhibition of interleukin-2 activity.

**Key words:** Thyroid gland, papillary thyroid cancer, interleukin-2 activity of peripheral blood lymphocytes, I-131, radioiodine therapy.

(Надійшла 7.09.2006)

## ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ЕСТРАДІОЛУ БЕНЗОАТУ IN VIVO НА ВМІСТ РНК І ДНК В КОРИ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ, АДЕНОГІПОФІЗИ І ГІПОТАЛАМУСІ САМЦІВ ЩУРІВ

О.І. Ковзун\*, Є.М. Грінченко, Л.М. Калинська, О.С. Микоша

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

Досліджували вплив естрадіолу бензоату на продукцію кортикостероїдів та вміст РНК і ДНК в структурах гіпоталамо-гіпофізарно-адrenокортикальної системи (ГГАС). Показано, що рівень сумарних 11-оксикортикостероїдів в плазмі крові самців щурів збільшується під впливом естрадіолу in vivo. Вміст сумарної РНК при дії естрадіолу істотно зростає як в корі надниркових залоз, так і в центральних ланках ГГАС – аденогіпофізи і гіпоталамусі. При аналізі РНК, отриманих з кори надниркових залоз та аденогіпофізи, встановлено, що триденне введення щурам 100 мкг естрадіолу бензоату спричиняє збільшення площі піків рибосомальної РНК. В гіпоталамусі спостерігається протилежний ефект – при введенні 100 мкг естрадіолу площа піків рибосомальної РНК зменшується. Вміст ДНК зростає в надниркових залозах і аденогіпофізі за умов триденного введення самцям щурів 50 і 100 мкг естрадіолу. Отримані дані свідчать, що до процесу стимуляції адrenокортикальної функції кори надниркових залоз при дії надлишку естрогенів залучаються центральні ланки ГГАС, зокрема аденогіпофіз.

**Ключові слова:** естрадіол, РНК, ДНК, кора надниркових залоз, аденогіпофіз, гіпоталамус.

Різноманітні регуляторні впливи естрогенів на метаболізм адrenокортикоцитів дозволяють розглядати кору надниркових залоз як важливий об'єкт дії статевих стероїдів, проте фізіологічне значення та молекулярні механізми їх впливу на регуляцію функціонального стану кори надниркових залоз залишаються нез'ясованими. Дослідження ефектів естрадіолу на інтактних і кастрованих самцях щурів важливо для можливої екстраполяції на зміни функції гіпоталамо-гіпофізарно-адrenокортикальної системи у людини, оскільки естрогени широко використовуються зараз для лікування раку простати у чоловіків.

Естрадіол як безпосередньо впливає на кору надниркових залоз [1], так і опосередковано – через модуляцію ефектів агоністів, зокрема, гормонів аденогіпофізи і гіпоталамуса [2, 3]. Після оваріектомії щурів знижується синтез кортикотропіну гіпофізом і зменшується концентрація кортикостерону в плазмі крові; заміщувальне введення естрогенів відновлює рівень АКТГ і кортикостерону до контрольних величин [4]. Спостерігається кореляція між рівнями естрадіолу і АКТГ в плазмі крові людини [5]. Таким чином, існує можливість опосередкування дії естрогенів на кору надниркових залоз через гіпоталамо-гіпофізарну систему [6].

В роботі досліджували вплив естрадіолу бензоату in vivo на рівень сумарних 11-оксикортикостероїдів в плазмі крові самців щурів і на вміст РНК та ДНК в корі надниркових залоз, аденогіпофізи і гіпоталамусі.

### Матеріали та методи

Експерименти виконували на дорослих щурах-самцях лінії Wistar масою 180-230 г. Використовували такі експериментальні групи: контрольні тварини, яким вводили

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

сливову олію, та тварини, що отримували естрадіол (естрадіолу бензоат, «Koch-Light», Велика Британія, розчинений у сливовій олії) в дозі 50 або 100 мкг на тварину впродовж трьох діб. Тварин декапітували під етаміналовим наркозом (4 мг/100 г маси тіла) через добу після останньої ін'єкції. Кров індивідуальних тварин збирали у пробірки з гепарином (ЗАТ «Індар», Україна), центрифугували при 2000 g 10 хв, в отриманій плазмі кількісно визначали сумарні 11-оксикортикостероїди (11-ОКС) спектрофлуориметричним методом [7]. В якості стандарту використовували кортикостерон.

Надиркові залози видаляли, очищували на льоду від жиру, сполучної тканини та мозкової речовини. На льоду видаляли аденогіпофізи та гіпоталамуси індивідуальних тварин. Екстракцію нуклеїнових кислот проводили з реагентом TRIZOL («Sigma», США) згідно з рекомендаціями виробника. Концентрацію РНК та ДНК визначали на спектрофотометрі «Nanodrop» при довжині хвилі 260 і 280 нм. Якість, цілісність і концентрацію зразків РНК визначали на біоаналізаторі «Agilent 2100», використовуючи інтегральні схеми-чипи «NanoChip» за рекомендаціями виробника.

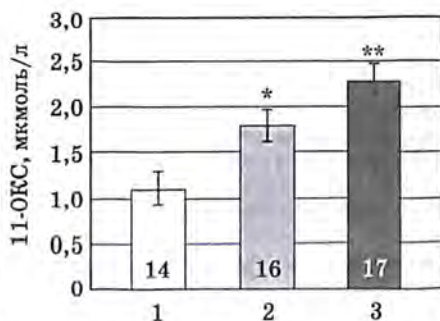
Вірогідність змін підтверджували за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA і t-критерію Стьюдента.

## Результати та їх обговорення

Введення естрадіолу бензоату спричиняло істотне зростання рівня сумарних 11-оксикортикостероїдів у плазмі крові самців щурів (малюнок). Показано, що введення 50 мкг естрадіолу ( $E_2$ ) призводить до збільшення рівня кортикостероїдів у 1,5 рази порівняно із контрольними тваринами, що отримували ін'єкції олії. При введенні 100 мкг естрадіолу цей показник зростає більш ніж у 2 рази. За нашими попередніми даними, посилення синтезу кортикостероїдних гормонів під впливом  $17\beta$ -естрадіолу *in vitro* спостерігається в культивованих клітинах надиркових залоз поросят [1]. Поясненням збільшення рівня кортикостероїдів в інкубаційному середовищі може бути проліферативний і мітогенний вплив естрадіолу, як це описано для інших типів клітин [8-10]. Проте внаслідок введення естрадіолу інтактним щурам ми не спостерігали зміни маси надиркових залоз у самців (табл. 1) і самок [11], а також аденогіпофіза і гіпоталамуса (табл. 1). Діетилstilbestрол викликав гіперплазію лактотрофів і збільшував вдвічі масу гіпофізів. Термін дії гормону в цих експериментах становив 25 днів [2].

Вміст ДНК збільшувався в корі надиркових залоз і аденогіпофізі при введенні 50 і 100 мкг естрадіолу, в гіпоталамусі рівень ДНК вірогідно не змінювався (табл. 1). За нашими попередніми даними, включення міченого  $^3H$ -тимідину в ДНК адренкортикоцитів знижувалось у оваріектомованих щурів; цей показник істотно збільшувався під впливом естрадіолу [11].

Подібне збільшення вмісту і мічення ДНК спостерігалось також в клітинах раку молочної залози MCF-7 [8, 12]. Підвищення синтезу ДНК під впливом естрадіолу *in vivo* продемонстровано також на ізольованих ядрах печінки [13]. Проліферація преадипоцитів максимально посилюється внаслідок дії естрадіолу *in vitro* через 24 і 48 год інкубації, у жінок значно більшою мірою, ніж у чоловіків, збільшується вміст ДНК та включення міченого тимідину [10].



Малюнок. Вплив естрадіолу бензоату ( $E_2$ ) на вміст сумарних 11-оксикортикостероїдів у плазмі крові самців щурів. 1 – контроль, 2 –  $E_2$  50 мкг/тварину, 3 –  $E_2$  100 мкг/тварину; \*, \*\* – різниця з контролем є вірогідною, відповідно  $P < 0,05$  і  $P < 0,01$  (критерій Стьюдента). Кількість спостережень вказана на стовпчиках.

Таблиця 1. Вплив естрадіолу бензоату на вміст ДНК і РНК в корі надниркових залоз, аденогіпофізі і гіпоталамусі самців щурів ( $M \pm m$ )

$E_2$ , мкг/тварину	Маса залоз, мг	Вміст ДНК, мкг/мг тканини	Вміст РНК, мкг/мг тканини	РНК/ДНК
Надниркові залози				
0	23,1±1,9	1,62±0,16	2,09±0,13	1,51±0,13
50	22,8±1,6	2,15±0,19*	2,23±0,12	1,09±0,13*
100	25,0±2,2	2,15±0,13*	2,94±0,22*+.	1,30±0,12
	n=8	n=4	n=8	n=4
Аденогіпофіз				
0	4,1±0,4	0,75±0,11	1,84±0,31	2,47±0,64
50	3,9±0,3	1,24±0,24*	1,96±0,36	1,77±0,35
100	4,4±0,2	1,17±0,17*	3,34±0,38*+.	3,05±0,64
	n=8	n=8	n=8	n=8
Гіпоталамус				
0	30,5±1,6	0,16±0,02	0,49±0,07	3,24±0,55
50	29,6±0,6	0,18±0,03	0,80±0,04*	4,53±0,66
100	30,1±1,8	0,29±0,07	0,87±0,09*+.	3,81±0,60
	n=8	n=8	n=8	n=8

Примітка: \* – різниця з контролем є вірогідною,  $P < 0,05$  (критерій Стьюдента);  
+ – вірогідний вплив естрадіолу,  $P < 0,01$  (критерій Фішера).

В результаті введення естрадіолу бензоату рівень РНК в корі надниркових залоз, гіпофізі і гіпоталамусі істотно збільшувався ( $P < 0,01$ , критерій Фішера), табл. 1. Оцінка якості і цілісності зразків РНК, проведена з використанням біоаналізатора Agilent 2100, дозволила продемонструвати під впливом естрадіолу зміни на рівні рибосомальної РНК (табл. 2). Встановлено, що введення 50 мкг естрадіолу бензоату спричиняє зменшення площі піків 28S РНК (великої субодиниці рибосом), отриманих з кори надниркових залоз. При введенні 100 мкг естрадіолу площі піків 18S і 28S збільшувались і перевищували ці показники за умов введення меншої дози естрадіолу (табл. 2). В РНК, отриманих з аденогіпофіза, під впливом 100 мкг естрадіолу спостерігалось збільшення площі піків 18S і 28S більш ніж втричі, введення 50 мкг естрадіолу вірогідно не впливає на ці параметри. При дослідженні РНК гіпоталамуса спостерігався протилежний ефект. При введенні 100 мкг естрадіолу встановлено вірогідне зменшення для 28S РНК (табл. 2). Зменшення площі піків рибосомальної 28S РНК поряд із істотним збільшенням її сумарного вмісту в гіпоталамусі є досить дивним спостереженням, яке потребує подальшого дослідження.

Раніше ми показали, що під впливом естрадіолу спостерігається посилення включення  $^3H$ -уридину в РНК клітин кори надниркових залоз оваріектомованих щурів, яке зростало зі збільшенням терміну після оваріектомії [11]. Цікаво, що подібна стимуляція анаболізму ДНК і РНК не спостерігалась при введенні естрадіолу бензоату інтактним самкам щурів. Ймовірно, при цьому

Таблиця 2. Вплив естрадіолу бензоату на площу піків 18S і 28S РНК в корі надниркових залоз, аденогіпофізі і гіпоталамусі самців щурів (умовні одиниці,  $M \pm m$ )

Тип РНК	$E_2$ , мкг/тварину		
	0	50	100
Надниркові залози, n=8			
18S	1,14±0,14	0,95±0,07	1,32±0,15#
28S	1,84±0,19	1,31±0,13 *	2,08±0,34#
Аденогіпофіз, n=4			
18S	0,27±0,10	0,39±0,14	0,92±0,09*
28S	0,34±0,14	0,65±0,25	1,45±0,28*
Гіпоталамус, n=4			
18S	0,76±0,04	0,53±0,22	0,63±0,07
28S	1,01±0,05	0,57±0,32	0,57±0,18*

Примітка: \* – вірогідна різниця з контролем,  $P < 0,05$  (критерій Стьюдента);  
# – вірогідна різниця з групою 50 мкг  $E_2$ ,  $P < 0,05$ .

пригнічувався синтез ендogenous естрадіолу за принципом зворотного зв'язку і рівень гормону в крові залишався незмінним.

За даними літератури, під впливом естрогенів в аденогіпофізі збільшується кількість кортикотрофінів, посилюється експресія проопіомеланокортинової мРНК, а відповідно, і секреція АКТГ гіпофізом [14]. Крім того, за умов естрогенізації щурів-самців в аденогіпофізі встановлена активація утворення ангіотензину II – пептиду, якому притаманна кортикотропін-релізінг активність [15]. Експресія гетеронуклеарної РНК кортикотропін-релізінг-фактора (КРФ) суттєво збільшувалась в паравентрикулярних ядрах гіпоталамуса як у відповідь на стрес, так і на введення естрадіолу бензоату. Введення дигідротестостерону мало протилежний ефект. Отже, статеві гормони по-різному впливають на стрес-реактивність системи гіпоталамус-гіпофіз [16].

За даними [16], естрадіолу бензоат посилює відповідь на стрес нейронів паравентрикулярних ядер гіпоталамуса, що здійснюють регуляцію секреції кортикотропіну. Естрадіол збільшував базальний та КРФ-індукований ріст секреції АКТГ і кортизолу у самок мавп [17].

Є повідомлення, що базальний рівень пролактину і кортикостерону зростає з віком [18]. В наших попередніх дослідженнях було показано, що пролактин *in vivo* може опосередковувати активацію надниркових залоз естрогенами [3].

Крім можливості впливу естрогенів на ГГАС шляхом зміни секреції КРФ, АКТГ, пролактину, розглядалась також можливість їх впливу на печінку шляхом посилення синтезу транскортину та/або зміни швидкості метаболізму кортикостероїдів, зміни рівня ліпопротеїдів як попередників кортикостероїдних гормонів. Під впливом низьких доз естрадіолу у плазмі крові щурів спостерігається збільшення рівня ліпопротеїдів високої щільності, основної форми холестерину, що утилізується стероїдогенними клітинами щурів [19]. В печінці мишей при ішемії/реперфузії естрадіол *in vivo* проявляв цитопротекторний ефект [20] і пригнічував переокисні процеси в печінці щурів [21]. Істотне посилення регенерації печінки спостерігалось як у самців, так і у самок мишей, що отримували 17 $\beta$ -естрадіол [20], можливо, за рахунок збільшення білкового синтезу.

Ймовірно, саме здатність естрадіолу до стимуляції біосинтезу нуклеїнових кислот і білків зумовлює відновлення маси надниркових залоз та їх морфологічних характеристик при заміщувальній гормонотерапії естрогенами у кастрованих тварин [11].

Отже, формуються нові уявлення щодо регуляторного впливу естрогенів на кору надниркових залоз, до якого залучається гіпоталамо-гіпофізарно-адренокортикальна система. Цей процес є значно складнішим, ніж вважалось раніше.

## Література

1. Микоша А.С., Ковзун Е.И., Гринченко Е.Н. Эстрадиол-17 $\beta$  активировывает образование кортикостероидов и тормозит пролиферацию культивируемых клеток надпочечников свиней // Укр. біохім. журн. 2003, 75, № 1, 29-32.
2. Gomez O., Balsa J.A. Autocrine/paracrine action of pituitary vasoactive intestinal peptide on lactotroph hyperplasia induced by estrogen // Endocrinology. 2003, 144, N 10, 4403-4409.
3. Ковзун О.І., Микоша О.С. Участь пролактину в реалізації дії естрадіолу на кору надниркових залоз щурів // Ендокринологія. 1996, 1, № 1, 116-118.
4. Lesniewska B., Nowak M., Malendowicz L.K. Sex differences in adrenocortical structure and function. XXVIII. ACTH and corticosterone in intact, gonadectomized and gonadal hormone replaced rats // Horm. Metab. Res. 1990, 22, N 7, 378-381.
5. Imamine H., Mizuno H., Sugiyama Y. et al. Possible relationship between elevated plasma ACTH and tall stature in familial glucocorticoid deficiency // Tohoku. J. Exp. Med. 2005, 205, N 2, 123-131.

6. Kitay J.I. Effects of estradiol on pituitary-adrenal function in male and female rats // *Endocrinology*. 1963, 72, N 6, 947-954.
7. Балашов Ю.Г. Флюориметрический микрометод определения кортикостероидов: сравнение с другими методами // *Физиол. журн. СССР*. 1990, 76, № 2, 280-283.
8. Lobenhofer E.K., Huper G., Iglehart J.D., Marks J.R. Inhibition of mitogen-activated protein kinase and phosphatidylinositol 3-kinase activity in MCF-7 cells prevents estrogen-induced mitogenesis // *Cell Growth Differ.* 2000, 11, 99-110.
9. Sukocheva O.A., Wang L., Albanese N. et al. Sphingosine kinase transmits estrogen signaling in human breast cancer cells // *Mol. Endocrinol.* 2003, 17, N 10, 2002-2012.
10. Anderson L.A., McTernan P.G., Barnett A.H., Kumar S. The effects of androgens and estrogens on preadipocyte proliferation in human adipose tissue: influence of gender and site // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001, 86, 5045-5051.
11. Ковзун О.І. Вивчення впливу овариєктомії та естрадіолу на метаболізм ДНК, РНК і білка в корі надниркових залоз щурів // *Фізіол. журн.* 1996, 42, № 1-2, 53-58.
12. Lu R., Serrero G. Mediation of estrogen mitogenic effect in human breast cancer MCF-7 cells by PC-cell-derived growth factor (PCDGF/granulin precursor) // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2001, 98, N 1, 142-147.
13. Димитров О.А., Кабаиванова С.Д., Николов Й.Т. и др. Влияние эстрадиола на синтез ДНК в печени самок крыс // *Пробл. эндокринологии*. 1987, 33, № 5, 56-59.
14. Pepe G.J., Davies W.A., Albrecht E.D. Activation of the baboon fetal pituitary-adrenocortical axis at midgestation by estrogen: enhancement of fetal pituitary proopiome-lanocortin messenger ribonucleic acid expression // *Endocrinology*. 1994, 135, N 6, 2581-2587.
15. Калинская Л.М., Микоша О.С. Зміни активності ангіотензинперетворюючого ферменту в структурах гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикальної системи щурів-самців при дії естрадіолу // *Ендокринологія*. 2006, 11, № 1, 48-54.
16. Lund T.D., Munson D.J., Haldy M.E., Handa R.J. Androgen inhibits, while oestrogen enhances, restraint-induced activation of neuropeptide neurones in the paraventricular nucleus of the hypothalamus // *J. Neuroendocrinol.* 2004, 16, N 3, 272-278.
17. Wilson M.E., Mook D., Graves F. et al. Tamoxifen is an estrogen antagonist on gonadotropin secretion and responsiveness of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in female monkeys // *Endocrine*. 2003, 22, N 3, 305-315.
18. Lo M.J., Kau M.M., Wang P.S. Effect of aging on corticosterone secretion in diestrous rats // *J. Cell. Biochem.* 2006, 97, N 2, 351-358.
19. Cinci G., Arezzini L., Terzuoli L. et al. Effect of estradiol on phospholipid lipoprotein levels and fatty acid composition in the rat // *Life Sci.* 1997, 61, N 3, 319-324.
20. Vilatoba M., Eckstein C., Bilbao G. et al. 17beta-estradiol differentially activates mitogen-activated protein-kinases and improves survival following reperfusion injury of reduced-size liver in mice // *Transplant. Proc.* 2005, 37, N 1, 399-403.
21. Castillo C., Salazar V., Ariznavarreta C. et al. Effect of growth hormone and estrogen administration on hepatocyte alterations in old ovariectomized female wistar rats // *Endocrine*. 2005, 26, N 1, 11-18.

**Изучение влияния эстрадиола бензоата *in vivo* на содержание РНК и ДНК в коре надпочечников, аденогипофизе и гипоталамусе самцов крыс**  
 Е.И. Ковзун, Е.Н. Гринченко, Л.Н. Калининская, А.С. Микоша ...  
*Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко АМН Украины, 04114 Киев, Украина*

Исследовали влияние эстрадиола бензоата на продукцию кортикостероидов и содержание РНК и ДНК в структурах гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы (ГГАС). Показано, что уровень суммарных 11-оксикортикостероидов в плазме крови самцов крыс увеличивается под влиянием эстрадиола *in vivo*. Содержание суммарной РНК под действием эстрадиола существенно возрастает как в коре надпочечников, так и в центральных звеньях ГГАС – аденогипофизе и гипоталамусе. При анализе РНК, полученных из коры надпочечников и аденогипофиза, установлено, что трехдневное введение крысам 100 мкг эстрадиола бензоата приводит к увеличению площади пиков рибосомальной РНК. В гипоталамусе наблюдается противоположный эффект – при введении 100 мкг эстрадиола площадь пиков рибосомальной РНК уменьшается. Содержание ДНК увеличивается в надпочечниках и аденогипофизе при трехдневном введении самцам крыс

50 и 100 мкг эстрадиола. Полученные данные свидетельствуют о том, что в процесс стимуляции адrenокортикальной функции коры надпочечников под влиянием избытка эстрогенов вовлечены центральные звенья ГПАС, в частности аденогипофиз.

**Ключевые слова:** эстрадиол, РНК, ДНК, кора надпочечных желез, аденогипофиз, гипоталамус.

**Effects of estradiol benzoate in vivo on RNA and DNA content in the adrenal cortex, pituitary and hypothalamus of male rats**

O.I.Kovzun, E.N. Grinchenko, L.M. Kalynska, A.S.Mikosha

*V.P.Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of AMS, 04114 Kyiv, Ukraine*

The influence of estradiol benzoate on corticosteroid production and RNA, DNA content in the structures of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical system (HPAS) was studied. It was shown that estradiol in vivo significantly increases 11-hydroxycorticosteroid level in the blood of male rats. Summary RNA content significantly enhanced both in the adrenal cortex and in the central link of the HPAS, adenohypophysis and hypothalamus. After the analysis of RNA sampled from the adrenal cortex and the adenohypophysis it was established that estradiol benzoate treatment (100 mkg during 3 days) caused an increase of ribosomal RNA peak volumes. In the hypothalamus, on the contrary, estradiol treatment caused a decrease of ribosomal RNA peak volumes. DNA content enhanced in the male rat adrenal cortex and adenohypophysis after administration of estradiol in 50 and 100 mkg doses during 3 days. We conclude that the central links of the HPAS, such as adenohypophysis, are included in stimulation of adrenocortical function under the influence of estradiol abundance.

**Key words:** estradiol, RNA, DNA, adrenal cortex, adenohypophysis, hypothalamus.

(Надійшла 12.07.2006)

## ВПЛИВ СПЛЕНОЗИДУ НА КАТАБОЛІЗМ АДЕНІЛОВОЇ КИСЛОТИ І РОЛЬ ЇЇ КАТАБОЛІТІВ У ПРОЛІФЕРАЦІЇ ТИМОЦИТІВ ТА СПЛЕНОЦИТІВ

М.М. Гойдаш\*, Г.А. Замотаєва, Б.В. Олійник, Д.С. Сидоренко,  
Л.М. Сквирська, Я.А. Саєнко

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

Вивчено катаболізм [8-<sup>14</sup>C]аденілової кислоти в кортизонрезистентних тимоцитах під впливом низькомолекулярного чинника спленозиду, виділеного з селезінки. Виявлено збільшення включення радіоактивності в гіпоксантин у таких тимоцитах у порівнянні з тотальною популяцією.

Встановлено помітне збільшення накопичення катаболітів [8-<sup>14</sup>C]АМР у формі гіпоксантину після інкубації кортизонрезистентних тимоцитів з спленозидом. Більша частина радіоактивності [8-<sup>14</sup>C]АМР, яка включалась в кортизонрезистентні тимоцити і спленоцити у вигляді її мічених катаболітів, виділяється в середовище у формі гіпоксантину. Спленозид у поєднанні з гіпоксантином прискорює включення [2-<sup>14</sup>C]тимідину у ДНК спленоцитів. Передбачається, що накопичення гіпоксантину усуває зв'язане з відносним надлишком дезоксигуанозинтрифосфату обмеження синтезу ДНК в тимоцитах і спленоцитах.

**Ключові слова:** спленозид, кортизонрезистентні тимоцити, метаболізм нуклеотидів та нуклеозидів, пуриновий обмін, ферменти пуринового обміну.

Останнім часом фізіологія лімфоцитів все частіше пов'язується з біохімічною активністю пуринового метаболізму [1-3]. Встановлено взаємозв'язок між активністю різних ферментів метаболізму нуклеотидів та нуклеозидів з функціями і дисфункціями клітин імунної системи, зокрема лімфоцитів. Рядом дослідників [4, 5] висловлено цілком обґрунтоване припущення, що детальне дослідження активності різних ферментів, залучених до нуклеїнового обміну, сприятиме розробці нового класу імуномодуляторів, які реалізують свою дію через аденозиндезаміназу (АДА), пуринынуклеозидфосфорилазу (ПНФ) і відіграють ключову роль у функціонуванні лімфоцитів. Відомо, що пуринові основи, нуклеотиди та нуклеозиди беруть активну участь у процесах проліферації та диференціювання, а також, імовірно, в селекції лімфоцитів у тимусі [6, 7].

Спадковий дефект ПНФ у людей асоційований з помітним зниженням кількості Т-лімфоцитів і вибіркоким Т-клітинним імунодефіцитом при збереженні нормальної кількості В-лімфоцитів [8]. Пригнічення проліферації Т-лімфоцитів при недостатній активності ПНФ обумовлено накопиченням дезоксигуанозину, який повільно гідролізується і, швидко фосфорилуючись, перетворюється в дезоксигуанозинтрифосфат – інгібітор редуктази цитидиндифосфату. Це призводить до пригнічення синтезу ДНК. Дефіцит ферментів пуринового метаболізму – ПНФ та АДА спричиняє тяжкий імунодефіцит [9], а такі пуринові сполуки як дезоксицитидин та гіпоксантин можуть стимулювати проліферацію і диференціювання лімфоцитів [10-12].

Відомо, що гіпоксантин є кінцевим продуктом розпаду пуринів у тимоцитах, оскільки в цих клітинах відсутній фермент ксантиноксидаза, який в інших типах клітин каталізує окиснення гіпоксантину до ксантину. В тимоцитах же відбувається перетворення гіпоксантину в інозинмонофосфат (ІМФ)

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

за допомогою важливого ферменту запасного шляху синтезу пуринів (de novo) – гіпоксантингуанінфосфорибозилтрансферази (ГГФРТ). Показано, що введення гіпоксантину мишам призводить до підсилення антитілоутворення [5], а інгібування ГГФРТ 2-гідроксиаденином *in vitro* пригнічує синтез антитіл у мишей. З цього факту випливає, що лімфоїдні тканини синтезують пурини переважно шляхом повторного використання пуринових нуклеозидів. Гіпоксантин, який є основним субстратом для цього шляху, таким чином, відіграє ключову роль у забезпеченні нормального функціонування лімфоцитів.

Рядом дослідників висловлено гіпотезу, що гіпоксантин усуває обмеження проліферації тимоцитів зрілого фенотипу, викликане токсичністю надлишку гуанозинтрифосфату (ГТФ), шляхом конкурентного пригнічення перетворення гуанозину в ГТФ [13]. Є дані щодо накопичення гіпоксантину під впливом Кон-А [14]. Цей факт дозволяє припустити, що інші клітинні мітогени повинні стимулювати накопичення гіпоксантину, зокрема і виділений нами з селезінки низькомолекулярний мітогенний чинник з робочою назвою «спленозид». З'ясування цього припущення обумовило доцільність проведення наведених досліджень.

## Матеріали і методи

Досліди виконано на тимоцитах та спленоцитах 8-10-тижневих щурів-самців лінії Вістар і такого ж віку самцях мишей лінії СВА. Для отримання кортизонрезистентних тимоцитів щурам внутрішньоочеревинно протягом 2-х днів вводили по 5 мг суспензії гідрокортизонацетату («Gedeon Richter», Угорщина) в 0,5 мл 0,14 М NaCl. Через день тварин декапітували, вилучали тимус чи селезінку, подрібнювали їх в слабо притертому гомогенізаторі в розчині Хенкса, фільтрували через нейлонову сітку і клітини осаджували центрифугуванням при 1500 об/хв впродовж 15 хв. Еритроцити руйнували суспендуванням осаду клітин в 0,17 М  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Кількість клітин підраховували в камері Горяєва. Відмиті клітини ( $4 \cdot 10^7$ ) інкубували в 5 мл середовища Хенкса, яке містило 0,175 мМ  $[8\text{-}^{14}\text{C}]$ аденилової кислоти (1,7 ТБк/моль) протягом 45 хв при 37 °С у присутності 50 мкг мітогенного небілкового чинника спленозиду або без нього (контроль). Після цього клітини відмивали середовищем Хенкса і додавали нову порцію середовища, яке містило ту ж концентрацію чинника і знову інкубували впродовж 60 хв. Після закінчення інкубації клітини осаджували центрифугуванням. Надосадову рідину і клітини екстрагували 4,2 М хлорною кислотою, нейтралізували 4,42 N розчином КОН. Осадок відокремлювали центрифугуванням. Нейтралізований екстракт (50 мкл) наносили на папір FN-2 і хроматографували в системі розчинників ацетонітрил-0,1 М оцтовокислий амоній-аміак (60:30:10) [15] у присутності свідків – аденозину, інозину і гіпоксантину. Розміщення свідків на хроматограмі, їх  $R_f$  визначали за допомогою ультрафіолетового проміння. Плями на хроматограмі, які поглинають УФ-світло, вирізали. Радіоактивність вирізаних плям підраховували в сцинтиляційній рідині ЖС-8 на автоматичному лічильнику «Марск-3» (США).

Визначення включення  $[2\text{-}^{14}\text{C}]$ тимідину в ДНК спленоцитів виконано загальноприйнятим методом [12]. До суспензії клітин ( $10^6$ ) в середовищі 199 додавали 5 мкг спленозиду (позитивний контроль). В дослідні проби, крім спленозиду, додавали ще по 5 мкг гіпоксантину чи аденозину, або 0,5 мкг сечової кислоти. Інкубацію спленоцитів проводили в імунологічних планшетах з  $[2\text{-}^{14}\text{C}]$ тимідином (18,5 кБк на пробу) при 37 °С протягом 3 годин. Після закінчення інкубації спленоцити осаджували на паперових фільтрах, попередньо просочених 10 % розчином ТХО кислоти, відмивали їх 5 % охолодженим розчином ТХО, потім спиртом і переносили їх у флакончики із сцинтиляційною рідиною ЖС-8. Радіоактивність проб визначали на тому ж лічильнику.

## Результати та їх обговорення

Проведені дослідження показали, що тимоцити щурів включають  $[8\text{-}^{14}\text{C}]$ АМР переважно до складу гіпоксантину і меншою мірою – до інозину (табл. 1). Переважаюча частка мітки, що включилась до гіпоксантину та інозину, виявляється в позаклітинному середовищі.

Тотальна популяція тимоцитів інтактних щурів включала майже вдвічі менше радіоактивності до гіпоксантину і вдвічі менше до інозину, ніж кортизонрезистентна популяція (табл. 2).

Таблиця 1. Розподіл  $[8-^{14}\text{C}]$ АМФ в пуринових нуклеозидах інтактних тимоцитів щурів, стимульованих *in vitro* спленозидом (імп/хв, n=5)

Місце включення	Гіпоксантин		Інозин		Аденозин	
	Контроль	Дослід	Контроль	Дослід	Контроль	Дослід
Внутрішньоклітинне	344±42	642±60*	76±7	119±8*	39±8	59±9
Позаклітинне	1584±206	2197±257*	701±97	959±139	115±31	184±47

Примітка. В усіх таблицях: \* – вірогідність різниці між дослідом і контролем.

Таблиця 2. Розподіл  $[8-^{14}\text{C}]$ АМФ в пуринових нуклеозидах зрілих кортизонрезистентних тимоцитів щурів, стимульованих *in vitro* спленозидом (імп/хв, n=5)

Місце включення	Гіпоксантин		Інозин		Аденозин	
	Контроль	Дослід	Контроль	Дослід	Контроль	Дослід
Внутрішньоклітинне	646±38	1076±68*	173±26	269±27*	80±17	100±16
Позаклітинне	2740±242	4138±264*	1473±241	2080±289*	422±63	529±77

Інкубація як тотальної популяції (табл. 1), так і кортизонрезистентних тимоцитів (табл. 2) у присутності спленозиду призводить до збільшення включення прекурсора до гіпоксантину. Спостерігається збільшення включення мітки як до позаклітинного, так і до внутрішньоклітинного гіпоксантину кортизонрезистентних тимоцитів. Рівень радіоактивності у складі поза- і внутрішньоклітинного гіпоксантину у стимульованих спленозидом кортизонрезистентних тимоцитах перевищує такий в контрольних (також кортизонрезистентних, але не стимульованих) більш ніж в 1,5 рази (табл. 2).

Накопичення радіоактивності спостерігається також і в складі позаклітинного і внутрішньоклітинного інозину, однак її рівень в тотальній популяції тимоцитів інтактних щурів (табл. 1) у 2,2 рази менший, ніж в гіпоксантині кортизонрезистентної популяції (табл. 2). У присутності спленозиду  $[8-^{14}\text{C}]$ АМФ включається до інозину в 1,5 рази інтенсивніше, ніж у контрольних пробах, як інтактних сумарних, так і кортизонрезистентних тимоцитів. Таке збільшення включення прекурсора спостерігається як в позаклітинному, так і у внутрішньоклітинному інозині (табл. 2). Рівень радіоактивності внутрішньоклітинного і позаклітинного інозину був набагато нижчий, ніж у складі гіпоксантину.

Спостерігається тенденція до збільшення включення радіоактивної мітки в аденозин як сумарної, так і кортизонрезистентної популяції тимоцитів.

В аналогічних дослідах на спленозитах мишей лінії СВА була підтверджена стимулююча дія спленозиду *in vitro* на катаболізм аденолової кислоти з поза- та внутрішньоклітинним накопиченням мітки в гіпоксантині та інозині. Вірогідне збільшення радіоактивності під впливом спленозиду спостерігали і в аденозині (табл. 3).

Таблиця 3. Розподіл  $[8-^{14}\text{C}]$ АМФ в пуринових нуклеозидах спленозитів мишей СВА, стимульованих *in vitro* спленозидом (імп/хв, n=5)

Місце включення	Гіпоксантин		Інозин		Аденозин	
	Контроль	Дослід	Контроль	Дослід	Контроль	Дослід
Внутрішньоклітинне	3991±192	6932±307*	917± 98	2892±299*	186±32	392±59*
Позаклітинне	2740±242	4138±264*	1473±241	2080±289*	422±63	529±77

Відмінність результатів дослідів полягала в тому, що рівень як спонтанного, так і стимульованого накопичення радіоактивності в досліджуваних

нуклеозидах спленоцитів мишей лінії СВА був значно вищим, ніж у кортизонрезистентних клітинах щурів. Ця розбіжність може бути обумовлена видовими особливостями тварин, популяційним складом клітин у селезінці (серед яких біля 37 % становлять Т-лімфоцити) та ступенем їх зрілості.

Таким чином, найбільш вираженим ефектом спленозиду є стимуляція накопичення внутрішньо- і позаклітинного гіпоксантину кортизонрезистентними тимоцитами і спленоцитами. А оскільки спленозид прискорює також регенерацію тимуса у мишей і щурів, зменшеного після введення гідрокортизону, саме за рахунок розмноження кортизонрезистентних тимоцитів [16], можна припустити, що вплив спленозиду на проліферацію кортизонрезистентних (зрілих) тимоцитів, як і спленоцитів, обумовлений накопиченням ними гіпоксантину. До речі, така ж закономірність спостерігається у сумарній популяції тимоцитів, стимульованих Кон-А [14].

Щоб зрозуміти біологічну доцільність накопичення гіпоксантину, тобто, знайти відповідь на питання, чи пов'язаний цей феномен з підсиленням проліферації спленоцитів, було досліджено вплив гіпоксантину, аденозину та сечової кислоти на включення  $[2-^{14}\text{C}]$ тимідину в ДНК стимульованих спленозидом спленоцитів. З наведених даних видно (табл. 4), що спленозид підсилює включення  $[2-^{14}\text{C}]$ тимідину в ДНК спленоцитів мишей на 40 %.

Таблиця 4. Вплив спленозиду у поєднанні з гіпоксантином, аденозином та сечовою кислотою на включення  $[2-^{14}\text{C}]$ тимідину в ДНК спленоцитів мишей лінії СВА (імп/хв, на  $10^7$  клітин,  $n=7$ )

Контроль	Спленозид	Спленозид+ гіпоксантин	Спленозид+ аденозин	Спленозид+ сечова кислота
1596±90	2238±169*	2787±269*	2374±228*	2102±320

Найбільший ефект дає цей чинник, якщо його додавати в інкубаційне середовище в комбінації з гіпоксантином. В цьому випадку спостерігається підсилення включення тимідину в ДНК спленоцитів на 75 %. Тобто, приріст стимуляції становить 24 %.

В той же час при додаванні в інкубаційне середовище спленозиду у поєднанні з аденозином або сечовою кислотою приросту стимуляції включення прекурсору в ДНК спленоцитів практично не спостерігається.

Як відмічалось раніше, гіпоксантин в тимоцитах є кінцевим продуктом розпаду пуринів з наступним перетворенням його в інозинмонофосфат (ІМФ) за допомогою важливого ферменту запасного шляху синтезу пуринів – НГФРТ. Це свідчить, що лімфоїдні тканини синтезують пурини переважно шляхом повторного використання нуклеозидів.

Очевидно, що гіпоксантин, який є основним субстратом для пуринового обміну, відіграє ключову роль в забезпеченні нормального функціонування лімфоцитів, а спленозид підсилює цей процес.

## Висновки

1. Спленозид суттєво збільшує накопичення катаболітів  $[8-^{14}\text{C}]$ аденілової кислоти в кортизонрезистентних лімфоцитах.

2. Більша частина радіоактивності  $[8-^{14}\text{C}]$ АМР, яка включилась в кортизонрезистентні тимоцити і спленоцити у вигляді її мічених катаболітів, виділяється в середовище у формі гіпоксантину.

3. Спленозид у поєднанні з гіпоксантином ще більшою мірою підсилює включення  $[2-^{14}\text{C}]$ тимідину в ДНК спленоцитів.

## Література

1. Робинсон М.В., Труфанов В.А. Ферменты пуринового обмена в жизнедеятельности иммунокомпетентных клеток // Успехи соврем. биол. 1993, 113, в. 1, 82-94.
2. Дмитренко Н.П. Пуриновый обмен и его регуляция в лимфоцитах. К.: Наукова думка, 1991. 200 с.
3. Nyhan W.L. Disorders of purine and pyrimidine metabolism // Moll. Genet. Metab. 2005, 86, N 1-2, 25-33.
4. Лазарева Д.А., Волкова С.С., Зарудний Ф.С. и др. Иммуно-модулирующие свойства новых производных пиримидинов // Иммунология. 1995, № 2, 59-61.
5. Aldrich M.B., Blackburn M.R., Kellems R.T. The importance of adenosine deaminase for lymphocyte development and function // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2000, 272, N 2, 311-315.
6. Chalmers H.H., Rao M.M., Marsal V.R. The effect of purine and pyrimidine bases on splenic plaque forming cells and cellular immunity // Austr. J. Exp. Biol. Med. Sci. 1984, 62, N 2, 269-279.
7. Callard R.E., Ewing M.M., Fox R.M. Relative sensitivity of human T-cells subsets to deoxyadenosine toxicity // Clin. Exp. Immunol. 1984, 58, N 1, 136-144.
8. Cohen A.J., Lec W.W. The expression of deoxyguanosine toxicity in T-lymphocytes at different stages of maturation // J. Immunol. 1980, 125, N 4, 1578-1582.
9. Giblett E.R., Amman A.J., Waza D.W. et al. Nucleoside-phosphorylase deficiency in a child with severely defective T-cell immunity and normal B-cell immunity // Lancet. 1975, 1, N 7914, 1010-1013.
10. Penit C., Papernic M. Regulation of thymocyte proliferation and survival by deoxynucleosides. Deoxycytidin produced by thymic accessory cells protects thymocytes and stimulates their spontaneous proliferation // Eur. J. Immunol. 1986, 16, N 3, 257-263.
11. Thompson J. Inosine 5-monophosphate as inosine and hypoxanthine as substrates for purine salvage in human lymphoid cells // Prac. Soc. Exp. Biol. Med. 1985, 179, N 4, 432-436.
12. Безверщенко І.А., Гойдаш М.М., Бойко М.Г. Значення гіпоксантину та сечової кислоти для регенерації тимусу миші // Укр. біохім. журн. 1992, № 1, 55-59.
13. Scharenberg L. G. M., Rijkers G.T., Staal G.E.L. et al. The mechanism of deoxyguanosine mediated toxicity in proliferating human peripheral blood T-lymphocytes // Proc. 6-th Int. Symp. Human Purine and Pyrimidine Metab. 1989, N 4, 281-285.
14. Barankewicz J., Gelfand E.W., Issekutz A. et al. Evidence for active purine nucleoside cycles in human mononuclear cells and cultures fibroblasts // J. Biol. Chem. 1982, 257, N 19, 11597-11600.
15. Дмитренко Н.П., Комиссаренко С.В., Буханевич А.М. Изучение метаболизма аденин-нуклеотидов в стимулированных конканавалином А тимоицитах крысы // Иммунология. 1985, № 3, 74-75.
16. Олейник Б.В. Регуляция биологической функции Т-лимфоцитов небелковым фактором лимфоидной ткани // Автореф. дис. докт. биол. наук. К., 1989. 40 с.

### **Влияние спленозида на катаболизм адениловой кислоты и роль ее катаболитов в пролиферации тимоцитов и спленоцитов**

М.М. Гойдаш, Г.А. Замотаева Б.В. Олейник, Д.С. Сидоренко, Л.М. Сквирская, Я.А. Саенко

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

Изучено влияние на катаболизм [8-<sup>14</sup>C]адениловой кислоты в кортизонрезистентных тимоицитах низкомолекулярного фактора спленозида, выделенного из селезенки. Выявлено увеличение включения радиоактивности в гипоксантин в таких тимоицитах по сравнению с тотальной популяцией.

Установлено заметное увеличение накопления катаболитов [8-<sup>14</sup>C] АМР в форме гипоксантина после инкубации кортизонрезистентных тимоицитов из спленозидом. Большая часть радиоактивности [8-<sup>14</sup>C]АМР, которая включалась в кортизонрезистентные тимоициты и спленоциты в виде ее меченых катаболитов, выделяется в среду в форме гипоксантина.

Спленозид в сочетании с гипоксантином ускоряет включение [2-<sup>14</sup>C] тимидина в ДНК спленоцитов. Предполагается, что накопление гипоксантина отменяет, связанное с относительным избытком дезоксигуанозинтрифосфата, ограничение синтеза ДНК в тимocyтах и спленоцитах.

**Ключевые слова:** спленозид, кортизонрезистентные тимocyты, метаболизм нуклеотидов и нуклеозидов, пуриновый обмен, ферменты пуринового обмена.

**Effects of Splenozid on adenylic acid catabolism and role of its catabolites in proliferation of thymocytes and splenocytes**

M.M. Gojdash, G.A. Zamotaeva, B.V.Oleynik, D.S. Sidorenko, L.M. Skvirska, I.A. Saienko  
*V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of AMS, 04114 Kyiv, Ukraine*

The influence of the low molecular factor Splenozid extracted from the spleen on the catabolism of [8-<sup>14</sup>C]adenylic acid in cortisone-resistant thymocytes was studied. The increased radioactivity inclusion into hypoxanthine in such thymocytes compared to that in the total population has been revealed. The accumulation of [8-<sup>14</sup>C]AMP catabolites in hypoxanthine form became significantly increased after incubation of cortisone-resistant thymocytes with Splenozid. The most part of [8-<sup>14</sup>C]AMP radioactivity incorporated in cortisone-resistant thymocytes and splenocytes as its radiolabeled catabolites was released into the medium in hypoxanthine form. Splenozid in combination with hypoxanthine speeds up the inclusion of [2-<sup>14</sup>C]thymidine in the splenocyte DNA. Such an accumulation of hypoxanthine has been assumed to abolish DNA synthesis limitation in thymocytes and splenocytes associated to the relative excess of desoxy-GTP.

**Key words:** Splenozid, cortisone-resistant thymocytes, metabolism of nucleotides and nucleosides, purine metabolism, purine metabolism enzymes.

(Надійшла 6.04.2006)

## **В-КЛІТИНИ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ЛЮДИНИ: ВІДОМЕ ТА НЕВИРШЕНІ ПРОБЛЕМИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ І ВЛАСНІ ДАНІ)**

*О.М. Полякова, Ю.М. Божок\**

*Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка АМН України, 04114 Київ, Україна*

В роботі розглянуті морфологічні, біохімічні та функціональні особливості клітин Ашкіназі-Гюртля, а також їх походження у щитоподібній залозі людини. Особливу увагу звернуто на цитохімічні та цитогенетичні аспекти В-клітинних пухлин. Розглянуто проблеми доопераційної диференціальної діагностики доброякісних і злоякісних неоплазій з даного типу клітин та окреслено можливі шляхи їх вирішення.

**Ключові слова:** щитоподібна залоза, В-клітини, пухлини.

Хоча на сьогодні розроблені ефективні методи діагностики та лікування більшості пухлин щитоподібної залози, вони не дають задовільних результатів у випадку новоутворень із В-клітин. Незважаючи на те, що В-клітини були відкриті в щитоподібній залозі Askanazy ще у 1898 році, питання про критерії визначення, походження та розвитку В-клітинних новоутворень залишаються невирішеними.

Рак з В-клітин вважається більш агресивним, ніж папілярний та фолікулярний, оскільки для нього характерний низький рівень виживання поряд з високою частотою метастазів та невиліковних рецидивів [1-3]. Проблема ускладнюється тим, що серед метастазів В-клітинних карцином лише 10-38 % піддаються радіоїодтерапії [4, 5]. Окрім того, результати цитологічних та молекулярних досліджень не дають можливості відрізнити злоякісні пухлини з В-клітин від доброякісних, що заважає проведенню якісної доопераційної діагностики.

### Морфологічна характеристика В-клітин

Як відомо, епітелій щитоподібної залози людини утворений трьома типами клітин – А, В та С. А-клітини формують фолікулярний епітелій, функція якого полягає у синтезі тиреоглобуліну та його похідних. С-клітини є представниками APUD-системи і продукують кальцитонін. Нарешті, у щитоподібній залозі зустрічається ще одна група клітин – так звані В-клітини.

В-клітини (синоніми: клітини Ашкіназі, клітини Гюртля, оксифільні клітини, онкоцити) з'являються у нормальній щитоподібній залозі людини лише під час пубертатного періоду (14-16 років). Кількість В-клітин зростає з віком та при патологічних процесах [6, 7]. Зокрема, гіперплазія В-клітин спостерігається при автоімунному тиреоїдиті [8]. Існують пухлини, що складаються цілком з В-клітин – аденоми та карциноми [3, 9]. Більшість ультраструктурних та цитохімічних досліджень В-клітин виконано саме на таких пухлинах.

Серед морфологічних ознак В-клітин найчастіше згадують:

- великі розміри,

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

- наявність гранулярної оксифільної цитоплазми,
- наявність в ядрах виразних ядерць,
- часом двоядерність,
- низьке ядерно-цитоплазматичне співвідношення [10-12].

Електронно-мікроскопічне дослідження В-клітин показало, що оксифілія їх цитоплазми спричинена великою кількістю мітохондрій, більшість з яких мають нормальну структуру [13, 14]. Окремі мітохондрії мають різні морфологічні відхилення у розмірах та формі (набряклість, зруйновані кристи) [15, 16]. Структура ядерць відповідає активному синтезу РНК [13].

### Функціональні особливості В-клітин

До 70-х років ХХ ст. більшість дослідників розглядали клітини Ашкіназі-Гюртля як дегенеративні форми, що піддалися регресії. Проте на початку 70-х років група російських вчених на основі електронно-мікроскопічних та біохімічних досліджень зробили висновок про їх функціональну та морфологічну повноцінність [7]. Вони висунули припущення, що В-клітини виконують певну компенсаторно-регулюючу функцію, беручи участь у розщепленні продуктів, які синтезуються щитоподібною залозою. Трохи згодом у В-клітинах були знайдені біогенні моноаміни (від чого і пішла назва «В-клітини») [17]. Зокрема, виявлено серотонін та показана висока активність моноаміноксидази. Було висунуто припущення, що функція В-клітин полягає у накопиченні серотоніну.

Відповідно до великої кількості мітохондрій у цитоплазмі В-клітин встановлено високу активність ферментів циклу Кребса, таких як сукцинатдегідрогенази, малатдегідрогенази, ізоцитратдегідрогенази. Для даних клітин характерна висока імунореактивність до цитохром-С-оксидази мітохондрій.

В-клітини також відрізняються від А-клітин високою активністю ферментів гліколізу (дегідрогенази молочної кислоти та  $\alpha$ -гліцерофосфату), пентозофосфатного циклу – дегідрогенази глюкозо-6-фосфату, 6-фосфоглюконату; синтезу амінокислот – дегідрогенази глутамінової кислоти; флавінових ферментів. Показана висока активність неспецифічних кислотої та лужної фосфатази, АТФ-ази, специфічних фосфатази (тіамінпірофосфатази, глюкозо-6-фосфатази) та естерази [7, 8, 17].

Імуноцитохімічно виявлена присутність в В-клітинах пухлин щитоподібною залози тиреоглобуліну, проте, на думку ряду авторів, його менше, ніж в А-клітинах [18-20].

Таким чином, перелічені цитохімічні особливості В-клітин, за виключенням накопичення серотоніну, відрізняють їх від А-клітин лише за ступенем прояву цих ознак.

### Морфологічні особливості аденом та карцином з В-клітин

Вивчення природи В-клітин має велике значення для розуміння патогенезу пухлин (аденом та карцином), що походять з цього типу тиреоцитів.

В-клітинними вважають пухлини, популяцію клітин яких не менше, ніж 75-100 % складають клітини Ашкіназі-Гюртля [10, 21-23]. В-клітинні пухлини – рідкісний вид пухлин. Їх відсоток серед інших епітеліальних пухлин щитоподібною залозі становить ~5 %, а частка карцином – 3-10 % від усіх диференційованих карцином [3, 23, 24]. Відповідно до класифікації ВООЗ, В-клітинні карциноми розглядають як варіант фолікулярної карциноми, проте вони вирізняються своєю агресивністю: для пацієнтів з В-клітинними карциномами відмічається нижчий рівень виживання (10 років – 76 %, порівняно з 85 % для фолікулярної карциноми та 93 % – для папілярної) [1]. Для них характерні висока здатність давати метастази та вищий рівень невиліковних рецидивів [2, 3].

Деякі дослідники пропонують розрізняти фолікулярний та папілярний варіанти В-клітинної карциноми, спираючись як на гістоархітектоніку, так і на молекулярні маркери [21, 22, 25-28].

За ступенем інвазії карциноми з В-клітин поділяють на мінімальноінвазивні (мають один фокус проростання у капсулу і/або у стінку судини) та високоінвазивні (мають більш ніж один фокус проростання) [3].

Своєчасне виявлення В-клітинних пухлин – одна з головних задач доопераційної цитологічної діагностики. При дослідженні цитологічних препаратів тонкогілкових пункційних біопсій В-клітинні пухлини дають картину одноманітної популяції великих оксифільних клітин [11, 12, 22]. На відміну від непухлинних утворень, В-клітинні неоплазії характеризуються наявністю більше ніж 10 % поодиноких клітин на препаратах, роз'єднаністю клітин, макроядерцями, вираженим ядерним поліморфізмом, помітним збільшенням ядер у розмірах, відсутністю макрофагів, плазматичних клітин та лімфоцитів [29].

В літературі немає однозначної думки щодо можливості ефективно відрізнити В-клітинні аденоми від карцином, користуючись класичними критеріями, розробленими в цитологічній діагностиці для пухлин з фолікулярного епітелію. Так, S.R. Kini [11] вважає, що в карциномах, на відміну від аденом, В-клітини менші за розмірами, мають вище ядерно-цитоплазматичне співвідношення і більшу варіацію діаметру ядер. Також ядра клітин карцином інколи містять псевдовключення цитоплазми, хоча деякі автори спостерігали їх і в аденомах [30]. I.Tabain із співавторами [31] стверджує, що В-клітини на цитологічних препаратах аденом, на відміну від карцином, у 75 % розташовані одношаровими пластами і всі мають маленькі ядерця. Проте інші автори відмічають, що одношарові пласти не притаманні неоплазіям з В-клітин [10].

Цікаві результати отримані за допомогою цитоморфометричних методів. Існують свідчення, що середній розмір ядра є ознакою, за якою статистично вірогідно відрізняються вузлові зоби, фолікулярні карциноми та аденоми з А-клітин. Проте цей параметр не дає такої різниці між В-клітинними вузлами, тиреоїдитом та пухлинами [32].

Метод комп'ютерної морфометрії, зокрема програма LVQ (learning vector quantizer), яка порівнює 25 параметрів геометрії та текстури ядер клітин, виявилась здатною безпомилково відрізнити доброякісні та злоякісні утворення, що походять з А-клітин, проте для В-клітинних пухлин спостерігалось перекривання результатів аденом та карцином [33]. Натомість, за даними S.E. Rambussian та ін. [34], комп'ютерна морфометрія ядерць В-клітин більш ефективна і показує вірогідну різницю за геометричними параметрами між В-клітинними аденомами та карциномами.

Зважаючи на таке розмаїття думок щодо можливостей цитоморфологічної диференціації В-клітинних аденом та карцином, ми провели своє дослідження з цієї проблеми на матеріалі тонкогілкових пункційних біопсій 19 В-клітинних (оксифільноклітинних) аденом та 10 В-клітинних (оксифільноклітинних) карцином, діагнози яких були підтвержені патогістологічними дослідженнями та наявністю метастазів. Для кожної пухлини ми проводили підрахунки відсотка епітеліальних клітин з мікроядрами, цитоплазматичними псевдовключеннями в ядра, ядрами неправильної («кутастої») форми ( по 1000 клітин на кожен випадок). Окремо вираховували відсоток клітин із зруйнованою цитоплазмою (по 500 В-клітин на кожен випадок). Разом з цим аналізували популяцію В-клітин кожної пухлини за ознаками поліморфності, здатності епітеліоцитів формувати мікрофолікули та наявності в їхніх ядрах макроядерць. Згідно з результатами наших досліджень, карциноми та аденоми, утворені В-клітинами, вірогідно не відрізнялись за такими морфологічними ознаками як кількісний вміст мікроядер (0,6 % проти 0,6 %),

клітин із зруйнованою цитоплазмою (71,5 % проти 66 %), «кутастих» ядер (22,2 % проти 25,0 %) та за переліченими вище якісними ознаками. За нашими спостереженнями, епітеліоцити В-клітинних аденом не містили цитоплазматичних ядерних псевдовключень, на відміну від карцином, де вони зустрічались із частотою 0,1-0,2 % в 40 % пухлин. Наявність цитоплазматичних псевдовключень у ядрах епітеліоцитів може бути маркером малігнізації, проте ця ознака характеризує лише частину В-клітинних карцином.

З огляду на малу ефективність цитоморфологічних методів визначення малігнізації В-клітин важливим здається більш детальне вивчення цитохімічних та цитогенетичних аспектів патофізіології аденом та карцином з клітин Ашкіназі-Гюртля.

### Генетичні та функціональні особливості мітохондрій в пухлинах з В-клітин

Молекулярні дослідження функціонування мітохондрій у В-клітинних пухлинах дали неоднозначні результати. D.Ebner та ін. [35] показали повноцінність усіх білкових комплексів дихального ланцюга і відсутність порушень в мітохондріальній ДНК. Проте згідно з іншими даними, поряд з високою активністю дихальних ферментів мітохондрій, синтез АТФ у В-клітинних пухлинах виявився неповноцінним. Вважають, що саме дефектний синтез АТФ зумовлює проліферацію мітохондрій в епітеліоцитах В-клітинних пухлин [36].

Порушення дихальної функції мітохондрій можна пояснити тим, що мітохондріальна ДНК В-клітинних пухлин має порівняно великий відсоток загальних делецій [37, 38]. Перш за все, вони торкаються генів, які кодують субодиниці I, IV та V комплексів дихального ланцюга. Можливо, такі мутації є наслідком впливу на мітохондріальну ДНК активних форм кисню, що, як відомо, відіграють важливу роль у процесах малігнізації [37].

Вважають, що велика кількість мітохондрій зменшує загрозу гіпоксії у карциномах з В-клітин, і це може сприяти їх агресивній поведінці [37]. Висловлене припущення, що дефектний синтез АТФ у В-клітинах спричиняє перехід до гліколітичного шляху отримання енергії, тому клітини можуть бути стійкими до гіпоксії ще на ранніх стадіях прогресії пухлин [36].

### Адгезивний комплекс В-клітин

Однією з характерних рис В-клітин є слабка адгезивність між ними. З великої кількості молекул та структур, що забезпечують зв'язок клітин між собою, в пухлинах з В-клітин вивчали лише галектин та «щільні контакти».

Лектини, галектин-1 та галектин-3 є посередниками взаємодії поверхні клітин з екстрацелюлярним матриксом. Вони залучені до процесів клітинного росту, диференціації та малігнізації клітин щитоподібної залози. Галектин-3, бета-галактозидзв'язуючий білок, лише іноді експресується в деяких ділянках нормальної тиреоїдної паренхіми при вузловому зобі та фолікулярних аденомах. В той же час він експресується в папілярних карциномах, фолікулярних та анапластичних карциномах, а також в частині медулярних карцином [39-43]. Дослідженнями M.C.Nascimento та співавторів [44] було показано, що серед В-клітинних карцином 59 % містили галектин-3. В той же час серед В-клітинних аденом експресія цього білка спостерігалась лише в 7 % пухлин.

Спеціалізовані структури, що є бар'єром для вільної дифузії молекул в клітину, – «щільні контакти», в новоутвореннях з В-клітин вивчав В. Cochand-Priollet із співавторами [45]. Вони показали певну різницю між аденомами та карциномами в їх локалізації на поверхні клітин. В аденомах

з В-клітин щільні контакти були розміщені фокально, а у карциномах – добре організованими лабіринтоподібними комплексами. Зміни щільних контактів у В-клітинних пухлинах нагадують такі у малодиференційованій тканині.

### Цитогенетичні порушення в В-клітинах новоутворень щитоподібної залози

Порушення в геномі клітин відіграють ключову роль в процесах утворення пухлин. Тож зрозумілою є увага до їх вивчення в новоутвореннях з В-клітин.

Зокрема засвідчено, що на відміну від вузлового зоба та тиреоїдиту, які супроводжуються збільшенням кількості В-клітин, В-клітинні пухлини часто є анеуплоїдними або поліплоїдними [46-49].

Були здійснені спроби пов'язати ступінь агресивності В-клітинних пухлин із плоїдністю їх епітеліоцитів [47, 50-52]. Результати аналізу показують, що диплоїдні, поліплоїдні та анеуплоїдні В-клітинні пухлини можуть бути як злоякісними, так і доброякісними. Проте смертельні випадки були пов'язані виключно із анеуплоїдними карциномами.

В той же час хромосомні аберації в однаковій мірі притаманні як В-клітинним аденомам, так і карциномам (60 % та 62 %, відповідно) [53]. Також спільними для аденом і карцином з В-клітин є втрати деяких ділянок ядерного генетичного матеріалу (10q) і можливість моносомії по 2-й хромосомі [48].

Спільною рисою для В-клітинних аденом та карцином є полісомія 5-ї, 7-ї [48, 54] та 12-ї хромосом [54]. Також повідомлялося про втрату частиною В-клітинних пухлин 2-ї хромосоми [48]. Проте карциноми з В-клітин мають більше хромосомних втрат, ніж аденоми. Цікаво, що серед В-клітинних карцином втрати хромосом були зафіксовані лише у пацієнтів, які померли від хвороби. Втрата 22-ї хромосоми може мати прогностичну цінність для В-клітинних карцином, проте ця ознака властива лише частині злоякісних пухлин [54].

У В-клітинних карциномах знайдено невідомий раніше ген супресор пухлин, локалізований на 17p13 хромосомі [55]. Даний ген виявлявся в 13 з 19 В-клітинних карцином і був пов'язаний зі ступенем прогресії пухлини.

Що стосується онкогенів, то В-клітинні карциноми відрізняються від класичного фолікулярного раку за спектром їх експресії: *Ran-gas* – 3 % позитивних В-клітинних карцином проти 8 % фолікулярних карцином та *N-myc* – 100 % проти 17 % [56].

Серед багатьох цитогенетичних досліджень В-клітинних пухлин найбільш перспективні результати отримали D.L.Segev із співавторами [57]. Вони показали, що зміни в геномі В-клітин пухлин в основному торкаються певних ділянок 1-ї та 2-ї хромосом. Саме на них (ділянки 1q та 2p) розміщена найбільша кількість онкогенів та генів супресорів пухлин. За допомогою методу полімеразно-ланцюгової реакції було показано, що В-клітинні карциноми мають помітно більшу частоту перебудов на цих ділянках, порівняно з аденомами, що дає змогу розрізнити злоякісні та доброякісні випадки із 100 % чутливістю та 65 % специфічністю. Ці результати підтверджуються і на клітинному матеріалі тонкоглкових пункційних біопсій [58].

### Експресія білків клітинного циклу та апоптозу в пухлинах з В-клітин

Зважаючи на важливість проліферативних процесів у розвитку пухлин, багато уваги надається вивченню ядерних білків, пов'язаних з поділом клітин (Ki-67, PCNA, цикліну D1 та MIB-1). Була показана висока активність одного

з них (Ki-67) у високоінвазивних В-клітинних карциномах, що пояснює їхню агресивність через високу проліферативну активність [23]. Також помічена надмірна експресія у епітеліоцитах В-клітинних карцином поряд з антигеном Ki-67, цикліну D1 порівняно з аденомами [59]. Статистично вірогідна різниця між аденомами та карциномами з клітин Ашкіназі-Гюртля, а також між аденомами з А та В-клітин, спостерігається за відсотками PCNA- та MIB-1 позитивних ядер. В той же час середня кількість ядерцевих організаторів на кожне ядро не показала такої розбіжності [60].

Хоча проліферативний індекс корелює із ступенем агресивності В-клітинних карцином, порівняльний аналіз проліферативної активності В-клітинних аденом та карцином не дає статистично вірогідної різниці між ними [61].

Цікаво, що карциноми з В-клітин відрізняються вищим рівнем експресії ряду факторів росту порівняно з карциномами з А-клітин (TGF-alpha – 63 % проти 17 %, TGF-beta – 88 % проти 25 % та IGF-1 – 88 % проти 17 %) [56].

Дослідження апоптозу у новоутвореннях щитоподібної залози засвідчило про його низький індекс у всіх категоріях пухлин цього органа. Для В-клітинних пухлин були досліджені рівні експресії пов'язаних з цим явищем білків, таких як p53 (проапоптичний білок), mdm-2 (білок, що інактивує дію p53 шляхом зв'язування), Bcl-2 (антиапоптичний білок), p21 (білок, що опосередковано вказує на активність p53) [23]. Для всіх пухлин був відзначений низький рівень p53 та високий рівень Bcl-2 і mdm-2 (від 43 % до 100 %). Експресія p21 була позитивною лише для половини В-клітинних пухлин. Врешті-решт, дослідження апоптичних змін не дали змогу знайти чітку різницю між доброякісними та малігнізованими В-клітинними пухлинами щитоподібної залози.

Відомо, що, незважаючи на низький рівень апоптозу, епітеліоцити В-клітинних пухлин дуже схильні до некротичної загибелі. Це проявляється у швидкій фрагментації генетичного матеріалу при ішемії тканин. Помічено, що така фрагментація притаманна як ядерній, так і мітохондріальній ДНК [62]. Такі дані добре узгоджуються зі свідченнями про характерні для В-клітинних пухлин спонтанні або післябіопсійні некрози [63 – 65].

### Порушення поглинання йоду

Загальновідомо, що тільки клітини щитоподібної залози здатні синтезувати гормони, в склад молекул яких входить йод. На цій властивості А-клітин базуються високоефективні методи післяопераційного лікування хворих на папілярний та фолікулярний рак (20-річний період виживання 95-75 % пацієнтів) [2, 66]. Для пухлин з В-клітин ситуація зовсім інша. Як ми вже згадували, серед злоякісних новоутворень, які складаються з даного типу клітин, лише 10-38 % піддаються радіойодтерапії [4, 5]. Більшість пухлин із В-клітин при скануванні за допомогою <sup>131</sup>I виглядають холодними вузлами [46, 67]. Вірогідно існує декілька причин цього явища. З одного боку, В-клітини синтезують тиреоглобулін, але вміст його в епітелії В-клітинних пухлин у середньому в 5 разів менший, ніж у нормальній паренхімі щитоподібної залози [18]. З другого боку, даний білок в пухлинах з клітин Ашкіназі-Гюртля погано йодований. Останнє явище пояснюється відсутністю у В-клітинах пухлин експресії генів, що кодують Na<sup>+</sup>-I-симпортер. Ця структура у цитоплазматичній мембрані фолікулярних клітин є першим транспортним пунктом на шляху атомів йоду до внутрішньоклітинного середовища [68]. Іншою причиною неефективності радіойодтерапії може бути наявність в В-клітинах серотоніну, який здатний пригнічувати поглинання <sup>131</sup>I щитоподібною залозою [17].

Крім того, стійкості до радіойодтерапії карциномам з В-клітин надає неефективність апоптоз-індукуючих процесів в їх епітеліоцитах [69].

## Питання походження В-клітин

Дослідники, що вивчали гістогенез паренхіми щитоподібної залози людини, досі не дійшли до остаточного висновку щодо походження В-клітин. Існують дві протилежні точки зору на цю проблему. Перша пропонує розглядати наявність В-клітин у щитоподібній залозі як результат міграції їх попередників у ембріогенезі. Її прихильники звертали увагу на морфологічну схожість В-клітин з С-клітинами, що походять з нервового гребеня. Як і інші клітини APUD-системи, В-клітини містять серотонін [7, 17]. Але досі невідомо, чи вони його синтезують, чи тільки накопичують.

За другою точкою зору, В-клітини, ймовірно, походять з клітин фолікулярного епітелію. Зокрема, згадуються випадки наявності А-клітинних фолікулів, до складу епітелію яких включені окремі В-клітини [7]. Як відомо, фолікули можуть формуватися з окремих міжфолікулярних клітин шляхом їхнього поділу, або ж із солідних мас тиреоцитів – так званих подушок Сандерсона [8]. Фолікули відокремлені від зовнішнього середовища базальною мембраною, через яку не може проникнути «чужа» епітеліальна клітина. Таким чином, якщо В-клітина з'являється у А-клітинному фолікулі, то вона, скоріше за все, є нащадком А-клітини, або ж їх спільного попередника, який дав початок даному фолікулу.

На користь думки про спільне походження А- та В-клітин свідчить також наявність в обох типах клітин тиреоглобуліну [18 – 20]. Менша ж його кількість в В-клітинах може бути пояснена великим вмістом мітохондрій в їх цитоплазмі.

В цьому ж аспекті можна розглядати явище так званої В-клітинної (онкоцитарної) метаплазії. При багатьох патологічних процесах у щитоподібній залозі (вузловий та дифузний токсичний зоб, кістковидна дегенерація, автоімунний тиреоїдит) відмічено не тільки гіперплазію В-клітин, але й наявність морфологічних перехідних форм між А- та В-клітинами [8, 70]. При дослідженні матеріалу тонкогілкових пункційних біопсій вузлових зобів ми також спостерігали епітеліальні пласти, сформовані клітинами, які мають перехідні ознаки: епітеліальні пласти з базофільних, або амфобільних клітин, що наближаються за розмірами та ядерно-цитоплазматичним співвідношенням до В-клітин, або оксифільних клітин, що за малими розмірами схожі на А-клітини. Ми також спостерігали випадки включення окремих оксифільних В-клітин у пласт, сформований базофільними А-клітинами.

Морфологічна «межа» між А- та В-клітинами ще більше руйнується при неопластичних процесах у щитоподібній залозі. За нашими дослідженнями, проведеними на пункційному матеріалі 44 папілярних карцином, оксифілія цитоплазми проявлялась у близько половини випадків папілярного раку (52 %). До того ж, існує безперервний ряд перехідних форм від базофільно-клітинних папілярних карцином до оксифільноклітинних варіантів цих пухлин. При оцінці за чотирибальною шкалою серед 44 папілярних карцином нашої вибірки 11 були базофільноклітинними, 10 – перехідними, а 23 – оксифільноклітинними (19 відповідали ступеню прояву ознаки «++» і 4 – «+++»).

Важливо відмітити, що одна з головних ознак В-клітин – оксифілія цитоплазми, в епітеліоцитах папілярних карцином проявляється незалежно від відсутності інших цитоморфологічних характеристик клітин Ашкіназі-Гюртля – великого розміру, поліморфізму, низького ядерно-цитоплазматичного співвідношення, частой двоядерності, наявності добре видимих ядерець. Так само в наших дослідженнях В-клітинних аденом та карцином ми спостерігали «незчепленість» ознак оксифілії цитоплазми з присутністю макроядерець, наявністю чітких меж клітин та поліморфізмом.

Така «невизначеність» комплексу цитологічних ознак В-клітин при непухлинних та неопластичних процесах спричиняє значні труднощі в доопераційній

цитологічній диференційній діагностиці тиреоїдних новоутворень. У свою чергу, це спонукає дослідників до пошуку нових маркерів В-клітин. Однак поки що певний прогрес спостерігається лише в методах візуалізації В-клітинних пухлин *in vivo*. Так, з метою виявлення метастазів В-клітинної карциноми в легені була застосована властивість акумуляції її клітинами мічених  $^{131}\text{I}$  моноклональних антитіл до карциномембріонального антигену [71]. Використовуючи виняткову властивість В-клітин експресувати багато підтипів соматостатинових рецепторів, було розроблено метод візуалізації метастазів та рецидивів В-клітинних карцином за допомогою мічених ізотопами аналогів соматостатину [72, 73].

Наведені вище дані показують, що походження В-клітин на сьогоднішній день фактично залишається невизначеним. На наш погляд, головною причиною такого стану речей є відсутність одностайності серед дослідників у визначенні комплексу цитоморфологічних та цитохімічних ознак, необхідних для ідентифікації В-клітин в нормі та при патології щитоподібної залози людини. Подальший прогрес у цьому напрямку дозволить не тільки зрозуміти цитофізіологію клітин Ашкіназі-Гюртля, але й може стати підґрунтям для розробки нових методів доопераційної цитологічної діагностики та лікування пухлин з В-клітин.

## Література

1. Hundahl S.A., Fleming I.D., Fremgen A.M., Menck H.R. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995 // *Cancer*. 1998, **83**, 2638-2648.
2. Samaan N.S., Schults P.N., Hickey R.C. et al. The result of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinoma: a retrospective review of 1599 patients // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992, **75**, N 3, 714-719.
3. Stojadinovic A., Ghossein R.A., Hoos A. et al. Hurthle cell carcinoma: A critical histopathologic appraisal // *J. Clin. Oncol.* 2001, **19**, N 10, 2616-2625.
4. Lopez-Penabad L., Chiu A.C., Hoff A.O. et al. Prognostic factors in patients with Hurthle cell neoplasms of the thyroid // *Cancer*. 2003, **97**, N 5, 1186-1194.
5. Aytug S. Hurthle cell carcinoma. <http://www.emedicine.com/med/topic1045.htm> (December, 1. 2004).
6. Богданова Т.И., Козырицкий В.Г., Тронько Н.Д. Патология щитовидной железы у детей. Атлас. К.: Чернобыльинтеринформ, 2000. 160 с., 280 ил.
7. Смирнова Е.А. Гистохимическая характеристика фолликулярных клеток и клеток Ашкіназі Гюртля щитовидной железы и гистогенетические основы классификации опухолей этого органа // *Вестник АМН СССР*. 1971, № 8, 20-27.
8. Бомаш Н.Ю. Морфологическая диагностика заболеваний щитовидной железы. М.: Медицина, 1981. 176 с., ил.
9. Stojadinovic A., Hoos A., Ghossein R. A. et al. Hurthle cell carcinoma: a 60-year experience // *Annals Surg. Oncol.* 2002, **9**, N 2, 197-203.
10. Clark D.P., Faquin W.C. *Thyroid cytopathology*. New York: Springer, 2005. 204 p.
11. Kini S.R. *Thyroid. Guides to clinical aspiration biopsy*. Series edit. Kline T.S. N.Y.: Igaku-Shoin, 1987. 368 p.
12. Asa S.L. My approach to oncocytic tumours of the thyroid // *J. Clin. Pathol.* 2004, **57**, 225-232.
13. Михайлов И.Г., Васильев Н.Б., Смирнова Е.А. Сравнительное количественное электронномикроскопическое исследование ядрышек онкоцитов и фолликулярных клеток щитовидной железы человека // *Арх. патол.* 1980, № 4, 32-36.
14. Ambu R., Riva A., Lai M.L. et al. Scanning electron microscopy of the interior of cells in Hurthle cell tumors // *Ultrastruct. Pathol.* 2000, **24**, N 4, 211-219.
15. Nesland J.M., Sobrinho-Simoes M.A., Holm R. et al. Hurthle-cell lesions of the thyroid: a combined study using transmission electron microscopy, scanning electron microscopy, and immunocytochemistry // *Ultrastruct. Pathol.* 1985, **8**, N 4, 269-290.

16. Satoh M., Yagawa K. Electron microscopic study on mitochondria in Hurthle cell adenoma of thyroid // *Acta Pathol. Jap.* 1981, 31, N 6, 1079-1087.
17. Райхлин Н.Т., Михайлов И.Г. Функциональное значение клеток Ашкинази щитовидной железы // *Бюлл. экспер. биол.* 1974, № 2, 114-117.
18. De Keyser L., Layfield L., Van Herle A. et al. Biochemical and immunohistochemical characterization of proteins in Hurthle cell carcinoma // *J. Endocrinol. Invest.* 1984, 7, N 5, 449-454.
19. Johnson T.L., Lloyd R.V., Burney R.E., Thompson N.W. Hurthle cell thyroid tumors. An immunohistochemical study // *Cancer.* 1987, 59, 107-112.
20. Kanthan R., Radhi J.M. Immunohistochemical analysis of thyroid adenomas with Hurthle cells // *Pathology.* 1998, 30, N 1, 4-6.
21. Belchertz G., Cheung C.C., Freeman J. et al. Hurthle cell tumors. Using molecular techniques to define a novel classification system // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2002, 128, N 3, 237-240.
22. Cheung C.C., Ezzat S., Ramyar L. et al. Molecular basis of Hurthle cell papillary thyroid carcinoma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002, 85, N 2, 878-882.
23. Hoos A., Stojadinovic A., Singh B. et al. Clinical significance of molecular expression profiles of Hurthle cell tumors of the thyroid gland analyzed via tissue microarrays // *Am. J. Pathol.* 2002, 160, 175-183.
24. Desai A., Peterson S.E., Raiser F. et al. Hurthle cell adenoma diagnosed by core needle biopsy in male patient // *JAOA.* 2000, 100, N 4, 232-233.
25. Chen K.T. Fine-needle aspiration cytology of papillary Hurthle-cell tumors of thyroid: a report of three cases // *Diagnostic Cytopathol.* 1991, 7, N 1, 53-56.
26. Chiappetta G., Toti P., Cetta F. et al. The RET/PTC oncogene is frequently activated in oncocytic thyroid tumors (Hurthle cell adenomas and carcinomas), but not in oncocytic hyperplastic lesions // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002, 87, N 1, 364-369.
27. Farid R.N., Shi Y., Zou M. Molecular basis of thyroid cancer // *Endocr. Rev.* 1994, 15, N 2, 202-232.
28. Herrera M.F., Hay I.D., Wu P.S.-C. et al. Hurthle cell (oxyphilic) papillary thyroid carcinoma: A variant with more aggressive biologic behavior // *World J. Surg.* 1992, 16, N 4, 669-674.
29. Gonzalez J.L., Wang H.H., Ducatman B.S. Fine-needle aspiration of Hurthle cell lesions. A cytomorphologic approach to diagnosis // *Amer. J. Clin. Pathol.* 1993, 100, N 3, 231-235.
30. Blumenfeld W., Nair R., Mir R. Diagnostic significance of papillary structures and intranuclear inclusions in Hurthle-cell neoplasms of the thyroid // *Diagnostic Cytopathol.* 1999, 20, N 4, 185-189.
31. Tabain I., Matesa N., Kusic Z. Fine needle aspiration of Hurthle cell neoplasms of the thyroid: a clinicocytomorphologic study // *Acta Clin. Croat.* 2002, 41, N 4, 335-339.
32. Slowinska-Klencka D., Klencki M., Sporny S., Lewinski A. Usefulness of computer-aided karyometric examination in preoperative differentiation of Hurthle cell lesions // *Diagnostic Cytopathol.* 1997, 17, N 4, 255-257.
33. Karakitsos P., Cochand-Priollet B., Pouliakis A. et al. Learning vector quantizer in the investigation of thyroid lesions // *Analyt. Quant. Cytol. Histol.* 1999, 21, N 3, 201-208.
34. Pambuccian S.E., Becker R.L.Jr., Ali S.Z. et al. Differential diagnosis of Hurthle cell neoplasms on fine needle aspirates. Can we do any better with morphometry? // *Acta Cytol.* 1997, 41, N 1, 197-208.
35. Ebner D., Ridel G., Pavenstaedt I., Haferkamp O. Functional and molecular analysis of mitochondria in thyroid oncocytoma // *Virchows Archiv. B.* 1991, 60, N 2 139-144.
36. Savagner F., Franc B., Guyetant S. et al. Defective mitochondrial ATP synthesis in oxyphilic thyroid tumors // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001, 86, N 10, 4920-4925.
37. Maximo V., Soares P., Lima J. et al. Mitochondrial DNA somatic mutations (point mutations and large deletions) and mitochondrial DNA variants in human thyroid pathology. A study with emphasis on Hurthle cell tumors // *Am. J. Pathol.* 2002, 160, 1857-1865.
38. Rogounovitch T.I., Saenko V.A., Shimizu-Yoshida Y. et al. Large deletions in mitochondrial DNA in radiation-associated human thyroid tumors // *Cancer Res.* 2002, 62, 7031-7041.

39. Cvejic D., Savin S., Paunovic I. et al. Immunohistochemical localization of galectin-3 in malignant and benign human thyroid tissue // *Anticancer Res.* 1998, 18, N 4A, 2637-2641.
40. Fernandez P.L., Merino M.J., Gomez M. et al. Galectin-3 and laminin expression in neoplastic and non-neoplastic thyroid tissue // *J. Pathol.* 1997, 181, N 1, 80-86.
41. Inohara H., Hongo Y., Yoshii T. et al. Expression of Galectin-3 in fine-needle aspirates as a diagnostic marker differentiating benign from malignant thyroid neoplasms // *Cancer.* 1999, 85, N 11, 2475-2483.
42. Orlandi F., Saggiorato E., Pivano G. et al. Galectin-3 is a presurgical marker of human thyroid carcinoma // *Cancer. Res.* 1998, 58, N 14, 3015-3020.
43. Xu X.C., el-Naggar A.K., Lotan R. Differential expression of galectin-1 and galectin-3 in thyroid tumors. Potential diagnostic implications // *Amer. J. Pat.* 1995, 147, N 3, 815-822.
44. Nascimento M.C., Bisi H., Alves V.A. et al. Differential reactivity for galectin-3 in Hurthle cell adenomas and carcinomas // *Endocr. Pathol.* 2001, 12, N 3, 275-279.
45. Cochand-Priollet B., Raison D., Molinie V. et al. Altered gap and tight junctions in human thyroid oncocyctic tumors: a study of 8 cases by freeze-fracture // *Ultrastruct. Pathol.* 1998, 22, N 6, 413-420.
46. Bomanji J.B., Gacinovic S., Gaze M.N. et al. Recurrent follicular carcinoma - oxyphilic cell type (Hurthle cell carcinoma) of thyroid, imaging with iodine-131 and after radiotherapy // *British J. Radiol.* 1998, 71, 87-89.
47. Bronner M.P., Clevenger C.V., Edmonds P.R. et al. Flow cytometric analysis of DNA content in Hurthle cell adenomas and carcinomas of the thyroid // *Amer. J. Clin. Pathol.* 1996, 89, 764-769.
48. Tallini G., Hsueh A., Liu S. et al. Frequent chromosomal DNA unbalance in thyroid oncocyctic (Hurthle cell) neoplasms detected by comparative genomic hybridisation // *Lab. Invest.* 1999, 79, 547-555.
49. Zeppa P., Benincasa G., Troncone G. et al. Quantative assessment of oxyphilic cell lesions of the thyroid gland on fine needle aspiration samples // *Analyth. Quant. Cytol. Histol.* 2001, 23, N 3, 178-184.
50. Flint A., Davenport R.D., Lloyd R.V. et al. Cytophotometric measurements of Hurthle cell tumors of the thyroid gland. Correlation with pathologic features and clinical behavior // *Cancer.* 1988, 61, N 1, 110-113.
51. Galera-Davidson H., Bibbo M., Bartels P.H. et al. Correlation between automated DNA ploidy measurements of Hurthle-cell tumors and their histopathologic and clinical features // *Analyt. Quant. Cytol. Histol.* 1986, 8, 158-167.
52. McLeod M.K., Thompson N.W., Hudson J.L. et al. Flow cytometric measurements of nuclear DNA and ploidy analysis in Hurthle cell neoplasms of the thyroid // *Arch. Surg.* 1988, 123, N 7 849-854.
53. Wada N., Duh Q.-Y., Miura D. et al. Chromosomal aberrations by comparative genomic hybridization in Hurthle cell thyroid carcinomas are associated with tumor recurrence // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002, 87, N 10, 4595-4601.
54. Ericson L.A., Jalal S.M., Goellner J.R. et al. Analysis of Hurthle cell neoplasms of the thyroid by interphase fluorescence in situ hybridization // *Amer. J. Surg. Pathol.* 2001, 25, N 1, 911-917.
55. Farrand K., Delahunt B., Wang X. et al. High resolution loss of heterozygosity mapping of 17p13 in thyroid cancer: Hurthle cell carcinomas exhibit a small 411-kilobase common region of allelic imbalance, probably containing a novel tumor suppressor gene // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002, 87, N 10, 4715-4721.
56. Masood S., Auguste L.J., Westerband A. et al. Differential oncogenic expression in thyroid follicular and Hurthle cell carcinomas // *Amer. J. Surg.* 1993, 166, N 4, 366-368.
57. Segev D.L., Saji M., Phillips G.S. et al. Polymerase chain reaction-based microsatellite polymorphism analysis of follicular and Hurthle cell neoplasms of the thyroid // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998, 83, N 6, 2036-2042.
58. Takiyama Y., Saji M., Clark D.P. et al. Polymerase chain reaction-based microsatellite analysis of fine-needle aspirations from Hurthle cell neoplasms // *Thyroid.* 1997, 7, N 6, 853-857.
59. Ericson L.A., Jin L., Lohse C. et al. Pathologic features, proliferative activity, and cyclin D1 expression in Hurthle cell neoplasms of the thyroid // *Mod. Pathol.* 2000, 13, 186-192.

60. Cor A. Proliferative activity of Hurthle cell thyroid tumours // *Oncology*. 1999, 57, N 1, 17-22.
61. Третьякова М.С., Буссолати Й. К дифференциальной диагностике оксифильных (Гюртле-клеточных) аденом и карцином щитовидной железы // *Арх. патол.* 2000, № 6, 14-18.
62. Volante M., Papotti M., Gugliotta P. et al. Extensive DNA fragmentation in oxyphilic cell lesions of the thyroid // *J. Histochem. Cytochem.* 2001, 49, 1003-1012.
63. Keyhani-Rofagha S., Kooner D.S., Keyhani M., O'Toole R.V. Necrosis of a Hurthle cell tumor of the thyroid following fine needle aspiration. Case report and literature review // *Acta Cytol.* 1990, 34, N 6, 805-808.
64. Lin S.Y., Kao T., Won J.G. et al. Hurthle cell carcinoma of the thyroid gland with extensive tumor necrosis: a case report // *Chin. Med. J.* 1999, 62, N 2, 111-115.
65. Maximo V., Sobrinho-Simoes M. Hurthle cell tumours of the thyroid. A review with emphasis on mitochondrial abnormalities with clinical relevance // *Virchows. Arch.* 2000, 437, 107-115.
66. Dean D.S., Hay I.D. Prognostic indicators in differentiated thyroid carcinoma // *Cancer Control.* 2000, 7, N 3, 229-239.
67. Hanief M.R., Igali L., Grama Dimitrie. Hurthle cell carcinoma: diagnostic and therapeutic implications // *World. J. Surg. Oncol.* 2004, 2, N 27, 22-27.
68. Venkataraman G.M., Yatin M., Marcinek R., Ain K.B. Restoration of iodide uptake in dedifferentiated thyroid carcinoma: relationship to human Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> symporter gene methylation status // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999, 84, N 7, 2449-2457.
69. Stankov K., Romeo G. Oxyphilic carcinoma of the thyroid gland // *Arch. Oncol.* 2003, 11, N 2, 81-89.
70. Кондаленко В.Ф., Калинин А.П., Одинокова В.А. Ультраструктура щитовидной железы человека в норме и при патологии // *Арх. патол.* 1970, N 4, 25-33.
71. Abdel-Nabi H., Hinkle G.H., Falko J.M. et al. Iodine-131 labeled anti-CEA antibodies uptake by Hurthle cell carcinoma // *Clin. Nucl. Med.* 1985, 10, N 10, 713-715.
72. Gulec S.A., Serafini A.N., Sridhar K.S. et al. Somatostatin receptor expression in Hurthle cell cancer of the thyroid // *J. Nucl. Med.* 1998, 39, N 2, 243-245.
73. Tisell L.E., Ahlman H., Wingberg B. et al. Expression of somatostatin receptors in oncocytic (Hurthle cell) neoplasia of the thyroid // *British J. Cancer.* 1999, 79, N 9-10, 1579-1582.

**В-клетки щитовидной железы человека: известное и нерешенные проблемы (обзор литературы и собственные данные)**

Е.М. Полякова, Ю.М. Божок

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

В работе рассмотрены морфологические, биохимические и функциональные особенности клеток Ашкинази-Гюртля, а также их происхождение в щитовидной железе человека. Особенное внимание уделено цитохимическим и цитогенетическим аспектам В-клеточных опухолей. Рассмотрены проблемы дооперационной дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных неоплазий из этого типа клеток, очерчены возможные пути их решения.

**Ключевые слова:** щитовидная железа, В-клетки, опухоли.

**Hurthle cells of human thyroid: known facts and unsolved problems (review of literature and own results)**

O.M. Polyakova, Y.M. Bozhok

*V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of AMS, 04114 Kyiv, Ukraine*

This article summarizes information about morphological, biochemical and functional features of Hurthle cells as well as their origin in the human thyroid gland. Special attention is paid to cytochemical and cytogenetical aspects of the Hurthle cell tumours. The problems of preoperative differential diagnosis of benign and malignant neoplasms composed of this cell type and their possible solutions are also mentioned.

**Key words:** thyroid gland, Hurthle cells, tumours.

(Надійшла 27.07.2006)

## ПЕРХЛОРАТИ ЯК ЧИННИК РИЗИКУ ДЛЯ ЗДОРОВ'Я ЛЮДИНИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Ю.І. Кундієв<sup>1</sup>, М.Д. Тронько<sup>2</sup>, І.М. Андрусихина<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Інститут медицини праці АМН України, 01033 Київ;

<sup>2</sup>Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка АМН України, 04114 Київ, Україна

В огляді обговорюється проблема антропогенного забруднення навколишнього середовища перхлоратами (ПХ). Показано, що вплив ПХ призводить до небезпечних для здоров'я людини наслідків – порушення функції щитоподібної залози (ЩЗ), нервової системи, сполучної і кісткової тканини, канцерогенної дії на організм. Представлені результати екологічних, токсикологічних, клінічних та епідеміологічних досліджень впливу ПХ на ЩЗ тварин і людини. Розглянуто існуючі фізико-хімічні методи визначення ПХ в об'єктах довкілля та біологічних субстратах. Відмічається актуальність даної проблеми для України, тому що на її території є бази ракетної зброї і військових відходів, а у сільському господарстві впродовж багатьох років застосовувалися дефоліанти та десіканти, які містять ПХ. Вирішення цієї проблеми неможливе без проведення відповідного санітарно-гігієнічного нагляду та розробки нових нормативів допустимих концентрацій ПХ в об'єктах навколишнього середовища.

**Ключові слова:** перхлорати, йод, функція щитоподібної залози, канцерогенна дія, екологія, ракетне паливо, мінеральні добрива, методи визначення.

Протягом останніх років спостерігається підвищений інтерес до проблеми забруднення навколишнього середовища перхлоратами (ПХ), оскільки стало відомо, що в результаті споживання забрудненої ПХ питної води вони можуть спричинити небезпечні для здоров'я наслідки – порушення функцій щитоподібної залози (ЩЗ), нервової, сполучної та кісткової тканин.

Завдяки розробці нових високочутливих методів аналізу ПХ в об'єктах довкілля і живих організмах, починаючи з 1997 р. Міністерство захисту навколишнього середовища (Environmental Protection Agency – EPA) та інші державні екологічні установи США ініціювали серйозні дослідження для вивчення забруднення природного середовища ПХ. Результати досліджень EPA показали, що у ґрунтових водах 33 штатів США присутні 75 видів ПХ. У деяких штатах коливання концентрацій ПХ у ґрунті й воді були значними – від 8 мкг/л до 3700 мкг/л. У 1995 р., виходячи з існуючих на той момент науково обґрунтованих даних, EPA видало тимчасове керівництво по ПХ, де показник стандартної норми вмісту ПХ у питній воді коливався від 4 до 18 мкг/л. За останні роки ця норма переглядалась EPA 17 разів. Сьогодні у деяких штатах (наприклад, у Каліфорнії) вона складає 6 мкг/л, а в інших регіонах (наприклад, у штаті Массачусетс) – 1 мкг/л [1-6]. Слід зазначити, що за даними 1982 р., для низки європейських країн стандартна норма вмісту перхлорату натрію у природній воді становить 16 мг/л. За даними 1984 р., в Україні гранично-допустима концентрація (ГДК) перхлорату амонію у природній воді становить 5 мг/л [7, 8]. У 1998 р. ПХ були включені до переліку небезпечних забруднювачів (Contaminant Candidate List).

Перхлорат-аніон ( $\text{ClO}_4^-$ ) має природне (тобто утворюється в результаті азотування ґрунтів мікроорганізмами і хімічного перетворення хлоратів) та антропогенне походження (мал. 1). Одне з головних джерел антропогенного

\* Адреса для листування (Correspondence): Інститут медицини праці АМН України, вул. Саксаганського, 75, м.Київ, 01033, Україна

забруднення – це виробництво перхлорату амонію, що є необхідним компонентом твердого ракетного палива та палива для балістичних ракет [1-6, 9-10]. Виробництво ПХ у США було розпочато ще у 30-х роках ХХ століття (у 1928 р. у штаті Огайо та у 1940 р. у Хендриксоні були побудовані перші заводи по виробництву твердого палива). Однак тоді інформації щодо токсичності цих сполук було дуже мало. ПХ широко використовувалися у період «холодної війни». У 1962 р. була створена перша міжконтинентальна балістична ракета, до складу палива якої входило до 75 % перхлорату амонію. Разом за період з 1955 до 1979 рр. військово-повітряними силами США в шахтах золотодобувних районів Ранчо Кордова було захоронено близько 7 млн кг ПХ (переважно перхлорату амонію). Вироблялись ПХ і для військових потреб у колишньому СРСР. Про масштаби використання ПХ військово-промисловими комплексами двох держав можна судити за такими даними: тільки перхлорату амонію вироблялось більше 100 млн кг на рік у СРСР до 1990 р., а у США до 2005 р. щорічне його виробництво становило 82 млн кг [1, 11-13].



Мал. 1. Шляхи надходження перхлоратів до навколишнього середовища.

Сьогодні ПХ як важливий компонент ракетного палива використовуються у космічних програмах – наприклад, NASA [1-4, 8]. ПХ застосовуються у виробництві вибухівки та бенгальських вогнів феєрверків, а також у повітроплаванні (вони входять до складу газу для аеробалонів). Крім того, ПХ застосовуються при обробці шкіри і фарбуванні тканин, у виробництві гуми, фарб та емалей. Невелика кількість ПХ застосовується і у гальваніці [1, 5, 6, 8].

ПХ можуть входити до складу забруднюючих домішок у нітратних добривах, що застосовуються при вирощуванні сільськогосподарських культур. Відомі ПХ і як дефоліанти. У ґрунтових і поверхневих водах південних регіонів США – штатів Каліфорнія, Невада, Юта та Арізона знайдені високі рівні перхлорату амонію, що є наслідком використання дефоліанту – хлорату амонію – для вирощування бавовни, тютюну, цитрусових і капусти. У 1999 р. ЕРА опублікувало інформацію у журналі «Environmental Science and Technology», що звичайні садові добрива також можуть містити 0,15-0,84 % ПХ [5].

У СРСР з 1986 по 1990 рр. як дефоліанти або десіканти використовувалися хлорати магнію, кальцію та амонію. Ці речовини представляють небезпеку тим, що при попаданні до ґрунту з високим рівнем оксиду Si та солей Ni, Co, Mn, вони можуть піддаватися хімічному перетворенню, тобто розпадатися до солей хлорної кислоти [14, 15].

Відома історія хіміотерапевтичного використання ПХ у ендокринологічній практиці. Тривалий час перхлорати натрію та калію застосовувалися у лікуванні гіпертиреозу, відомого як хвороба Грейвса (в Україні – з 1930 до 1980 р.). Пізніше через високий ризик розвитку апластичної анемії, агранулоцитозу та пошкодження нирок їхнє застосування як фармакологічного препарату було обмежено [8, 16-18]. Сьогодні ПХ все ще використовуються у деяких країнах як діагностичний інструмент при оцінці продукції гормонів ЩЗ [1, 18].

ПХ – це солі хлорної кислоти ( $\text{HClO}_4$ ). Вони – сильні окиснювачі. Перхлорати – лужних і лужно-земельних металів та іону амонію – безбарвні кристали. Деякі з солей добре розчинні у воді. Іон  $\text{ClO}_4^-$  стійкий до дії більшості відновників у водному розчині. Він кількісно відновлюється до  $\text{Cl}^-$  тільки в результаті дії солей металів – Ti (III), Mo (III), V (III), Fe (II), Zn (II), Cu (II) і Re (II) у кислому середовищі. Завдяки тетраедричній структурі та високій кінетичній стійкості сорбція ПХ у навколишньому середовищі незначна, тому протягом багатьох десятиріч вони можуть зберігатися у глибоких шарах ґрунту та накопичуватися у воді [1, 11, 13, 18].

На територіях, забруднених ПХ, наземні та водні безхребетні та хребетні можуть акумулювати ПХ, що призводить до скорочення темпів їх народжуваності і зростання рівня смертності. В комплексі з іншими ксенобіотиками це може порушувати баланс водної та наземної екосистем. Дослідження, проведені на представниках водних і наземних безхребетних, дрібній рибі та гризунах [1-3, 19], дозволили оцінити взаємозв'язок між дозою ПХ та ефектом. Для розуміння механізму дії ПХ дуже важливими є дані про акумуляцію цього ксенобіотика в екологічному ланцюзі. Вони не тільки дозволяють створити реальні моделі токсикокінетики і токсикодинаміки, але й охарактеризувати ризик його впливу на екосистему в цілому (мал. 2).

Основним проявом дії ПХ на тварин є порушення функції ЩЗ. Відомо, що у риб ЩЗ бере участь у сезонних змінах організму, формуванні кісткової тканини. Так, у риб роду данію (*Danio rerio*) перхлорат калію в концентрації 500 мг/л у воді гальмує формування плавника та диференціацію шкірного пігменту на ранніх стадіях розвитку риби. У дорослих риб дія 18 мг/л ПХ у воді впродовж 8 днів призводить до гіпертрофії та гіперплазії ЩЗ, а також до виснаження колоїду її клітин [20]. У риб-товстолобиків (*Pimephales promelas*) виявлені ефекти дії ПХ (دوزи: 1, 10 і 100 мкг/л; тривалість дії: 28 днів) на ЩЗ риб, що проявляється у зміні формування тіла в різні вікові періоди [19]. У порівнянні з контролем, дія дози ПХ 10 і 100 мкг/л впродовж 1 міс викликає затримку збільшення ваги та розмірів тіла, а також бідну пігментацію. Крім того, відмічалось суттєве гальмування росту й розвитку ранніх стадій риби. Вплив ПХ порушує процес формування кісткової тканини риби. Однак дія доз 10 мг/л та 100 мг/л ПХ призводила до різнонаправлених змін вмісту гормонів ЩЗ у тілі риби. Так, доза ПХ 10 мг/л сприяла зниженню вмісту гормону тироксину до 38 нг/г маси тіла риби та збільшенню розмірів фолікулів, а доза 100 мкг/л, навпаки, призводила до зростання рівня тироксину (50 нг/г маси тіла) і зменшення розмірів фолікулів ЩЗ риби.

Перхлорат калію впливає на процес перетворення личинки міноги (*Petromyzon marinus*) в дорослу особу [21]. Відомо, що у амфібій ЩЗ бере участь у процесі метаморфозу пуголовка у дорослу жабу. Так, концентрація ПХ у воді 5 мкг/л гальмує розвиток кінцівок тіла жаби (*Xenopus laevis*) –



Мал. 2. Модель впливу перхлоратів на ланки екологічної системи (США, ЕРА, 1998).

порушується метаморфоз пуголовка в період тиреоїдзалежного розвитку. Доза ПХ 18 мкг/л призводить до того, що метаморфоз є неповним: лише деякі пуголовки втрачають хвіст і перетворюються на жабу [22].

Завдяки появі в останні роки нових високочутливих методів (зокрема, методу іонної хроматографії) стало можливим вивчити вміст ПХ у біологічному матеріалі. В ході дослідження у штаті Техас, вода та ґрунт якого сильно забруднені ПХ, були визначені рівні ПХ у рослинах (0,56-5,5 г/кг), в організмі водних безхребетних (810-2038 мкг/г), риби (2-7 мкг/г) і жаб (580 мкг/г), у печінці та нирках гризунів (2328 мкг/г) [23].

Одним з головних біологічних ефектів дії перхлоратів на ссавців і людину, є порушення функції ЩЗ. Добре відомо, що ПХ гальмують надходження йоду до ЩЗ, що призводить до зниження секреції гормонів тироксину ( $T_4$ ) і трийодтироніну ( $T_3$ ). Гормони ЩЗ беруть участь у багатьох життєво важливих функціях організму. Контроль циркулюючих у плазмі крові та тканинах гормонів здійснюється гіпоталамусом (що виробляє тиреотропний рилізінг-гормон – ТРГ) і гіпофізом (що виробляє тиреотропний гормон – ТТГ).

Різноманітність функцій ЩЗ обумовлюється ефективністю та досконалістю роботи механізму уловлювання йоду – тобто роботи так званого «йодного насосу». Великі неорганічні іони – гоїтрогени можуть виконувати роль інгібіторів транспорту йоду. Відповідно до ступеня свого впливу на ЩЗ, ПХ у ланцюзі одновалентних іонів займають одну з перших позицій ( $TcO_4^- > ClO_4^- > ReO^- > SCN^- > BF_4^- > I^- > NO_4^- > Br^- > Cl^-$ ) [1, 18, 24-27]. Механізм, що відповідає за цей процес, полягає в тому, що «йодний насос» переважно вибирає аніони за довжиною їхнього радіусу. Тому присутність у сироватці будь-якого великого аніону, подібного до радіусу йоду, пригнічує синтез гормонів ЩЗ. Через подібність свого розміру з іоном  $I^-$  іон  $ClO_4^-$  конкурує з останнім за активацію у ЩЗ  $Na^+/I^-$  сімпотера. ПХ блокує роботу «йодного насосу» та надходження до клітини йоду. В результаті уповільнюється синтез гормонів ЩЗ, а синтез ТТГ гіпофізом посилюється, що призводить до зростання розміру залози. Показано, що тривала дія ПХ спричиняє розвиток патології ЩЗ як у тварин, так і у людини [18].

В результаті ретельних токсикологічних досліджень, що були проведені на експериментальних тваринах – мишах, щурах, кролях, морських свинках, доведена токсичність солей ПХ для тканин ЩЗ та інших органів.

Визначено, що ПХ є токсичний як для дорослих, так і для новонароджених тварин, причому характер прояву токсичної дії на ЩЗ залежить від статі, віку, виду тварин та тривалості дії ксенобіотика. Найчутливішими до дії ПХ є щури [1, 10, 18, 28, 29]. Дослідження, проведені на щурах лінії Sprague-Dawley, показали більшу чутливість ЩЗ самок до дії ПХ, ніж самців [30, 31].

При одноразовому внутрішньовенному введенні щурам дози перхлорату амонію 0,01 та 3 мг/кг його максимальна концентрація виявлялася у сироватці та тканині ЩЗ через 5 хв після введення. Вміст ПХ у сироватці становив 5 та 22 мкг/л, відповідно до введеної дози [8]. Зниження рівня тиреоїдних гормонів у сироватці крові щурів виявлено при дії дози ПХ від 0,01 до 1 мг/кг на день, тоді як морфологічні зміни тканин ЩЗ виявлялися при більш високих концентраціях (10 мг/кг на день) [29]. Винятком є виявлені випадки гіперплазії клітин фолікулярного епітелію у 5- та 14-денних нащадків щурів протягом таких термінів спостереження. Порушення розвитку мозку та нервової системи у щуренят відбувається при більш високих концентраціях ПХ. Надходження з питною водою 0,1 мкг/кг ПХ призводить до 10-20 % зниження вмісту йоду у ЩЗ щурів [1, 10]. Доза 1 мг/кг спричиняє гіпертрофію фолікулів у ЩЗ і призводить до скорочення кількості народжуваних щурами нащадків. При дозі 10 мг/кг спостерігаються посилення секреції тиреотропного гормону гіпофізом, ущільнення тканини мозку та небажані ефекти для кісткового мозку й ендокринної системи [10].

Добре вивчені ефекти підгострої дії різних концентрацій ПХ у експериментальних тварин. Надходження перхлорату калію з питною водою протягом 4 днів у концентрації від 10 до 500 мг/л щурам Sprague-Dawley призводило до змін рівнів гормонів ЩЗ та гіпофіза. Дози 100 та 500 мг/л спричиняли значні зміни рівнів  $T_3$ ,  $T_4$  і ТТГ у сироватці крові щурів. Доза 50 мг/л сприяла зниженню вмісту  $T_3$  і  $T_4$  та незначному збільшенню рівня ТТГ у сироватці крові тварин. Однак було виявлено, що короткотривала дія ПХ у дозі 10 мг/л суттєво не впливала на вміст  $T_3$  і  $T_4$  та ТТГ у сироватці крові щурів [1, 2]. В іншому дослідженні було показано, що підгостра дія у дозі 35 мг/кг ПХ сприяла зменшенню маси тіла, а доза 40 мг/кг – прояву гематологічних змін та порушенню функції печінки й нирок [3]. Введення перхлорату калію кроликам і щурам протягом 9 днів з водою в концентрації 2 і 40 мг/кг на день спричиняло зменшення вмісту йоду в ЩЗ, що було більш вираженим у щурів [32]. Виявлене також залежне від статі зниження рівня  $T_3$  і  $T_4$  і зростання рівня ТТГ у сироватці крові щурів, яким протягом 14 днів з питною водою давали ПХ амонію в кількості 0,01-25 мг/кг на день. Перші прояви зміни рівнів ТТГ,  $T_3$  і  $T_4$  у самок спостерігалися при дозі 0,12 мг/кг на день, а у самців – при 0,44 мг/кг на день [8]. Показано, що миші також є чутливими до дії ПХ. Пероральна доза ПХ 0,07 мг/кг на день впродовж 14 днів призводить до порушень імунної системи мишей [1,2]. Перші ознаки зниження рівнів йодтиронинів спостерігалися у молодих щурів при введенні дози ПХ 0,01 мг/кг протягом 14 днів, тому вважається, що ендокринні органи щурів є більш чутливими до дії ПХ [8]. Однак зміни у серцево-судинній, гастроентерологічній, гепатобіліарній та екскреторній системах щурів спостерігалися при введенні дози ПХ 8 мг/кг на день протягом такої ж тривалості впливу ксенобіотика [1, 2].

Хронічна дія ПХ на експериментальних тварин є мало дослідженою. У такому контексті мало вивчені й ефекти дії малих доз ПХ. Ендокринні порушення спостерігалися у щурів при пероральному надходженні протягом 1 року дози ПХ 0,01 мг/кг. Введення доз ПХ 6 та 9 мг/кг протягом року спричиняло системні порушення кровотворної, екскреторної та гепатобіліарної систем у дорослих щурів. Пухлини різної локалізації спостерігались у щурів при

тривалому (протягом 1-2 років) введенні дози ПХ 1000 мг/кг [1-2]. Розміри фолікулів ЩЗ та їхніх ядер зменшувалися у 12 % мишей вже після 5 міс впливу ПХ калію у дозі 10 мг/кг, що поступав з їжею. Введення з питною водою дози перхлорату калію 20 мкг/л протягом 5 міс. призводило до зниження вмісту  $T_4$  у сироватці крові та збільшення рівня ТТГ у самців щурів Wistar. У частини щурів спостерігали гіперплазію ЩЗ [29]. Маса тіла та маса ЩЗ у щурів Wistar зменшувалась при введенні дози перхлорату калію 10 мг/кг протягом 2 років. У них спостерігали зниження колоїду у фолікулах ЩЗ, а через 2 роки у 30 % щурів розвинувся рак ЩЗ [33].

Слід зазначити, що збільшення строку експерименту призводило до виникнення пухлин ЩЗ у тварин, навіть при введенні меншої дози ПХ. Так дія ПХ на самок-мишей, які протягом року отримували з питною водою 12 мг/мл ПХ калію сприяла порушенню функцій системи кровотворення, нирок і печінки, були виявлені випадки карциноми ЩЗ, а у щурів випадки раку ЩЗ спостерігались при дії дози 10 мг/кг [30, 31, 33].

Особливості накопичення, розповсюдження, метаболізму та елімінації ПХ в організмі вищих тварин та людини подібні. Відомо, що ПХ добре поглинаються через дихальні шляхи, травний канал і шкіру. При пероральній дії вони абсорбуються, головним чином, у кишках. Цей шлях вважається основним шляхом надходження ПХ до організму людини. Проникнення через шкіру та легені є незначним внаслідок великого радіуса іона  $ClO_4^-$  та низьких темпів випаровування ПХ-солей при нормальній температурі довкілля. Щоб потрапити до легенів з повітрям, розмір крапель аерозолу, що містить перхлорат, повинен бути дуже невеликим – приблизно 0,3-5 мкм [1, 2]. ПХ, що потрапив у кров через травний канал, переноситься до тканин внутрішніх органів у зв'язаній з білками формі (головним чином, з альбуміном). Високу спорідненість до ПХ мають ЩЗ, шлунок і шкіра, нижчу – печінка, нирки, жирова тканина та плазма крові.

Механізм поглинання ПХ живими організмами ще до кінця не вивчено. В літературі відсутні дані щодо кінетики поведінки іону перхлорату в організмі тварин та людини при інгаляційному та перкутаному шляху експозиції.

Плазма крові є головною транспортною системою при пероральному надходженні ПХ до організму людини. Разом з тим, варто відмітити, що рівень концентрації ПХ у крові залежить від багатьох чинників, а саме: від компонентного складу плазматичних білків, від вмісту йоду, від характеру надходження до організму та швидкості обміну між тканинами [1-3].

Відомо, що ПХ у тканинах ЩЗ та периферичних тканинах експериментальних тварин та людини не піддаються розпаду та обміну [1, 10, 18, 32, 33]. Так, одноразове пероральне введення радіоактивного ПХ виявляється у крові щурів вже через 5 хв, а у людей – через 10-15 хв. Через 3 год його концентрація у плазмі крові стає максимальною, як в організмі тварин, так і у людей. Перша фаза екскреції нирками триває 1-2 год, коли виводиться 96 % введеної дози. Друга фаза завершується через 72-80 год [1, 2, 32, 33].

В ході дослідження [1], проведеному на 37 чоловіках-добровольцях, було продемонстровано, що 89-99 % радіоактивного ПХ, введеного дворазово у терапевтичній дозі, виводиться нирками. При цьому незначна доля ПХ може утримуватися шкірою протягом тижня. Екскреція ПХ нирками є головним шляхом його виведення з організму. Період виведення половини кількості ПХ становить 8-20 год [1, 10, 18].

В дослідженнях, проведених на добровольцях та робітниках, зайнятих на виробництві ПХ, показано, що як короткочасна (протягом 14 днів), так і тривала дія ПХ (протягом 5-8 років) у концентраціях більше терапевтичної дози призводить до збільшення рівня ТТГ та зниження  $T_3$  і  $T_4$  у сироватці крові [2, 28]. Крім того, при хронічній дії виявлені випадки агранулоцитозу,

апластичної анемії, а також порушення функції нирок. Рівні ПХ у сечі, виміряні методом іонообмінної хроматографії, становили 0,006-0,99 мг/л (для робітників зі стажем 5 років) та 0,0002-0,44 мг/л (при контакті з ПХ впродовж 8 років). Було показано [28], що коли професійні робітники отримують дозу ПХ 0,5 мг/кг за день, то рівні тиреоїдних гормонів у сироватці крові у них знижуються на 67 %.

Отримані робочою групою ЕРА дані та аналіз можливих ефектів дії ПХ показали, що рівень ПХ 6 мкг/л у воді при довгостроковій дії може призвести до розвитку пухлин не тільки ЩЗ, але й мозку, кісток і сполучної тканини.

Експерти ЕРА вважають, що наслідки хронічної дії низьких концентрацій ПХ на органи-мішені – ЩЗ та кісткову тканину – більше залежать від тривалості такої експозиції, а не величини дози. У зв'язку з цим, можливо, що мінімально діючу дозу ПХ визначити неможливо. В першу чергу, такий висновок стосується сполучної та кісткової тканини. Наприклад, накопичення суттєвої концентрації ПХ у мінеральній основі кісток скелету триває не менш ніж півроку і прискорюється при достатньому рівні кислотності середовища навколо ПХ і вмісті металів-синергістів, особливо, ванадію та ренію. Процес накопичення ПХ у кістковій тканині зумовлений характером їхньої екскреції нирками [1-3].

Нестача тиреоїдних гормонів особливо небезпечна для організму, що розвивається. Виявлено, що вживання питної води, що містить ПХ, жінками протягом 1-го та 2-го триместру вагітності може спричинити у них серйозні проблеми зі здоров'ям [1-3, 5, 28, 34-37]. У цей період ЩЗ дитини повною мірою ще не функціонує і необхідні для розвитку та формування мозку дитини гормони ЩЗ плід отримує від матері. У дітей, що розвиваються за умов дефіциту гормонів ЩЗ, порушується розвиток і формування центральної нервової системи. Національним Дослідницьким Центром (NRC) у США проведені епідеміологічні дослідження, в яких було продемонстровано, що надходження з питною водою 15 мкг/л ПХ в організм вагітних жінок впродовж 7 міс призводить до зниження росту, ваги тіла та розвитку їх новонароджених немовлят [34]. Дослідники NRC довели, що пригнічення процесу включення йоду у тиреоїдні гормони на 75 % є достатнім для розвитку патологічних змін у ЩЗ матерів та загрози порушення розвитку їх немовлят. Було показано [38], що вагітні жінки деяких регіонів Чилі отримують з питною водою дозу до 120 мкг/л ПХ, яка призводить до накопичення 0,20 мкг/л ПХ у сироватці крові, 1,04 мкг/л ПХ – у молоці та зниження рівня  $T_4$  на 38 %, що може становити загрозу народженню здорових немовлят.

Ефекти дії ПХ на молекулярному рівні виявляються у блокуванні роботи активних центрів ряду ферментів, що містять метали, оскільки ПХ здатні окиснювати метали. У токсикологічному експерименті на тваринах [1-3] було показано, що при концентрації ПХ у питній воді 1 мг/л шкіра стає чутливішою до подразників, оскільки іон перхлорату активно реагує із залізом гемоглобіну крові, що протікає через капіляри шкіри. Крім того, виявлено, що дисбаланс мікроелементів – ванадію, заліза, селену, молібдену та кальцію – може призводити до пригнічення роботи ферментів, що беруть участь у синтезі гормонів ЩЗ. Так, при заміні ванадію (що є кофактором тиреопероксидази) в активному центрі ферменту залізом останнє окиснюється перхлоратами, що інгібує процес окиснення йодид-іону до елементарного йоду. Відомо, що дефіцит ванадію призводить до затримки води і натрію в організмі і у ЩЗ зокрема, аномалій розвитку скелету та затримки росту тварин. ПХ здатний блокувати включення заліза до йодидпероксидази, що може спричинити гальмування синтезу йодтиронинів фолікулами ЩЗ. ПХ окиснює молібден і селен у сульфатоксидази, що пригнічує процес окиснення

сульфіту до сульфату в печінці. Слід зазначити, що сульфіти ЩЗ відіграють велику роль в автоімунній відповіді мієлопероксидази та в апоптозі клітин ЩЗ [39]. Давно відомо, що дефіцит молібдену в організмі призводить до аномалій розвитку мозку, розумової відсталості, ектопії кришталика. Крім того, С-клітини ЩЗ виробляють гормон, що не містить йоду – кальцитонін, який контролює вміст кальцію і фосфатів у крові та безпосередньо бере участь у формуванні кісткової тканини. ПХ блокують дію кальцитоніну шляхом розриву іонних зв'язків у ньому та зміни полярності кальцієвих каналів L-типу в С-клітинах ЩЗ [1-3]. Тривала дія ПХ сприяє його відкладенню в остеокластах у вигляді мінеральних комплексів з фосфорною кислотою [18]. Відомо, що ПХ в мМ-концентраціях інактивують потенціал дії у м'язових клітинах шляхом блокування виходу кальцію з саркоплазматичного ретикулуму [20]. Комплекс ПХ і гіалуронової кислоти сприяє тому, що ПХ порушують роботу внутрішньоклітинних кальцієвих каналів у сполучній тканині, сухожиллях, рогівці, шкірі, кістках, що призводить до порушення проникливості цих тканин для води та електролітів [1-3, 18].

В літературі описаний механізм біологічної дії ПХ в деяких інших органах тварин. Так, молочна залоза миші має механізм, подібний до йодного насосу ЩЗ, що здатний перешкоджати входженню ПХ до клітин. Проте неясно, яким чином це відбувається і чи має місце цей ефект в організмі людини [18].

Поки що не існує фармакокінетичної моделі дії ПХ у широкому спектрі доз. Разом з тим, лабораторією військово-повітряних сил США (AFRL) запропонована модель фармакокінетики ПХ, в основу якої покладені дані літератури щодо поглинання та виведення ПХ в організмі людини та експериментальних тварин. Модель розроблена для 8 тканин – крові, нирок, печінки, шкіри, шлунка, ЩЗ, молочної залози та плаценти. Вона враховує і біокінетику йоду. Ці дослідження дозволили експертам ЕРА розрахувати мінімальну діючу стандартну дозу для неканцерогенних і канцерогенних ефектів у людини.

В результаті ретельного токсикологічного дослідження ЕРА було запропоновано схематичне зображення моделі «дія-доза-ефект» ПХ для організму людини. Затверджена ЕРА мінімальна діюча стандартна доза (Reference Dose = RfD) ПХ з врахуванням ризику розвитку неканцерогенних ефектів становила 0,1 мг/кг на день. Після уточнення у 2002 р. з врахуванням мінімальних канцерогенних ефектів RfD становила 0,00003 мг/кг на день [3], а після її перегляду у 2005 р. з врахуванням мінімальних неканцерогенних ефектів для людини – 0,0007 мг/кг на день [37, 40].

Результатом інтенсивних епідеміологічних досліджень, проведених ЕРА у США, було показано, що реально існує ризик розвитку раку ЩЗ, кісткової та сполучної тканини, уродженого гіпотиреозу та недостатнього розвитку нервової системи у дітей внаслідок нестачі йоду в організмі у населення, що проживає на територіях, забруднених ПХ [1-4]. Так, у Каліфорнії, Центральній Аризоні та Неваді спостерігалось зростання кількості випадків уродженого гіпотиреозу, оскільки з 1986 р. тут використовувалася забруднена ПХ вода річки Колорадо.

Особливо вражаючим було зростання кількості випадків уроджених тиреоїдних дефектів у період з 1990 р. серед китайців, жителів Південної Азії і Середнього Сходу, філіпінців і гавайців. Виявлені випадки специфічної форми «індикаторного раку» – наприклад, хлороми (обумовленої порушенням функцій мієлопероксидази), мезотеліоми та менінгіоми (розвиток яких може бути пояснений порушенням роботи Т-супресорів), а також фолікулярного раку ЩЗ [41-43]. Зростала кількість випадків захворювання на остеосаркому в районі баз військово-повітряних сил США (околиці Огдена), в центрах

виробництва перхлоратів (завод Кеер Мак Грі у Хендріксоні) і районах космічних випробувань (Сіетл), де мешкають робітники аерокосмічної промисловості та їх сім'ї, а також у місцях захоронення відходів і відпрацьованих матеріалів (Ранчо Кордова – золотоносні рудники) і сільськогосподарських земель (бавовняний пояс Блекландса, де використовується вода ріки Міссісіпі, що містить ПХ) [1, 10, 18].

Слід зазначити, що серед великої кількості чинників, що впливають на ЩЗ, важливе місце займають радіоактивний йод і ПХ, які мають подібні шляхи впливу та елімінації в організмі людини й тварин. За даними Реєстру раку США, у контексті подій, які відбулися останніми роками у штаті Каліфорнія, зокрема, на території золотодобуваючих шахт Ранчо Кордова, де спостерігалось зростання кількості випадків раку ЩЗ, що було пов'язане з високими концентраціями у воді радіоактивного йоду та ПХ, це наштовхує на думку про існування синергізму дії чинників хімічної (у даному випадку – ПХ) та фізичної (випромінювання радіоактивного йоду) природи [1-3].

Крім того, відомо [41-46], що зростання випадків захворювання на папілярний рак, поширення якого останні роки спостерігається в Україні, обумовлено дією іонізуючого випромінювання та недостатнім надходженням в організм людини йоду. Однак при оцінці загальної онкозахворюваності в нашій країні видається доцільним враховувати весь діапазон можливих чинників, включаючи роль гоїтрогенних речовин (в тому числі ПХ), роль яких все ще недостатньо вивчена.

Одним з важливих етапів в рамках моніторингу та біомоніторингу ПХ у навколишньому середовищі та біологічному матеріалі є вибір чутливого методу аналітичного визначення ПХ у таких об'єктах.

Серед добре відомих методів аналізу ПХ можна назвати екстракційно-фотометричний метод [47], що ґрунтується на утворенні іонних асоціатів з органічним реагентом (метиленовим блакитним, діамантовим зеленим, малахітовим зеленим, нейтральним червоним тощо), з межею виявлення у пробі 1 мг/л. Крім того, можна визначати перхлорат-іон непрямим атомно-абсорбційним методом [48], в основу якого покладено екстракцію ПХ диметилфенантроліна-том міді, з межею виявлення 0,5 мг/л. До 1986 р. для аналітичного визначення ПХ широко використовувався метод іон-селективного електроду (межа виявлення – 0,07 мг/л), що був вельми трудомістким і не дуже надійним. Серед відомих методів, що не знайшли широкого застосування, – метод високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) та електрофорез [8, 18, 49]. Чутливість цих методів біля 10-6 г/л, але їхньому використанню для визначення ПХ у пробах довілля заважає високий рівень нітратів (для ВЕРХ) та фторидів (для електрофорезу) у воді та ґрунті в Україні, що є причиною недостатньої їх селективності. З 1993 року спостерігалось поширення методу іонної хроматографії з кондуктометричним детектором, що дозволяє визначати ПХ з високою чутливістю – до 10-12 г/л (0,003-0,004 мг/л). Цей метод відрізняється від інших методів своєю трудомісткістю та вартістю необхідного устаткування [50]. Сьогодні у США ПХ визначаються переважно методом іонно-обмінної хроматографії та проточно-іжекційної мас-спектрометрії з чутливістю останньої на рівні приблизно 10-15 г/л [49, 51].

Чи існує проблема забруднення навколишнього середовища ПХ в Україні? Чисельні факти свідчать, що так. Протягом післявоєнних років і років холодної війни тут була накопичена велика матеріальна база потужного військово-промислового потенціалу – це і військові склади, і бази ракетної зброї, і місця військових захоронень відходів і відпрацьованих матеріалів. Від колишнього Радянського Союзу Україна успадкувала 176 ядерних ракет, при дезактивації яких до навколишнього середовища може потрапити біля 1 млн кг ПХ [6, 12]. Крім того, Україна – це аграрна країна, на полях якої до 1997 р.

широко застосовувалися дефоліанти та десіканти, що містять хлорат- і перхлорат-іони. Зокрема, при одноразовій обробці полів хлоратом магнію до ґрунту потрапляла діюча речовина у кількості від 5 до 50 кг/га, а суміші хлорату та хлориду кальцію – 20-50 кг/га [52-54].

Крім того, в останні роки стало відомо, що більше половини населення України має дефіцит йоду. Насторожують показники такого дефіциту у когортах жінок дітородного віку та дітей – до 39,9 % [54]. А ще в Україні приблизно 4,1 % дітей віком 6-40 міс мають затримку росту і недостатню вагу [1-3, 44-46, 54]. Особливе звучання у нас в країні мають хвороби ЩЗ. Росте кількість випадків раку ЩЗ, поширюються й інші захворювання та порушення. Звикли причину цього шукати виключно в експозиції населення до іонізуючого випромінювання внаслідок аварії на ЧАЕС [44-46]. Але з кожним днем все більше стає очевидним, що цьому росту сприяє не тільки радіація, а й ціла низка інших чинників, включаючи ПХ.

Проблема забруднення довкілля ПХ і наслідки їхнього впливу на навколишнє середовище та здоров'я населення України залишаються практично невивченими. У порівнянні з іншими країнами, усвідомлення загрози з боку ПХ в Україні – на дуже низькому рівні. Гранично-допустима концентрація перхлоратів у наших водоймах у 1000 разів перевищують нормативи, нещодавно затверджені у США. Не систематизовані дані щодо вмісту ПХ у біологічному матеріалі. Практично не вивчені біологічні маркери експозиції. У нас не проводиться ні санітарно-гігієнічних, ні медико-біологічних, ні епідеміологічних досліджень у контексті ПХ. Головна причина – відсутність розуміння важливості цієї проблеми й загрози з боку ПХ. Початок робіт у напрямку глибокого вивчення ПХ гальмується і відсутністю необхідної лабораторної бази. Різноманітність проявів токсичної дії ПХ на організм людини ускладнює встановлення зв'язку між дією конкретного ксенобіотика і розвитком захворювання, що потребує вдосконалення науково-методичних підходів для її вирішення.

У світлі того, що обговорювалося вище, стає очевидною актуальність і важливість моніторингу ПХ для нашої країни. Проблема не може бути вирішена без впровадження науково обґрунтованих, методично посиленних медико-біологічних й епідеміологічних досліджень у контексті дії ПХ на здоров'я людини, а також розробки нових санітарно-гігієнічних нормативів для ПХ у навколишньому середовищі та організмі людини.

## Література

1. Perchlorate environmental contamination: toxicological review and risk characterization based on emerging information. US EPA, ORD, Washington, DC, NCEA-1-0503, draft, 1998. 164 p.
2. Perchlorate environmental contamination: toxicological review and risk characterization based on emerging information. US EPA, ORD, Washington, DC, NCEA-1-0503, draft, 2006. 252 p.
3. Perchlorate environmental contamination: Toxicological review and risk characterization. U.S. Environmental Protection Agency. Office of research and development. NCEA-1-0503, 2002. wysiwyng://30http://www.epa.gov/ogwdw/ccl/perchlor/perchlo.html. 16.06.2003.
4. Perchlorate research impasse: Air force refuses to release data on rocket fuel component's concentration in food crops. Perchlorate Contamination and Thyroid Disease. Thyroid Disease. 06.19.99. 4 p. <http://thyroid.about.com/library/weekly/aa061999.htm>
5. Perchlorate in drinking water: scientific collaboration in defining safety. D.R. Juberg / American Council on Science and Health. Posted by News 4.5.2002. <http://www.acsh.org/publications/reports/perchlorate2002.pdf>.
6. Dahl R. Perchlorate debate grows // Env. Health Perspec. 2004, 112, N 10, p. 546.
7. Лурье Ю.Ю. Аналитическая химия промышленных сточных вод. М.: Химия, 1984. 448 с.

8. Fisher J., Todd P., Mattie D. et al. Preliminary development of a physiological model for perchlorate in the adult rat: a framework for further studies // *Drug and Chem. Toxicol.* 2000, 23, N 1, 243-258.
9. Proposed Public Health Goal for Perchlorate. Office of Environmental Health Hazard Assessment. 2000. 3 p. [http://www.oehha.ca.gov/public\\_info/facts/pdf/perchlorate-facts.pdf](http://www.oehha.ca.gov/public_info/facts/pdf/perchlorate-facts.pdf)
10. Perchlorate News: News about the treatment of Perchlorate contamination 5.01.2003. 2p. <http://www.perchloratenews.com/>
11. Химия: Справочное издание /В.Шретер, К-Х. Лаутеншлегер, Х.Бибрак и др. М.: Химия, 1989. 648 с.
12. Гайдук О.В. Небезпечні речовини в природі, промисловості і побуті: Довідник експрес-інформації у символах. К.: Чорнобильінтерінформ, 1998. 699 с.
13. Химическая энциклопедия: В 5 т. Т. 3.: Меди-полимерные. М.: Бюл. Рос. Энциклопедии, 1992, 497-500.
14. Мельников Н.Н., Новожилов К.В., Белан Л.Р., Пылова Т.Н. Химические средства защиты растений: Справочник. М.: Химия, 1980. 288 с.
15. Справочник по пестицидам / Под ред. Л.И.Медведя. К., 1980. 379 с.
16. Бреславский А.С., Симон И.В. Экспериментальное исследование тиреостатической активности перхлората калия // *Пробл. эндокринологии.* 1955, № 3, 25-32.
17. Литвинов Н.Н., Говорченко В.И., Ляпков Б.Г. Изменения щитовидной железы и аденогипофиза под влиянием перхлората аммония // *Архив патологии.* 1968, № 4, 61-66.
18. Urbansky E.T. Perchlorate chemistry: Implications for analysis and remediation // *Biochem. J.* 1998, 2, N 2, 81-95.
19. Crane H.M., Pickford D.B., Hutchinson T.H. and Brown J.A. Effect of ammonium perchlorate on thyroid function in developing fathead minnows, *Pimephales promelas* // *Environ. Health Perspec.* 2005, 113, N 4, 396-401.
20. Brown D. The role of thyroid hormones in zebrafish and axolotl development // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 1997, 94, 13011-13016.
21. Manzon R.C., Holmes J.A., Jonson J.H. Variable effects of goitrogens in including precocious metamorphosis in sea lampreys (*Petromyzon marinus*) // *J. Exp. Zool.* 2001, 289, 290-303.
22. Goleman W.I., Urquidi L.J., Anderson T.A et al. Environmentally relevant concentrations of ammonium perchlorate inhibit development and metamorphosis in *Xenopus laevis* // *Environ. Toxicol. Chem.* 2002, 21, 424-430.
23. Smith N.P., Theodorakis Ch. W., Anderson T.A., Kendall R.J. Preliminary assessment of perchlorate in ecological receptors at longhorn army ammunition plant (LHAAP) // *J. Occup. Environ. Med.* 2001, N 4, 409-422.
24. Стерки П. Основы физиологии. М.: Мир, 1980. 556 с.
25. Базарнова М.А. Руководство по клинической лабораторной диагностике. Ч.3. К.: Вища школа, 1990. 319 с.
26. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека. М.: Медицина, 1991. 496 с.
27. Аухатова С.Н., Ильбульдин Ю.Ф., Фенченко Н.Г. Состояние щитовидной железы под воздействием токсикантов // *Современные вопросы ветеринарной медицины и биологии: Сб. науч. работ Башкир. госуд. аграр. ун-та, Уфа, 2000, 14-15.*
28. Greer M.A., Goodman G., Pleus R.C., Greer S.E. Health effects assessment for environmental perchlorate contamination of thyroidal radioiodine uptake in humans // *Environ. Health Perspect.* 2002, 110, N 9, 927-937.
29. Siglin J.C., Dodd D.E., Mattie D.R. A 90-day drinking water toxicity study in rats which ammonium perchlorate / Amended final report. Spencerville, OH.: Springborn Laboratories, Inc.:1998, study no. 3455.1
30. Bruton J.D., Lannerqren J., Westerbland H. Mechano-sensitive linkage in excitation-contraction coupling in frog skeletal muscle // *J. Physiol. Lond.* 1995, 484, part 3, 737-742.
31. King J.H. Effects of ammonium perchlorate on the thyroid hormone levels of the Sprague-Dawley rat / Masters thesis Wright-Patterson Air Force Base, Air Force Institute of Technology, 1995. 33 p.
32. Chow S.I., Woolbury D.M. Kinetics of distribution of radioactive perchlorate in rat and guinea-pig thyroid glands // *J. Endocrinol.* 1970, N 7, 207-218.

33. Wolff J. Perchlorate and the thyroid gland // *Pharmacol. Reviews*. 1998, 50, N 1, 89-105.
34. Li Z., Fi F.X., Byrd D. et al. Neonatal thyroxine level and perchlorate in drinking water // *J. Occup. Med.* 2000, 42, N 2, 200-205.
35. Girard M.F. Two-generation reproduction study of ammonium perchlorate in rats // *Toxicologist* 1999, 48, p. 112.
36. Ralloff J. Fertilizer: Hiding a toxic pollutant? *Science News Online* 10/16/99. 2p. [http://www.sciencenews.org/sn\\_arc99/10\\_16\\_99/fob3.htm](http://www.sciencenews.org/sn_arc99/10_16_99/fob3.htm)
37. Strawson J., Zhao Q., Dourson M Reference dose for perchlorate based on thyroid hormone change in pregnant women as the critical effect // *Regul. Toxicol and Pharmacol.* 2004, 39, 44-65.
38. Tellez R.T., Chacon P.M., Abarca C.R., et al. Long-term environmental exposure to perchlorate through drinking water and thyroid function during pregnancy and the neonatal period // *Thyroid*. 2005, 15, N 9, 963-975.
39. Корзун В.Н., Матвієнко А.П., Парац А.М., Дибенко Т.О. Біотичні підходи у вирішенні проблеми ліквідації йоддефіцитних захворювань // 2-й Національний конгрес по біоетиці. К., 2004. 244 с.
40. Ginsberg G., Rice D. The NAS perchlorate review: questions remain about the perchlorate RfD // *Environ. Health Perspect.* 2005, 113, N 11, 1117-1119.
41. Druker H.A., Kasprzak L., Begin L.R. et al. Family with Graves disease, multimodular goiter, nonmedullary thyroid carcinoma, and alveolar rhabdomyosarcoma // *Am. J. Med. Genet.* 1997, N 1, 30-33.
42. Perissel B., Coupier I., De Latour M. et al. Structural and numerical aberrations of chromosome 22 in a case of follicular variant of papillary thyroid carcinoma revealed by conventional and molecular cytogenetics // *Cancer Genet. Cytogenet.* 2000, 121, N 1, 33-37.
43. Klaunig J.E., Kamendulis L.M., XuYong. Epigenetic mechanisms of chemical carcinogenesis // *Hum. and Exp. Toxicol.* 2000, 19, N 10, 543-555.
44. Абросимов А.Ю., Ильин А.А., Румянцев П.О. и др. Клинико-морфологическая характеристика фолликулярных опухолей щитовидной железы у лиц молодого возраста, проживающих на загрязненной радионуклидами территории // *Пробл. эндокринолог.* 2000, № 6, 25-32.
45. Помелова В.Г., Калининкова С.Г. Неонатальный скрининг на врожденный гипотиреоз в экологически неблагоприятных регионах // *Пробл. эндокринолог.* 2000, № 6, 18-26.
46. Бардов В.Г., Омельчук С.Т., Пельо І.М., Барановський В.А. Картографічна оцінка захворюваності населення Київської області на хвороби щитовидної залози залежно від екологічної ситуації // *Пробл. медицини.* 1998, № 1, 50-54.
47. Файгель Ф., Ангер В. Капельный анализ неорганических веществ. М.: Мир, 1976. 320 с.
48. Collinson W.J., Boltz D.F. Indirect spectrophotometric and atomic absorption spectrometric methods for determination of perchlorate // *Anal. Chem.* 1968, 40, N 12, 1896-1898.
49. Analysis of low concentrations of perchlorate in drinking water and ground water by ion chromatography Dionex. Application Note 121. Dionex.Corp. Sunnyvale, CA. ISO 9001, 2001. 4 p.
50. Anderson N.F., Wu T.H. Extraction, cleanup and analysis of the perchlorate anion in tissue samples // *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 2002, 68, 684-691.
51. Magnuson M.L., Urbansky E.T., Kelty C.A. Determination of perchlorate at trace levels in drinking water by ion-pair extraction with electrospray ionization mass spectrometry // *Anal. Chem.* 2000, 72, N 1, 25-29.
52. Список химических и биологических средств борьбы с вредителями, болезнями растений и сорняками, и регуляторов роста растений, разрешенных для применения в сельском хозяйстве, 1986-1990 г. М., 1987. 200 с.
53. Відомості про наявність заборонених і непридатних для використання пестицидів в агрохімічних формуваннях та колективних сільськогосподарських підприємствах, станом на 01.10.97 р. // *Мінекології України*, № 156-05-22/29 від 18.01.99. 216 с.
54. Звіт про національне дослідження вживання населенням харчових мікронутрієнтів. К.: Прем'єр Медіа, 2004. 64 с.

**Перхлораты как фактор риска для здоровья человека (обзор литературы)**

Ю.И.Кундиев<sup>1</sup>, Н.Д.Тронько<sup>2</sup>, И.Н.Андрусияшина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Институт медицины труда АМН Украины, 01033 Киев;*

<sup>2</sup>*Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П.Комиссаренко АМН Украины, 04114 Киев, Украина*

В обзоре обсуждается проблема антропогенного загрязнения окружающей среды перхлоратами (ПХ). Показано, что влияние ПХ приводит к опасным для здоровья человека последствиям – нарушению функции щитовидной железы (ЩЖ), нервной системы, соединительной и костной ткани, канцерогенному действию на организм. Представлены результаты экологических, токсикологических, клинических и эпидемиологических исследований воздействия ПХ на ЩЖ животных и человека. Рассмотрены существующие физико-химические методы определения ПХ в объектах окружающей среды и биологических субстратах. Отмечается актуальность данной проблемы для Украины, так как на ее территории имеются базы ракетного оружия и военных отходов, а в сельском хозяйстве в течение многих лет применялись дефолианты и десиканты, которые содержат ПХ. Решение этой проблемы невозможно без проведения соответствующего санитарно-гигиенического надзора и разработки новых нормативов допустимых концентраций ПХ в объектах окружающей среды.

**Ключевые слова:** перхлораты, йод, функция щитовидной железы, канцерогенное действие, экология, ракетное топливо, минеральные удобрения, методы определения.

**Perchlorate as a human health risk factor (review of literature)**

Y.I.Kundiyeu<sup>1</sup>, M.D.Trunko<sup>2</sup>, I.M.Andrusyshyna<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Institute for Occupational Health of AMS, 01033 Kyiv;*

<sup>2</sup>*V.P.Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of AMS, 04114 Kyiv, Ukraine*

The review covers a problem of anthropogenic pollution of the environment by perchlorate (PC). It is found that exposure to PC can cause dangerous health aftereffects – disorders of the thyroid gland (TG), nervous system, connective and bone tissues, carcinogenic effect of the body. The results of ecological, toxicological, clinical and epidemiological studies of the effect of PC on the TG of animals and humans are presented. The available physical and chemical methods for detection of PC in the environmental media and in biological fluids are considered. The topicality of this problem for Ukraine is emphasized due to a large number of military bases for missile weapon, military waste products and prolonged application of defoliant and desiccants, containing PC, in agriculture. The solving of the problem is impossible without appropriate sanitary and hygienic supervision and development of new regulations on admissible concentrations of PC for the environment.

**Key words:** perchlorate, iodine, thyroid function, carcinogenic effect, ecology, rocket fuel, mineral fertilizers, methods of analysis.

(Надійшла 10.05.2006)

Тези науково-практичної конференції  
«Актуальні питання діагностики та лікування дитячої  
ендокринної патології» (м.Київ, 8-9 червня 2006 р.)

Ендокринологія 2006, Т. 11, № 2, с. 249

## **ЙОДБАЛАНС ЯК ЗАСІБ ПРОФІЛАКТИКИ ЙОДОДЕФІЦИТНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ**

*О.В. Большова*

*Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка  
АМН України, м.Київ*

Термін «Йододефіцитні захворювання» об'єднує всі патологічні стани, що виникають у популяції внаслідок йодного дефіциту і яких можна уникнути шляхом нормалізації споживання йоду. Згідно з рекомендаціями ВООЗ (2001) добова потреба споживання йоду становить у дітей від 0 до 6 років 90 мкг, від 6 до 12 – 120 мкг, від 12 до 18 років та у вагітних жінок – 200 мкг, у дорослих – 150 мкг. Доведено (P. Santiago-Fernandez et al., 2004), що навіть легкий ступінь ендемії викликає значний ризик зниження інтелектуального розвитку дитини. Дефіцит йоду спричиняє виникнення таких станів як ендемічний зоб, гіпотиреоз, порушення фізичного, статевого та розумового розвитку, у тяжких випадках – ендемічний кретинізм.

У зв'язку з цим, в регіонах, що мають ендемію по йоду, існує гостра потреба проведення систематичної та адекватної йодної профілактики. З цією метою використовують різні препарати, що містять йод, в тому числі і препарат «Йодбаланс». Головним призначенням Йодбалансу є профілактика дефіциту йоду (в першу чергу, ендемічного зоба) у дітей, підлітків, дорослих та вагітних. Крім того, Йодбаланс з успіхом використовується для лікування ендемічного зоба, а також для профілактики збільшення розмірів зоба після лікування тиреоїдними препаратами. При цьому побічні явища зустрічаються вкрай рідко. Протипоказанням для призначення Йодбалансу є збільшена чутливість до йоду, гіперфункція щитоподібної залози, наявність аутоімунного тиреоїдиту та герпетиформного дерматиту.

З метою профілактики Йодбаланс призначається в наступних дозах: дітям у віці від 0 до 6 років – 50-100 мкг, у віці від 6 до 12 років – 100 мкг, підліткам та вагітним жінкам – 200 мкг на добу.

Результатом проведення ефективної йодної профілактики є зниження на 15-20 % кількості дітей з відставанням у рості та статевому розвитку, зниження на 25 % кількості дітей з затримкою розумового розвитку. Також зменшується кількість дітей з хронічними захворюваннями, мовними розладами та асоціальними формами поведінки.

Вищенаведене засвідчує актуальність обстеження населення за міжнародними критеріями на наявність йодного дефіциту та здійснення адекватної профілактики сучасними препаратами, що містять йод.

## КІНЦЕВИЙ ЗРІСТ ХВОРИХ З РІЗНИМИ ФОРМАМИ НАНІЗМУ

О.В. Большова, О.Я.Самсон, О.А. Вишневська

*Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка  
АМН України, м. Київ*

Соматотропний гормон гіпофіза є головним компонентом системи гормональної регуляції росту. У пацієнтів з вираженою затримкою росту на тлі пубертату прогноз росту залишається незадовільним. Хворі з ізольованою соматотропною недостатністю, ідіопатичною затримкою росту, сімейно-конституційним нанізмом мають характерну затримку у рості на тлі нормального пубертатного розвитку. У цих випадках метою лікування є запобігання передчасного злиття епіфізарних щілин і поліпшення ростового прогнозу.

У відділенні дитячої ендокринної патології Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка АМН України було обстежено 15 хворих з незадовільним прогнозом росту. Із них 10 хворих мали ізольовану соматотропну недостатність, 3 – ідіопатичну затримку росту, 2 – сімейно-конституційну форму нанізму. Вік пацієнтів коливався від 12 до 16 років. Термін спостереження – 2 роки. Основний діагноз був підтверджений клінічно і лабораторно, пацієнти отримували лікування протягом тривалого часу і до моменту встановлення початку пубертату перебували у стадії компенсації основного захворювання. Хворі на ізольований дефіцит гормону росту отримували лікування гормоном росту у дозі 0,07-0,1 Од/кг (25-35 мкг/кг) підшкірно щодня постійно, інші – рістстимулюючу терапію (полівітаміни, анаболічні стероїди, біологічно активні добавки). Початок пубертатного розвитку був підтверджений лабораторно (рівні ЛГ, ФСГ, тестостерону, естрадіолу були характерними для початку пубертатного дозрівання).

З метою гальмування пубертатного розвитку хворі отримували аналог гонадотропін-релізинг гормону пролонгованої дії (диферелін 3,75 мг та 11,25 мг, «Beaufour Ipsen International», Франція). Доза дорівнювала 50 мкг/кг (диферелін 3,75) та 150 мкг/кг (диферелін 11,25 мг) маси тіла, вводилася внутрішньом'язово 1 раз на 28 днів та 90 днів, відповідно. При необхідності дозу збільшували до 100 мкг/кг (диферелін 3,75 мг) та 300 мкг/кг (диферелін 11,25 мг). Проводили лабораторний контроль гонадотропінів і статевих гормонів до та в динаміці лікування. Ріст вимірювали кожні 3 міс, щорічно розраховували швидкість росту та коефіцієнт осифікації.

Спостерігався регрес проявів статевого дозрівання. Швидкість росту у хворих з ізольованою соматотропною недостатністю за перший рік комбінованого лікування становила  $8,0 \pm 0,3$  см, за другий рік –  $6,9 \pm 0,6$  см; у хворих з ідіопатичною затримкою росту –  $5,8 \pm 0,3$  см та  $4,5 \pm 0,2$  см, у хворих з сімейно-конституційним нанізмом –  $5,1 \pm 0,2$  см та  $5,6 \pm 0,4$  см, відповідно. Коефіцієнт осифікації у хворих з ізольованою соматотропною недостатністю за час комбінованого лікування збільшився від  $0,81 \pm 0,03$  до  $0,89 \pm 0,04$ , у хворих з ідіопатичною затримкою росту – від  $0,95 \pm 0,04$  до  $1,0 \pm 0,05$ , у хворих з сімейно- конституційним нанізмом – від  $0,96 \pm 0,05$  до  $1,0 \pm 0,03$ . Отримані результати свідчать про значне покращення кінцевого росту хворих при використанні комбінованої терапії препаратами гормону росту та аналогами ЛГ-РГ.

## ИНТЕНСИФИЦИРОВАННАЯ ИНСУЛИНОТЕРАПИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АНАЛОГОВ ИНСУЛИНА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Е.А. Будрейко

*Институт охраны здоровья детей и подростков АМН Украины, г.Харьков*

Сахарный диабет в детском возрасте отличается тяжестью метаболических нарушений, связанных с наличием абсолютной инсулиновой недостаточности, которая определяет лабильность биохимических показателей и трудности достижения компенсации заболевания. Многие авторы рекомендуют повышать суточную дозу экзогенного инсулина в этот период до 1,0-1,5 ЕД/кг массы тела. Однако даже подобная тактика при условии соблюдения известных правил диетотерапии и режима физических нагрузок не всегда позволяет достичь оптимальной компенсации углеводного обмена.

С другой стороны известно, что достижение оптимальной компенсации углеводного обмена практически всегда сопровождается риском тяжелых или умеренных гипогликемий (DCCT, 1995). Но если у взрослых этот риск принят как оправданный по сравнению с риском формирования жизненно опасных диабетических осложнений, то у детей достижение рекомендованных уровней гликозилированного гемоглобина затруднено в связи с лабильностью гликемии и частым развитием гипогликемических состояний, которые негативно влияют на развивающийся организм, особенно на ЦНС (М.В. Davidson, 1982; ISPAD, 2000; Е.П. Касаткина, 2002).

Целью настоящего исследования стало изучение эффективности использования различных видов инсулинотерапии при сахарном диабете у детей.

В процессе выполнения работы обследовано 105 детей и подростков, больных сахарным диабетом, получавших заместительную инсулинотерапию. В зависимости от вида используемого инсулина исследуемые были разделены на три группы: 1 группа – 42 больных, получавших человеческие инсулины (короткого действия и НПХ), 2 группа – 35 больных, получавших аналог инсулина ультракороткого действия и НПХ, 3 группа – 28 больных, получавших аналог ультракороткого действия в сочетании с беспиковым инсулином продленного действия (Лантус). Определялись показатели гликемии (среднесуточной и ее колебаний), глюкозурии, гликозилированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ), что позволило оценить состояние компенсации углеводного обмена.

Полученные результаты свидетельствовали о том, что показатели среднесуточной гликемии ( $10,8 \pm 0,8$  ммоль/л) и ее колебаний в течение суток ( $11,0 \pm 0,7$  ммоль/л) у больных 3 группы были достоверно ниже ( $P < 0,05$ ) по сравнению с показателями больных как 2 ( $13,8 \pm 1,1$  ммоль/л и  $11,3 \pm 1,0$  ммоль/л, соответственно), так и 1 группы ( $13,3 \pm 1,1$  ммоль/л и  $11,6 \pm 0,9$  ммоль/л, соответственно). При этом достижение целевых уровней  $HbA_{1c}$  ( $< 8\%$ ) отмечено у 42,9 % больных 3 группы, 40,0 % больных 2 группы и лишь у 30,9 % больных 1 группы ( $P < 0,05$ ). Среднесуточная потребность в инсулине у больных с удовлетворительной компенсацией углеводного обмена оказалась достоверно ниже в 3 группе – 0,6 ЕД/кг/сут по сравнению с 1 и 2 группами (0,78 ЕД/кг/сут и 0,81 ЕД/кг/сут, соответственно).

Таким образом, использование аналогов инсулина ультракороткого и, особенно, беспикового аналога продленного действия в интенсифицированной инсулинотерапии позволяет легче достичь удовлетворительной компенсации углеводного обмена, избежать значительной лабильности гликемии и имеет наглядные преимущества для моделирования физиологической секреции инсулина при сахарном диабете у детей.

## СТАН ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ У ПАЦІЄНТІВ З ДЕФІЦИТОМ ГОРМОНУ РОСТУ

О.А. Вишнеvsька

*Інститут ендокринології та обміну речовин ім.В.П. Комісаренка АМН України, м. Київ*

Вторинний (центральний) гіпотиреоз – захворювання, яке спричинено стійкою та довготривалою недостатністю гормонів щитоподібної залози в організмі внаслідок порушення утворення або секреції тиреотропного гормону (ТТГ). До розвитку вторинного гіпотиреозу призводить ряд патологічних процесів в гіпоталамо-гіпофізарній системі, зокрема він може бути одним з проявів вродженого гіпопітуїтаризму.

Критеріями діагностики вторинного гіпотиреозу вважають низькі цифри ТТГ та вільного  $T_4$ . Однак останнім часом ряд авторів вказують на можливість наявності нормального рівня ТТГ при центральному гіпотиреозі. Зниження рівня гормону росту в крові обумовлює зниження секреції соматостатину і тим самим зменшує інгібуючий вплив соматостатину на секрецію ТТГ (Da Fisher, J.C. Nelson et al., 2000).

Під нашим наглядом знаходились 37 пацієнтів з дефіцитом гормону росту у віці від 5 до 13 років (середній вік –  $12 \pm 0,9$  років). У 22 пацієнтів (1 група) спостерігався ізольований дефіцит гормону росту, а у 15 пацієнтів (2 група) був діагностований множинний дефіцит гормонів аденогіпофіза (ГР, ТТГ, ЛГ, ФСГ). Дефіцит гормону росту у всіх пацієнтів підтверджувався тестами з інсуліном та клонидином.

Середній рівень ТТГ в 1-й групі пацієнтів становив  $2,87 \pm 0,26$  мОд/л при нормі  $0,25-3,5$  мОд/л. Середній рівень вільного  $T_4$  у 1-ї групи дітей дорівнював  $14,2 \pm 0,59$  пмоль/л при нормі  $9,0-20,0$  пмоль/л. В 2-й групі пацієнтів класично низькі рівні ТТГ ( $< 0,1$  мОд/л) мали лише 3 дитини. У більшості дітей (12 пацієнтів) базальна концентрація ТТГ знаходилась у межах нормальних значень і в середньому становила  $1,38 \pm 0,23$  мОд/л. Середній рівень  $T_4$  вільного у всіх пацієнтів був низьким ( $6,08 \pm 0,34$  пмоль/л).

Пацієнти з множинним дефіцитом гормонів аденогіпофіза отримували замісну терапію L-тироксином в стабільній дозі (з розрахунку  $2-2,5$  мкг/кг/добу), що становило  $50-150$  мкг/добу. Курс лікування тривав 6 місяців.

На тлі замісної терапії тиреоїдними препаратами у пацієнтів з вторинним гіпотиреозом було отримано вірогідне зниження середніх значень ТТГ –  $0,68 \pm 0,19$  мОд/л ( $P < 0,05$ ), а також вірогідне підвищення середніх значень  $T_4$  вільного –  $11,9 \pm 0,53$  пмоль/л ( $P < 0,05$ ). Призначена замісна тиреоїдна терапія ліквідувала симптоми та порушення обміну, що характерні для гіпотиреозу.

Отже, у пацієнтів з центральним гіпотиреозом, внаслідок вродженого гіпопітуїтаризму, рівень ТТГ може залишатись в межах нормальних значень здорових дітей.

При центральному гіпотиреозі зберігається механізм регуляції секреції ТТГ за принципом негативного зворотнього зв'язку – на тлі замісної тиреоїдної терапії рівень ТТГ знижується.

При вродженому гіпопітуїтаризмі рівень ТТГ не є головним діагностичним критерієм наявності вторинного гіпотиреозу. Визначеним критерієм в діагностиці є низький рівень вільного  $T_4$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОБОВОГО МОНІТОРИНГУ ЕКГ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 1 ТИПУ

*О.М. Гуріна, Г.Д. Кіржнер, Ю.М. Кривонос*

*Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця, м.Київ*

У 10 дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, проведено добове (холтерівське) моніторування ЕКГ. Проводилась безперервна реєстрація ЕКГ-сигналу в трьох каналах в ортогональній системі Франка. Протягом реєстрації хворі вели щоденник, в якому відмічали тип діяльності, власні відчуття, прийом ліків, в тому числі ін'єкції інсуліну. Для дослідження використано систему холтерівського спостереження ЕКГ «Діакард-2», виробництва АТЗТ «Сольвейг» (м. Київ).

При аналізі ЕКГ виявили, що у третини хворих, у яких спостерігались дискомфортні відчуття в грудях, на ЕКГ були зареєстровані елевації сегменту ST (в середньому 0,113 мкВ), які тривали 5 хв та більше. У однієї дитини спостерігалися також дискордантні депресії сегменту ST. У половини дітей відмічені глибокі негативні Т, які з'являлись в середньому через 30 хв після ін'єкцій інсуліну короткої дії. Подібної залежності для інсулінів тривалої дії ми не помітили.

У всіх дітей протягом дослідження зареєстрований синусовий ритм (базальний) та поодинокі суправентрикулярні екстрасистоли. У п'ятої частини хворих після ін'єкцій інсулінів короткої дії протягом двох годин спостерігалися інтерпольовані шлуночкові екстрасистоли. Під час аналізу інтервалу QT виявлено його подовження та значне збільшення дисперсії після ін'єкцій інсуліну короткої дії. Враховуючи, що зареєстровані зміни на ЕКГ співпадали в часі зі скаргами хворих, традиційно патогномонічними для ішемічних станів, необхідні подальші дослідження стану коронарного кровообігу у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу. Крім того, необхідно рекомендувати холтерівський моніторинг ЕКГ всім дітям, хворим на цукровий діабет 1 типу, для ранньої діагностики кардіальних ускладнень, включаючи і ішемічні зміни.

## СТАН КАРДІОДИНАМІКИ У ДІТЕЙ І ПІДЛІТКІВ, ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 1 ТИПУ

Л.П. Глебова, Т.І. Коротич

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

Цукровий діабет 1 типу у дитячому та підлітковому віці характеризується тяжкістю перебігу та ранньою появою серцево-судинних ускладнень, що являються однією з причин ранньої інвалідності і високої летальності хворих.

Метою дослідження було вивчення функціонального стану міокарда у дітей і підлітків, хворих на ЦД 1 типу.

Під спостереженням знаходилось 30 дітей віком від 7 до 17 років з тяжкою формою ЦД 1 типу, які знаходились на стаціонарному лікуванні у Міському дитячому ендокринологічному центрі на базі ДКЛ № 6 м. Києва. У 14 дітей хвороба тривала від 3 місяців до 5 років, у 9 дітей – від 6 до 10 років, у 7 дітей – від 11 до 15 років. При цьому у 14 дітей ЦД був у стані субкомпенсації, у 16 дітей – у стані декомпенсації. Всім хворим була проведена одно- і двомірна ехокардіографія з використанням доплер-ехокардіографії за стандартною методикою на апараті «Philips» (Японія) за допомогою датчика 5 МГц. Контракційну функцію міокарда оцінювали за даними фракції укорочення лівого шлуночка (FS), фракції викиду (EF), швидкості систолічного укорочення задньої стінки лівого шлуночка (S1). Релаксаційну функцію міокарда характеризували за швидкістю діастолічного розслаблення задньої стінки лівого шлуночка (S2), часом – ізоволюметричного розслаблення міокарда (IVRT).

Аналіз отриманих даних показав, що у 6 дітей, хворих на ЦД, не було порушення функції міокарда. У 1 дитини відмічалось вірогідне зниження FS і EF, тобто спостерігалось порушення контрактильної функції. При клінічному аналізі цієї дитини встановлено, що вона 5 років хворіє на ЦД і знаходиться у стані декомпенсації. У 23 дітей відмічались вірогідні зміни S2 і IVRT у порівнянні з контрольною групою здорових дітей, тобто мало місце порушення релаксаційної функції, а саме:

– у 12 хворих дітей спостерігалось вірогідне збільшення тільки S2. Клінічний аналіз показав, що діти страждають на ЦД у стані субкомпенсації і декомпенсації біля 5-6 років;

– у 9 дітей відмічалось вірогідне збільшення S2 і IVRT. При клінічному аналізі встановлено, що діти хворіють діабетом біля 10 років;

– у 2 хворих дітей при вірогідному збільшенні S2 спостерігалось вірогідне зменшення IVRT, що характерно для рестриктивного типу порушення діастолічної функції міокарда. Клінічний аналіз показав, що діти знаходяться саме в декомпенсації і хворіють лише один рік.

Таким чином, при дослідженні кардіодинаміки у 30 дітей і підлітків, хворих на ЦД 1 типу, у 24 пацієнтів було виявлено порушення функції міокарда. Переважало порушення діастолічної функції (у 23 дітей). У 1 дитини спостерігалось порушення систолічної функції.

## ЗНАЧЕННЯ ЕХОКАРДІОГРАФІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ В ДІАГНОСТИЦІ КАРДІАЛЬНИХ УСКЛАДНЕНЬ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 1 ТИПУ У ДИТЯЧОМУ ВІЦІ

Л.П. Глебова, Ю.М. Кривонос

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

З метою визначення частоти і характеру ураження серця у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, ми провели ехокардіографічне обстеження в М- та В-режимах з використанням доплерівського дослідження в імпульсно-хвильовому режимі за стандартною методикою на апараті фірми «Phillips». Визначались наступні параметри: пікові швидкості наповнення лівого шлуночка (ЛШ) у фазі ранньої діастолі (Е) та у фазу систоли передсердь (А), їх співвідношення (Е/А); нахил ЕФ (відображає ранню діастолічне закриття мітрального клапана), час ізovolюмічного розслаблення ЛШ, кінцевосистолічний та кінцеводіастолічний розміри ЛШ, індексовані значення маси міокарда ЛШ і ударного об'єму ЛШ, ударний та хвилинний об'єми ЛШ та їх співвідношення. Крім того, визначали рівень НbА1с.

Обстежено 20 дітей, хворих на цукровий діабет, у віці від 6 до 17 років з тривалістю захворювання від вперше виявленого до 13 років. На момент обстеження всі хворі знаходились в стані субкомпенсації або декомпенсації без кетозу. В залежності від тривалості діабету всі пацієнти були розділені на дві групи: до 1-ї групи входили діти з тривалістю хвороби до 5 років (n=10); до 2-ї – діти з тривалістю хвороби понад 5 років (n=10).

У половини обстежених (10) виявлено аномалії хордального апарата ЛШ у вигляді атипових хорд порожнини лівого шлуночка. У 8 дітей встановлено пролапс мітрального клапана різного ступеня вираженості (у 2 з них – I-II та II ст., гемодинамічно значущі; у 6 – з мінімальною мітральною регургітацією, гемодинамічно не значущі). У одного хворого виявлено 2-стулковий аортальний клапан, який поєднувався з аномалією хордального апарату ЛШ. Крім того, у однієї дитини спостерігалась систолічна дисфункція (зниження скоротливої функції міокарда лівого шлуночка) за відсутності клапанних вад чи аномалій хордального апарата.

В 1-й групі дітей ознаки діастолічної дисфункції (ДД) виявлені у третини хворих, тоді як у дітей 2 групи ДД спостерігалась у половини з них. Серед хворих 1 групи у 2 дітей мав місце псевдонормальний тип ДД і у однієї дитини (яка була на момент дослідження виведена з стану кетоацидозу) спостерігався рестриктивний тип ДД. Серед хворих 2 групи встановлено псевдонормальний тип ДД у двох третин з них та ДД за типом аномальної релаксації – у однієї п'ятої частини обстежених.

Виявлено зворотню залежність нахилу ЕФ від тривалості хвороби (двобічна кореляція,  $P < 0,05$ ). Це може свідчити про вплив тривалості хвороби на діастолічну функцію ЛШ. Залежність індексу маси міокарда ЛШ від рівня глікозильованого гемоглобіну (двобічна кореляція,  $P < 0,05$ ) може вказувати на вклад у розвиток гіперкінетичного типу центральної гемодинаміки, крім підвищеної ЧСС, також і гіпертрофії міокарда ЛШ, що пов'язана зі станом компенсації цукрового діабету.

Таким чином, ехокардіографія із застосуванням доплерівського дослідження значно розширює діагностичні можливості для раннього виявлення діабетичної кардіопатії у дітей і може бути запропонована як обов'язковий метод диспансерного спостереження за хворими на цукровий діабет 1 типу.

## ЛІКУВАННЯ АНТИГОНАДОТРОПНИМИ ПРЕПАРАТАМИ ХВОРИХ З ПЕРЕДЧАСНИМ, ПРИСКОРЕНИМ І СВОЄЧАСНИМ СТАТЕВИМ РОЗВИТКОМ ПРИ НЕЗАДОВІЛЬНОМУ ПРОГНОЗІ КІНЦЕВОГО РОСТУ

Д.І. Дерев'янку, А.А. Дерев'янку, О.Я. Самсон, В.А. Музь, О.А. Вишневська, І.В. Лукашук, Т.А. Пелешук

Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України, м.Київ

Показання для терапії агоністами ЛГ-РГ були розширені за рахунок пацієнтів з незадовільним прогнозом кінцевого росту, незалежно від патогенетичних чинників, що спричинили такий прогноз. В наш час аналоги ЛГ-РГ використовуються для поліпшення росту дітей з центральним ПСР, у пацієнтів з гонадотропіннезалежним ПСР після активації осі гіпоталамус-гіпофіз-гонади. Іншою групою дітей, які могли б отримати переваги від застосування аналогів ЛГ-РГ, є низькорослі діти зі своєчасною пубертацією.

Ми проаналізували результати лікування аналогами ЛГ-РГ (дифереліном) 47 пацієнтів (22 дівчинки і 25 хлопців) у віці 3-12 років; тривалість лікування становила 1-7 років. Серед обстежених у 24 осіб був ідіопатичний ПСР (1 група), у 4 – гонадотропіннезалежний ПСР, спричинений андрогенпродукуючими пухлинами, після активації осі гіпоталамус-гіпофіз-гонади (2 група). 12 пацієнтів мали прискорений і нормальний статевий розвиток, але на час початку пубертації у них прогнозувався незадовільний кінцевий ріст (група 3). Ми спостерігали також 4 дитини зі спонділо-епіфізарною дисплазією (група 4) і 3 – з синдромом Шерешевського-Тернера і спонтанною пубертацією (група 5).

У всіх пацієнтів, що отримували диферелін, регрес зовнішніх статевих ознак був помітним уже через 3-5 міс. Припинення менструацій у дівчаток, ерекцій у хлопчиків відбувалося майже відразу, більш тривале лікування призводило до зменшення об'єму яєчок; ріст волосся на лобку припинявся лише після року лікування, розміри статевого члена практично не зменшувалися. Антигонадотропний ефект терапії підтверджувався рівнем гормонів; ФСГ нормалізувався вже після 1-2 ін'єкцій дифереліну, ЛГ досягав допубертатного рівня лише через 4-5 міс. Рівень естрадіолу у дівчаток і тестостерону у хлопчиків нормалізувався вже після першої ін'єкції. Під впливом лікування дифереліном швидкість росту у пацієнтів з передчасним і прискореним статевим розвитком і у здорових з незадовільним прогнозом кінцевого росту (1,2, 3 група) знизилась з 8-9 см/рік до  $4,9 \pm 1,6$  см у дівчаток і з 8-12 см/рік до  $5,8 \pm 1,8$  см у хлопчиків. Такою ж швидкість росту обстежених залишилася і при подальшому лікуванні. У жодного з наших пацієнтів осифікація не прогресувала і завдяки цьому прогноз кінцевого росту значно покращився, наблизившись до цільового (1 група), або навіть перевищивши його (2 група).

Хворі зі спонділо-епіфізарною дисплазією і синдромом Шерешевського-Тернера (група 4 і 5) паралельно з гормоном росту отримували диферелін. На час обстеження у всіх пацієнтів цієї групи був високий рентгенвік (11-13 років), високий рівень гонадотропінів і статевих гормонів, вкрай незадовільний прогноз росту – менш ніж 140 см. За 1,5 роки лікування діти вирости на 8-9 см без динаміки осифікації. У дітей без лікування динаміка росту становила 3-5 см на тлі прогресування осифікації.

Лікування аналогами ЛГ-РГ 22 пацієнтів упродовж 2-6 років показало, що кінцевий ріст найістотніше збільшився у хворих, прооперованих з приводу андрогенпродукуючих пухлин наднирників (18-22 см), у пацієнтів з ПСР – прибавка в рості становила 12-17 см, у решти пацієнтів – 5-6 см. Загалом, терапію дифереліном хворі переносили добре. Лише у 1 пацієнта спостерігалася алергічна реакція у вигляді висипки.

Через 3-12 міс після закінчення терапії у всіх хворих відновлювався нормальний статевий розвиток.

## ДОСВІД ПРОВЕДЕННЯ СКРИНІНГУ НА ВРОДЖЕНИЙ ГІПОТИРЕОЗ У м. КИЄВІ (2004-2006 РОКИ)

В.В. Довгодько, В.Г. Майданник

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

Актуальність даної проблеми полягає в залежності розумового розвитку та якості життя дитини з вродженим гіпотиреозом від термінів початку проведення замісної терапії.

Мета дослідження – оцінка клінічних результатів неонатального скринінгу із розробкою та впровадженням у практику лікувально-профілактичних закладів заходів з оптимізації скринінгу на вроджений гіпотиреоз

Аналіз результатів скринінгу проводився в пологових будинках м. Києва у 2004-2006 роках. Вивчався рівень ТТГ в плазмі цільної крові методом флюорометричного імуноферментного аналізу з використанням реактивів DELFIA Neonatal L-TSH та аналізатора «Victor» (Фінляндія).

Неонатальний скринінг здійснювався в три етапи. На першому етапі в пологовому будинку у немовлят брали кров на 3-5 добу від народження і доставляли до медико-генетичної лабораторії ДКЛ №1. Другий етап включав визначення ТТГ, вільного  $T_3$  і вільного  $T_4$  у венозній крові в умовах МГЦ УДСЛ «Охматдит». На третьому етапі дитина проходила лікування в ДКЛ № 6 і переходила під диспансерний нагляд районного ендокринолога.

Результати скринінгу наведені в таблиці.

Таблиця. Результати проведення неонатального скринінгу у м. Києві (2004-2006 рр.)

Роки	Кількість ново-народжених	Проведено обстежень	Кількість позитивних на 1 етапі	Частота на 100 тис.	Кількість дітей, у яких підтверджено діагноз	Охоплення скринінгом, %
2004	25884	10761	26	0,24	2	42
2005	26258	14704	36	0,24	4	60
2006	20276*	10340	28	0,24	1	100

Примітка: \* З них 9421 – діти-кияни; 10855 – діти з регіонів, що народилися у пологових будинках м.Києва.

Як видно з таблиці, близько 90 % позитивних дітей на I етапі мали транзиторний гіпотиреоз, зумовлений недоношеністю, плановим розродженням, гіпоксією та асфіксією при пологах, неправильним забором крові для неонатального скринінгу.

Причинами підтвердженого вродженого гіпотиреозу у 7 дітей, народжених у 2004-2006 рр., були гіпоплазія щитоподібної залози (5 випадків), вроджений гіпотиреоз з зобом II – III ступеня (2 випадки; у 1 дитини – з синдромом Дауна).

Проблеми, які знижували ефективність скринінгу: нестабільність забезпечення реактивами, організаційні дефекти забору крові та доставки бланків, організаційні дефекти пошуку позитивних дітей на першому етапі та проведення другого етапу.

Пропозиції щодо покращення проведення скринінгу:

1. Збільшити частоту доставки результатів аналізів з пологового будинку до медико-генетичної лабораторії до 1 разу на тиждень.

2. Проведення I та II етапу скринінгу в одному місці.

3. Поставити питання перед МОЗ України про фінансування II етапу проведення неонатального скринінгу на вроджений гіпотиреоз.

## ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО И ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА

*И.В.Комиссаренко, С.И.Рыбаков, А.Е.Коваленко*

*Институт эндокринологии и обмена веществ им.В.П. Комиссаренко  
АМН Украины, г. Киев*

Начиная с 1990 года среди лиц детского и подросткового возраста, проживающих в радиационно загрязненных регионах Украины, отмечен рост частоты папиллярного рака щитовидной железы. За последние 10-15 лет количество пациентов увеличилось в 14 раз по сравнению с доаварийным периодом. Минимальный латентный период развития опухолевого процесса в щитовидной железе составил 4 года от момента аварии. Рост заболеваемости злокачественными новообразованиями щитовидной железы происходил, в основном, за счет больных, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения в возрасте 0-4 года.

В настоящее время хирургический отдел Института эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко АМН Украины обладает опытом лечения 572 пациентов детского и подросткового возраста с карциномой щитовидной железы, которая отличается по своим характеристикам и обладает высоким биологическим потенциалом злокачественности. Клинически это выражалось коротким предшествующим периодом развития с отсутствием признаков изменения общесоматического статуса, высокой органо- и лимфоинвазивностью. У 46,9 % больных отмечено экстра tireоидное распространение опухоли, у 55,0 % пациентов – регионарное метастазирование в лимфатические узлы шеи, у 11,6 % больных – отдаленное метастазирование в легкие.

Учитывая появление случаев радиационно индуцированного рака, высокую агрессивность его клинического течения, мы пересмотрели ранее принятую хирургическую тактику в плане отказа от операций органосохраняющего характера и считаем, что методом выбора является экстрафасциальная тиреоидэктомия с последующим лечением радиоактивным йодом и супрессивной терапией тиреоидными гормонами. Анализ результатов лечения рака щитовидной железы показал, что выполнение первичной тиреоидэктомии снижает риск развития рецидивов заболевания в 3,2 раза по сравнению с органосохраняющими операциями – с 2,3 % до 0,7 %.

Выполнение тиреоидэктомии всегда связано с повышенным риском таких специфических послеоперационных осложнений как ларингеальный парез и гипопаратиреоз. Многолетний опыт в тиреоидной хирургии позволил определить комплекс мероприятий, направленных на снижение частоты этих осложнений. К ним относятся: разработанная прецизионная техника тиреоидэктомии, выполнение операции совершенно в «сухом» операционном поле с визуализацией возвратных гортанных нервов и паращитовидных желез, мероприятия по профилактике их травматизации. Опыт этой работы позволил снизить количество послеоперационных специфических осложнений до 4,3 % (стойкий ларингеальный парез – 3,2 %, стойкий гипопаратиреоз – 1,1 %).

После радикально проведенной программы лечения больные могут длительное время сохранять трудоспособность, не снижая качества жизни. Объективным критерием оценки эффективности разработанной терапии явились благоприятные результаты лечения, выживаемость в течение 5 лет составила 99,5 %.

## СТАН ПЕРИФЕРИЧНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ У ДІТЕЙ І ПІДЛІТКІВ, ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 1 ТИПУ

Т.І. Коротич, В.В. Довгодько

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

Серед пізніх ускладнень цукрового діабету (ЦД) 1 типу перше місце займають судинні ураження. Вони являються основною причиною інвалідизації і смертності хворих. Діабетична мікроангіопатія носить специфічний і генералізований характер. Діабетична макроангіопатія розцінюється як ранній розповсюджений атеросклероз.

Метою дослідження було вивчення стану периферичної гемодинаміки верхніх та нижніх кінцівок у дітей і підлітків, хворих на ЦД 1 типу.

Під спостереженням було 40 дітей і підлітків віком від 7 до 17 років з тяжкою формою ЦД 1 типу, які знаходились на стаціонарному лікуванні у Миському дитячому ендокринологічному центрі на базі ДКЛ №6 м. Києва. У 15 дітей ЦД тривав від 1 місяця до 5 років, у 15 дітей – від 6 до 10 років, у 5 дітей – від 11 до 15 років. У 20 дітей ЦД був у стані субкомпенсації, у 20 дітей – у стані декомпенсації. Всім хворим була проведена повздовжня реовазографія (РВГ) симетричних ділянок передпліч і гомілок на комплексі програмно-апаратного автоматизованого аналізу реокардіограм «Cardio» за стандартною методикою. Інтенсивність кровонаповнення і функціональний стан периферичних судин оцінювали за якісними і кількісними параметрами реовазограм, визначаючи реографічний індекс (РІ), дикротичний індекс (ДІ), тривалість періоду швидкого кровонаповнення (ПШК) та тривалість періоду повільного кровонаповнення (ППК).

Аналіз отриманих даних показав, що у 7 дітей при РВГ передпліч і у 13 дітей при РВГ гомілок показники кровопостачання і тонус судин відповідали показникам контрольної групи здорових дітей. У 19 дітей при РВГ передпліч і у 16 дітей при РВГ гомілок на реовазограмі спостерігалось збільшення амплітуди систолічної хвилі з добре вираженими додатковими хвилями, з глибокою інцизурою, а також вірогідне збільшення РІ, вірогідне зменшення ДІ і ППК при незміненому показнику ПШК, що свідчить про збільшення кровопостачання і підвищення еластичності судинної стінки, тобто про зниження тонуусу саме дрібних артерій. У 14 дітей при РВГ передпліч і у 11 дітей при РВГ гомілок на реовазограмі зареєстровано зменшення амплітуди систолічної хвилі з загостреною верхівкою, згладженістю або відсутністю додаткових хвиль, а також вірогідне зменшення РІ, вірогідне збільшення ДІ та ППК при незміненому показнику ПШК, що свідчить про зменшення кровопостачання і зниження еластичності судинної стінки, тобто про підвищення тонуусу саме дрібних артерій.

Таким чином, при дослідженні стану периферичної гемодинаміки передпліч і гомілок у більшості дітей і підлітків, хворих на ЦД 1 типу, були виявлені функціональні розлади у вигляді гіпотонуусу та гіпертонуусу на рівні дрібних артерій. Залежності від рівня компенсації і тривалості хвороби не було встановлено. У жодної хворої дитини на верхніх та нижніх кінцівках не було зафіксовано органічних змін периферичної гемодинаміки з розвитком колатерального типу кровотоку, незважаючи на велику тривалість хвороби.

## ВПЛИВ ЕЛЕКТРОПУНКТУРИ НА ПЕРЕБІГ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 1 ТИПУ У ДІТЕЙ

*Н.О. Кульчицька*

*Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка  
АМН України, м. Київ*

Для досягнення і підтримання стійкої компенсації цукрового діабету (ЦД) 1 типу в сучасній дитячій діабетології поряд з традиційним комплексом лікування (дієта, інсулінотерапія, імунокоректори, ангіо- і гепатопротектори та ін.) застосовуються різноманітні рефлексотерапевтичні методи. Але доцільність та ефективність їх застосування у дітей вивчені недостатньо. Метою нашої роботи було дослідження терапевтичних можливостей електропунктури в комплексному лікуванні ЦД 1 типу у дітей.

Обстежено 90 дітей та підлітків, що страждають на ЦД 1 типу, віком від 3 до 17 років та 35 здорових осіб. До першої групи увійшли 45 пацієнтів, що поряд з традиційним комплексом лікування отримували електропунктуру. У другій групі 45 дітей отримували тільки традиційну терапію. Електропунктурний вплив здійснювався на класичні точки акупунктури за допомогою апарата «БІОН-01» (8-10 сеансів на курс лікування). Всі діти пройшли 3 курси лікування (повторні курси – через кожні 3-4 міс).

Досліджено динаміку показників вуглеводного та ліпідного обмінів, клітинного імунітету (за методом розеткоутворення з еритроцитами барана).

Після першого курсу лікування у дітей 1 групи відмічено вірогідне зниження дози інсуліну ( $P < 0,05$ ), підвищення вмісту С-пептиду ( $P < 0,001$ ), суттєве зниження рівнів загального холестерину (ЗХ), холестерину ліпопротеїнів низької та дуже низької щільності (ХЛНЩ та ХЛДНЩ) ( $P < 0,001$ ), індексу атерогенності (ІА,  $P < 0,001$ ); вірогідно знизився рівень О-лімфоцитів ( $P < 0,05$ ), підвищився вміст Т-лімфоцитів – Е-РУК ( $P < 0,001$ ), ТФР-РУК (теофілінрезистентна субпопуляція Т-лімфоцитів,  $P < 0,01$ ) і ТФЧ-РУК (теофілінчутлива субпопуляція Т-лімфоцитів,  $P < 0,001$ ). У хворих 2 групи спостерігались схожі тенденції, але зміни показників на краще були статистично менш суттєві, у порівнянні з пацієнтами 1 групи.

У дітей 1 групи другий курс лікування призвів до статистично вагомого зниження вмісту О-лімфоцитів, підвищення рівнів Е-РУК, ТФР-РУК. Під впливом електропунктури суттєво підвищився рівень С-пептиду ( $P < 0,05$ ). У пацієнтів 2 групи вірогідно змінилися тільки показники О-лімфоцитів і Е-РУК. Після лікування у дітей 2 групи доза інсуліну була значно вища ( $P < 0,05$ ), а рівень С-пептиду вірогідно нижчий ( $P < 0,05$ ), ніж у хворих, які отримували електропунктуру. Показники ліпідного обміну в обох групах залишалися в межах вікової норми.

Третій курс лікування із застосуванням електропунктури суттєво вплинув на рівень Т-лімфоцитів та ТФР-РУК, але не призвів до вірогідних змін у дозі інсуліну та рівні С-пептиду. Подальші спостереження за хворими 1 групи показали тенденцію до погіршення стану вуглеводного і ліпідного обміну, імунологічних показників лише через 8-10 міс після останнього курсу лікування. У дітей 2 групи негативні зміни виявлялися вже через 6-7 міс від початку лікування і в подальшому мали стійку тенденцію до поглиблення.

Таким чином, багаторазове застосування електропунктури при цукровому діабеті у дітей не тільки суттєво підвищує ефективність запровадженої терапії, але також дозволяє підтримувати досягнутий позитивний ефект на триваліший термін.

## РОЛЬ ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ МОДИФИКАЦИИ БЕЛКОВ В ФОРМИРОВАНИИ ОСЛОЖНЕНИЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА У ДЕТЕЙ

Г.А. Леженко, Е.И. Подлианова

*Запорожский государственный медицинский университет, г. Запорожье*

Целью работы явилось изучение степени окислительной модификации белков (ОМБ) сыворотки крови у детей, больных СД, с учетом особенностей почечного кровотока и вида инсулинотерапии.

Обследовано 72 ребенка 11-15 лет, больных СД 1 типа, 34 из них болели диабетом до 1 года, 38 – более 5 лет, из которых у 9 пациентов диагностирована диабетическая нефропатия. В контрольную группу были включены 20 здоровых детей того же возраста. Степень ОМБ сыворотки крови оценивали согласно методики, предложенной В. Halliwell, М.С. Yutteridge (1999). Всем больным проводилась доплерография почек с изучением показателей почечного кровотока.

Анализ полученных данных показал значительную вариабельность степени ОМБ. У больных в дебюте заболевания содержание начальных и конечных продуктов ОМБ соответствовало аналогичным контрольной группы. К концу первого года болезни отмечено нарастание уровня стимулированных КГ ( $354 \pm 6,3$  у.е./г белка против  $312 \pm 4,8$  у.е./г белка в контроле,  $P < 0,05$ ), а у детей с длительностью заболевания 5 и более лет активацию окислительной деструкции белка регистрировали как в спонтанной (АФА –  $286 \pm 5,3$  против  $184 \pm 4,9$  у.е./г белка в контроле; КГ –  $374 \pm 8,3$  против  $355 \pm 3,5$  у.е./г белка в контроле,  $P < 0,05$ ), так и в стимулированной реакциях (АФА –  $168 \pm 5,3$  против  $101 \pm 4,9$  у.е./г белка в контроле; КГ –  $381 \pm 7,1$  против  $312 \pm 4,8$  у.е./г белка в контроле,  $P < 0,05$ ), что свидетельствует о значительном снижении резерва антиокислительных возможностей.

Оценка состояния почечного кровотока у детей с СД показала снижение активности почечного кровотока на  $19,0 \pm 2,5$  % у детей, больных СД 5 и более лет. Сопоставление полученных данных с результатами исследования степени ОМБ позволило выявить следующие закономерности. Так, повышение уровня стимулированного КГ при нормальном спонтанном КГ сопровождалось уменьшением почечного кровотока на  $15,5 \pm 1,4$  %. Сочетанное повышение как спонтанного, так и стимулированного КГ соответствовало снижению показателей почечного кровотока на  $25,4 \pm 2,6$  % и сопровождалось микроальбуминурией. Установлено, что дети, получавшие стандартную базисно-болюсную терапию с использованием НПХ-инсулинов, имели достоверное увеличение уровня стимулированного КГ, в то время как динамика показателей спонтанного и стимулированного образования АФА и КГ у больных, получавших аналог человеческого инсулина «Лантус», к концу первого года болезни не отличалась от данных контрольной группы. Отмечено, что у детей, получавших на протяжении 2 лет «Лантус», показатели почечного кровотока находились в пределах возрастных норм, в то время как при терапии НПХ-инсулинами они были достоверно снижены на  $11,9 \pm 1,6$  %.

Таким образом, использование в терапии СД у детей и подростков безпикового аналога человеческого инсулина «Лантус» позитивно влияет на динамику ОМБ и способствует сохранению почечного кровотока в возрастных границах, т.е. выступает фактором развития диабетической нефропатии.

## ЕЛЕКТРОМІОГРАФІЧНЕ ОБСТЕЖЕННЯ В ДІАГНОСТИЦІ ДІАБЕТИЧНОЇ ПОЛІНЕЙРОПАТІЇ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 1 ТИПУ

*В.Г. Майданник, Н.Б. Пранік*

*Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, м. Київ*

Проведено аналіз електроміографічного (ЕМГ) обстеження 44 дітей віком 10-17 років, хворих на цукровий діабет (ЦД) 1 типу, які перебували на стаціонарному лікуванні у міському ендокринологічному відділенні ДКЛ № 6. Обстеженню підлягали хворі, які або мали тривалість захворювання більше 3 років і (або) висловлювали скарги, що свідчать про ураження периферичної нервової системи (біль та судоми у литкових м'язах, швидка втомлюваність м'язів нижніх кінцівок, ознаки порушення трофіки шкіри кінцівок тощо) незалежно від тривалості захворювання. Загалом, у хворих тривалість захворювання становила від 4 міс до 13 років (в середньому  $5,7 \pm 0,6$  року).

ЕМГ обстеження виконувалося за допомогою комп'ютерного електронейроміографа TOENNIS, фірми «Erich Jaeger» (Німеччина). Оцінювалися швидкість проведення збудження руховими волокнами нервів (серединних, ліктьових, мало- та великогомілкових), дистальна латентність, амплітуда М-відповіді (сила скорочення м'язів), форма потенціалів рухових одиниць.

В результаті аналізу даних виявлено, що при діабетичній полінейропатії першими уражаються малогомілкові нерви, потім у процес втягуються великогомілкові і зрештою – нерви верхніх кінцівок (спочатку ліктьові). Мінімальна тривалість захворювання, при якій виявлено субклінічні ознаки полінейропатії, дорівнювала 4 міс. Найбільша тривалість ЦД, що не супроводжувалася змінами ЕМГ-показників, – 6 років.

При тривалості захворювання більше 3 років ЕМГ-ознаки діабетичної полінейропатії (подовження латентних періодів, сповільнення швидкості проведення збудження, зміна форми потенціалів) спостерігались у 96 % обстежених. При цьому у чверті хворих виявлено ізольоване ураження малогомілкових нервів, у половини – ураження мало- та великогомілкових нервів, у четвертій частини – ураження нервів нижніх та верхніх кінцівок. Зміни у проведенні збудження нервами верхніх кінцівок приєднувались після 6 років від дебюту захворювання.

Звертала на себе увагу відсутність зв'язку між ступенем ураження однойменних нервів (тобто ступенем зниження швидкості проведення збудження) та тривалістю захворювання. Можливо, що виникнення полінейропатії більшою мірою залежить від якості самоконтролю діабету, що буде виявлено у подальших дослідженнях.

Таким чином, електроміографічне обстеження доцільно проводити на ранніх строках захворювання, що дозволить своєчасно діагностувати діабетичну полінейропатію, скорегувати лікування та оцінити його ефективність в динаміці.

## НОВЕ В ЛІКУВАННІ ГІПОТАЛАМІЧНОГО СИНДРОМУ ПУБЕРТАТНОГО ПЕРІОДУ

В.А. Музь, С.Т. Зубкова, Т.М. Малиновська

*Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка  
АМН України, м.Київ*

Гіпоталамічний синдром пубертатного періоду (ГСПП) є симптомокомплексом, який зумовлений гіпоталамо-гіпофізарно-ендокринною дисрегуляцією в період пубертатії. ГСПП спостерігається у 3-4 % осіб підліткового віку. У дівчаток захворювання зустрічається частіше, ніж у хлопчиків. Зміна ритму секреції тропних гормонів гіпофіза несприятливо впливає на діяльність периферичних ендокринних залоз і сприяє порушенню метаболізму білків, жирів і вуглеводів. Ці зміни, в свою чергу, призводять до швидкого збільшення маси, нестабільної артеріальної гіпертензії, дисліпопротеїнемії, порушення секреції гонадотропнів. Розлади, які були виявлені у підлітків з ГСПП, є чинниками підвищеного ризику розвитку серцево-судинних захворювань в старшому віці і тому потребують своєчасної і ефективної медикаментозної корекції та проведення в подальшому профілактичних заходів.

Серед багатьох гіпотензивних препаратів, які використовуються для лікування артеріальної гіпертензії (АГ) у підлітків з ГСПП, привертає увагу гіпотензивний гомеопатичний препарат «Хомвіотензин» (фірма «Хомвіора», Німеччина).

Ми вивчали можливості застосування цього препарату у лікуванні підлітків з ГСПП і наявністю артеріальної гіпертензії.

Ефективність препарату аналізували у 27 підлітків з ГСПП (17 дівчаток і 10 хлопчиків віком від 15 до 17 років) з тривалістю захворювання 1 рік на базі дитячого відділення ендокринної патології Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України. В контрольну групу увійшли 20 підлітків того ж віку.

Всіх хворих було комплексно обстежено в динаміці: визначення фізичного розвитку пацієнта, визначення індексу маси тіла, вимірювання АТ (3 рази на добу), біохімічні дослідження крові, стандартний тест на толерантність до глюкози, реєстрація ЕКГ, ЕЕГ, УЗД шлунково-кишкового тракту, нирок.

У половини дітей спостерігалася стійке підвищення АТ в межах 140/90 – 130/80 мм рт. ст. і його лабільність впродовж доби.

Всі хворі отримували курс дієцефальної терапії, який у пацієнтів дослідної групи доповнювався призначенням хомвіотензину по 1/2 таблетки вранці і 1/2 таблетки ввечері. Курс лікування тривав 21 день. Ефективність лікування контролювалася перед випискою із стаціонару.

Результати лікування оцінювалися як позитивні при нормалізації АТ (на 10-14 день), поліпшенні загального стану, показників ліпідного обміну (загальний холестерин знизився до  $3,6 \pm 0,11$  ммоль/л, рівень ЛПНЩ знизився до  $3,80 \pm 0,12$  ммоль/л, рівень ЛПВЩ підвищився до  $1,20 \pm 0,10$  ммоль/л) та даних ЕЕГ. При прийомі препарату побічних ефектів не спостерігалася.

Таким чином, отримані нами результати дозволяють рекомендувати включення до комплексної терапії ГСПП гомеопатичного препарату «Хомвіотензин», який знижує АТ та рівні холестерину і ліпопротеїдів у крові.

## НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Л.Д. Никитина, С.А. Чумак

*Институт охраны здоровья детей и подростков АМН Украины, г. Харьков*

Среди сопутствующих сахарному диабету эндокринных заболеваний патология щитовидной железы занимает первое место по частоте.

В процессе выполнения работы у 362 детей и подростков, больных сахарным диабетом, проводился анализ анамнестических данных, характера физического и полового развития, показателей компенсации углеводного обмена. Диагностика тиреоидной патологии осуществлялась при помощи пальпаторного и ультразвукового исследования щитовидной железы, определения антител к тиреоглобулину (атТГ) и микросомальному антигену – (атМСАГ), а также уровня ТТГ, свободных  $T_3$  (fT<sub>3</sub>) и  $T_4$  (fT<sub>4</sub>) в сыворотке крови.

Результаты исследования показали, что наиболее заметными у обследованных больных были колебания содержания fT<sub>4</sub>, а также повышение уровня ТТГ, в то время как содержание fT<sub>3</sub> изменялось не так часто и преимущественно в виде снижения. При этом лишь у четверти обследованных сохранялся физиологический тип регуляции тиреоидной системы с нормальными показателями содержания ТТГ, свободных  $T_3$  и  $T_4$ . Первое место по частоте среди вариантов патологических изменений тиреоидного гормонального профиля занял вариант с нормальными показателями fT<sub>3</sub> и fT<sub>4</sub> и повышенным уровнем ТТГ крови (20,0 %). Второе место занял вариант с нормальным уровнем fT<sub>3</sub> и повышенным уровнем fT<sub>4</sub> (17,5 %), в том числе у 10,0 % больных в сочетании с повышенным уровнем ТТГ, а третье место (по 11,3 %) разделили варианты с изолированным снижением fT<sub>3</sub> или fT<sub>4</sub> при нормальном содержании другого тиреоидного гормона.

Исследование тиреоидного профиля в зависимости от компенсации углеводного обмена показало, что частота патологических изменений уровня тиреоидных гормонов и ТТГ достоверно увеличивалась с увеличением показателей HbA<sub>1c</sub>. Так, среди детей с хорошей компенсацией заболевания (HbA<sub>1c</sub> < 7,5 %) физиологический тип тиреоидного гормонального профиля выявлялся почти у половины обследованных – у 45,4 %, в то время как в группе больных с умеренной декомпенсацией болезни – уже у 26,9 %, а в группе больных с выраженной декомпенсацией – лишь у 19,2 %. В процессе анализа влияния степени половой зрелости на формирование особенностей тиреоидного гормонального профиля выявлено, что в период нейтрального детства у большинства обследованных этой возрастной группы (более 90 %) отмечались сдвиги в гипофизарно-тиреоидной регуляции в виде колебаний уровня fT<sub>4</sub>, преимущественно его изолированного повышения, а также увеличение содержания ТТГ на фоне нормального уровня тиреоидных гормонов. Возрастание степени половой зрелости у детей, больных сахарным диабетом, сопровождалось некоторым уменьшением частоты случаев дистиреоза до 65-85 % и качественными изменениями его структуры, в частности, достоверным снижением частоты изолированного повышения уровня fT<sub>4</sub> (от 45,5 % в период нейтрального детства до 9,1 % в пубертатном возрасте). Уменьшался с увеличением степени половой зрелости и удельный вес варианта дистиреоза с повышенным уровнем ТТГ на фоне нормальных уровней периферических тиреоидных гормонов. Таким образом, течение сахарного диабета у детей в подавляющем большинстве случаев сопровождается патологическими изменениями уровня тиреоидных гормонов, среди которых наиболее часто встречаются варианты с повышением уровня ТТГ на фоне нормального уровня тиреоидных гормонов, а также изолированное повышение уровня fT<sub>4</sub>.

## СТАН ЛІПІДНОГО ОБМІНУ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ГІПОФІЗАРНИЙ НАНІЗМ

*В.Г. Пахомова, Н.О. Кульчицька*

*Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка  
АМН України, м.Київ*

Серед основних ефектів соматотропного гормону, поряд із стимуляцією росту, що пов'язана з посиленням синтезу білка, виділяється вплив цього гормону на ліпідний обмін. Дефіцит гормону росту (ГР) створює умови для розвитку дисліпідемії, яка, в свою чергу, є одним із головних чинників виникнення серцево-судинних ускладнень. Доведено, що дефіцит ГР у дорослих підвищує ризик смертності від серцево-судинних захворювань. В той же час існують суперечливі дані відносно вмісту різних груп ліпопротеїнів в крові дітей з патологією росту та впливу на них препаратів ГР.

Метою нашої роботи було дослідження стану ліпідного обміну у дітей з порушенням росту.

Під наглядом знаходилось 35 хворих на гіпофізарний нанізм (ГН). В контрольну групу увійшли 35 здорових дітей.

Із 35 хворих на ГН 23 дитини протягом 1 року отримували лікування рекомбінантним людським соматотропним гормоном (12 МОд/м<sup>2</sup> поверхні тіла на тиждень). Крім того, до початку обстеження у всіх хворих було виключено гіпотиреоз або компенсовано його призначенням тиреоїдних гормонів.

Стан ліпідного обміну оцінювали за вмістом у крові загального холестерину (ЗХ), ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), тригліцеридів (ТГ), індексу атерогенності (ІА).

Серед обстежених було 14 дівчат і 21 хлопець. Вік хворих на момент обстеження становив від 4 до 18 років, в середньому –  $11,7 \pm 0,5$  років.

У хворих на ГН спостерігалось суттєве ( $P < 0,05$ ) підвищення рівня ЗХ ( $4,73 \pm 0,22$  ммоль/л проти  $4,04 \pm 0,23$  ммоль/л у здорових) та ІА ( $2,50 \pm 0,20$  проти  $1,85 \pm 0,12$  у здорових). Інші показники ліпідного обміну залишались в межах нормальних величин.

Зважаючи на те, що в групі хворих на ГН частина дітей отримувала лікування гормоном росту, ми проаналізували стан ліпідного обміну під впливом терапії препаратами ГР.

У пацієнтів, які отримували лікування ГР, всі показники ліпідного обміну суттєво не відрізнялися від таких у здорових дітей ( $P > 0,05$ ). У хворих на ГН, які не отримували ГР, виявлені суттєві порушення ліпідного обміну. Так, рівень ЗХ у цих пацієнтів був вищим, ніж у здорових на 27,6 % і становив  $5,18 \pm 0,41$  ммоль/л,  $P < 0,05$ . Вміст ТГ ( $1,3 \pm 0,16$  ммоль/л проти  $0,80 \pm 0,11$  ммоль/л у здорових) та ІА ( $2,80 \pm 0,27$ ) перевищували норму і рівні цих показників у дітей, що отримували ГР, майже в 2 рази ( $P < 0,01$ ).

Найбільш стабільними виявилися показники ЛПВЩ та ЛПНЩ – вони вірогідно не відрізнялися від здорових ( $P > 0,05$ ). Цікаво відмітити, що у дітей, які отримували ГР, рівень антиатерогенної фракції ліпопротеїнів – ЛПВЩ, був суттєво вищим ( $1,60 \pm 0,09$  ммоль/л,  $P < 0,01$ ), ніж у хворих, котрі не лікувалися ГР ( $1,23 \pm 0,08$  ммоль/л), хоча і не виходив за межі норми в обох групах.

Таким чином, у хворих на гіпофізарний нанізм спостерігається дисліпідемія. Порушення ліпідного обміну є зворотними, усуваються під впливом лікування препаратами гормону росту.

## **ПОЛОВОЕ СОЗРЕВАНИЕ МАЛЬЧИКОВ, ПОТОМКОВ ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧАЭС, НА ЭТАПАХ ПУБЕРТАТА**

*Е.И. Плехова, Т.П. Костенко*

*Институт охраны здоровья детей и подростков АМН Украины, г.Харьков*

Два десятилетия, отделяющих нас от Чернобыльской катастрофы, не уменьшили актуальность проблемы её последствий для будущих поколений.

Представилось важным изучить характер полового созревания мальчиков, рожденных в семьях ликвидаторов, выяснить его влияние на физическое развитие на этапах пубертата.

Основную группу составили 622 мальчика 10-15 лет, рожденных от отцов, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС в 1986-1987 гг. Группа сравнения – 519 мальчиков того же возраста, родители которых не подвергались радиационной нагрузке. Дети были обследованы в ИОЗДП АМНУ, в динамике, на разных этапах полового созревания.

Обследование предусматривало: осмотр специалистов, оценку физического и полового развития, определение уровня гонадотропных гормонов гипофиза и половых стероидов в крови, определение суточной экскреции катехоламинов и мелатонина.

Установлены более высокие показатели полового созревания потомков ликвидаторов в 10-12-летнем возрасте относительно сверстников из семей без радиационного риска. Показано, что мальчики основной группы с более ранним началом полового созревания по росту и массе тела опережали сверстников с обычными темпами полового созревания.

Впервые дана клинико-гормональная характеристика потомков ликвидаторов, уровень полового развития которых превышал возрастные нормативы. Доказано, что более раннее начало полового созревания обусловлено более ранней активацией гипофизарно-гонадно-надпочечникового комплекса на фоне активации симпатико-адреналовой системы и снижения суточной экскреции мелатонина.

Таким образом, впервые получены результаты, которые подтверждают нарушения в центральных звеньях регуляции функциональной системы, определяющей и обеспечивающей половое развитие у потомков ликвидаторов Чернобыльской катастрофы.

С целью предупреждения формирования патологических состояний разработаны предложения по диспансерному наблюдению потомков ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, обоснованы объем и кратность их обследования эндокринологом.

## ВІТЧИЗНЯНИЙ ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ХУМАЛОГУ – ПЕРШОГО АНАЛОГУ ІНСУЛІНУ УЛЬТРАКОРОТКОЇ ДІЇ

*О.Я. Самсон, І.В. Лукашук*

*Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка  
АМН України, м.Київ*

Ми спостерігали за 37 дітьми з цукровим діабетом 1 типу віком 6-18 років, які застосовували базисно-болусну схему інсулінотерапії з використанням аналогу інсуліну людини ультракороткої дії Хумалогу. 28 дітей перебували в стані компенсації та субкомпенсації метаболічних порушень, 9 хворих – в стані декомпенсації. Стан компенсації цукрового діабету оцінювали за критеріями ефективності інсулінотерапії згідно з рекомендаціями ISPAD.

Підставами для переходу на Хумалог були: декомпенсація хвороби, неможливість досягти компенсації, використовуючи інсулін короткої дії; постпрандіальна гіпоглікемія; бажання дітей та батьків обійтися без 30-хвилинної перерви між ін'єкцією та прийомом їжі; потреба звільнитися від додаткових прийомів їжі. Заміну препарату інсуліну проводили за умов стаціонару. Початкова доза Хумалогу становила 2/3 дози інсуліну короткої дії, яку використовували до цього. Ін'єкції Хумалогу робили 3 рази на день безпосередньо перед прийомами їжі. В подальшому дозу корегували під контролем глікемії та глюкозурії.

Для оцінки ефективності лікування використовували клініко-лабораторні критерії: частоту та ступінь тяжкості гіпоглікемічних реакцій, динаміку глікемії натще, препрандіальної та постпрандіальної глікемії, добову глюкозурію, а також рівень глікованого гемоглобіну. Оцінювали також вплив препарату на якість життя хворого та терпимість до нього.

Після застосування Хумалогу у 30 дітей спостерігали покращення загального стану: зникнув головний біль, нормалізувався апетит та настрій; у 6 хворих не спостерігали ніяких змін. Лише у 1 хлопчика (8 років) утримувались скарги на головний біль та інші відчуття, що супроводжують гіпоглікемічний стан. Незважаючи на відсутність гіпоглікемії протягом одного тижня, хлопчику знову призначили інсулін короткої дії. У інших дітей скарг не спостерігали.

Через 2 тижні лікування Хумалогом встановлено задовільну динаміку метаболічних показників, а саме: суттєво зменшилась кількість гіпоглікемічних реакцій; рівень постпрандіальної глікемії наблизився до 8 ммоль/л, перепади глікемії впродовж дня стали менш значні. Через 3 міс лікування Хумалогом рівень глікованого гемоглобіну ( $HbA_{1c}$ ) знизився до  $7,9 \pm 1,3$  % у порівнянні з  $9,4 \pm 0,9$  % до лікування.

Таким чином, аналог інсуліну ультракороткої дії Хумалог є високоефективним, безпечним та доступним препаратом вибору для проведення базисно-болусної схеми інсулінотерапії у дітей та підлітків. Застосування Хумалогу сприяє нормалізації рівня постпрандіальної глікемії, попереджує значні перепади глікемії впродовж дня, знижує рівень глікованого гемоглобіну, забезпечуючи компенсацію хвороби, та покращує якість життя дітей з цукровим діабетом.

## АНТИОКСИДАНТНА ТЕРАПІЯ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ДІТЕЙ З ВЕГЕТАТИВНИМИ ДИСФУНКЦІЯМИ

Е.С. Суходольська<sup>1</sup>, А.П. Бурлака<sup>2</sup>, І.І. Ганусевич<sup>2</sup>, М.В. Хайтович<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м.Київ;

<sup>2</sup>Інститут експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р.Є Кавецького НАН України, м.Київ

В останні роки ролі оксидативного стресу в патогенезі різноманітних захворювань (зокрема, ендокринних, серцево-судинних) надають великого значення. При цьому складною є проблема лікування метаболічних порушень, викликаних окисним пошкодженням клітинного дихання.

Як відомо, антиоксидантні властивості виявляють не лише класичні антиоксидантні препарати, а й лікарські засоби, що зменшують гіпоксію, пригнічують активність прооксидантних гормональних систем (симпато-адреналової та ренін-ангіотензин-альдостеронової).

Метою нашого дослідження було вивчення впливу комплексу терапії – вітаміни, ноотропи, антигіпертензійні (при необхідності) препарати на рівень лактату та убісеміхінону в крові дітей з різними клінічними формами вегетативних дисфункцій (ВД).

Проведено обстеження 20 дітей (4 дівчинки та 16 хлопчиків) віком 12-18 років з ВД. Серед обстежених у 13 хворих була вегето-судинна дисфункція (ВСД) за гіпертензивним типом, у 7 – пароксизмальна вегетативна недостатність (ПВН). Рівень убісеміхінону (маркер окисного порушення клітинного дихання) в нейтрофільних гранулоцитах периферичної крові визначали методом електронного парамагнітного резонансу, концентрацію лактату в крові – спектрофотометрично за методом Хохорста. На основі результатів добового моніторингу артеріального тиску (ДМАТ) встановлено, що серед хворих з ВСД у 6 була стабільна (САГ), у 7 – лабільна артеріальна гіпертензія (ЛАГ). У всіх хворих з ПВН був нестабільний добовий профіль артеріального тиску (НестАТ). У 4 хворих з ВСД за гіпертензивним типом виявлялось ожиріння (індекс маси тіла перевищував 95 перцентиль), у 6 – надмірна вага (ІМТ більше 85 перцентиль, але менше 95). Отже, більшість дітей з ВСД за гіпертензивним типом мали основні прояви метаболічного синдрому (поєднання ожиріння та артеріальної гіпертензії).

Рівень лактату в крові у 18 дітей перевищував контрольні значення (1-1,5 ммоль/л) і визначався в межах 1,6-8,1 ммоль/л. Концентрація убісеміхінону у 16 дітей перевищувала нормальні значення (до 1 ум. од.).

У дітей з ЛАГ та САГ виявлено більш високі значення рівня убісеміхінону порівняно з дітьми з НестАТ (2,37±1,69 ум. од. проти 1,9±0,72 ум. од; P>0,05). Концентрація лактату в крові у дітей з ВСД також в середньому була вищою порівняно з хворими з ПВН (3,9±2,4 ммоль/л проти 2,44±1,17 ммоль/л; P>0,05).

Після курсу терапії тривалістю 1 місяць (ТРИ ВІ плюс, ноофен, при необхідності антигіпертензивна терапія: небілет або еналаприл відповідно при симпато- та ваготонії вихідного вегетативного тону) поряд з покращенням загального стану, добового профілю артеріального тиску у хворих відмічено вірогідне зниження у крові в 2,5 рази концентрації лактату та убісеміхінону (P<0,01 та P<0,05).

Таким чином, внаслідок окисного порушення клітинного дихання у дітей з ВД відмічається інтенсифікація гліколізу, що виявляється метаболічними змінами, зокрема, гіперлактатемією. Особливо гіперлактатемія була виражена у дітей з клінічними проявами метаболічного синдрому (артеріальна гіпертензія в поєднанні з надмірною вагою тіла або ожирінням). Під впливом комплексу терапії метаболічні порушення у дітей з ВД значно зменшуються, що може відобразити покращення клітинного дихання на тлі зменшення гіпоксії та нормалізацію органного кровотоку.

## ОСОБЕННОСТИ МЕЛАТОНИНПРОДУЦИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

С.И. Турчина, Е.А. Будрейко

*Институт охраны здоровья детей и подростков АМН Украины, г.Харьков*

Результаты многочисленных клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют об изменении продукции мелатонина при различных физиологических и патологических состояниях. Многолетние исследования, выполняемые в течение последних 20 лет в Институте охраны здоровья детей и подростков АМН Украины, доказали причастность мелатонина к половому созреванию в мужском и женском организме, а также изменение продукции гормона при различных вариантах его нарушения. Получены данные об особенностях мелатонинпродуцирующей активности у подростков с гипоталамическим синдромом пубертатного периода, у потомков ликвидаторов аварии на ЧАЭС, а также у подростков с пограничными нервно-психическими расстройствами.

Учитывая широкий спектр биологических эффектов мелатонина, представилось целесообразным изучить характер его продукции у детей и подростков, больных сахарным диабетом.

Под наблюдением находилось 88 детей и подростков 4-17 лет, больных сахарным диабетом. Выделено три возрастные группы: младшая – 4-9 лет ( $n=18$ ), средняя – 10-12 лет ( $n=20$ ) и старшая – 13-17 лет ( $n=50$ ). У всех пациентов изучали уровень мелатонина флюорометрическим методом в суточной моче. Полученные результаты оценивались с учетом возрастных и сезонных нормативов, разработанных ранее.

Исследование мелатонинпродуцирующей активности у детей и подростков, больных сахарным диабетом, позволило установить, что у таких пациентов сохранена возрастная динамика и половой диморфизм в продукции мелатонина. Так, установлено, что у детей 4-9 лет и 10-12 лет уровень экскреции более низкий (соответственно  $37,73 \pm 3,58$  нмоль/сут и  $35,63 \pm 3,85$  нмоль/сут) по сравнению с 13-17-летними пациентами ( $44,85 \pm 5,23$  нмоль/сут), а у мальчиков во всех возрастных группах его значения выше, чем у девочек. Но эти тенденции не имели статистического подтверждения. В то же время доказано, что у половины пациентов 13-17 лет содержание мелатонина было ниже сезонной возрастной нормы.

Результаты проведенных исследований указывают на то, что независимо от пола и возраста манифестация сахарного диабета происходит на фоне более высокого уровня мелатонина ( $50,3 \pm 4,49$  нмоль/сут) в сравнении с пациентами, болеющими более года ( $31,92 \pm 2,99$  нмоль/сут,  $P < 0,05$ ). А длительная декомпенсация сахарного диабета у детей и подростков сопровождается выраженным снижением продукции мелатонина до  $28,45 \pm 3,65$  нмоль/сут.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что у детей и подростков, больных сахарным диабетом, изменяется мелатонинпродуцирующая активность. Характер данных изменений во многом определяется возрастом и полом пациентов, длительностью и компенсацией заболевания.

## КЛИНИКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ ГИПОТАЛАМИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПУБЕРТАТНОГО ПЕРИОДА У МАЛЬЧИКОВ

*О.О. Хижняк, А.В. Косовцова, С.И. Турчина, Б.В. Банников*

*Институт охраны здоровья детей и подростков АМН Украины, г.Харьков*

Целью нашей работы являлось изучение клинических проявлений гипоталамического синдрома пубертатного периода (ГСПП) у мальчиков и определение значимых клиничко-анамнестических и гормонально-метаболических критериев, позволяющих осуществлять прогнозирование характера течения заболевания.

Долгосрочное (от 2 до 4 лет) клиническое наблюдение за 212 мальчиками с ГСПП в возрасте от 10 до 17 лет позволило оценить характер течения данной патологии и выделить два его типа (благоприятный и неблагоприятный) в двух возрастных группах (10-13 и 14-17 лет). Информативность и прогностическая значимость исходных клиничко-анамнестических и лабораторных показателей рассчитывалась с помощью неоднородной последовательной статистической процедуры (НПСП) Вальда в модификации Е.В. Гублера, А.А. Генкина. В перечень анализируемых прогностических признаков были включены 28 наиболее важных для определения прогноза течения ГСПП.

Учитывая полиморфизм клинических проявлений ГСПП у мальчиков, нами проведена систематизация основных жалоб и клинических симптомов заболевания с учетом степени их выраженности. Выделены 4 клинических варианта ГСПП:

1. Типичная форма характеризуется максимальными проявлениями всех ведущих клинических симптомов: ускоренные темпы полового созревания, ожирение III-IV степени, повышенный аппетит, транзиторная артериальная гипертензия (АГ), ангиопатия сетчатки, наличие «розовых» стрий, истинная гинекомастия, диффузный нетоксический зоб I ст.

2. С ведущим симптомом ожирения – ожирение II-III ст., нормальные или замедленные темпы полового созревания, отсутствие стрий на коже, нормальное артериальное давление (АД), повышенный аппетит и жажда.

3. С ведущим симптомом АГ, для которой характерно: стойкая АГ, ускоренное половое развитие, умеренное ожирение I-II ст. или избыточная масса тела, выраженные головные боли, ангиопатия сетчатки, «смешанные» стрии.

4. Стертая форма, для которой характерно: ожирение I ст., «смешанные» стрии, истинная гинекомастия, диффузный нетоксический зоб II ст., нормальные или замедленные темпы полового созревания, нормальное АД.

Для дифференциальной диагностики клинических вариантов ГСПП разработан алгоритм, позволяющий уже при первичном обращении поставить правильный диагноз в 87 % случаях.

Реализация НПСП дала возможность выделить ряд статистически значимых для характера течения ГСПП клиничко-анамнестических и гормонально-метаболических показателей. Наиболее информативными признаками являлись: выраженность ожирения, клинический вариант заболевания, индекс инсулинорезистентности (ИР); кроме того, для мальчиков 10-13 лет – характер стрий, уровень тестостерона в крови; для подростков 14-17 лет – уровень АД, содержание кортизола в крови.

Среди выделенных критериев неблагоприятным прогностическим значением в отношении течения ГСПП обладали такие признаки, как наследственная отягощенность по ожирению, сахарному диабету 2 типа и гипертонической болезни, избыточная масса тела при рождении, ожирение с раннего детства, высокий инфекционный индекс, типичная форма ГСПП, выраженная (III-IV) степень ожирения (а для подростков 14-17 лет даже II ст. ожирения), АГ, ускоренное половое развитие, высокие показатели индекса ИР и триглицеридов.