

ДОПОВІДІ НА VIII З'ЇЗДІ АСОЦІАЦІЇ ЕНДОКРИНОЛОГІВ УКРАЇНИ, М. КИЇВ, 20-22 ЖОВТНЯ 2014 РОКУ

- 373 Сучасний стан і перспективи розвитку
фундаментальної та клінічної ендокринології
на 2015-2020 роки
М.Д. Тронько

- 381 Роль фундаментальних досліджень у прогресі
діагностики, лікування і профілактики
ендокринної патології
М.Д. Тронько, О.І. Ковзун, О.С. Микоша

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 386 Віддалені результати лікування хворих
із потенційно радіоіндукованим
диференційованим раком щитоподібної залози
після остаточної тиреоїдектомії
І.Р. Янчій, С.В. Гулеватий, М.Ю. Болгов, Т.І. Богданова
- 391 Вплив комбінованого застосування доцетакселу
та бета-дефенсину-2 людини на життєздатність
клітин фолікулярного раку щитоподібної залози
*О.Л. Геращенко, О.В. Журавель, М.О. Солдаткіна, В.М. Пушкар'єв,
П.В. Погребной*
- 396 Участь фактора транскрипції AP-1 у перенесенні
регуляторного сигналу N-ацильованих похідних
етаноламіну в адренкортикоцитах людини
О.І. Ковзун, О.С. Лукашеня, О.А. Горносталь, О.С. Микоша
- 401 Цитокиновый статус и субпопуляционный состав
лимфоцитов периферической крови больных
сахарным диабетом 2 типа и неалкогольной
жировой болезнью печени
Е.А. Кондратьюк, П.Н. Боднар, Н.И. Лисяный, Л.Н. Бельская, А.И. Потапова
- 408 Асоціація ліпокаліну-2 з про-/антиатерогенними
чинниками у хворих на цукровий діабет 2 типу
М.Ю. Горшунська
- 414 Вплив тривалої антигіпертензивної терапії на
структуру зв'язків між показниками ендотеліальної
дисфункції і тромбоцитарного гемостазу у хворих
із компенсованим цукровим діабетом 2 типу
Н.О. Перцева

REPORTS ON THE VIII MEETING OF THE ASSOCIATION OF ENDOCRINOLOGISTS OF UKRAINE

- 373 Current status and prospects of fundamental and
clinical endocrinology development for 2015-2020
M.D. Tronko

- 381 Role of basic research in the progress of diagnosis,
treatment, and prevention of endocrine pathology
M.D. Tronko, O.I. Kovzun, A.S. Mikosha

ORIGINAL PAPERS

- 386 Results of life-long follow-up of patients with
potential radioinduced well differentiated thyroid
cancer after ultimate thyroidectomy
I.R. Yanchiy, S.V. Gulevatyj, M.Yu. Bolgov, T.I. Bogdanova
- 391 Combined effect of docetaxel and human-beta-de-
fensin-2 on viability of follicular thyroid cancer cells
O.L. Gerashchenko, O.V. Zhuravel, M.O. Soldatkina, V.M. Pushkarev, P.V. Pogrebnoy
- 396 The involvement of transcriptional factor AP-1 of
the N-acylethanolamines signal transduction in
the human adrenocorticoocytes
O.I. Kovzun, O.S. Lukashenia, O.A. Gornostal, A.S. Mikosha
- 401 Cytokine status and subpopulations of peripheral
blood lymphocytes in patients with type 2 diabe-
tes and nonalcoholic fatty liver disease
K.O. Kondratyuk, P.M. Bodnar, N.I. Lysianyj, L.N. Belskaya, A.I. Potapova
- 408 Association of lipocalin-2 with pro-/antiatherogen-
ic factors in patients with type 2 diabetes mellitus
M.Yu. Gorshunskaya
- 414 Effect of prolonged antihypertensive treatment on
the structure of relationships between indicators of
endothelial dysfunction and platelet hemostasis in
patients with compensated type 2 diabetes mellitus
N.O. Pertseva

Зміст/ Table of contents

- 420 Клинико-функциональная характеристика состояния центральной нервной системы у детей с сахарным диабетом 1 типа г. Алматы
Р.А. Абедимова

- 425 Вікові особливості реакції репродуктивної системи самців щурів на летрозол
О.Г. Резніков, Л.В. Чайковська, Л.І. Полякова, О.В. Сачинська, О.В. Янішевський

- 431 Спектр та клінічні особливості гормонально неактивних інсиденталом надниркових залоз
О.І. Галузинська, А.М. Кваченюк

ОГЛЯДИ

- 438 Дефіцит гормону росту в молодих дорослих із маніфестацією в дитячому віці: ліпідний спектр та стан серцево-судинної системи (огляд літератури та власні спостереження)
О.В. Большова, О.А. Вишневська, В.А. Музь, Т.О. Ткачова, Т.М. Малиновська, О.Я. Самсон

- 447 Остеоартроз та цукровий діабет 2 типу: спільні ланки патогенезу
Л.В. Журавльова, М.О. Олійник

КЛІНІЧНА ЛЕКЦІЯ

- 452 Цукровий діабет із моногенним типом успадкування: клініка, діагностика та лікування (частина 1)
П.М. Боднар, Л.О. Кононенко, Д.В. Кирієнко, Н.М. Кобиляк

ДИСКУСІЯ

- 460 Препарат Ксилат: за і проти
М.Д. Халангот

- 463 **Ювілеї**

- 467 **Новини**

- 470 **Анонси**

- 472 **Передплата**

- 420 Clinical and functional characteristics of the central nervous system in children with type 1 diabetes of Almaty City
R.A. Abedimova

- 425 Age-related peculiarities of the response of male rat reproductive system to letrozole
O.G. Reznikov, L.V. Chaykovska, L.I. Polyakova, O.V. Sachynska, O.V. Yanishevsky

- 431 Spectrum and clinical features of hormonal inactive adrenal incidentalomas
O.I. Galuzinska, A.N. Kvachenyuk

REVIEWS

- 438 Childhood-onset growth hormone deficiency in young adults: lipids and cardiovascular status (literature review and own observations)
O.V. Bolshova, O.A. Vyshnevskaya, V.A. Muz, T.O. Tkachova, T.M. Malinovska, O.Ya. Samson

- 447 Osteoarthritis and type 2 diabetes mellitus: common links of pathogenesis
L.V. Zhuravlyova, M.O. Oliinyk

CLINICAL LECTURE

- 452 Monogenic diabetes mellitus: clinical features, diagnosis and treatment (part 1)
P.M. Bodnar, L.O. Kononenko, D.V. Kyrienko, N.M. Kobyliak

DISCUSSION

- 460 The Ksilat medicine: pros and cons
M.D. Khalangot

- 463 **Yubilees**

- 467 **News**

- 470 **Announcement**

- 472 **Subscription**

Сучасний стан і перспективи розвитку фундаментальної та клінічної ендокринології на 2015-2020 роки

Доповідь на VIII з'їзді Асоціації ендокринологів України
м. Київ, 20-22 жовтня 2014 року

М.Д. Тронько

Особливістю ендокринології у XXI сторіччі є її взаємозв'язок із багатьма дисциплінами – біохімією, імунологією, генетикою, молекулярною біологією, що дозволяє докорінно змінити існуючі уявлення про регуляцію функцій залоз внутрішньої секреції та участь гормонів в інтеграції обміну речовин. Поєднання фундаментальної та прикладної науки сприяє розвитку медицини і зокрема ендокринології. Тому для розвитку ендокринологічної науки необхідно визначити найбільш пріоритетні напрями і саме на них сконцентрувати свої зусилля та фінансове супроводження.

Розшифрування молекулярних механізмів дії гормонів є пріоритетним напрямком досліджень у багатьох наукових лабораторіях усього світу. У ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» впродовж багатьох років зусилля науковців спрямовані на

вивчення регуляції функції надниркових залоз та встановлення основних етапів внутрішньоклітинного перенесення сигналів низки регуляторів адренкортикальної функції.

Пріоритетні результати, отримані в дослідженнях, показали, що іони калію, пролактин, естрогени мають велике значення за умов норми і патології. Основна роль у реалізації дії цих агоністів належить протеїнкіназам різних типів, які здійснюють фосфорилювання білків (протеїнкіназа А, протеїнкіназа С, мітоген-активовані протеїнкінази). Визначення експресії мРНК рецепторної тирозинкінази дозволяє проводити диференційну діагностику злоякісних і доброякісних пухлин надниркових залоз. Крім того, інгібітори тирозинкіназ на сьогодні розглядаються як дуже перспективні канцеростатичні препарати.

Однією з найбільш пріоритетних фундаментальних проблем сьогодення є вивчення молекулярно-біологічних особливостей радіогенного раку щитоподібної залози, захворюваність на який різко зросла в Україні після аварії на ЧАЕС. За участі фахівців інституту, разом із

* адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»; вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. e-mail: iem_admi@bigmir.net

провідними вченими США, Великобританії, Італії, Німеччини та Японії виявлена експресія онкогенів *RET*, *MET*, *NM23* як у самих пухлинах, так і в метастатично уражених лімфовузлах, що вказує на причетність цих онкогенів до розвитку високоінвазивних тиреоїдних папілярних карцином у дітей.

З метою вивчення механізмів канцерогенезу щитоподібної залози спільно з провідними фахівцями США в галузі молекулярної генетики розпочато епідеміологічно-генетичне дослідження радіогенних папілярних тиреоїдних карцином, видалених у пацієнтів, постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС, порівняно зі спорадичними раками, що виникли в осіб, народжених після аварії. Проведення таких досліджень сприятиме пошуку нових онкомаркерів, а також розширить наші можливості щодо оцінки ризику виникнення радіогенного раку щитоподібної залози ще до клінічної маніфестації цього захворювання.

Одним із найважливіших завдань, що стоять перед клінічною ендокринологією, є пошук та впровадження в клінічну практику нових високоефективних сполук для лікування пухлин залоз внутрішньої секреції. Нами, разом з японськими колегами, розроблено новий підхід до лікування анапластичного раку щитоподібної залози із застосуванням інгібіторів клітинного циклу таксанів, які впливають тільки на пухлинні клітини, не ушкоджуючи нормальні, про що свідчать результати фундаментальних досліджень.

У відділі ендокринології репродукції та адаптації створюється лікарський засіб рекомбінантного цитокіну ЕМАР-II на основі оригінального наноконструктивного препарату для лікування гормонозалежного раку простати і, ймовірно, інших злоякісних пухлин.

Одним із важливих напрямів патофізіологічних досліджень є експериментальна терапія ендокринопатій методом трансплантації ендокринних органів, тканин і клітин. В інституті опрацьовано технологію приготування трансплантатів клітин прищитоподібної залози в альгінатних мікросферах, які створюють імунологічний бар'єр між трансплантатом та організмом реципієнта при можливості необмеженої дифузії гормонів, поживних речовин, кисню, месенджерів і метаболітів. В експериментах на тваринах з експериментальною паратиреоїдною недостатністю доведено можливість їх застосування для компенсації гіпокальціємії і підтримання гормонального гомеостазу.

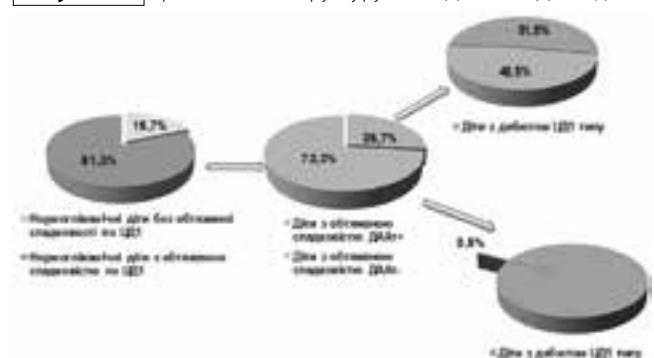
В останнє десятиріччя надзвичайно велику увагу привертає застосування генної терапії та

стовбурових клітин у лікуванні ендокринних захворювань, і зокрема цукрового діабету – це, мабуть, один із найперспективніших наукових напрямів XXI століття. Разом з Інститутом молекулярної біології та генетики НАН України на моделі стрептозотоцин-індукованого діабету в тварин розпочато експерименти по застосуванню геннотерапевтичної корекції дефіциту інсуліну за рахунок введення в організм молекулярної конструкції з функціонально активним геном препроінсуліну людини, яка зможе забезпечити синтез інсуліну в неспецифічних здорових клітинах.

Фундаментальні дослідження – це підґрунтя майбутнього вдосконалення профілактики, діагностики та лікування хворих. Тенденція до різкого зростання частоти захворюваності на цукровий діабет 1 типу (ЦД1), особливо в дитячому віці, невпинно прогресує. Актуальна пріоритетність цієї патології призвела до зростання кількості фундаментальних і прикладних досліджень, присвячених патогенезу ЦД1.

За Копенгагенською моделлю, в основі розвитку ЦД1 лежить селективна органоспецифічна деструкція бета-клітин острівців Лангерганса, що завершується абсолютною інсуліновою недостатністю. У більшості випадків при ЦД1 руйнування бета-клітин має автоімунну природу. Тому перше місце в дослідженнях належить пошуку імунологічних маркерів схильності до ЦД1, до яких належать діабетосоційовані аутоантитіла (ДААт) до острівців Лангерганса (ОЛ). Визначення ДААт зробило можливим малоінвазивне та прижиттєве виявлення наявності аутоімунного процесу в ОЛ підшлункової залози людини, тобто більш поглиблене дослідження прихованих у латентний доклінічний період імунологічних механізмів, які призводять до маніфестації ЦД1 у людини. Виникла можливість для предикції ймовірного розвитку ЦД1 у ще практично здорової людини і скринінгу для відбору пацієнтів у групу ризику задовго до

Рисунок 1. Проспективне структурування ДААт+ та ДААт- дітей



розвитку в них захворювання. В Інституті ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка вперше в Україні на основі визначення титру діабетасоціюваних автоантитіл до антигенів ОЛ підшлункової залози було створено Реєстр маркерпозитивних нормоглікемічних дітей із прогнозованим розвитком ЦД1, що налічує на сьогоднішній день вже близько 500 пацієнтів віком від 8 до 15 років з обтяженою спадковістю (родичі першої лінії, хворі на ЦД1 – батьки, брати та сестри). У результаті проведених досліджень встановлено, що в 49 (51,5%) із 94 ДААт-позитивних нормоглікемічних дітей протягом 12 років спостереження дебютував ЦД1.

Аналізуючи структуру ендокринної захворюваності в Україні, ми бачимо, що найбільша питома вага припадає на патологію щитоподібної залози та ЦД.

Проблема ЦД відноситься до пріоритетів національних систем охорони здоров'я усіх без винятку країн світу. Це пов'язано не тільки з прогресуючим збільшенням кількості хворих, але й високим ризиком розвитку гострих і хронічних ускладнень, які зумовлюють передчасну інвалідизацію і смерть. За останні 20 років кількість хворих на ЦД збільшилася втричі – із 130 млн у 1990 році до 382 млн у 2013 році, і, за даними Міжнародної діабетичної федерації, збільшиться до 592 млн до 2035 року.

Ще швидшими темпами збільшується частка населення з метаболічним синдромом і предіабетом (порушенням толерантності до глюкози). Їх число на сьогодні вже становить більше 316 млн людей, із цієї когорти до 15-20% випадків трансформуються в ЦД.

Міжнародна Діабетична Федерація (IDF) на підставі епідеміологічних досліджень фіксує ще одну негативну тенденцію – останніми роками це збільшення кількості хворих на ЦД працездатного віку, збільшення кількості хворих на ЦД серед дітей та підлітків, значною мірою, за рахунок збільшення діабету 2 типу.

Одним із суттєвих чинників ризику виникнення і патогенезу ЦД є ожиріння. В Україні 53% мешканців мають надлишкову вагу, а кожен третій – ожиріння. Практично в 44% людей ожиріння супроводжується діабетом. Узагальнюючи ці дані, необхідно підкреслити, що боротьба з надлишковою вагою є дуже важливою ланкою в про-

Рисунок 2. Структура ендокринної захворюваності в Україні

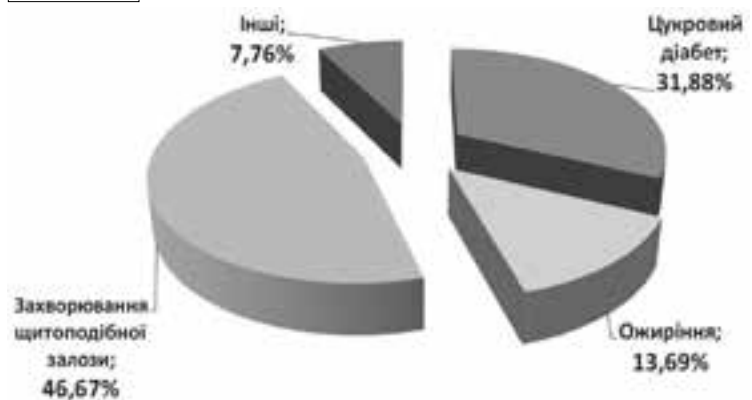


Рисунок 3. Захворюваність на цукровий діабет в Україні на 100 тис. населення (2000-2013 рр.)

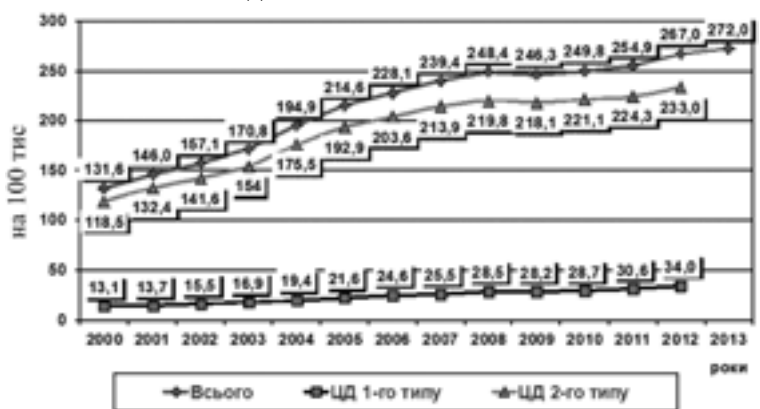


Рисунок 4. Алгоритм обстеження хворих на ІХС ш ЦД



філактиці ЦД і його ускладнень.

Усі державні програми в різних країнах світу, у першу чергу, спрямовані на профілактику ускладнень ЦД. Однією з пріоритетних проблем клінічної діабетології є проблема ускладнень серцево-судинної системи при ЦД. Головною причиною смерті хворих на ЦД є макросудинні ускладнення діабету (інфаркт міокарда, інсульт), які складають 67% від загальних причин смерті.

Діабетична кардіоваскулярна нейропатія, навіть на її доклінічній стадії, значно погіршує прогноз захворювання, збільшує кількість випадків раптових смертей внаслідок фатальних порушень ритму та безболівого інфаркту міокарда.

Робочою групою Української асоціації кардіологів та Української асоціації ендокринологів із метаболічного синдрому, діабету, пре-діабету і серцево-судинним захворюванням у 2014 році видані методичні рекомендації «Цукровий діабет, пре-діабет і серцево-судинні захворювання».

На основі реєстру хворих на ЦД, який представлено у форматі «Синадіаб», нами була проаналізована ситуація в Україні і було виявлено, що тривалість життя хворих на ЦД1 нижча, ніж в інших країнах світу. Основною причиною смерті серед хворих на ЦД1 в Україні є хронічна ниркова недостатність – до 30%, в Європейських країнах цей показник становив лише 2,8%. Для того, щоб ми змогли контролювати нашу роботу і об'єктивно її оцінювати, нам конче необхідний дієвий Реєстр хворих на ЦД. Свого часу Реєстр був створений в Інституті і ми подали до Міністерства охорони здоров'я України наші пропозиції щодо подальшого функціонування та розвитку Реєстру хворих на ЦД: необхідно забезпечити адміністративну та фінансову підтримку діяльності ендокринологічної служби щодо відновлення Реєстру за допомогою відповідного наказу МОЗ та НАМН України; при оновленні програмного забезпечення Реєстру хворих на ЦД не допустити втрати вже зібраної інформації; забезпечити спільну участь установ МОЗ та НАМН у керівництві Реєстром і спільному використанні даних для аналізу перебігу та лікування ЦД в Україні.

Основним патогенетичним фактором розвитку серцево-судинних та інших ускладнень ЦД є гіперглікемія. Існує чітка доказова база, що лише компенсація ЦД є визначальним фактором профілактики його ускладнень. Глікований гемоглобін є інтегративним показником, який віддзеркалює рівень компенсації захворювання. Зниження глікованого гемоглобіну лише на 1% значно зменшує ризик мікро- і макросудинних ускладнень: інфаркту міокарда – на 24%, ураження периферичних судин – на 43%, мікроангіопатій – на 37%, летальність, пов'язану з ЦД, – на 21%.

Цільовий рівень глікованого гемоглобіну повинен бути персоніфікованим:

– 7-8% для хворих на ЦД за наявності в анамнезі гіпоглікемії, серцево-судинних ускладнень, важкої супутньої патології;

– 6,5% для пацієнтів із короткою тривалістю ЦД, відсутністю серцево-судинних ускладнень.

В Україні визначення цього показника становить порівняно з іншими країнами 15-17%.

Одним із важливих питань є проблема діабетичної стопи, зокрема такі серйозні ускладнення як діабетична гангрена та ампутація нижніх кінцівок. Тут ми маємо деякий позитивний досвід: за останнє десятиріччя спостерігається значне зменшення частоти випадків діабетичної гангрені і ампутацій.

У рамках реформування охорони здоров'я України необхідно затвердити концепцію розвитку служби профілактики та лікування синдрому діабетичної стопи, що включає впровадження єдиної системи надання медичної та профілактичної допомоги на трьох рівнях:

- Первинна ланка – кабінети профілактики діабетичної стопи.

Рисунок 5. Частота діабетичних гангрен та ампутацій нижніх кінцівок у хворих на цукровий діабет в Україні (2000-2013)

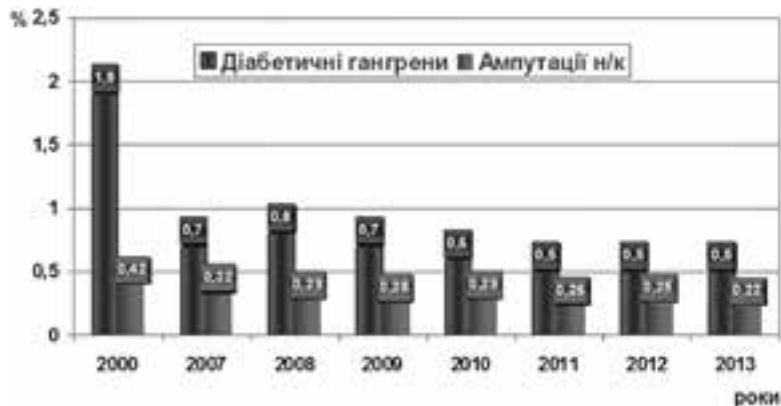
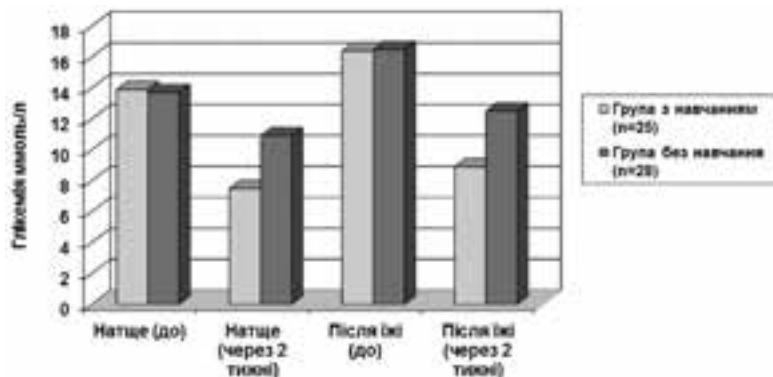


Рисунок 6. Показники глікемії в дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, на тлі інсулінотерапії з курсом навчання та без нього



- Другий рівень – кабінети в спеціалізованих відділеннях (ендокринологічні диспансери, відділення обласних лікарень).
- Третій рівень – достатньо мати дві-три установи в Україні, які б займалися не тільки наданням високоякісної допомоги, але й навчально-методичною роботою.

Наступна проблема – це діабетична ретинопатія (ДРП). Серед інвалідів по зору 35% хворих на ЦД. В Україні сліпих із ЦД1 – 3,47%, із ЦД2 – 2,3%. Сліпота у хворих із ДРП розвивається у 25 разів частіше, ніж у загальній популяції. Застосування лазерних технологій у лікуванні діабетичної ретинопатії сумісно з препаратами, які блокують фактор проліферації судин, дозволить зберегти зір у 80% хворих на ЦД. Лікарі первинної ланки мають недостатньо інформації про переваги сучасного виявлення ДРП та ефективності лазерної коагуляції, крім того, кількість лазерних установок для лікування ДРП явно недостатня.

Надзвичайно актуальною проблемою є діабетична нефропатія. Епідеміологічні дані свідчать, що це ускладнення виникає у 20-30% хворих на ЦД 1-го чи 2-го типу. 30% пацієнтів, що проходять процедуру хронічного діалізу чи оперованих із приводу трансплантації нирок, це хворі на ЦД. В Україні відсоток пацієнтів із нефропатією (термінальна стадія) для ЦД1 становить 2,45%, для ЦД2 – 0,26%. Впровадження сучасних методів лікування діабетичної нефропатії, що полягають у блокаді ангіотензин-ренінової системи, дозволить спинити прогресування хронічної хвороби нирок і пролонгувати додіалізний період життя хворих більш ніж на 20 років (порівняно з 5-7 роками 20 років тому).

Ми повинні розробити конкретні заходи щодо підвищення ефективності медичної допомоги хворим на ЦД з ускладненнями. Одним із найважливіших напрямів є навчання хворих на ЦД методам самоконтролю захворювання, що дає можливість підтримувати стан стійкої компенсації, запобігти розвитку ускладнень захворювання. Завдяки Програмі «Цукровий діабет» у більшості регіонів України працюють кабінети навчання хворих методам самоконтролю. За цей період була підготовлена значна кількість лікарів і медичних сестер, які проводять цю роботу. Мені хотілося б привести фактичні дані про надзвичайну результативність навчання хворих на ЦД самоконтролю.

Курси навчання суттєво впливають на компенсацію ЦД, знижуючи рівні пре- і постпрандіальної глікемії та глікованого гемоглобіну. Тобто

ефективність роботи таких кабінетів очевидна. Але слід відмітити, що подальше виконання цього напряму програми можливе лише за умови нормативного визначення штатних одиниць лікаря та медсестри для роботи в кабінеті навчання хворих на ЦД самоконтролю, виділення приміщень для цього на всіх рівнях: в обласних, районних, місцевих амбулаторно-поліклінічних закладах України і хоч би мінімального його оснащення.

Безперечно, успіхом ендокринологічної служби буде прийняття в повному обсязі протоколу лікування хворих на ЦД, який нещодавно було затверджено Міністерством охорони здоров'я України. Зроблені перші кроки в аналізі фармакоекономіки ЦД в Україні. За оцінкою Міжнародної діабетичної федерації, витрати на хворих на ЦД в перерахунку на одного хворого в Україні майже в тринадцять разів менші, ніж у Великобританії (332 та 4267 \$ відповідно). Необхідно на законодавчому рівні встановити фінансовий супровід, але за обов'язкової умови – для найефективнішого використання коштів необхідно здійснювати контроль з боку Асоціації ендокринологів України і громадських організацій.

Сьогодні лікар-діабетолог володіє широким спектром цукрознижувальних препаратів. Зокрема це аналоги інсулінів, цукрознижувальні таблетовані препарати нової генерації. З їх застосуванням можна досягти більш гнучкого контролю гіперглікемії, дозволити відтворити фізіологічну секрецію інсуліну. Фармакокінетика інсуліну нового покоління ультраповільної дії характеризується безпиковим і стабільним профілем. Активно і ефективно в клінічній діабетології впроваджуються «інсулінові помпи» для відтворення найбільш фізіологічного контролю рівня глікемії.

Лише поєднання фундаментальної та клінічної діабетології сприятиме розвитку новітніх технологій у профілактиці, діагностиці і лікуванні хворих на ЦД та його ускладнень.

На найближчі роки в галузі фундаментальної та клінічної діабетології, за даними ADA и EASD (Сан-Франциско, 12-14 червня 2014), означено такі питання:

Фундаментальна діабетологія

- Центральна регуляція гомеостазу глюкози (роль гіпоталамуса в регуляції глікемії, роль лептину та його центральна регуляція).
- Стероїдні гормони та ожиріння (менопауза і замісна терапія в жінок, андрогенодефіцит і замісна терапія в чоловіків).
- Молекулярні механізми трансдиференціації альфа- і бета-клітин. Патофізіологічна роль

глюкагону (вивчення антагоністів рецепторів до глюкагону в лікуванні ЦД2).

- Гастроінтестинальна регуляція метаболізму глюкози (рухова активність шлунка, інтестинальні пептиди, інкретини та ліпотоксичність, роль жовчних кислот).
- Імунологічні біомаркери ЦД1 (моноклональні антитіла при вперше виявленому ЦД1, використання донорських β -клітин у пригніченні автоімунної відповіді).

Клінічна діабетологія

- Гіпоглікемії та кардіоваскулярна патологія (аналіз досліджень ORIGIN, VADT, ACCORD).
- Гестаційний діабет (вітамін Д при вагітності – небажані ефекти, пробіотики в запобіганні гестаційному ЦД).
- Нові методи діагностики та терапії діабетичної ретинопатії.
- Хронічна хвороба нирок – спільна тактика нефролога та ендокринолога (цільові рівні АТ, лікування ХНН).
- Причини та механізми розвитку суглоба Шарко.

Найактуальнішою проблемою ендокринології є тиреоїдна патологія. Статистичні дані свідчать про чітку тенденцію до збільшення вузлових форм зоба та автоімунних тиреоїдитів в Україні. Інститутом ендокринології були проведені масові дослідження йододефіциту в регіонах, постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС, та на всій території країни. Дослідження засвідчили актуальність проблеми йододефіциту для всієї території України. Було показано, що більше 1,5 млн осіб в Україні мають захворювання щитоподібної залози, пов'язані з йодною недостатністю. Проблеми йододефіциту та викликані ним патології в Україні залишаються невирішеними. Тільки законодавче урегулювання попередження йодозалежних захворювань і йодування харчової солі забезпечить постійний ефективний рівень йодної профілактики. Декілька слів стосовно тих проблем патології щитоподібної залози та ендокринної патології, які необхідно вирішити в нашій державі. По-перше, в Україні практично не проводиться лікування радіоактивним йодом дифузного токсичного зоба. Радіойодотерапія лімітована у зв'язку з відсутністю виробництва цього ізотопу, хоча й існує державна програма з виробництва радіоізотопів для впровадження в клінічну практику. По-друге, діагностика первинного гіперпаратиреозу. Необхідно проводити скринінгове обстеження у хворих із нирковим та жовчним літіазом, остеопорозом. Зробити обов'язковим визначення рівня кальцію, фосфору, паратиреоїдного гормону.

Безперечно, однією з найактуальніших медичних проблем є проблема раку щитоподібної залози, зумовленого надзвичайно великим викидом радіоактивного ^{131}I з ядерного реактора внаслідок аварії на ЧАЕС.

На сьогодні на базі Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка існує реєстр раку щитоподібної залози, створений у 1992 році. У реєстрі за період 1986-2013 рр. зафіксовано понад 8 000 випадків раку щитоподібної залози.

Кількість випадків раку щитоподібної залози збільшується в основному за рахунок осіб, яким на час аварії на ЧАЕС було від 0 до 14 років. Число випадків раку щитоподібної залози значно зростає при дозі 1 Грей і більший для дітей у віці від 0 до 4 років і, меншою мірою, у віці від 5 до 18 років. Найбільша частка тиреоїдного раку припадає на вік від 0 до 9 років, в якому щитоподібна залоза найчутливіша до дії радіації. Кількість випадків раку серед осіб у віці 19-48 років продовжує збільшуватися. Основні типи тиреоїдних карцином представлені папілярними карциномами, які є характерними для раку щитоподібної залози радіаційного генезу.

Головною метою Українсько-Американського проекту є оцінка ризику раку щитоподібної залози в рамках класичного когортного дослідження, до якого увійшли особи, які на час аварії були не старші 18 років, мали прямий вимір активності щитоподібної залози в перші два місяці після аварії та проживали в найбільш радіаційно забруднених регіонах України (північні райони Житомирської, Київської та Чернігівської областей). У когорті з 13127 осіб, що пройшли скринінг у 1998-2000 рр., було виявлено 45 випадків тиреоїдного раку. Виявлено чіткий, монотонний і майже лінійний взаємозв'язок тиреоїдного раку з індивідуальною оцінкою тиреоїдної дози, оцінюючи надмірність відносного ризику в 5,25 рази на 1 Гр. За відсутності Чорнобильської радіації можна було б очікувати 11,2 випадки тиреоїдного раку проти спостережуваних 45 випадків. Менш вираженим зберігається ризик виникнення раку щитоподібної залози і після 15-22 років опромінення.

Пріоритетними напрямками поточних і майбутніх досліджень проекту можна вважати:

- дослідження часової динаміки ризику та впливу модифікуючих факторів у період 13-28 років після опромінення;
- нові моделі обліку невизначеностей індивідуальних дозових оцінок при аналізі «доза-ефект»;

- молекулярно-біологічні та генетичні дослідження за матеріалами проекту;

- моделювання процесів виникнення тиреоїдних карцином засобами механістичних моделей канцерогенезу.

В Інституті ендокринології розробляються і нові підходи до діагностики та лікування карцином щитоподібної залози. Кожному хворому для диференційної діагностики доброякісних та злоякісних новоутворень ЩЗ проводять тонко-голкову аспіраційну пункційну біопсію. Розроблений фахівцями інституту алгоритм кількісної оцінки асиметрії ядер тиреоцитів може слугувати новим надійним методом діагностики злоякісних новоутворень ЩЗ.

Проведення тотальної тиреоїдектомії при радіогенних карциномах щитоподібної залози робить можливим виконання абляції метастазів радіоактивним йодом і здійснення адекватного моніторингу в подальшому. Для підвищення ефекту радіойодотерапії важливим напрямом досліджень є прогнозування радіойодрезистентності післяопераційних метастазів карцином ЩЗ через визначення експресії тиреоїдної пероксидази в метастазах, чутливих та резистентних до радіойодотерапії, та використання цитоморфологічного прогностичного фактора радіорезистентності – комплексу Нехорошкова. Виявлення цитокератину-17 у пунктатах первинних папілярних карцином дозволяє прогнозувати появу радіойодрезистентних метастазів. Якщо процент клітин, які містять цитокератин-17, перевищує 10%, із 70-процентною вірогідністю прогнозують появу радіойодрезистентних метастазів. В Інституті започатковано систему WEB-консультацій цитологічних препаратів у регіонах України. Найбільша кількість консультацій здійснена в Сумській (72), Луцькій (46) та Житомирській (27) областях.

Таким чином, узагальнюючи результати наукових досліджень, можна сподіватися, що їх впровадження в клінічну практику, значно підвищить рівень діагностики пухлин щитоподібної залози не лише в Інституті, але й у цілому в Україні.

Останніми десятиріччями стрімко розвивається ендокринна хірургія, основною метою якої є радикальне лікування ендокринних хворих хірургічними методами. Стратегія розвитку ендокринної хірургії в Україні має такі напрями:

- визначення показань і стандартизації операцій в ендокринній хірургії. Необхідність застосування діагностичних протоколів, стандартів лікування, які обґрунтовані принципами доказової медицини;

Рисунок 7. Розбудова української мережі WEB-консультацій цитологічних препаратів пункційних біопсій



- визначення основних принципів підготовки хірургів-ендокринологів на базі провідних клінік у межах Асоціації ендокринологів України.

- розширення оперативної активності в ендокринній хірургії (поряд із хірургією щитоподібної, паращитоподібних та надниркових залоз) і на гіпофізарні захворювання, статеві залози, карциноїдні пухлини.

- розвиток ад'ювантної терапії для покращання результатів хірургічного лікування (хлоридан, радіофармпрепарати, інгібітори тирозинкінази), що призводить до інгібіції проліферації, зменшення інвазивності, стимуляції апоптозу, пригнічення метастазування та онкоангіогенезу. Перспективним є вивчення радіофармпрепарату MIBG-I¹²³ для діагностики та лікування злоякісних пухлин APUD-системи. Використання нових форм адренокортиколітичних препаратів може бути проривом у лікуванні адренокортикального раку.

Відкриття нових методів фармакологічного лікування метастазуючих пухлин ендокринної системи дозволило значно продовжити виживаність пацієнтів, а в ряді випадків констатувати їх вилікування.

Застосування височастотної електрозварювальної технології в хірургії ендокринних залоз дозволить підвищити ефективність практично всіх видів хірургічних операцій при ендокринній патології. Окрім загальнохірургічних переваг електрозварювальної технології, її впровадження в ендокринну хірургію попередить виникнення певних специфічних ускладнень та спростить роботу в складних анатомо-топографічних умовах при операціях на ендокринних органах. Застосування височастотної електрозварювальної технології в ендокринній хірургії дозволить значно знизити об'єм інтраопераційних крововтрат, зменшить тривалість хірургічних втручань, допоможе уникнути

розвитку інтра- та післяопераційних ускладнень, забезпечить надійну онкологічну радикальність, знизить травматичність втручань та покращить післяопераційну реабілітацію пацієнтів.

Велика увага приділяється розробці нових методів діагностики та лікування ендокринних захворювань у дітей. Пріоритетними напрямками дитячої ендокринології є:

- Організація та забезпечення дієвої роботи Шкіл із навчання і самоконтролю ЦД для хворих дітей та їх батьків, проведення постійного моніторингу стану клінічної та метаболічної компенсації ЦД з метою ранньої профілактики діабетичних ускладнень.

- Активне використання новітніх технологій у лікуванні хворих на ЦД (безперервний моніторинг глюкози, постійне помпове введення інсуліну).

- Створення комплексної програми з профілактики ожиріння та його ускладнень серед дітей і підлітків.

- Розробка та затвердження Національного консенсусу з діагностики і лікування патології росту серед дітей та підлітків.

- Впровадження генетичних методів діагностики і диференційної діагностики в практику дитячих ендокринологів.

- Розвиток системи психологічної допомоги хворим на ендокринну патологію, у першу чергу, хворим на ЦД, інтерсексуалізм, онкологічні хвороби (карциноми щитоподібної залози, надниркових залоз, пухлин головного мозку) та їх батькам.

- Відновлення системи постійного неонатального скринінгу вродженої ендокринної патології, у першу чергу, вродженого гіпотиреозу та вродженої гіперплазії надниркових залоз.

- Створення реєстрів хворих на вроджений гіпотиреоз, вроджену гіперплазію надниркових залоз, інтерсексуалізм, хворобу Іценка-Кушинга.

- Відновлення і вдосконалення системи санітарно-просвітницької роботи серед підлітків та їх батьків щодо здорового способу життя, підвищення імунітету, раціонального харчування, важливості фізичних вправ і занять спортом, відмова від шкідливих звичок.

- Підвищення рівня обізнаності лікарів – у першу чергу, первинної ланки медичної допомоги, педіатрів і сімейних лікарів – через проведення спеціалізованих семінарів, конференцій, видання відповідної літератури, розширення програм курсів спеціалізації, підвищення кваліфікації та тематичного удосконалення, включивши питання профілактики, ранньої діагностики ожиріння, діабету 1 і 2 типу та скринінгу, спрямованого на раннє виявлення ендокринної патології в дітей і підлітків.

Отже, надалі основні зусилля фахівців-ендокринологів мають бути спрямовані на такі напрями:

- Фундаментальні дослідження механізму дії гормонів.

- Молекулярно-генетичні дослідження канцерогенезу в щитоподібній залозі.

- Розробка нових методів профілактики, діагностики і лікування ендокринних хвороб.

- Розробка та впровадження сучасних методів хірургії залоз внутрішньої секреції.

- Створення та виробництво вітчизняних фармакологічних препаратів для хворих з ендокринною патологією.

Роль фундаментальних досліджень у прогресі діагностики, лікування і профілактики ендокринної патології

М.Д. Тронько,
О.І. Ковзун,
О.С. Микоша

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

Резюме. Представлено сучасні напрями та майбутні перспективи розвитку фундаментальної ендокринології. Акцент зроблено на молекулярних механізмах дії гормонів, перспективах застосування генної терапії та стовбурових клітин у лікуванні цукрового діабету 1 типу, розглянуто проблеми онкоендокринології.

Ключові слова: трансдукція сигналів, цукровий діабет, генна терапія, стовбурові клітини, рак щитоподібної залози.

Метою VIII з'їзду Асоціації ендокринологів України є підведення підсумків роботи практиків та дослідників, а також аналіз перспектив розвитку ендокринології в Україні. Хотілося б підкреслити, що в усьому світі розробка нових підходів у медицині ґрунтується на результатах фундаментальних досліджень. Особливістю ендокринології як науки в наш час є її взаємозв'язок із багатьма дисциплінами: біохімією, імунологією, генетикою, молекулярною біологією, що дозволяє докорінно змінити існуючі уявлення про регуляцію функцій залоз та участь гормонів в інтеграції обміну речовин. Встановлено, що механізм дії гормонів різної хімічної будови має

ряд спільних універсальних рис, багато процесів реалізації їх внутрішньоклітинних ефектів співпадають. Вивченню механізму дії гормонів на клітини-мішені присвячувалася значна частка зусиль фахівців в області експериментальної ендокринології. У минулі два-три десятиліття події саме в цій області призвели до розуміння в медико-біологічному співтоваристві, що ендокринологія – це не тільки і не стільки розділ клінічної або експериментальної медицини, але й загально-біологічна теоретична дисципліна. Сьогодні молекулярно-клітинні розділи ендокринології, імунології, онкології і нейробіології важко відокремити. Ще більшу спільність процесів, що вивчаються цими розділами науки, виявив бурхливий прогрес у розумінні внутрішньоклітинних механізмів дії гормонів і біорегуляторів. Спільність ця базується на тому, що процес перене-

* адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України; вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. e-mail: iem_admi@bigmir.net

сення регуляторної інформації з рецепторів на внутрішньоклітинні події не залежить від того, чи йде мова про рецептор будь-якого гормону або іншого біорегулятора. Всі вони використовують спільні сигнальні шляхи. Будь-який із цих регуляторів запускає один або декілька з безлічі неймовірно складних внутрішньоклітинних механізмів обробки і перенесення регуляторної інформації. У даний час класифікації потребують вже не тільки регулятори, але ще в більшому ступені – шляхи і механізми опосередкування сигналів, які вони запускають у клітині.

Таким чином, внутрішньоклітинна інтерпретація дії гормонів є специфічною просторово-часовою конфігурацією включення і виключення, взаємодії-дисоціації, синтезу-розпаду, фосфорилування-дефосфорилування компонентів даної мережі. Робота таких мереж є складним процесом не тільки з огляду на хімічні і фізико-хімічні процеси, що протікають при цьому, але і з огляду на інформаційні потоки, що проходять, дещо схожі з комп'ютерними мережами. Це дійсно передній край всієї науки про життя, швидше за все, навіть не сьогоднішній, а завтрашній день.

Основними напрямками сучасної фундаментальної ендокринології є:

- Молекулярні механізми дії гормонів; системи внутрішньоклітинної сигналізації.
- Патогенетичні аспекти генезу цукрового діабету та інших ендокринних захворювань.
- Інноваційні технології в лікуванні цукрового діабету.
- Онкоендокринологія: пошук ефективних онкомаркерів, таргетна терапія шляхом блокування ланок сигнальних шляхів проліферативного спрямування.

Розглянемо коротко основні типи рецепторних систем і використовуваних ними сигнальних механізмів. Представники сімейства рецепторів, асоційованих із G-білками мають сім трансмембранних елементів і використовують однаковий тип адапторного механізму, що зв'язує рецептор з ефекторними системами усередині клітини, що складаються з трьох субодиниць – α , β і γ . Складність внутрішньоклітинних подій, які можуть відбуватися в клітині в результаті активації одного лише цього сімейства рецепторів, можна уявити, пригадавши, що зараз відомо декілька сотень типів, підтипів і ізоформ рецепторів, що мають сім трансмембранних ділянок. Гетеротримери G-білків, у свою чергу, можуть бути сформовані з двох десятків відомих ізоформ α -субодиниць, 5 ізоформ – β - і 10 ізоформ – γ -субодиниць. Аналогічна картина виявляється також при аналізі

компонентів будь-якого подальшого ефекторного механізму, скажімо, cAMP-залежного сигнального каскаду – перелік ізоформ для аденілатциклази, протеїнкінази A також поступово поповнюються. cAMP-залежна сигнальна система – не єдина ефекторна система, на яку передають сигнал G-білки з активованого рецептора. Не менш важливою є здатність G-білків активувати протеїнкінази типу C.

Очевидно й те, якими можуть бути для клітини наслідки втрати контролю над сигнальним механізмом такої потужності. Багато рецепторів, що асоціюються з G-білками, здатні також активувати ефекторний механізм, який бере участь у стимулюванні клітинної проліферації.

Наступна дуже велика група мембранних рецепторів, що використовують інший, загальний для всієї групи, принцип перенесення сигналу – тирозинкіназні рецептори. Із цими рецепторами пов'язаний ряд кардинальних відкриттів: 1) нового класу протеїнкіназ, здатних фосфорилувати білки за гідроксильними групами тирозину, а не тільки серину або треоніну, як вважали до цього, 2) нових механізмів активації рецепторів: а) автофосфорилування за залишками тирозину у відповідь на зв'язування рецептором його агоніста і б) димеризації молекули рецептора як необхідного етапу її активації. Відкриття цих механізмів поклало початок новій ері у вивченні молекулярних засад клітинної регуляції, особливо – молекулярних механізмів онкологічної трансформації клітин, оскільки стало очевидно, що багато онкогенів кодують саме тирозинкінази.

Важливим показником практичного значення цього напряму є дизайн фармакологічних засобів, здатних активно пригнічувати в змінених клітинах сигнальні мережі шляхом блокування передачі сигналу в окремих її ланках, зокрема інгібіторів тирозинкіназ і протеїнкінази C. Терапевтичний вплив таких агентів дозволяє регулювати фізіологію клітини в обхід генетичних змін, які призвели до розвитку тих чи інших патологічних станів.

За останні роки розшифровано механізм дії інсуліну, встановлено, що його дія характеризується певними універсальними механізмами із залученням внутрішньоклітинних сигнальних систем cAMP-залежної протеїнкінази A, протеїнкінази C, мітоген-активованих протеїнкіназ. Одним із найважливіших ефектів інсуліну в організмі є швидке 20-50 разове збільшення транспорту глюкози через мембрани м'язових та жирових клітин шляхом дифузії за градієнтом концентрації за допомогою мембранних білкових

транспортерів GLUT-4. Саме транспортери глюкози стали мішенню для створення принципово нового класу цукрознижувальних препаратів. Нирки здатні здійснювати реабсорбцію глюкози за дії натрійзалежних котранспортерів глюкози (НЗКГ) та транспортерів глюкози GLUT-2. Застосування інгібіторів НЗКГ типу 2 – глифлозинів – дозволяє пригнічувати реабсорбцію в проксимальних ниркових канальцях, що призводить до зниження рівня глюкози в крові.

Величезне значення в ендокринології, зокрема в діабетології, мають дослідження стовбурових клітин. Стовбурові клітини – це недиференційовані клітини, здатні до самовідновлення протягом тривалого часу шляхом поділу, які за певних фізіологічних або експериментальних умов можуть диференціюватися в клітини зі спеціальними функціями.

Ідентифіковано головні фактори транскрипції, що визначають ембріональний розвиток острівців. Це може дозволити маніпулювати диференціюванням ембріональних стовбурових клітин з утворенням інсулінопродукуючих клітин. Головну роль у розвитку підшлункової залози та експресії генів у зрілих β -клітинах відіграє рівень експресії транскрипційного фактора Pdx 1 – панкреатичний дуоденальний хомеобокс 1. У 2012 р. Нобелівську премію з фізіології та медицини отримали Джон Гардон (*John B. Gurdon*) та Шинья Яманака (*Shinya Yamanaka*) за встановлення факту, що зрілі клітини можуть бути перепрограмовані в плюрипотентні клітини завдяки використанню невеликої кількості транскрипційних факторів. Отримані в такий спосіб клітини є індукованими плюрипотентними стовбуровими клітинами, що відкриває великі перспективи для використання таких клітин для лікування цукрового діабету 1 типу.

Основною проблемою при спробі використати клітини-попередники в замісній терапії β -клітинами є регуляція секреторної активності пересаджених клітин. Диференціювання клітин-попередників у клітини, що продукують інсулін, повинне супроводжуватися індукцією секреторного шляху, забезпечуючи тим самим накопичення інсуліну та його швидке виділення у відповідь на ряд фізіологічних сигналів. Для досягнення цього в клітинах необхідно активізувати складну систему месенджерних шляхів (із залученням аденілатциклази та протеїнкінази А, діацилгліцеролу і протеїнкінази С, Са-кальмодулінового сигнального шляху) та експресії генів, яка дуже нагадує таку саму в нормальних β -клітинах. Нарешті, стовбуровим клітинам потрібно уникнути

деструкції імунною системою реципієнта.

За допомогою методів молекулярної біології робляться спроби лікування експериментального діабету 1 типу із застосуванням генної терапії. Клітини печінки, а можливо й інших органів, після введення в них гена проінсуліну набувають здатність синтезувати цей гормон. Разом з Інститутом молекулярної біології і генетики НАН України розпочато експерименти по застосуванню генної терапії стрептозотоциніндукованого діабету в експериментальних тварин. Радикальне лікування ЦД можна здійснити за допомогою генної терапії, яка здатна забезпечити синтез інсуліну в неспецифічних здорових клітинах.

В експерименті показано, що за умов введення діабетичним щурам та мишам гена проінсуліну в піддослідних тварин також встановлено істотне зниження рівня глюкози в крові. Отже, одержано результати про регресію діабету після одноразової генної терапії на моделі експериментального діабету 1 типу в мишей та щурів.

Поки що в дослідженнях генної терапії діабету невирішеним залишається питання про регуляцію синтезу інсуліну. Синтез гормону в β -клітинах здорового організму регулюється відповідно до рівня глюкози в крові. Ця регуляція здійснюється складною системою переносу сигналів, що активують або гальмують синтез білка. Аналіз цих сигналів, пошук шляхів перенесення інформації в клітині є одним із найважливіших напрямів фундаментальних досліджень в ендокринології.

Проте вивчення властивостей стовбурових клітин та застосування генної терапії, як і багато інших напрямів сучасного наукового пошуку, ставлять нові запитання частіше, ніж дають відповіді на вже поставлені питання. Незважаючи на пріоритетність напрямку цих досліджень потрібно зазначити, що широке застосування таких інноваційних підходів у лікуванні діабету та інших ендокринних захворювань – це перспектива майбутнього.

Одним із найбільш важливих завдань, що стоять перед клінічною ендокринологією, є пошук та впровадження в практику нових, високоефективних сполук для лікування пухлин ендокринних залоз. Тривають інтенсивні наукові розробки, що мають на меті підвищити ефективність препаратів для лікування різних видів раку, зменшити клінічно значущу концентрацію, знизити токсичність, поліпшити спосіб доставки в організм та віднайти найефективніші комбінації з іншими канцеростатичними засобами. Щодо розробки нових підходів до лікування анапластичного раку щитоподібної залози (ЩЗ),

перспективними є дослідження із застосуванням таксанів, інгібіторів клітинного циклу, ядерних факторів транскрипції, зокрема фактора NFκB. Показано, що клітини анапластичного раку ЩЗ є чутливими до таксанів, крім того, таксани впливають тільки на пухлинні клітини, не ушкоджуючи нормальні. Подібні ефекти таксанів спостерігаються і в пухлинах надниркових залоз.

Після аварії на ЧАЕС постало питання з'ясування молекулярно-біологічних особливостей радіогенного раку ЩЗ, захворюваність на який різко зросла в Україні.

Виникнення папілярної карциноми щитоподібної залози пов'язують насамперед із хромосомною перебудовою гена рецепторної тирозинкінази *RET*, наслідком перебудови є утворення химерних форм рецептора з конститутивно-активною тирозинкіназою. Таких перебудов зараз налічують більше 10, але найпоширенішими з них є *RET/PTC1* та *RET/PTC3* транслокації.

Найважливішим відкриттям останніх років стало виявлення онкогенної мутації протеїнкінази Raf – B-Raf. Існують 3 ізоформи серин-треонінової протеїнкінази Raf – A-Raf, B-Raf і C-Raf. B-Raf домінує у фолікулярних клітинах ЩЗ і є найактивнішою серед інших ізоформ. Ця мутація трапляється приблизно в 36-70% випадків папілярної карциноми ЩЗ, переважно у відносно агресивних її підтипах. Мутація є результатом заміни тиміну на аденін у позиції нуклеотиду 1799 гена *B-RAF*.

За участі фахівців Інституту ендокринології та іноземних спеціалістів виявлена експресія різних онкогенів (*RET*, *MET*) у пухлинах ЩЗ, що вказує на їх причетність до розвитку високоінвазивних тиреоїдних папілярних карцином у дітей. Було з'ясовано, що наявність *RET/PTC* транслокацій і *BRAF* мутацій пов'язана з віком пацієнтів та структурними особливостями папілярної карциноми. За короткого латентного періоду папілярним карциномам були більш притаманні *RET/PTC3* транслокації і відсутні *BRAF* мутації. Із збільшенням латентного періоду і віку оперованих пацієнтів відбулися зміни. Переважали пухлини папілярного варіанту, відсоток випадків із *RET/PTC3* транслокаціями знизився, підвищився відсоток випадків із *RET/PTC1* транслокаціями. Якщо взяти до уваги, що вік пацієнтів, що були дітьми і підлітками на час Чорнобильської катастрофи, на сьогодні складає 28-46 років, то в подальшому слід очікувати на суттєве збільшення випадків папілярної карциноми з наявністю *BRAF* мутацій. Спільно з провідними фахівцями США в галузі молекулярної генетики у 2014 р.

розпочато широкомасштабні епідеміологічно-генетичні повногеномні дослідження радіогенних папілярних тиреоїдних карцином, видалених у пацієнтів, постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС, порівняно зі спорадичними раками, що виникли в осіб, народжених після аварії.

Аналіз розвитку фундаментальних напрямків ендокринології показує швидке зростання дослідження естрогенів. Це пояснюється залученням цих сполук до регуляції величезної кількості життєво важливих процесів.

В останні 10 років увагу багатьох дослідників і клініцистів привернули естрогенні гормони. Ці гормони відіграють важливу роль у регуляції фізіологічних процесів, старіння, а також патологічних процесів. Особливо слід підкреслити, що вивчення механізму дії естрогенів, яке реалізується не тільки в органах репродуктивної системи, але й у всіх тканинах організму, показує величезне значення інтегративної ролі гормонів. В останні роки з'ясувалась важлива роль естрогенів у фізіології і патофізіології серцево-судинної системи і мозку.

Обговорення фундаментальних аспектів цієї проблеми стало змістом спеціального випуску журналу *Molecular and Cellular Endocrinology* в травні 2014 р. Дослідженнями клініцистів показано фундаментальну роль естрогенів у діяльності репродуктивної, серцево-судинної, кісткової, нервової систем, а також у розвитку патології цих систем, зокрема, онкопатології.

Зусиллями біохіміків та молекулярних біологів розшифровані основні механізми дії цих гормонів. Показано, що є 2 основних шляхи реалізації їх дії: геномний та негеномний.

Важливу роль естрогени відіграють у регуляції адренокортикальної функції. Естрадіол в умовах *in vitro* та *in vivo* спричиняє істотне дозозалежне збільшення продукції кортикостероїдів корою надниркових залоз. Внаслідок дії гормону *in vitro* спостерігається збільшення рівня cAMP в адренокортикальній тканині, значно зростає активність протеїнкіназ A і C у мікросомальній фракції адренокортикальних клітин. Істотний ефект естрадіолу *in vivo* проявляється в зміні рівня протеїнкіназ, що активуються мітогенами, зокрема ERK1/2. Привертає увагу участь фактора транскрипції AP-1, що утворюється як гомо- або гетеродимер двох транскрипційних факторів – *c-jun* та *c-fos*, у перенесенні сигналу естрадіолу.

Одним із можливих пояснень збільшення синтезу сумарних гідроксикортикостероїдів клітинами надниркових залоз під впливом естрадіолу в дослідах *in vitro* та *in vivo* може бути зміна

рівня цитохрому P450, який забезпечує реакції гідроксилювання стероїдів. Методом зворотної транскрипції – полімеразної ланцюгової реакції встановлено, що експресія мРНК P450_{sc} та StAR під впливом естрадіолу зростає майже вдвічі. Виходячи з отриманих даних, виявлені прямі стимулювальні ефекти естрадіолу на стероїдогенез у корі надниркових залоз можуть пояснюватись залученням цитохрому P450_{sc} та StAR до реалізації дії естрогенів в адреноркортикоцитах.

За оцінкою апоптичних змін у корі надниркових залоз людини, внесення естрадіолу до середовища інкубації викликає зниження експресії проапоптичного фактора Вах і зменшення інтенсивності фрагментації ДНК в адреноркортикоцитах. Отже, отримані результати свідчать про помітну антиапоптичну дію естрадіолу в адреноркортикоцитах.

XXI сторіччя називають сторіччям інтеграції наук. Дійсно, поглиблення науки в таємниці природи призвело до формування певної перебудови поглядів, спрямованих на інтеграцію наукового знання, подальший розвиток фундаментальної науки, що є підґрунтям застосування нових підходів у клінічній ендокринології для діагностики, лікування і профілактики найпоширеніших ендокринних захворювань.

Список використаної літератури

1. Тронько М.Д., Микоша О.С., Ковзун О.І., Пушкарєв В.М. Регулятори функції кори надниркових залоз / Київ: Доктор-Медіа, 2009. 244 с. (Tronko M.D., Mikosha O.S., Kovzun O.I., Pushkarev V.M. Regulators of adrenocortical function / Kiev: Doctor-Media, 2009. 244 p.).
2. Тронько Н.Д., Соколова Л.К., Ковзун Е.І., Пастер І.П. Інсулінотерапія: вчора, сьогодні, завтра / Київ: Медкнига, 2014. 192 с. (Tronko N.D., Sokolova L.K., Kovzun E.I., Pasteur I.P. Insulinotherapy: yesterday, today, tomorrow / Kiev: Medkniga, 2014. 192 p.).
3. Tronko M., Bogdanova T., Saenko V., Thomas G.A., Likhtarov I., Yamashita S. Thyroid cancer in Ukraine after Chernobyl. Dosimetry, epidemiology, pathology, molecular biology / Nagasaki, Japan: E IN-TEX, 2014. 175 p.
4. Hall R.D., Kudchadkar R.R. BRAF mutations: signaling, epidemiology,

and clinical experience in multiple malignancies // Cancer Control. 2014, 21, 221-230.

5. Plaza-Menacho I., Mologni L., McDonald N.Q. Mechanisms of RET signaling in cancer: current and future implications for targeted therapy // Cell Signal. 2014, 26, N8, 1743-1752.
6. Orlando G., Gianello P., Salvatori M., Stratta R.J., Soker S., Ricordi C., Dominguez-Bendala J. Cell replacement strategies aimed at reconstitution of the β -cell compartment in type 1 diabetes // Diabetes. 2014, 63, N5, 1433-1444.

(Надійшла до редакції 02.03.2015)

Роль фундаментальных исследований в прогрессе диагностики, лечения и профилактики эндокринной патологии

Н.Д. Тронько, Е.И. Ковзун, А.С. Микоша

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

Резюме. Представлены современные направления и перспективы развития фундаментальной эндокринологии. Акцент сделан на молекулярных механизмах действия гормонов, перспективах применения генной терапии и стволовых клеток в лечении сахарного диабета 1 типа, рассмотрены проблемы онкоэндокринологии.

Ключевые слова: трансдукция сигналов, сахарный диабет, генная терапия, стволовые клетки, рак щитовидной железы.

Role of basic research in the progress of diagnosis, treatment, and prevention of endocrine pathology

M.D. Tronko, O.I. Kovzun, A.S. Mikosha

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

Summary. The authors present the modern trends and prospects of development of basic endocrinology, with emphasis on the molecular mechanisms of hormone action, the prospects of gene therapy and stem cell use in the treatment of type 1 diabetes mellitus, the problems of oncoendocrinology.

Keywords: signal transduction, diabetes mellitus, gene therapy, stem cells, thyroid cancer.

Віддалені результати лікування хворих із потенційно радіоіндукованим диференційованим раком щитоподібної залози після остаточної тиреоїдектомії

І.Р. Янчій,
С.В. Гулеватий,
М.Ю. Болгов,
Т.І. Богданова

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

Резюме. Оскільки всі диференційовані карциноми щитоподібної залози (ЩЗ), що розвинулись у пацієнтів, які були дітьми або підлітками на час Чорнобильської аварії, розцінюють як потенційно радіоіндуковані, мета даної роботи полягала в проведенні аналізу щодо частоти розвитку метастазів, ознак багатофокусного росту пухлини в протилежній частці залози та віддалених результатів довготривалого спостереження саме таких пацієнтів, що погодились на остаточну тиреоїдектомію. Було проаналізовано 118 випадків диференційованого раку ЩЗ: 84 папілярних і 34 фолікулярних карцином. Показано, що потенційно радіоіндуковані диференційовані тиреоїдні карциноми з низьким потенціалом агресивності після виконання остаточної тиреоїдектомії характеризувалися низькою частотою розвитку метастазів (7,0% випадків для папілярних карцином і 0% – для фолікулярних) і наявністю пухлинних локусів у протилежній частці залози (4,2% випадків для папілярних і 0% для фолікулярних карцином), а також довготривалим безрецидивним післяопераційним періодом спостереження.

Ключові слова: щитоподібна залоза, фолікулярна карцинома, папілярна карцинома, остаточна тиреоїдектомія, радіойодтерапія, метастази.

Загальноновизнаним «золотим стандартом» хірургічного лікування диференційованого раку щитоподібної залози (ЩЗ) є тотальна тиреоїдектомія [1-3].

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

© І.Р. Янчій, С.В. Гулеватий, М.Ю. Болгов, Т.І. Богданова

Проте далеко не завжди у хірурга є можливість її виконання при первинному оперативному втручанні. Зокрема, така ситуація виникає, коли карциному виявляють випадково, при аналізі біопсійного матеріалу, отриманого при операції з приводу доброякісної тиреоїдної патології (так звані «окулярні» карциноми), або коли наявність карциноми не вда-

ється встановити на до- та інтраопераційних етапах діагностики. У відповідності до міжнародних керівництв та рекомендацій, у таких випадках необхідна повторна операція – остаточна тиреоїдектомія [1-3]. Проте, оскільки практично у всіх вищезгаданих випадках мова йде про карциноми з низьким потенціалом агресивності – мікрокарциноми та інкапсульовані злоякісні пухлини, – багато хірургів (особливо в останні роки) обговорюють можливість відмови від повторної операції і подальшої абляції радіоактивним йодом. Такий підхід зафіксований і в міжнародних керівництвах і рекомендаціях [1-3]. Єдиним фактором, що не дозволяє утриматись від виконання остаточної тиреоїдектомії, є дитячий вік пацієнтів і факт їх радіаційного опромінення в анамнезі.

Оскільки після аварії на ЧАЕС значна частина території України була радіаційно контамінованою, її мешканці отримали зовнішнє та внутрішнє опромінення, в тому числі, й ізотопами йоду, переважно ^{131}I . В силу своїх фізіологічних особливостей суттєвий радіаційний вплив відчула при цьому ЩЗ, зокрема в дітей та підлітків [4]. Українськими вченими було аргументовано доведено взаємозв'язок між підвищеною частотою розвитку раку ЩЗ, насамперед папілярних карцином (ПК), і радіаційним фактором, що дозволило виділити групу підвищеного ризику з точки зору розвитку раку ЩЗ. Її склали мешканці України, котрі були дітьми та підлітками на час аварії. Прошло вже майже 28 років після катастрофи, а показники такої захворюваності серед даної когорти населення не зменшуються [5].

Таким чином, усі диференційовані карциноми ЩЗ, що розвинулись у пацієнтів даної групи, розцінюють як потенційно радіоіндуковані, що за протоколом лікування потребує виконання остаточної тиреоїдектомії.

В наших попередніх публікаціях ми показали, що приблизно в 20% випадків ПК ЩЗ, котрі були видалені в пацієнтів із групи підвищеного ризику, з об'єктивних причин (неможливість виявити ПК ЩЗ на до- та інтраопераційному етапі) виконувалися операції органозберігаючого характеру [6]. Кількість подібних випадків щорічно збільшується. При цьому, лише 33,5% хворих після встановлення заключного діагнозу погодилися на остаточну тиреоїдектомію. Оскільки в пацієнтів, що відмовились від повторної операції, у переважній більшості випадків виявлялися карциноми з низьким потенціалом агресивності (мікрокарциноми або інкапсульовані пухлини), які, якщо б не радіаційний фактор в анамнезі, можна було б не «дооперувати», ми проаналізували результати довготривалого післяопераційного спостереження. Наші дані свідчать про досить низький відсоток рецидивів серед них і

доводять принципову можливість виконувати такі операції за умови виваженого індивідуального підходу до кожної конкретної ситуації [7]. Проте, з нашої точки зору, отримані результати не можуть бути повними без аналізу результатів довготривалого спостереження за хворими, яким була виконана остаточна тиреоїдектомія.

Тому ціль даної роботи – проаналізувати частоту розвитку метастазів, ознак багатофокусного росту пухлини в протилежній частці залози та віддалені результати довготривалого спостереження пацієнтів, що погодилися на остаточну тиреоїдектомію.

Матеріали та методи

При проведенні аналізу використовувалися дані електронного реєстру пацієнтів ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка Національної Академії медичних наук України» (ІЕОР), який налічує понад 200 тисяч записів (амбулаторних карток). Динаміку виконання органозберігаючих операцій у пацієнтів із групи підвищеного ризику (діти та підлітки на час аварії на ЧАЕС) проаналізовано за період з 1996 по 2012 рр. 1996 рік як початок періоду спостереження обрано тому, що з січня цього року у відділі хірургії ендокринних залоз ІЕОР було впроваджено інформаційну систему TherDep 5 [8], що, у свою чергу, надало можливість централізовано заносити до бази даних повну інформацію стосовно всіх прооперованих пацієнтів. Крім того, у 1996 році в Інституті було відкрито відділення клінічної радіології, в якому почали лікуватися та спостерігатися всі пацієнти з групи підвищеного ризику з диференційованим раком ЩЗ. Таким чином, саме з 1996 року стала можливою автоматизована обробка всієї необхідної інформації.

Патогістологічний діагноз встановлювали в лабораторії морфології ендокринної системи ІЕОР у відповідності до Міжнародної гістологічної класифікації пухлин ЩЗ [9], який було додатково верифіковано міжнародними експертами-патологами при виконанні сумісних наукових проєктів [10].

Статистичний аналіз отриманих результатів проведено за допомогою комп'ютерної програми GraphPad InStat з використанням точного критерію Фішера.

Результати та їх обговорення

За період з 1996 по 2012 роки було прооперовано 263 пацієнти з ПК ЩЗ із групи підвищеного ризику, яким було виконано операцію органозберігаючого характеру. Серед них лише 87 осіб (33,1%) погодилися на остаточну тиреоїдектомію. Переважна біль-

Оригінальні дослідження

шість (84 із 87) таких хворих проходять регулярне обстеження та лікування у відділенні клінічної радіології нашого Інституту.

У хворих із групи підвищеного ризику загальна кількість випадків фолікулярних карцином (ФК) ЩЗ, в яких було виконано операцію органозберігаючого характеру, становила 64.

Серед них погодилися на остаточну тиреоїдектомію 36 (56,3%) пацієнтів і 34 проходять регулярне обстеження у відділенні клінічної радіології. Таким чином, у даній роботі проаналізовані 118 пацієнтів з диференційованим раком ЩЗ.

Так само, як і в попередніх дослідженнях, ПК ЩЗ було розподілено на підгрупи: «окулярні», інкапсульовані карциноми, мікрокарциноми (неінкапсульовані ПК, розміром менше 1 см) і неінкапсульовані карциноми розміром більше 1 см [6]. Крім того, ми окремо виділили ПК ЩЗ, які були наведені декількома пухлинними утвореннями (Тm за 7-м виданням класифікації TNM).

Ознаки розповсюдження карциноми в протилежній частці ЩЗ (наявність пухлинних локусів), котру видалили при остаточній тиреоїдектомії, було виявлено в п'яти з 84 хворих (6,0%), причому практично в усіх підгрупах із ПК ЩЗ (окрім «окулярних») (табл. 1). Ознаки такого багатофокусного ураження рідше, ніж в інших підгрупах (знов таки, окрім «окулярних»), фіксували у хворих з інкапсульованими карциномами – у 2 з 64 випадків (3,1%) і в 3 із 18 випадків (16,7%), $p < 0,05$.

Наявність мікрометастазів у регіонарні лімфатичні вузли ший, котрі були виявлені при аналізі біопсійного матеріалу після первинної операції, було зафіксовано у двох пацієнтів із неінкапсульованими ПК ЩЗ (розмірами 6 і 43 мм), що, безумовно, слу-

гувало вагомим аргументом на користь виконання остаточної тиреоїдектомії. При цьому, при повторній операції у видалених лімфовузлах метастази не були виявлені. Не визначено також метастатичного ураження видалених лімфовузлів в усіх інших випадках.

Незважаючи на те, що метастази в регіонарні лімфатичні вузли ший на момент остаточної тиреоїдектомії в усіх пацієнтів були відсутніми, сцинтиграфія, проведена через 1-2 міс. після вказаної операції, показала їхню наявність в 13 випадках, що склало 15,5%. Частіше такі метастази фіксували в пацієнтів з неінкапсульованими первинними ПК ЩЗ розміром понад 1 см чи «множинних» ПК (табл. 1). І якщо з неінкапсульованими карциномами така ситуація була повністю очікуваною, то невеликі мультифокальні ПК ЩЗ, у відповідності до міжнародних рекомендацій Європейської Тиреоїдної Асоціації (ЕТА), відносять до групи низького ризику, що дозволяє в таких випадках обмежуватись субтотальною резекцією або гемітиреоїдектомією і не виконувати радіоїодну абляцію [6].

Віддалені метастази (у легені, кістки, головний мозок, лімфовузли середостіння) не були зафіксовані в жодному з випадків ПК ЩЗ (табл. 1).

Таким чином, частота ознак багатофокусного росту в протилежній частці ЩЗ і метастатичного ураження лімфатичних вузлів ший була найменшою при інкапсульованих та «окулярних» ПК ЩЗ. Якщо виділити карциноми з низьким потенціалом агресивності («окулярні», інкапсульовані карциноми, неінкапсульовані мікрокарциноми) в окрему групу, то серед них метастази в лімфовузли ший при сцинтиграфії виявлено в 5 випадках із 71 (7,0%), що вірогідно нижче за частоту метастазування при неінкапсульованих ПК розміром понад 1 см та множинних

Таблиця 1. Частота виявлення пухлинних вогнищ у протилежній долі щитоподібної залози і метастазів у пацієнтів із папілярними карциномами щитоподібної залози після остаточної тиреоїдектомії

Характеристика пухлини	Кількість випадків	Наявність пухлинних локусів у протилежній долі	Метастази в лімфатичні вузли при радіоїодтерапії	Віддалені метастази
Окулярні	2 (2,4%)	0	0	0
Інкапсульовані	64 (76,2%)	2 (3,1%)	4 (6,2%)	0
Неінкапсульовані, до 1 см	5 (6,0%)	1 (20,0%)	1 (20,0%)	0
Неінкапсульовані, понад 1 см	7 (8,3%)	1 (14,3%)	3* (42,9%)	0
Множинні	6 (7,1%)	1 (16,7%)	5** (83,3%)	0
Всього	84 (100%)	5 (6,0%)	13 (15,5%)	

Примітка: * $p = 0,0186$, ** $p < 0,0001$ – різниця вірогідна за точним критерієм Фішера порівняно з інкапсульованими ПК ЩЗ.

Таблиця 2. Частота виявлення пухлинних вогнищ у протилежній долі щитоподібної залози і метастазів у пацієнтів з інкапсульованими карциномами щитоподібної залози після остаточної тиреоїдектомії

Характеристика пухлини	Кількість випадків	Наявність пухлинних локусів у протилежній долі	Метастази в лімфатичні вузли при радіоїодтерапії	Віддалені метастази
Папілярні карциноми	64	2 (3,1%)	4 (6,2%)	0
до 2 см	16 (25%)	1 (6,3%)	3* (18,8%)	0
понад 2 см	48 (75%)	1 (2,1%)	1 (2,1%)	0
Фолікулярні карциноми	34	0	0	0
до 2 см	7 (21%)	0	0	0
понад 2 см	27 (79%)	0	0	0

Примітка: * – $p = 0,0390$ за точним критерієм Фішера порівняно з інкапсульованими ПК ЩЗ, розмірами понад 2 см.

ПК (8 із 13 випадків або 61,5%, $p < 0,0001$ за точним критерієм Фішера). Частота ознак багатофокусного росту в протилежній частці ЩЗ також мала тенденцію до збільшення в означених підгрупах (3 з 71 хворих або 4,2% та 2 з 13 хворих чи 15,4%), але відмінності не були вірогідними ($p = 0,1691$).

В сучасній літературі тривають постійні дискусії з приводу обсягу оперативного втручання при інкапсульованих ПК залежно від їх розмірів. Деякі автори вважають, що від тотальної тиреоїдектомії можна відмовитись, якщо максимальний лінійний розмір інкапсульованої ПК ЩЗ не перевищує 2 см [11,12]. Інші наполягають на проведенні органозберігаючих операцій у випадку будь-яких солітарних інкапсульованих ПК ЩЗ без ознак інвазійного росту, незалежно від їх розміру [13]. Тому ми порівняли частоту ознак багатофокусного росту в протилежній частці ЩЗ і наявність метастазів у лімфатичні вузли ший в пацієнтів з інкапсульованими ПК ЩЗ різних розмірів. Виявилося, що обидві ознаки, частіше фіксували у випадках невеликих (менше 2 см) інкапсульованих ПК, причому різниця в частоті виявлених метастазів була вірогідною (табл. 2).

Оскільки було доведено, що захворюваність на рак ЩЗ серед вказаної когорти населення вища в шести найбільш контамінованих північних областях України порівняно з іншими регіонами України [14], ми проаналізували і цей аспект. Кількість пацієнтів складала 47 і 37 відповідно. При цьому вірогідної різниці за частотою ознак багатофокусного ураження протилежної частки ЩЗ і наявністю метастазів у лімфатичні вузли ший, виявлених при проведенні скінтиграфії, не було: 2/47 (4,3%) та 3/37 (8,1%) за багатофокусністю, 8/47 (17,2%) та 5/37 (13,5%) за наявністю метастазів. Проте, щодо метастазів, звертає на себе увагу наступний факт: у досліджуваній групі була лише одна дитина і в неї були виявлені метастази. Серед підлітків (їх було двоє) метастази були виявлені в одного. Звичайно, кількість спостережень надто мала для того, щоб робити аргументовані висновки, проте ці дані підтверджують положення міжнародних рекомендацій про необхідність радикального підходу при ліку-

ванні дітей із ПК ЩЗ [3]. Група підлітків у даних керівництвах не фігурує, однак, виходячи з наших даних, вона заслуговує якщо і не включення до переліку пацієнтів, що потребують остаточної тиреоїдектомії, то хоча б подальшого вивчення.

Аналіз віддалених результатів лікування пацієнтів із ПК ЩЗ показав, що не було жодного випадку рецидиву захворювання – середня тривалість періоду спостереження склала $5,5 \pm 2,1$ роки. При цьому 39 пацієнтів (46%) спостерігаються в клініці впродовж 5 і більше років після остаточної тиреоїдектомії, що є достатньо об'єктивним фактом (табл. 3). Підсумовуючи отримані дані, можна відмітити, що в більшості «дооперованих» ПК ЩЗ із низьким потенціалом агресивності (66/71 або 93%) мішенню радіойодтерапії була тільки залишкова тканина ЩЗ, а ознаки регіонарного та віддаленого метастазування були відсутніми, що підтверджує сприятливий прогноз для таких карцином, незважаючи на їх потенційно радіогенну природу.

Аналіз віддалених результатів довготривалого спостереження пацієнтів із ПК ЩЗ, що погодилися на остаточної тиреоїдектомію, показав відсутність метастазів, у тому числі віддалених, і рецидивів протягом усього післяопераційного періоду (табл. 2). При цьому розмір ПК ЩЗ був різним і коливався від 0,8 до 5,5 см. Відрізнялися ПК ЩЗ і за своїми інвазійними характеристиками: 3 (9%) були широкоінвазійними, 25 (73%) – помірно інвазійними і лише 6 (18%) – мінімально інвазійними. Щодо тривалості періоду спостереження можна відмітити, що майже в 60% пацієнтів (20 із 34) він склав 5 років і більше (табл. 3).

Таким чином, проведені дослідження показали, що диференційовані тиреоїдні карциноми з низьким потенціалом агресивності (неінкапсульовані мікрокарциноми і інкапсульовані пухлини) після виконання остаточної тиреоїдектомії характеризувалися низькою частотою розвитку метастазів і наявністю пухлинних локусів в протилежній частці залози, а також довготривалим безрецидивним післяопераційним періодом спостереження. Множинні ПК ЩЗ, незалежно від розміру пухлинних вогнищ, мають дуже високий ризик розвитку метастазів, а тому потребують радикального хірургічного підходу з подальшою радіойодтерапією.

Таблиця 3. Розподіл пацієнтів із диференційованими карциномами щитоподібної залози за тривалістю спостереження після остаточної тиреоїдектомії

Тривалість спостереження	Папілярні карциноми		Фолікулярні карциноми	
	Кількість	%	Кількість	%
Менше 2 років	12	14,3	2	5,9
Від 2 до 5 років	33	39,3	7	20,6
Від 5 до 10 років	27	32,1	19	55,9
10 років і більше	12	14,3	6	17,6
Всього	84	100	34	100

Список використаної літератури

- Cooper D.S., Doherty G.M., Haugen B.R., Kloos R.T., Lee S.L., Mandel S.J., Mazzaferri E.L., McIver B., Sherman S.I., Tuttle R.M. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer // *Thyroid*. 2006, 16, N 2, 109-142.
- Gharib H., Papini E., Paschke R., Duick D.S., Valcavi R., Hegedus L., Vitti P. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical

Оригінальні дослідження

- guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules // J. Endocrinol. Invest. 2010, 33, N 5, 287-291.
3. Pacini F, Schlumberger M., Dralle H., Elisei R., Smit J.W.A., Wiersinga W. and the European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium // Eur. J. Endocrinol. 2006, 154, N 6, 787-803.
 4. Likhhtarov I., Thomas G., Kovgan L., Masiuk S., Chepurny M., Ivanova O., Gerasymenko V., Tronko M., Bogdanova T., Bouville A. Reconstruction of individual thyroid doses to the Ukrainian subjects enrolled in the Chernobyl Tissue Bank // Radiat. Prot. Dosimetry. 2013, 156, N4, 407-423.
 5. Tronko M., Bogdanova T., Komisarenko I. et al. Thyroid cancer in Ukraine after the Chernobyl catastrophe: 25-year experience of follow-up. A challenge of radiation health risk management / Eds: M.Nakashima, N.Takamura, K.Suzuki, S.Yamashita. – Nagasaki Newspaper Publish, 2012, 239-244.
 6. Янчій І.Р., Болгов М.Ю., Богданова Т.І. Обґрунтування органозберігаючих операцій при папілярній карциномі щитоподібної залози в пацієнтів, які були дітьми та підлітками на час Чорнобильської аварії // Ендокринологія. 2014, 19, № 3, 177-183. (Yanchiy I.R., Bolgov M.Yu., Bogdanova T.I. Background for organ-preserving operations in cases of papillary thyroid carcinoma in patients, who were children and adolescents at the time of the Chernobyl accident // Endokrynologia. 2014, 19, N3, 177-183).
 7. Янчій І.Р., Болгов М.Ю., Богданова Т.І. Органозберігаючі операції при вискодиференційованих карциномах щитоподібної залози // Ендокринологія. 2014, 19, № 1, 16-19 (Yanchiy I.R., Bolgov M.Yu., Bogdanova T.I. Organ-preserving surgeries in highly differentiated thyroid carcinomas // Endokrynologia. 2014, 19, N1, 16-19).
 8. Болгов М.Ю. Автоматизация медицинских учреждений // Руководство пользователя TherDep 5. К.: Куприянова. 2006. 464 с. (Bolgov M.Yu. Automatization of medical institutions. User guide TherDep 5. Kupriyanova. 2006. 464 p.).
 9. DeLellis R., Lloyd R., Heitz Ph., Eng Ch. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. WHO classification of tumours. – Lyon: IARC Press, 2004. – 320 p.
 10. Thomas G.A., Williams E.D., Becker D.V., Bogdanova T.I., Demidchik E.P., Lushnikov E., Nagataki S., Ostapenko V., Pinchera A., Souchevitch G., Tronko M.D., Tsyb A.F., Tuttle M., Yamashita S. Thyroid tumor banks // Science. 2000, 289, N 5488, 2283.
 11. Румянцев П.О., Ильин А.А., Румянцева У.В., Саенко В.А. Рак щитовидной железы: современные подходы к диагностике и лечению (Библиотека врача-специалиста). М.: ГОЭТАР – Медиа, 2009. 448 с. (Rumyantsev P.O., Ilyin A.A., Rumyantseva U.V., Saenko V.A. Thyroid cancer: new approaches to diagnostics and treatment. M.: GEOTAR-Media. 2009. 448 p.).
 12. Rivera M., Tuttle R.M., Patel S., Shaha A., Shah J.P., Ghossein R.A. Encapsulated papillary thyroid carcinoma: a clinico-pathologic study of 106 cases with emphasis on its morphologic subtypes (histologic growth pattern) // Thyroid. 2009, 19, N 2, 119-127.
 13. Piana S., Frasoldati A., Di Felice E., Gardini G., Tallini G., Rosai J. Encapsulated well-differentiated follicular-patterned thyroid carcinomas do not play a significant role in the fatality rates from thyroid carcinoma // Am. J. Surg. Pathol. 2010, 34, N 6, 868-872.
 14. Thyroid cancer pathology in Ukraine after Chernobyl. Thyroid cancer in Ukraine after Chernobyl / Eds: M. Tronko, T. Bogdanova, V. Saenko, G.A. Thomas, I. Likhhtarov, S. Yamashita. – NASHIM: IN-TEX, Nagasaki, Japan, 2014. 175 p.

(Надійшла до редакції 27.01.2015)

Отдаленные результаты лечения больных с потенциально радиоиндуцированным дифференцированным раком щитовидной железы после окончательной тиреоидэктомии

І.Р. Янчій, С.В. Гулеватий, М.Ю. Болгов,
Т.І. Богданова

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

Резюме. В силу того, що все диференційовані карциноми щитовидної залози (ЩЗ), виникли у пацієнтів, які були дітьми або підлітками в час аварії на Чорнобильській ава-

рії, розглядають як потенційно радіоіндуційовані, а також те, що кількість таких випадків щорічно збільшується, метою даної роботи було аналізувати частоту розвитку метастазів і результатів тривалого спостереження за такими хворими після проведення остаточної тиреоїдектомії. Проаналізовано 118 випадків диференційованого раку ЩЗ: 84 папілярних карцином (ПК) і 34 фолікулярних (ФК). Показано, що більшість досліджуваних ПК (71 з 84, 85%) були карциномами з низьким потенціалом агресивності і характеризувалися низькою частотою розвитку регіонарних мікрометастазів (7,0%), ознак мнофокусного росту в протилежній долі ЩЗ (4,2%), відсутністю віддалених метастазів і безрецидивним післяопераційним періодом спостереження. В випадках ФК ЩЗ, незалежно від розмірів пухли, метастази відсутні.

Ключові слова: щитовидна заліза, фолікулярна карцинома, папілярна карцинома, остаточна тиреоїдектомія, радіоїодотерапія, метастази.

Results of life-long follow-up of patients with potential radioinduced well differentiated thyroid cancer after ultimate thyroidectomy

I.R. Yanchiy, S.V. Gulevaty, M.Yu. Bolgov, T.I. Bogdanova

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

Summary. Because all well differentiated thyroid carcinomas were developing in patients who were children or adolescents at the time of the Chernobyl accident belong to potential radioinduced thyroid cancer, and the number of such cases increases from year to year, the aim of the present work was to study the rate of metastases and the results of life-long follow-up of such patients after ultimate thyroidectomy. 118 cases of well differentiated thyroid cancer were studied: 84 papillary thyroid carcinomas (PTC) and 34 follicular thyroid carcinomas (FC). It was shown that most of PTCs under study (71 out of 84, 85%) represented carcinomas with low potential of aggressiveness and were characterized by a low rate of regional micrometastases (7.0%), signs of multifocal growth into the contralateral thyroid lobe (4.2%), absence of distant metastases and recurrence during post-operative period. In cases of FCs – regardless of tumor's size – metastases were absent.

Keywords: thyroid, papillary thyroid carcinoma, follicular thyroid carcinoma, ultimate thyroidectomy, radioiodine therapy, metastases.

Combined effect of docetaxel and human-beta-defensin-2 on viability of follicular thyroid cancer cells

O.L. Gerashchenko¹,
O.V. Zhuravel¹,
M.O. Soldatkina¹,
V.M. Pushkarev²,
P.V. Pogrebnoy¹

¹R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, NAS of Ukraine;

²State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism. Natl. Acad. Med. Sci. of Ukraine»

Summary. The effect of low docetaxel (Dtx) concentrations in combination with recombinant human beta-defensin-2 (rec-hBD-2) on viability of cultured follicular thyroid carcinoma WRO cells has been studied. Treatment with 0.1 nM Dtx caused insignificant decrease of WRO cell viability while 1 nM Dtx caused statistically significant cytotoxic effect. Incubation of WRO cells with 0.1 or 1 nM Dtx resulted in significant up-regulation of key proteins involved in cell cycle control, in particular, cyclin D1, p53 protein, and p21^{Waf1/Cip1}. Treatment of WRO cells with 10 nM rec-hBD-2 resulted in stimulation of cell viability, while their incubation with 100 nM rec-hBD-2 resulted in significant decrease of cell viability. The most significant suppression of WRO cell viability was observed in the case of combined use of 1 nM rec-hBD-2 and 0.1 nM Dtx. So, we have shown that in cultured follicular thyroid cancer cells mitogenic concentrations of rec-hBD-2 could potentiate growth-suppressive effects of the lowest Dtx concentrations.

Keywords: follicular thyroid cancer, docetaxel, recombinant human beta-defensin-2, cell viability.

Follicular thyroid cancer (FTC) cases yields up to 10-15% from all malignant thyroid tumors. This well differentiated tumor type is characterized by the presence of microfollicular regions, vascular and capsular invasions, and is capable to metastasize [1]. FTC is characterized by mutations in such genes as *Ras* (30-45% of cases), *PTEN* (10-15%), *PIK3CA*

(5-15%), *IDH1* (5-25%) and deletions in *PTEN* gene (30%). Due to the mentioned genetic defects, in FTC cells MAPK and PI3K/Akt signal cascades acquire constitutive character and independence from growth factors [1].

Treatment of FTC patients includes thyroidectomy and irradiation with radioiodine as well as chemotherapy with the use of modern cytostatics for the treatment of radioiodine-resistant tumor types. Although FTC could be successfully treated by surgical intervention, the development of alternative ap-

* адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України; вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. e-mail: zdovado@ukr.net

© O.L. Gerashchenko, O.V. Zhuravel, M.O. Soldatkina, V.M. Pushkarev, P.V. Pogrebnoy

proaches for treatment of radioiodine-resistant metastatic thyroid cancer remains highly actual.

Among anticancer agents used in clinical practice one should mention taxanes – alkaloids of pacific yew (*Taxus brevifolia*) – paclitaxel and docetaxel. Their mechanism of action is realized via binding to the tubulin and consequent acceleration of its polymerization rate. Therefore microtubules become stabilized with the following disorder of maturation spindle and cell cycle arrest in G2/M checkpoint. Taxanes are effective against many cancer types [2-4], however, their usage is known to cause severe side effects. That's why for decreasing taxane-related toxicity it was reasonable to study the treatment regimens based on low taxane doses in combination with other antimitotic preparations.

In the study we have aimed to analyze an antiproliferative effect of taxane in combination with human beta-defensin-2 (hBD-2), small cationic peptide of innate immunity system with wide spectrum of activities. As other members of defensin family, hBD-2 exerts direct antimicrobial action, but it is also capable to control the growth of human tumor cells, including thyroid carcinoma cells, in a concentration-dependent manner via cell cycle regulation [5,6]. In previous studies we have shown that some hBDs could potentiate antimitogenic effects of taxanes *in vitro* [7, 8]. Moreover, in recent study it has been reported [9] that overexpression of alpha-defensins (DEFA) and MAP2 (microtubule-associated protein) in tumors of breast cancer patients may serve as an effective marker of complete pathologic response on neoadjuvant therapy with paclitaxel.

The aim of our work was to study *in vitro* the influence of taxane in low concentrations on viability of follicular thyroid carcinoma cells of WRO line and expression of some regulatory cell cycle factors in taxane-treated WRO cells and to evaluate cytotoxic effects of docetaxel in combination with recombinant hBD-2 (rec-hBD-2).

Materials and Methods

Cell line. Follicular thyroid cancer cell WRO line was kindly provided by Professor V.A. Saenko and Professor S. Yamashita (Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki, Japan).

WRO cells were cultured in DMEM culture medium supplemented with 10% fetal bovine serum (FBS), 100 units/mL penicillin G sodium, 100 µg/mL streptomycin sulfate in humidified 5% CO₂ atmosphere at 37°C.

Docetaxel (Dtx) («Wako Chemicals», Japan) was dissolved in DMSO and then added into culture medium. Control samples were treated with equal amount of DMSO without Dtx.

Preparation of recombinant hBD-2. To study the effect of exogenous defensin upon cell growth, we have used the rec-hBD-2 expressed in bacterial cells as GST-hBD-2 fusion protein and purified by standard procedure as described earlier [10]. In brief, *E.coli* BL21(DE3) cells transformed with GST-hBD-2-recombinant plasmid were induced with 1 mM IPTG (Isopropyl β-D-1-thiogalactopyranoside) for 6 hours, pelleted by centrifugation, resuspended in lysis buffer (50 mM Tris-HCl, pH 7.6; 250 mM NaCl; 1% Triton X-100 and a mix of protease and phosphatase inhibitors), and disrupted using ultrasound disintegrator (UD-11 Automatic, Poland). Cell lysate was then applied to affine chromatography on glutathione-agarose column (GE Healthcare, Sweden) with following cleavage of defensin from fusion protein by thrombin digestion. hBD-2 peptide was further purified by reverse phase chromatography on Sep-Pack C18 cartridge (Waters, USA), vacuum-dried, and re-dissolved in acidified water. Protein concentration was determined by hBD-2 extinction coefficient at 280 nm using spectrophotometer Nanodrop-1000 (Labtech, USA).

MTT assay. To evaluate the effect of Dtx and/or rec-hBD-2 on cell viability, MTT-test has been applied [11]. WRO cells were seeded into 96-well plates (7x10³ cells per well) and incubated with the agents in serum-free DMEM for 48 hours. The cells were then routinely treated with MTT (3-[4,5-dimethylthiazole-2-yl]-2,5-diphenyltetrazolium bromide) by standard protocol, and colorimetric reaction was evaluated with the use of ELISA reader (Awareness Technology Inc, USA) at λ=545.

Western blotting. To analyze the expression level of proteins involved in cell cycle regulation, WRO cells were cultured in 6-well plates and treated with Dtx for 48 hours as described above, washed with PBS and lysed in RIPA (Radio-Immunoprecipitation Assay) buffer with protease and phosphatase inhibitors. The proteins were separated by 9-22% gradient SDS-PAAG electrophoresis and transferred to nitrocellulose membrane Hybond-ECL, RPN3032D (Amersham Biosciences, USA). Non-specific binding sites were blocked with 1X PBS-T, 5% BSA solution for 1 h. Then blots were incubated with primary antibodies (Abs), and later with secondary polyclonal HRP-conjugated anti-rabbit IgG or anti-mouse IgG Abs (DakoCytomation, Denmark). The antibodies against p53 (IEPOR,

Ukraine), cyclin D1 («Cell Signaling Technology», USA), p21^{WAF1} (Oncogene, USA), PARP («Santa Cruz Biotechnology», USA), and MoAbs against beta-actin (Sigma, USA) were used. All antibodies were used at working dilutions according to manufacturer instructions. The ECL western blotting detection system (Amersham Pharmacia Biotech) was used to reveal immunoreactivity.

Statistical analysis. The data are reported as the mean±m of values obtained from four independent experiments. Data on MTT were analyzed by Student's t-test to assess the statistical significance of the difference between the groups. The differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results and Discussion

The study of cytotoxic effects of taxanes *in vitro* has been performed with the use of docetaxel (Dtx) at final concentrations of 0.1 and 1 nM in the cell incubation medium. This protocol was based on our earlier observation that thyroid cancer cells are sensitive to low doses of this cytostatic which caused antiproliferative effects starting from 0.1 nM concentrations in anaplastic thyroid cancer cells of KTC-2 line [7]. Follicular thyroid carcinoma cells of WRO line were found to be more resistant to Dtx action than KTC-2 cells, and statistically significant

cytotoxicity has been observed at 1 nM Dtx concentration while 0.1 nM Dtx caused insignificant decrease of WRO cell viability (**Fig. 1**). Relative resistance of WRO cells to Dtx action was supported by the data of Western blotting – no degradation of caspase substrate PARP has been observed in WRO cells incubated with 0.1 or 1 nM Dtx for 48 hours (**Fig. 2a,b**).

Next, we have studied expression levels of some cell cycle regulator proteins, in particular, cyclin D1, p53, and p21^{Waf1/Cip1} in WRO cells incubated with low Dtx concentrations. According to the data of Western blotting (**Fig. 2a,b**), action of 0.1 and 1 nM Dtx resulted in significant up-regulation of cyclin D1, a protein playing an important role in initiation of cell division, and p53 protein, the main cell cycle controller. Along with this, in WRO cells treated with Dtx, we have detected increased expression of p21^{Waf1/Cip1} protein (**Fig. 2a,b**), which is directly regulated via p53-dependent transcription [12].

Thus, inhibition of WRO cell proliferation in the presence of Dtx probably due to stabilization (and accumulation) of p53 and subsequent expression CDK-inhibitor – p21^{Waf1/Cip1} which stops the cell cycle at G1/S stage [12]. Additional suppression of cell proliferation in the presence of the Dtx and hBD-2 can be explained by the activation of the pRb, as previously shown [13].

Then we have analyzed a combined influence of Dtx and hBD-2 on viability of follicular thyroid carcinoma cells. As it has been shown earlier [6], hBD-2 is capable to control the growth of cultured human thyroid cancer cells in a concentration-dependent manner and caused proliferative effects in

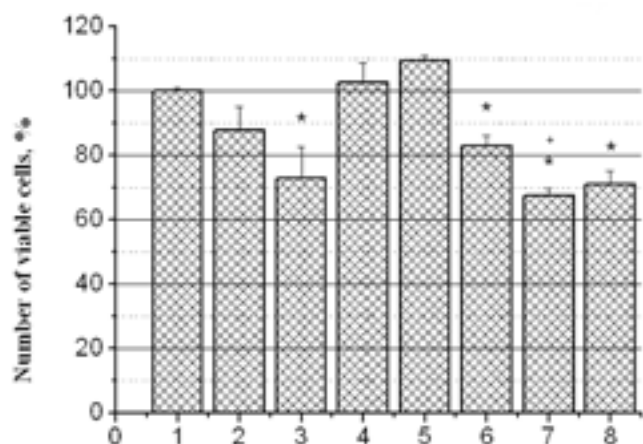


Fig. 1. Influence of docetaxel, rec-hBD-2 and their combination on viability of WRO cells. The cells were cultured in 96-well plates in serum-free DMEM in the presence of Dtx and/or hBD-2 for 48 hours. Cell viability was evaluated by MTT analysis. The data of 4 independent experiments are presented as $M \pm m$. * – The difference is significant compared to the control, $P < 0.05$; + – The difference is significant compared to corresponding Dtx concentration without rec-hBD-2, $P < 0.05$. 1 – control; 2 – 0.1 nM Dtx; 3 – 1 nM Dtx; 4–6 – 1 nM, 10 nM, and 100 nM rec-hBD-2 respectively; 7 – 0.1 nM Dtx + 1 nM rec-hBD-2; 8 – 0.1 nM Dtx + 100 nM hBD-2.

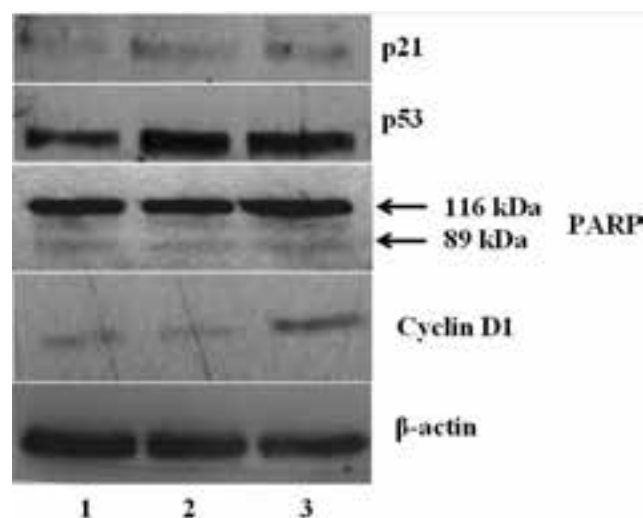


Fig. 2a. Western blot analysis of PARP fragmentation and expression of cyclin D1, p53, p21 in WRO cells treated or not treated with Dtx; 1 – control; 2 – 0.1 nM Dtx; 3 – 1 nM Dtx.

Оригінальні дослідження

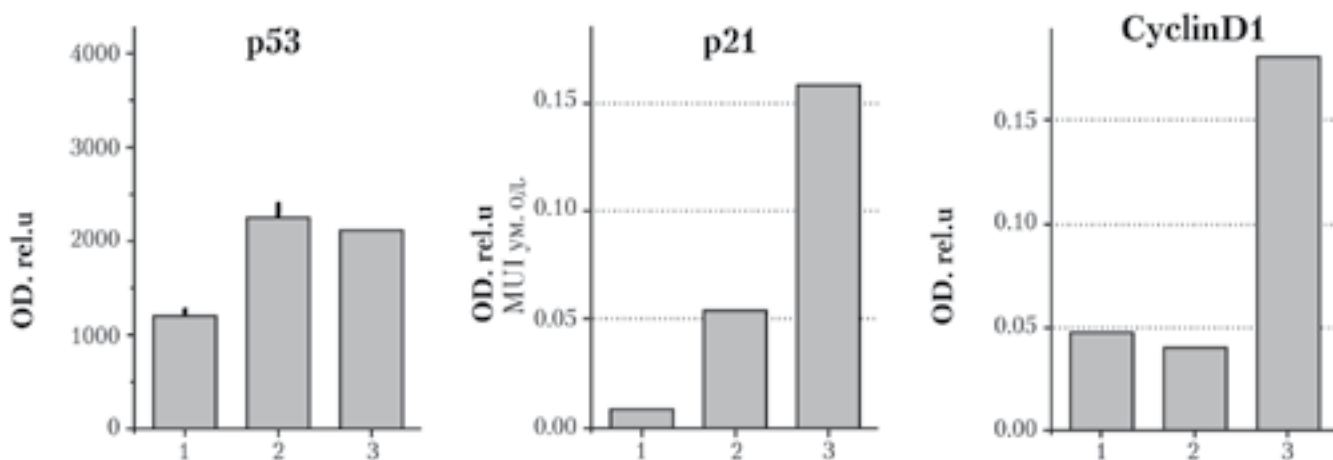


Fig. 2b. Graphic presentation of Western blot data calculated with the use of GelPro 3.1.
1 – control; 2 – 0.1 nM Dtx; 3 – 1 nM Dtx.

concentration range of 0.1-10 nM and significant suppression of cell proliferation in concentrations higher than 100 nM. From three studied cell lines (TPC-1, KTC-2 and WRO) the follicular thyroid carcinoma cells were found to possess the lowest sensitivity to growth suppressing concentrations of the defensin, but were the most responsive to its mitogenic concentrations [6]. Indeed, at concentration of 10 nM rec-hBD-2 stimulated WRO cell viability, while an action of 100 nM rec-hBD-2 caused significant decrease in cell viability ($p < 0.05$) (Fig. 1, columns 4-6). In the case of combined use of 1 nM rec-hBD-2 and 0.1 nM Dtx there has been registered a significant suppression of WRO cell viability ($p < 0.05$) (Fig. 1, column 7). At the same time combined action of 100 nM rec-hBD-2 and 1 nM Dtx did not differ from cytotoxic action of 1 nM Dtx alone (Fig. 1, column 8). So, 1 nM rec-hBD-2 significantly enhanced growth-suppressive effect of the lowest Dtx concentration. Such effects could be possibly related to the fact that in the presence of low mitogenic concentrations of the defensin (1-10 nM) the larger percent of cells are undergoing mitosis and are targeted by docetaxel which causes cell cycle arrest at G2/M checkpoint.

Thus, the presented data evidence on higher effectiveness of low docetaxel concentrations in combination with low nanomolar concentrations of hBD-2. It's necessary to note that similar synergistic effects of defensins and taxanes have been shown in the research of biological activity of recombinant human beta-defensin-3 [8]. For better understanding of the perspectives for combined use of defensins and taxanes in thyroid cancer patients it is necessary to perform further research of biological activities of these peptide antibiotics and prognostic significance of their expression in human tumors.

References

1. Xing M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer // *Nat. Rev. Cancer*. 2013, 13, 184-199.
2. Jordan M.A., Wilson L. Microtubules as a target for anticancer drugs // *Nat. Rev. Cancer*. 2004, 4, 253-265.
3. Ain K.B., Egorin M.J., DeSimone P.A. Treatment of anaplastic thyroid carcinoma with paclitaxel: phase 2 trial using ninety-six-hour infusion. Collaborative Anaplastic Thyroid Cancer Health Intervention Trials (CATCHIT) Group // *Thyroid*. 2000, 10, N 7, 587-594.
4. Pushkarev V.M., Starenki D.V., Saenko V.O., Tronko M.D., Yamashita S. Effects of Paclitaxel and combination of the drug with radiation therapy in an in vivo model of anaplastic thyroid carcinoma // *Exp. Oncol.* 2011, 33, N 1, 24-27.
5. Zhuravel E., Shestakova T., Efanova O., Yusefovich Yu., Lytvin D., Soldatkina M., Pogrebnoy P. Human beta-defensin-2 controls cell cycle in malignant epithelial cells: in vitro study // *Exp. Oncol.* 2011, 33, N 3, 114-120.
6. Zhuravel O.V., Gerashchenko O.L., Khetsuriani M.R., Soldatkina M.A., Pogrebnoy P.V. Expression of human beta-defensins-1-4 in thyroid cancer cells and new insight on biologic activity of hBD-2 in vitro // *Exp. Oncol.* 2014, 36, №3, 174-178.
7. Gerashchenko O.L., Zhuravel O.V., Pushkarev V.V., Soldatkina M.A., Pushkarev V.M., Pogrebnoy P.V. Effect of docetaxel and human beta-defensin-2 on proliferation of anaplastic thyroid carcinoma KTC-2 cells // *Ендокринологія*. 2014, 18, N 1, 11-15.
8. Gerashchenko O., Zhuravel E., Soldatkina M., Pogrebnoy P. Procarcynogenic expression and biologic activity of human beta-defensin-3. *Vistnyk Kyiv. Univ.* 2014, vol.65, Dec. issue, in press.
9. Bauer J.A., Chakravarthy A.B., Rosenbluth J.M., Mi D., Seeley E.H., De Matos Granja-Ingram N., Olivares M.G., Kelley M.C., Mayer I.A., Meszoely I.M., Means-Powell J.A., Johnson K.N., Tsai C.J., Ayers G.D., Sanders M.E., Schneider R.J., Formenti S.C., Caprioli R.M., Pietersen J.A. Identification of markers of taxane sensitivity using proteomic and genomic analyses of breast tumors from patients receiving neoadjuvant paclitaxel and radiation // *Clin. Cancer Res.* 2010; 16, №2, 681-690.
10. Pogrebnoy P.V., Lisovskiy I.L., Markeeva N.V., Shnitsar V.M., Zinchenko I.I., Soldatkina M.A. Production of recombinant of hBD-2 – human antimicrobial peptide expressed in cervical and vulval cancer // *Exp. Oncol.* 2003, 25, N 1, 36-39.
11. Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays // *J. Immunol. Methods*. 1983, 65, 55-63.
12. Abbas T., Dutta A. p21 in cancer: intricate networks and multiple activities // *Nat. Rev. Cancer*. 2009, 9, N6, 400-414.
13. Gerashchenko O., Zhuravel E., Skachkova O., Khranovska N., Pushkarev V., Pogrebnoy P., Soldatkina M. Recombinant human beta-defensin-2 regulates growth patterns and B-Raf expression in cultured human melanoma cells // *Exp. Oncol.* 2014, 36, N1, 17-23.

(Надійшла до редакції 23.01.2015)

Вплив комбінованого застосування доцетакселу та бета-дефенсину-2 людини на життєздатність клітин фолікулярного раку щитоподібної залози

О.Л. Геращенко¹, О.В. Журавель¹, М.О. Солдаткіна¹,
В.М. Пушкарьов², П.В. Погребной¹

¹Інститут експериментальної патології, онкології та радіобіології
ім. Р.Є. Кравецького НАН України;

²ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка
НАМН України»

Резюме. У роботі було досліджено вплив наднизьких концентрацій доцетакселу (Dtx) в комбінації з рекомбінантним бета-дефенсином-2 людини (rec-hBD-2) на життєздатність культивованих клітин фолікулярного раку щитоподібної залози людини лінії WRO. Тоді як дія 0,1 нМ Dtx не чинила значного впливу на життєздатність клітин, Dtx у дозі 1 нМ виявляв значний цитотоксичний ефект. Інкубація клітин WRO з 0,1 або 1 нМ Dtx призводила до значного підвищення експресії ряду білків, задіяних у контролі клітинного циклу, а саме, цикліну D1, p53 та p21^{Waf1/Cip1}. Дія rec-hBD-2 в дозі 10 нМ на клітини WRO мала наслідком стимуляцію життєздатності клітин, тоді як у присутності 100 нМ rec-hBD-2 було відмічено значне пригнічення життєздатності клітин. Найзначніше зниження життєздатності клітин WRO було відмічено за умов комбінованої дії 1 нМ rec-hBD-2 та 0,1 нМ Dtx. Таким чином, показано, що в культивованих клітинах фолікулярного раку щитоподібної залози мітогенні концентрації rec-hBD-2 підсилюють ріст-супресувальні ефекти найнижчих концентрацій доцетакселу.

Ключові слова: фолікулярний рак щитоподібної залози, доцетаксел, рекомбінантний бета-дефенсин-2 людини, життєздатність клітин.

Влияние комбинированного применения доцетаксела и бета-дефенсина-2 человека на жизнеспособность клеток фолликулярного рака щитовидной железы

О.Л. Геращенко¹, О.В. Журавель¹, М.О. Солдаткина¹,
В.М. Пушкарев², П.В. Погребной¹

¹Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии
им. Р.Е. Кравецкого НАН Украины;

²ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко
НАМН Украины»

Резюме. Исследовали комбинированный эффект препаратов доцетаксела (Dtx) и рекомбинантного бета-дефенсина-2 человека (rec-hBD-2) на жизнеспособность клеток фолликулярного рака щитовидной железы линии WRO. Действие Dtx в дозе 0,1 нМ не оказывало значительного влияния на жизнеспособность клеток, а в присутствии Dtx в дозе 1 нМ наблюдали значительный цитотоксический эффект. Инкубация клеток WRO с 0,1 или 1 нМ Dtx приводила к значительному повышению экспрессии ряда белков-регуляторов клеточного цикла, а именно, циклина D1, p53 и p21^{Waf1/Cip1}. Действие rec-hBD-2 в дозе 10 нМ на клетки WRO приводило к стимуляции их жизнеспособности, в то время как в присутствии 100 нМ rec-hBD-2 было отмечено значительное угнетение жизнеспособности клеток. Наибольшее снижение жизнеспособности клеток WRO было отмечено в условиях комбинированного действия 1 нМ rec-hBD-2 и 0,1 нМ Dtx. Таким образом, показано, что в культивированных клетках фолликулярного рака щитовидной железы митогенные концентрации rec-hBD-2 усиливают рост-супрессирующий эффект низких концентраций доцетаксела.

Ключевые слова: фолликулярный рак щитовидной железы, доцетаксел, рекомбинантный бета-дефенсин-2 человека, жизнеспособность клеток.

Участь фактора транскрипції AP-1 у перенесенні регуляторного сигналу N-ацильованих похідних етаноламіну в адренокортикоцитах людини

О.І. Ковзун,
О.С. Лукашеня,
О.А. Горносталь,
О.С. Микоша

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

Резюме. Досліджували месенджерні механізми, що забезпечують перенесення регуляторних сигналів канабіноїдів у корі надниркових залоз. Метою роботи було визначення впливу N-ацильованих похідних етаноламіну (NAE) на експресію факторів транскрипції c-jun і c-fos у корі надниркових залоз людини. Висловлено гіпотезу щодо участі факторів транскрипції c-jun і c-fos, які входять до складу фактора AP-1, у перенесенні внутрішньоклітинного сигналу NAE. Рівень c-jun зростає на 50% за дії NAE в концентрації 10 мкмоль/л, а рівень c-fos вірогідно збільшується в 3 рази. Зроблено висновок, що фактори транскрипції c-jun та c-fos беруть участь у трансдукції сигналу NAE в адренокортикоцитах людини.

Ключові слова: фактори транскрипції, трансдукція сигналів, кора надниркових залоз, N-ацильовані похідні етаноламіну.

Регуляція функції надниркових залоз є надзвичайно складною. Крім добре відомих активаторів залози кортикотропіну (АКТГ), ангіотензину II та іонів K^+ , стероїдогенез модулюється пролактином, естрогенами і ендоканабіноїдами. Проте шляхи перенесення сигналів агоністів вивчені недостатньо.

Контроль активності кори надниркових залоз здійснюється на етапі перетворення холестерину в прегненолон. Ця реакція проходить на внутрішній мембрані мітохондрій адренокортикоцитів. Проте лімітуючим етапом є не лише реакція відщеплення бічного ланцюга холестерину, а й транспорт холестерину з цитозолу до мітохондрій. Утворення прегненолону каталізується ферментом десмолазою холестерину (КФ 1.14.15.6; СУР 11A1), а перенесення холе-

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

© О.І. Ковзун, О.С. Лукашеня, О.А. Горносталь, О.С. Микоша

стерину потребує спеціального транспортного білка StAR.

Активация адренокортикальної функції забезпечується підвищенням синтезу цих білків в ядрі.

Перенесення сигналів агоністів від плазматичних мембран, де локалізовано більшість рецепторів, до цитозолу досліджено доволі детально [1].

Ядерний етап перенесення сигналу агоністів полягає в активації факторів транскрипції та регуляції експресії специфічних генів. Продукти протоонкогенів *c-jun* та *c-fos*, білки *jun* і *fos*, утворюючи гомодимерні та гетеродимерні комплекси, входять до складу фактора транскрипції AP-1, який є надзвичайно важливим елементом трансдукції і ампліфікації сигналу в ядрі [2]. Підвищення експресії *c-jun* і *c-fos* за дії АКТГ вже було описано [3,4]. Вплив основних регуляторів на транскрипцію коротко підсумовано в огляді [5]. Ядерні механізми впливу канабіноїдів у надниркових залозах не досліджувались. У хо-лангіоцитах ендоканабіноїд анандамід викликає зростання рівня *c-fos* і *c-jun* білків [6].

Аналіз перенесення внутрішньоклітинних сигналів ендоканабіноїдів дуже складний, оскільки встановлено, що експресія факторів транскрипції і специфічних генів у надниркових залозах опосередковується, з одного боку, сАМР-залежною протеїнкіназою А [7,8], з іншого – протеїнкіназою С [7,9]. Можливою є також трансрегуляція з боку месенджерного каскаду, до якого залучені протеїнкінази, що активуються мітогенами [9,10,11], та сигнальна система Wnt/бета-катенін [12].

Метою роботи було визначення експресії факторів транскрипції *c-jun* та *c-fos* у корі надниркових залоз людини після інкубації тканини з N-ацильованими похідними етаноламіну.

Матеріали та методи

Досліди проведено на умовно нормальних тканинах кори надниркових залоз хворих, прооперованих у клініці інституту. Проведення експериментів узгоджено з Комітетом із біоетики інституту. На льоду готували зрізи умовно нормальної кори надниркових залоз, що межує з пухлинною, інкубували їх в 1 мл середовища 199 (Державний завод медичних препаратів, Україна), що містило 20 мМ HEPES (рН 7,4) («Calbiochem», США) та 2 мг/мл бичачого сироваткового альбуміну («Serva», Німеччина) при 37°C та постійному струшуванні. До середовища інкубації додавали спиртовий розчин суміші ненасичених NAE в кінцевій концентрації 1 та 10 ммоль/л. Суміш NAE було синтезовано в Інсти-

туті біології моря (Владивосток, Російська Федерація). Суміш N-ацилетаноламінів більш ніж на 60% складали ацили ненасичених жирних кислот: 6,3% арахідонової; 1,8% лінолевої; 7,6% гондової; 18,4% олеїнової; 6,4% пальмітоолеїнової; 16,7% ейкозапентаєнової; 2,7% докозагексаєнової, близько 30% – ацили насичених жирних кислот: 6,4% міристинової; 22,4% пальмітинової; 3,0% стеаринової; 1,0% арахінової; 1,4% бегенової. Контрольні проби містили розчинник у відповідній концентрації.

Після інкубації (37°C, 2 год.) зрізи гомогенізували у 2-3 об'ємах охолодженого буфера, який містив: 0,25 М сахарози, 25 мМ трис-HCl (рН 7,4), 3 мМ MgCl₂, 2 мМ EGTA, 0,1 мМ спермидину, 0,1% тритону X-100, 0,1 мМ фенілметилсульфонілфториду. Гомогенат центрифугували при 2000 g 10 хв, надосадові фракції зберігали до використання при мінус 60°C. Отриманий супернатант кип'ятили у буфері для зразків, що містив 100 мМ трис-HCl, 4% додецилсульфату натрію, 0,2% бромфенолового синього, 20% гліцерину, 2% 2-меркаптоетанолу, 10% дитіотреїтолу. В лунку наносили по 40 мкг білка на кожний трек, розділяли в 9% поліакриламідному гелі. По завершенні електрофорезу білки переносили напівсухим способом на нітроцелюлозні мембрани Hybond C («Amersham Life Science», Велика Британія). Визначення рівнів факторів транскрипції *c-jun*, *c-fos*, β-актину в корі надниркових залоз людини проводили методом Вестерн блот аналізу. Мембрани блокували буфером, що містив 20 мМ трис-HCl, 137 мМ хлориду натрію, 0,1% твін у 20 (рН 7,6) і 5% знежиреного сухого молока та інкубували з первинними антитілами до *c-jun*, *c-fos*, β-актину («Sigma», США) протягом 1 год. при 4 °C. Після триразової промивки блокуючим буфером мембрани інкубували з вторинними антитілами (анти-кролячі IgG, кон'юговані з пероксидазою, «Sigma», США), протягом 1 год. при кімнатній температурі і знову тричі промивали блокуючим буфером. Комплекси білків з антитілами візуалізували за допомогою реагенту ECL («Amersham Life Science», Велика Британія). Після денситометричного визначення інтенсивності засвічення плівки Hyperfilm ECL результати обробляли за допомогою програми GelPro v.3.2. Статистичний аналіз одержаних даних проводили за критерієм Вілкоксона-Манна-Уїтні.

Результати та їх обговорення

Аналіз концентраційної залежності впливу етаноламінів, N-ацильованих сумішшю ненасичених жирних кислот, на вміст транскрипційного факто-

Оригінальні дослідження

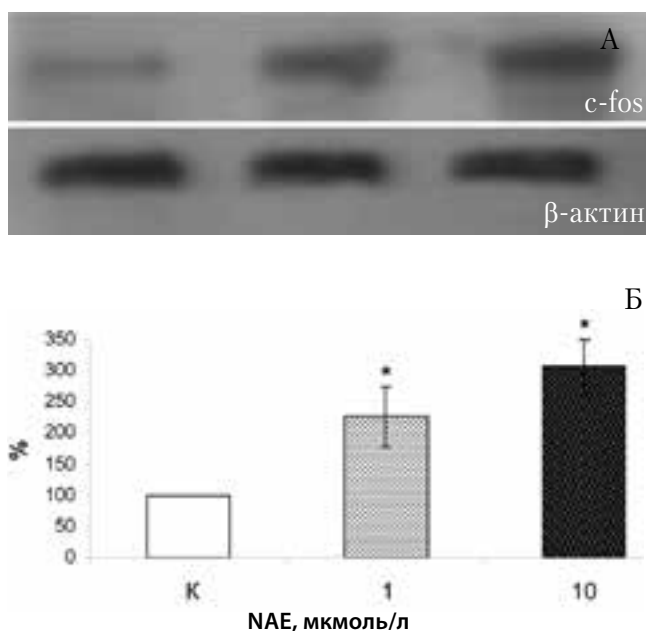


Рисунок 1. Вплив NAE на рівень фактора транскрипції c-fos у корі надниркових залоз людини:

А – сканограми результатів Вестерн-блот аналізу.

Б – усереднені результати досліджень.

К – контроль, $M \pm m$, $n=3$.

* – різниця порівняно з контролем є вірогідною за критерієм Вілкоксона-Манна-Уїтні ($p < 0,05$).

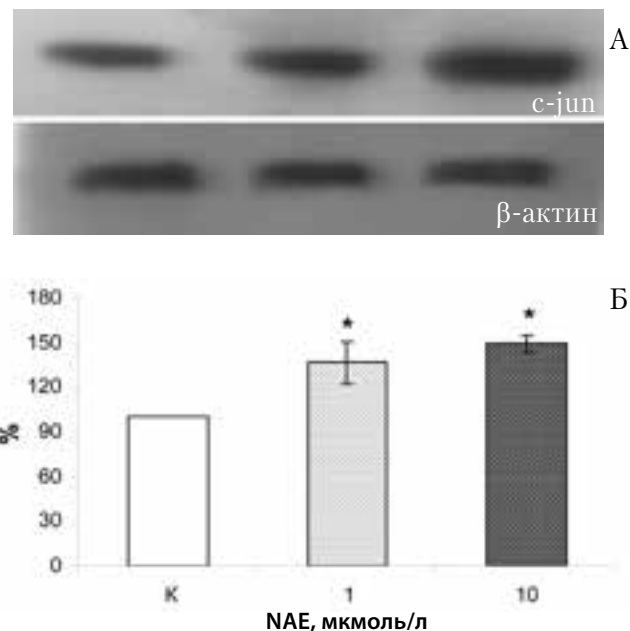


Рисунок 2. Вплив NAE на рівень фактора транскрипції c-jun у корі надниркових залоз людини:

А – сканограми результатів Вестерн-блот аналізу.

Б – усереднені результати досліджень.

К – контроль, $M \pm m$, $n=3$.

* – різниця порівняно з контролем є вірогідною за критерієм Вілкоксона-Манна-Уїтні ($p < 0,05$).

ра c-fos у корі надниркових залоз людини показано на **рисунку 1**. Помітне зростання вмісту транскрипційного фактора c-fos в адренкортикальній тканині людини спостерігається вже при концентрації NAE 1 мкмоль/л, при збільшенні концентрації NAE до 10 мкмоль/л рівень фактора c-fos збільшується в 3 рази. Отримані дані підтверджують, що c-fos може залучатись до перенесення регуляторних сигналів канабіноїдів, як це показано для нейронів та ядер гіпоталамуса [13,14].

Рівень c-jun у корі надниркових залоз зростає на 36% після додавання NAE в концентрації 1 мкмоль/л та майже на 50% після використання 10 мкмоль/л NAE (**рисунк 2, Б**).

У літературі немає жодного повідомлення про зміни рівня ядерних транскрипційних факторів в адренкортикальній тканині під впливом NAE. Проте на гепатоцитах показано участь чинника c-jun у реалізації ефекту канабіноїдів. Анандамід не тільки збільшував рівень c-jun білка в клітинах, а й прискорював утворення транскрипційного чинника AP-1 як гомодимерного комплексу c-jun або гетеродимерного – c-jun/junB. Зростає також рівень двох транскрипційних мішеней AP-1 (FasL та Bim) [15].

Раніше ми показали, що при інкубації зрізів надниркових залоз самиць щурів у присутності

10 мкмоль/л N-ацильованих етаноламінів включення міченого [^3H]-холестерину в альдостерон і кортикостерон зростало. Цей ефект не спостерігався в присутності етаноламінів, N-ацильованих сумішшю ненасичених жирних кислот, у концентрації 1 мкмоль/л, а мічення кортикостерону в присутності 1 мкмоль/л N-стеароїлетаноламіну дещо знижувалось. Синтез кортикостероїдів наднирковими залозами самиць щурів зростає [16], тоді як надниркові залози самців продукували менше сумарних 11-гідроксикортикостероїдів у присутності NAE [17].

При інкубації зрізів кори надниркових залоз людини в присутності 10 мкмоль/л N-ацильованих етаноламінів рівень cAMP вірогідно знижувався [7], а при інкубації зрізів надниркових залоз самиць щурів за таких самих умов спостерігалась стимуляція стероїдогенезу [16]. Можливо, активація стероїдогенезу за таких умов відбувається за рахунок активації ПКС. За даними Massagone et al., при додаванні анандаміду в концентрації 10 мкмоль/л до середовища інкубації активність протеїнкінази С (ПКС) у кератиноцитах збільшувалась втричі і була співставною з рівнем ПКС при інкубації в присутності форболових ефірів ТРА та іонів Ca^{2+} [18]. Цікаво, що зниження концентрації анандаміду до 1 мкмоль/л

призводило до зменшення загальної активності ПКС до контрольного рівня. ПКС, у свою чергу, є регулятором транскрипційного фактора AP-1 та відіграє важливу роль у регуляції стероїдогенезу. Додавання анандаміду до інкубаційного середовища в концентрації 10 мкмоль/л залишало активність AP-1 на рівні контролю, а в концентрації 1 мкмоль/л призводило до зниження активності AP-1 у 2,5 рази [18].

Виявилося, що c-jun та c-fos не є єдиними транскрипційними чинниками, експресія яких стимулюється NAE. Зокрема показано, що канабіноїди експресію ядерного фактора NFκB [19] та zif268 [10]. Експерименти з антагоністами канабіноїдних рецепторів CB 1 типу та CB 2 типу показали, що обидва рецепторні механізми можуть бути залучені до модулювання експресії c-fos [20,21].

Виходячи з наявних даних, поки що неможливо виділити якийсь один, головний механізм дії канабіноїдів на клітини. У внутрішньоклітинних системах перенесення регуляторних сигналів канабіноїдів важливе місце відводиться cAMP-залежному каскаду [7,22]. Саме в такий спосіб змінюється також експресія cAMP-індуцибельних генів, до яких належать гени ферментів стероїдогенезу. Крім cAMP-залежної протеїнкінази A, у якості потенційних месенджерів розглядається серин-треонінова протеїнкіназа C, яка може виступати трансактиватором протеїнкіназ, що активуються мітогенами [7,9,11,23].

Таким чином, активація NAE систем внутрішньоклітинної сигналізації в адренортикоцитах людини пов'язана з трансактивацією ядерних транскрипційних чинників c-fos і c-jun, які входять до складу чинника AP-1, що у свою чергу, запускає механізми, які викликають ініціацію проліферативних процесів у клітині.

Список використаної літератури

1. Тронько М.Д., Микоша О.С., Ковзун О.І., Пушкар'єв В.М. Регулятори функції кори надниркових залоз // Київ: ТОВ «Доктор-Медіа», 2009. 244 с. (Tronko M.D., Mikosha A.S., Kovzun O.I., Pushkarev V.M. Function regulators of the cortex of the adrenal glands // Kiev: TOV «Doctor – Media», 2009. 244 p.).
2. Meng Q., Xia Y. c-Jun, at the crossroad of the signaling network // *Protein. Cell.* 2011, 2, N11, 889-898.
3. Imai T., Seo H., Murata Y., Ohno M., Satoh Y., Funahashi H., Takagi H., Matsui N. Adrenocorticotropin increases expression of c-fos and β-actin genes in the rat adrenals // *Endocrinology.* 1990, 127, N4, 1742-1747.
4. Ohno M., Seo H., Imai T., Murata Y., Miyamoto N., Satoh Y., Funahashi H., Takagi H., Matsui N. ACTH increases expression of c-fos, c-jun and β-actin genes in the dexamethasone-treated rat adrenals // *Endocrinol. Japan.* 1992, 39, 377-383.
5. LaVoie H.A., King S.R. Transcriptional regulation of steroidogenic genes: STARD1, CYP11A1 and HSD3B // *Exp. Biol. Med.* 2009, 234, 880-907.
6. DeMorrow S., Francis H., Gaudio E. Anandamide inhibits cholangiocyte hyperplastic proliferation via activation of thioredoxin 1/redox factor 1 and AP-1 activation // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2008, 294, 506-519.
7. Ковзун О.І., Левчук Н.І., Гула Н.М., Микоша О.С. Участь циклічних нуклеотидів, протеїнкіназ А та С у реалізації дії N-ацетаноламінів в адренортикоцих клітинах людини // *Укр. біохім. журн.* 2007, 79, №5, 133-139. (Kovzun O.I., Levchuk N.I., Gula N.M., Mikosha A.S. Participation of cyclic nucleotides, protein kinases A and C in realization of N-acylethanol-amines action in human adrenocortical cells // *Ukr. Biochem. Zhurnal.* 2007, 79, N5, 133-139).
8. Lepicier P., Bouchard J.F., Lagneux C., Lamontagne D. Endocannabinoids protect the rat isolated heart against ischaemia // *Br. J. Pharmacol.* 2003, 139, N4, 805-815.
9. Lee S.Y., Lee J.H., Kang K.K., Hwang S.Y., Choi K.D., Oh U. Sensitization of vanilloid receptor involves an increase in the phosphorylated form of the channel // *Arch. Pharm. Res.* 2005, 28, N4, 405-412.
10. Derkinderen P., Valjent E., Toutant M., Corvol J.C., Enslen H., Ledent C., Trzaskos J., Caboche J., Girault J.A. Regulation of extracellular signal-regulated kinase by cannabinoids in hippocampus // *J. Neurosci.* 2003, 23, N6, 2371-2382.
11. Fonseca B.M., Correia-da-Silva G., Teixeira N.A. The endocannabinoid anandamide induces apoptosis of rat decidual cells through a mechanism involving ceramide synthesis and p38 MAPK activation // *Apoptosis.* 2013, 18, N12, 1526-1535.
12. Laezza C., d'Alessandro A., Malfitano A.M., Bifulco M. Anandamide inhibits the Wnt/β-catenin signalling pathway in human breast cancer MDA MB 231 cells // *Eur. J. Cancer.* 2013, 49, N8, 2066-2067.
13. Ruginsk S.G., Uchoa E.T., Elias L.L., Antunes-Rodrigues J. Anandamide modulates the neuroendocrine responses induced by extracellular volume expansion // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2013, 40, N10, 698-705.
14. Soria-Gomez E., Matias I., Rueda-Orozco P.E., Cisneros M., Petrosino S., Navarro L., Di Marzo V., Prospero-Garcia O. Pharmacological enhancement of the endocannabinoid system in the nucleus accumbens shell stimulates food intake and increases c-Fos expression in the hypothalamus // *Br. J. Pharmacol.* 2007, 151, N7, 1109-1116.
15. Giuliano M., Calvaruso G., Pellerito O., Portanova P., Carlisi D., Vento R., Tesoriere G. Anandamide-induced apoptosis in Chang liver cells involves ceramide and JNK/AP-1 pathway // *Int. J. Mol. Med.* 2006, 17, N5, 811-819.
16. Mikosha A., Kovzun O., Zhukov A., Gulaya N. Effect of dopamine and long-chain N-acylethanolamines on steroidogenesis in rat adrenal gland in vitro // *Med. Sci. Res.* 1998, 26, 85-88.
17. Гула Н.М., Микоша О.С., Жуков О.Д., Челнакова І.С. Дія N-ацетаноламінів на функцію кори надниркових залоз // *Укр. біохім. журн.* 2000, 72, №3, 82-86. (Gula N.M., Mikosha A.S., Zhukov A.D., Chelnakova I.S. N-acylethanolamines effects on the adrenal glands function // *Ukr. Biochem. Zhurnal.* 2000, 72, N3, 82-86).
18. Maccarrone M., Di Rienzo M., Battista N., Gasperi V., Guerrieri P., Rossi A., Finazzi-Agro A. The endocannabinoid system in human keratinocytes. Evidence that anandamide inhibits epidermal differentiation through CB1 receptor-dependent inhibition of protein kinase C, activation protein-1, and transglutaminase // *J. Biol. Chem.* 2003, 278, N36, 33896-33903.
19. Sancho R., Marco A.C., Vincenzo di M., Appendino G., Eduardo M. Anandamide inhibits Nuclear Factor-κB activation through a cannabinoid receptor-independent pathway // *Mol. Pharmacol.* 2003, 63, 429-438.
20. Guidali C., Viganò D., Petrosino S., Zamberletti E., Realini N., Binelli G., Rubino T., Di Marzo V., Parolaro D. Cannabinoid CB1 receptor antagonism prevents neurochemical and behavioural deficits induced by chronic phencyclidine // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2011, 14, N1, 17-28.
21. Montecucco F., Di Marzo V., da Silva R.F. The activation of the cannabinoid receptor type 2 reduces neutrophilic protease-mediated vulnerability in atherosclerotic plaques // *Eur. Heart. J.* 2012, 33, N7, 846-856.
22. Selley D.E., Cassidy M.P., Martin B.R., Sim-Selley L.J. Long-term administration of Delta9-tetrahydrocannabinol desensitizes CB1-, adenosine A1-, and GABA-mediated inhibition of adenylyl cyclase in mouse cerebellum // *Mol. Pharmacol.* 2004, 66, N5, 1275-1284.

Оригінальні дослідження

23. Gomez R., Conde J., Scotece M., Lopez V., Lago F., Reino J.J.G., Gualillo O. Endogenous cannabinoid anandamide impairs cell growth and induces apoptosis in chondrocytes // J. Orthop. Res. 2014, 32, N9, 1137-1146.

(Надійшла до редакції 10.12.2014)

Участие фактора транскрипции AP-1 в переносе регуляторного сигнала N-ацилированных производных этаноламина в аденокортикоцитах человека

Е.И. Ковзун, О.С. Лукашеня, О.А. Горносталь, А.С. Микоша

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

Резюме. Исследовали мессенджерные механизмы, обеспечивающие перенос регуляторных сигналов каннабиноидов в коре надпочечников. Целью работы было определение влияния NAE на экспрессию факторов транскрипции c-jun и c-fos в коре надпочечников человека. Высказана гипотеза об участии факторов транскрипции c-jun и c-fos, которые входят в состав фактора AP-1, в переносе внутриклеточного сигнала N-ацилированных производных этаноламина. Уровень c-jun повышается на 50% под влиянием NAE в концентрации 10 мкмоль/л, а уровень c-fos достоверно увеличивается в 3 раза. Сделан вывод, что факторы транскрипции c-jun и c-fos участвуют в трансдукции сигнала NAE в аденокортикоцитах человека.

Ключевые слова: факторы транскрипции, трансдукция сигналов, кора надпочечников, N-ацилированные производные этаноламина.

The involvement of transcriptional factor AP-1 of the N-acylethanolamines signal transduction in the human adrenocorticoocytes

O.I. Kovzun, O.S. Lukashenia, O.A. Gornostal, A.S. Mikosha

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

Summary. The messenger mechanisms mediating cannabinoids regulatory signals in the adrenal cortex were studied. The aim of the work was to measure levels of transcription factors c-jun and c-fos in human adrenal cortex after N-acylethanolamines (NAE) treatment. The role of transcription factors c-fos and c-jun, which are included in AP-1 factor, attracts attention in realization of NAE signal transduction. Level expression of c-jun increased 50% after 10 μM NAE treatment, c-fos increased 3-fold after NAE treatment. Together these finding suggest that transcriptional factors c-jun and c-fos mediate NAE signal transduction in human adrenocorticoocytes.

Keywords: transcription factors, signal transduction, adrenal cortex, N-acylethanolamines.

УДК 616.155.32:616.379-008.64

Цитокиновый статус и субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови больных сахарным диабетом 2 типа и неалкогольной жировой болезнью печени

Е.А. Кондратюк¹,
П.Н. Боднар¹,
Н.И. Лисяный²,
Л.Н. Бельская²,
А.И. Потапова²

¹Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца

²ГУ «Институт нейрохирургии им. академика А.П. Ромоданова НАМН Украины»

Резюме. Среди механизмов развития сахарного диабета 2-го типа (СД2), одна из ведущих ролей отводится иммунопатологическому звену патогенеза. Выступая на этапе манифестации в качестве ответной реакции на влияние пусковых факторов, иммунные нарушения определяют в дальнейшем характер течения данной патологии, в том числе, скорость развития и выраженность его специфических осложнений, в частности, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Цель исследования – изучить содержание цитокинов и основных субпопуляций лимфоцитов у больных с СД2 и НАЖБП. Под наблюдением находилось 118 больных, среди которых 64 пациента с СД2 и НАЖБП (I группа), 26 пациентов – с СД2 (II группа) и 28 пациентов с НАЖБП (III группа). Контрольную группу составили 25 условно здоровых доноров. Установлено, что для каждой из изученных патологий, а именно, СД2, НАЖБП или их сочетания, характерен свой цитокиновый статус, который отражает как наличие воспалительных процессов, так и направленность иммунопатологических реакций в организме. Выявленное изменение уровня цитокинов и субпопуляционного состава лимфоцитов при сочетании СД2 с НАЖБП можно использовать как для диагностики, так и для прогнозирования неблагоприятного развития данной патологии, в частности, развития воспалительной реакции в печени (повышение уровня ИЛ-1 β), интенсивности и направленности иммунопатологических реакций (повышение ИНФ- γ , снижение

* адреса для листування (Correspondence): Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, бул. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна.
e-mail: zdovado@ukr.net

© Е.А. Кондратюк, П.Н. Боднар, Н.И. Лисяный, Л.Н. Бельская, А.И. Потапова

Оригінальні дослідження

ИЛ-4, изменение содержания НК клеток), интенсивности разрастания соединительной ткани и степени фиброобразования (повышение ИЛ-10). Выводы. 1. У больных с СД2, НАЖБП или при сочетании данных патологий отмечаются изменения в цитокиновом статусе, отражающие интенсивность иммунных реакций воспаления, их направленность и возможный прогноз фиброобразования в печени. 2. Увеличение содержания ИЛ-1 β , ИЛ-17 и ИНФ- γ в крови свидетельствуют о наличии высокой воспалительной и иммунопатологической реакции у больных СД2 и НАЖБП. 3. Установлен дисбаланс в составе субпопуляций лимфоцитов, проявляющийся снижением уровня в крови CD8 $^{+}$ и CD16 $^{+}$ клеток при относительно стабильном уровне Т-хелперной (CD4 $^{+}$) субпопуляции клеток и увеличением содержания CD20 $^{+}$ клеток, развивающийся на фоне увеличенного содержания циркулирующих иммунных комплексов. 4. У больных с НАЖБП и СД2 отмечается повышенная апоптотическая готовность лимфоцитов, что проявляется увеличением содержания CD95 $^{+}$ клеток в крови. 5. Выявленные изменения в уровне цитокинов и субпопуляционном составе лимфоцитов при сочетании СД2 с НАЖБП можно использовать для диагностики и оценки степени тяжести нарушений при данной патологии.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, неалкогольная жировая болезнь печени, цитокины, лимфоциты, иммунные комплексы.

Распространенность сахарного диабета (СД) с каждым годом неуклонно растет. Количество больных СД в мире в 2013 году составило 382 млн человек, а по прогнозам Всемирной Диабетической Федерации к 2035 году эта цифра увеличится до 592 млн за счет пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) [1].

Ведущая роль в развитии СД2 типа принадлежит иммунопатологическим механизмам, которые определяют в дальнейшем характер течения данной патологии, скорость развития и выраженность специфических осложнений. Основная роль в механизмах развития НАЖБП принадлежит инсулинорезистентности, активации глюконеогенеза и индукции оксидативного стресса, который повреждает печеночные клетки и запускает воспалительный процесс, приводящий к патологическим изменениям в гепатоцитах. От 10 до 75% случаев СД2 ассоциируется с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). Сочетание СД2 с НАЖБП увеличивает риск возникновения карциномы и цирроза печени вдвое [2-10]. В то же время, многие вопросы, касающиеся иммунных механизмов развития СД2 и НАЖБП, остаются недоизученными.

Целью настоящего исследования было изучить особенности цитокинового статуса и основных субпопуляций лимфоцитов у больных СД2 и НАЖБП.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 118 больных, среди которых 64 пациента с СД2 и НАЖБП (I группа), 26 пациентов с СД2 (II группа) и 28

пациентов с НАЖБП (III группа). Контрольную группу составили 25 условно здоровых лиц.

Концентрацию цитокинов (интерлейкинов (ИЛ) 1 β , 2, 4, 10, 17 и ИНФ- γ) определяли в сыворотке периферической крови методом иммуноферментного анализа (ИФА), основанного на твердофазном «сэндвич»-варианте, с использованием наборов «Вектор-Бест» (Россия). На первой стадии анализа исследуемые и контрольные образцы инкубировали с иммобилизованными в лунках специфическими против определенного цитокина антигенами. Имеющийся в образцах цитокин связывался с иммобилизованными антигенами, затем связавшийся цитокин взаимодействовал со вторичными антителами. Завершение реакции осуществляли путем внесения субстратной смеси. Интенсивность желтого окрашивания, пропорциональную концентрации содержащегося в образце определенного цитокина, определяли на спектрофотометре «Immunochem» («High Technology, Inc.», США) при длине волны 540 нм.

Количественный состав субпопуляций лимфоцитов в периферической крови изучали на проточном цитофлюориметре «FC-500» («Beckman Coulter», США) по программе Cytomics CXP Software с использованием двойных комбинаций моноклональных антител производства «Beckman Coulter» (США) и антител фирмы «Сорбент» (Россия). При этом оценивали (в %) показатели Т-клеточной популяции: общее количество Т-лимфоцитов (CD3 $^{+}$), количество Т-хелперов (CD4 $^{+}$), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8 $^{+}$), естественных клеток-

киллеров (NK-клеток – (CD16⁺), В-клеточной популяции (CD19⁺) лимфоцитов, а также носительное содержание лимфоцитов, несущих маркеры ранней активации (CD25⁺) и маркерный антиген апоптоза (CD95⁺). Постановку реакции определения субпопуляций лимфоцитов с помощью моноклональных антител проводили согласно инструкции [11] в цельной крови с последующим лизисом эритроцитов.

Определение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке периферической крови проводили методом селективной преципитации комплексов антиген-антитело в 3,75% полиэтиленгликоле с последующим фотометрическим определением плотности преципитации [12].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием статистических пакетов MedCalc 14.12.0 (MedCalc Software, 1993-2014) и MedStat.

Результаты и их обсуждение

Изучение цитокинового статуса крови больных СД2, НАЖБП или при их сочетании показало, что при СД2 (II группа) уровень одного из основных провоспалительных цитокинов ИЛ-1β в сыворотке крови превышал контрольные значения в 1,7 раза (таблица 1). У больных с НАЖБП (III группа) установлено повышение уровня ИЛ-1β в 2,6 раза ($p < 0,001$), что свидетельствует о наличии признаков системной воспалительной реакции. Концентрация ИЛ-1β в крови у больных

СД2 с НАЖБП (I группа), в сравнении с другими группами обследованных, была наиболее высокой ($p < 0,001$). Это свидетельствует об усилении воспалительной реакции в организме, в частности в печени, при сочетанной патологии и согласуется с данными научной литературы [13].

В наших исследованиях установлено статистически достоверное ($p < 0,001$) повышение уровня провоспалительного цитокина ИНФ-γ. Так, у больных с СД2 нами зафиксировано более чем двукратное повышение ИНФ-γ по сравнению с соответствующими показателями контрольной группы. Значительное его изменение в сыворотке крови было установлено у больных с НАЖБП ($p < 0,001$), а у больных СД2 с НАЖБП выявлено более чем 5-кратное увеличение содержания ИНФ-γ в сравнении с контрольными значениями и 2-кратное повышение соответствующих показателей у больных СД2 ($p < 0,001$). Увеличение концентрации ИНФ-γ в сыворотке крови при сочетании СД2 с НАЖБП указывает на значительную активность участия Th1 звена иммунных реакций в повреждении печени при данной патологии. ИНФ-γ *in vitro* нарушает сигналинг инсулина в адипоцитах – эффект, который может вызывать воспаление, опосредованное Т-клетками, с инсулинорезистентностью [14].

ИНФ-γ является индуктором активации макрофагов, играющих значительную роль в иммуногенезе СД2 и НАЖБП. Он стимулирует макрофагальную продукцию провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО-α [15], которые, в свою очередь, активируют протеолитическую активность. Несбалансированное увеличение интенсивности протеолиза приводит к прогрессирующей деструкции мембран гепатоцитов, ускорению их апоптоза, агрессивной дегенерации ключевых компонентов внеклеточного матрикса печеночной ткани [16].

Изучение содержания ИЛ-2 выявило достоверное увеличение его уровня ($p < 0,001$) в крови больных с НАЖБП (III группа) или при сочетании СД2 с НАЖБП (I группа) по сравнению с контролем, но в тоже время у больных СД2 нами не отмечено повышения продукции этого интерлейкина.

Средний уровень ИЛ-17 у больных I и III групп статистически достоверно ($p < 0,001$) превышал контрольные значения. Увеличение его уровня (в 3,5-4 раза) установлено у пациентов с НАЖБП или у пациентов при сочетании СД2 и НАЖБП, что может свидетельствовать о наличии значительной воспалительной реакции у этой группы больных. Известно, что ИЛ-17 принимает участие в развитии инсулинорезистентности: нарушает

Таблица 1. Содержание цитокинов в сыворотке крови больных СД2 и НАЖБП (пг/мл)

Показатели	Группы, Ме (QI – QIII)				Уровень значимости отличия, р
	I (n=64)	II (n=26)	III (n=28)	контроль (n=25)	
ИЛ-1β	6,85 ^{a,c,d} (6,6–7,2)	2,8 ^b (2,6–3,1)	4,15 ^{a,b} (3,85–4,6)	1,6 ^{b,d} (1,5–1,72)	<0,001
ИЛ-17	6,4 ^{a,c,d} (6,3–6,8)	2,3 ^b (2–2,4)	5,55 ^{a,b} (5,2–5,85)	1,6 ^{b,d} (1,5–1,77)	<0,001
ИЛ-2	1,7 ^{a,c} (1,5–2)	0,9 ^{b,d} (0,8–1,1)	1,7 ^{a,c} (1,5–1,95)	1,1 ^{b,d} (1–1,2)	<0,001
ИНФ-γ	4,8 ^{a,c,d} (4,5–5,1)	2 ^{b,d} (1,7–2,2)	4,5 ^{a,b,c} (4,2–4,9)	0,9 ^{b,d} (0,8–1)	<0,001
ИЛ-4	0,4 ^{a,c} (0,3–0,5)	0,7 ^{b,d} (0,6–0,8)	0,5 ^{a,c} (0,4–0,6)	0,9 ^{b,d} (0,7–0,9)	<0,001
ИЛ-10	12,55 ^{a,c,d} (11,5–13,75)	8,25 ^{a,b,d} (7,8–8,4)	10,25 ^{a,b,d} (9,6–10,65)	3,2 ^{b,c,d} (3,1–3,3)	<0,001

Примечания: здесь и в таблице 2: ^a – отличие от группы контроля статистически достоверно, $p < 0,01$; ^b – отличие от группы I статистически достоверно, $p < 0,01$; ^c – отличие от группы II статистически достоверно, $p < 0,01$; ^d – отличие от группы III статистически достоверно, $p < 0,01$, – (множественные сравнения: критерий Шеффе – в случае нормального распределения, критерий Данна – в случае отличия распределения от нормального).

Оригінальні дослідження

опосредованный инсулином транспорт глюкозы, ингибирует экспрессию генов, вовлеченных в метаболизм липидов, а также усугубляет опосредованное диетой ожирение [17].

Изучение провоспалительных цитокинов в крови исследуемых больных выявило разнонаправленный характер их изменений. Уровень ИЛ-4 у больных с НАЖБП был ниже значений контрольной группы ($p < 0,001$) и существенно не изменялся при СД2. У больных СД2 с НАЖБП отмечено статистически достоверное снижение ИЛ-4 как в сравнении со значениями в группе контроля, так и с соответствующими показателями больных СД2 ($p < 0,001$).

Уровень ИЛ-10 значительно возрастал в крови больных всех обследуемых групп ($p < 0,001$). Увеличение ИЛ-10 в крови при СД2 и НАЖБП является маркером замены печеночной ткани на соединительную, и трактуется как своеобразная «защитная» реакция печени на происходящие в ней воспалительные и деструктивные процессы [18]. Выявленные изменения цитокинового статуса у обследованных больных указывают на преобладание в организме и в печени, в частности, воспалительных и иммунопатологических процессов.

При изучении содержания основных субпопуляций лимфоцитов у больных СД2, НАЖБП и при их сочетании установлена разнонаправленная динамика. Так, у больных НАЖБП (III группа) или при сочетании СД2 с НАЖБП (I группа) отмечено снижение уровня $CD3^+$ лимфоцитов (Т-клетки), и значительное увеличение уровня $CD20$ лимфоцитов (В-клетки) в I и II группах ($p < 0,001$). Уровень в крови Т-хелперных лимфоцитов ($CD4$) максимально увеличивался при СД2 типа, тогда как уровень $CD8$ -цитотоксических лимфоцитов достоверно снижался во всех трех группах больных, что отразилось на увеличении иммунорегуляторного индекса ($p < 0,001$). Следовательно, имеется снижение уровня цитотоксических Т-лимфоцитов и увеличение уровня В-лимфоцитов в крови при сохранении уровня общих Т-лимфоцитов и Т-хелперных субпопуляций клеток. Содержание субпопуляции естественных киллерных клеток ($CD16$) было достоверно ($p < 0,001$) снижено у больных I и III групп (таблица 2).

Сопоставляя относительное и абсолютное содержание отдельных субпопуляций лимфоцитов в крови больных, во всех исследуемых группах отмечаются однонаправленные изменения иммунных показателей, свидетельствующие, с одной стороны, о снижении цитотоксического звена, а с другой, о стимуляции В-клеточного звена иммунитета.

Важным показателем состояния иммунной системы является изучение активирующих процессов и апоптоза в клетках иммунной системы. Изучение уровня $CD25^+$ лимфоцитов, отражающих ранние процессы активации лимфоцитов посредством воздействия на рецепторы ИЛ-2, показало, что при СД2 или НАЖБП отмечается их незначительное повышение по сравнению с нормой. При этом у пациентов с СД2 и НАЖБП выявлено статистически недостоверное снижение уровня $CD25^+$ положительных клеток в крови, что указывает на нормальное, не нарушенное протекание процессов активации иммунных клеток, в частности, $CD4$ лимфоцитов, обеспечивающих развитие иммунопатологических реакций при этой патологии. В то же время, апоптотическая готовность клеток, выявляемых по уровню $CD95^+$ клеток, во всех трех группах была увеличена в 1,8-2,0 раза ($p < 0,001$).

Следовательно, изменение иммунного статуса у больных СД2 с НАЖБП сопровождается экспрессией на лимфоцитах маркерного антигена

Таблица 2. Содержание основных субпопуляций лимфоцитов в периферической крови

Показатели	Группа, $\pm m$				Уровень значимости отличия, p
	I (n=64)	II (n=26)	III (n=28)	контроль (n=25)	
лейкоциты, $10^9/\text{л}$	$5,8 \pm 0,1^c$	$6,3 \pm 0,2$	$6,9 \pm 0,2^{a,b}$	$5,7 \pm 0,1^d$	$< 0,001$
лимфоциты %	$36,1 \pm 0,4^{c,d}$	$40,8 \pm 0,9^{a,b,d}$	$31,1 \pm 0,7^{b,c}$	$33,8 \pm 0,5^c$	$< 0,001$
CD 3, $10^9/\text{л}$	$54,6 \pm 0,3^{a,c,d}$	$60,0 \pm 1,3^{b,d}$	$51,5 \pm 0,5^{a,b,d}$	$61,4 \pm 0,9^{b,d}$	$< 0,001$
абс,	1139 ± 27^c	$1546 \pm 72^{a,c,d}$	$1074 \pm 22^{a,c}$	$1179 \pm 35^{c,d}$	$< 0,001$
CD 4, $10^9/\text{л}$	$32,1 \pm 0,4^{a,c}$	$36,9 \pm 0,6^{a,d}$	$31,2 \pm 0,5^{a,b,c}$	$34,3 \pm 0,6^{b,c,d}$	$< 0,001$
абс,	671 ± 18^c	$944 \pm 36^{a,b,d}$	651 ± 16^c	658 ± 20^c	$< 0,001$
CD 8, $10^9/\text{л}$	$19,7 \pm 0,3^a$	$19,8 \pm 0,5^a$	$19,5 \pm 0,4^a$	$24,4 \pm 0,5^{b,c,d}$	$< 0,001$
абс,	$413 \pm 12^{a,c}$	$503 \pm 18^{b,d}$	407 ± 11^c	469 ± 14^b	$< 0,001$
иммунорегуляторный индекс	$1,64 \pm 0,02^{a,c}$	$1,89 \pm 0,05^{a,b,d}$	$1,61 \pm 0,03^{a,c}$	$1,4 \pm 0,03^{b,c,d}$	$< 0,001$
CD 20, $10^9/\text{л}$	$12,3 \pm 0,2^{a,c}$	$13,1 \pm 0,4^{a,c}$	$9,0 \pm 0,2^{b,d}$	$9,5 \pm 0,2^{b,c}$	$< 0,001$
абс,	$256 \pm 6^{a,c,d}$	$333 \pm 14^{a,b,d}$	$188 \pm 6^{b,c}$	$182 \pm 6^{b,c}$	$< 0,001$
CD 16, $10^9/\text{л}$	$11,8 \pm 0,3^a$	$12,0 \pm 0,3^a$	$11,5 \pm 0,3^a$	$16,6 \pm 0,4^{b,c,d}$	$< 0,001$
абс,	$247 \pm 9^{a,c}$	$306 \pm 10^{b,d}$	$241 \pm 8^{a,c}$	$320 \pm 12^{b,d}$	$< 0,001$
CD 25, $10^9/\text{л}$	$7,9 \pm 0,1^{c,d}$	$8,7 \pm 0,2^{b,d}$	$9,4 \pm 0,2^{a,b,c}$	$8,5 \pm 0,2^c$	$< 0,001$
абс,	$166 \pm 4^{c,d}$	$222 \pm 10^{a,b}$	$196 \pm 6^{a,b}$	$163 \pm 6^{c,d}$	$< 0,001$
CD 95, $10^9/\text{л}$	$3,7 \pm 0,1^a$	$4,0 \pm 0,1^a$	$4,0 \pm 0,1^a$	$2,3 \pm 0,4^{b,c,d}$	$< 0,001$
абс,	$76 \pm 2^{a,c}$	$90 \pm 3^{a,b}$	83 ± 3^a	$43 \pm 6^{b,c,d}$	$< 0,001$

апоптоза CD95, экспрессированного как на CD4⁺, так и на CD8⁺ субпопуляциях лимфоцитов человека, регулируемого ИЛ-2 и ИНФ-γ. Вероятно, такие изменения являются причиной дисбаланса в составе лимфоцитов, особенно, CD8 и CD16 клеток, отмеченного у больных этой группы.

Снижение содержания НК клеток, секретирующих цитокины Th2-типа, в крови, в том числе ИЛ-4 и ИЛ-13, может способствовать развитию провоспалительного Th1 состояния, что приводит к избыточной продукции ФНО-α и ИНФ-γ. Увеличение провоспалительных цитокинов способствует формированию в печени окислительного стресса, развитию воспалительного процесса и некротических изменений в гепатоцитах. [19].

Снижение уровня цитотоксических лимфоцитов и натуральных киллеров можно объяснить их миграцией из крови в пораженные органы (печень и поджелудочную железу). Вместе с тем, не было установлено значительной активации лимфоцитов, оцениваемой по уровню рецептора к ИЛ-2 (CD25⁺ клеток). Это можно объяснить значительным преобладанием в упомянутых процессах В-клеточного гуморального звена. Косвенным подтверждением развития гуморальной иммунной реакции при НАЖБП является 2-кратное увеличение уровня иммунных комплексов (**рисунок**), что свидетельствует не только о недостаточной фильтрующей функции печени, но и о наличии высокого уровня комплексов антиген+антитело в крови.

По результатам проведенных нами исследований установлено наличие дисбаланса в субпопуляционном составе лимфоцитов, что согласуется с результатами, полученными другими авторами, отмечавшими увеличение иммунорегуляторного индекса, апоптотической готовности лимфоцитов и снижение уровня цитотоксических Т-лимфоцитов у больных СД2 [3,10]. В работах указанных авторов также не выявлено достовер-

ной ранней активации лимфоцитов, определяемой по уровню CD25 клеток. В то же время, полученные нами данные не совпадают с данными К.П. Зака и соавт. [20], отмечавших у больных с неалкогольным стеатогепатитом снижение уровня CD4 лимфоцитов в крови при сохранности CD8 и CD16 цитотоксических клеток, что можно объяснить различной тяжестью заболевания у обследованных больных и методами исследования, а именно, различиями между иммуноморфологическим и цитометрическим методом определения этих клеток в крови.

Таким образом, в результате проведенных исследований установлено, что для каждой из изученных патологий (СД2, НАЖБП и их сочетания) характерен свой цитокиновый статус, который отражает как наличие воспалительных процессов, так и направленность иммунопатологических реакций в организме. Выявленные изменения уровней цитокинов и субпопуляционного состава лимфоцитов при сочетании СД2 с НАЖБП можно использовать для диагностики, а также для прогнозирования неблагоприятного развития данной патологии, интенсивности разрастания соединительной ткани и степени фиброобразования.

Выводы

1. У больных СД2, НАЖБП или при их сочетании отмечаются изменения в цитокиновом статусе, отражающие интенсивность иммунных реакций воспаления, их направленность и возможный прогноз фиброобразования в печени.
2. Увеличение содержания ИЛ-1β, ИЛ-17 и ИНФ-γ свидетельствует о наличии высокой воспалительной и иммунопатологической реакции у больных СД2 с НАЖБП.
3. Выявлен дисбаланс в составе субпопуляций лимфоцитов, проявляющийся снижением уровня в крови CD8⁺ и CD16⁺ клеток при стабильном уровне Т-хелперной (CD4⁺) субпопуляции клеток и увеличении содержания CD20⁺ клеток на фоне повышенного содержания циркулирующих иммунных комплексов.
4. У больных СД2 с НАЖБП отмечается повышенная апоптотическая готовность лимфоцитов, что проявляется увеличением содержания CD 95⁺ клеток в крови.
5. Показатели уровня цитокинов и субпопуляционного состава лимфоцитов являются информативными для диагностики и оценки степени тяжести нарушений при СД2 и НАЖБП.

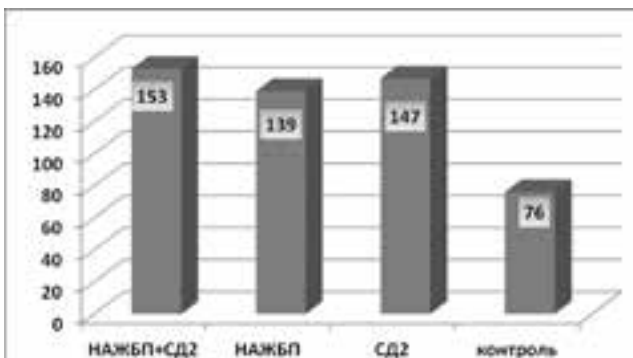


Рисунок. Содержание иммунных комплексов в сыворотке крови (усл. ед.)

Список использованной литературы

1. IDF Diabetes Atlas, 6th edition. IDF, 2013. 155 p.
2. Хворостінка В.М., Лавриненко О.В., Журавльова Л.В. Патогенетичні аспекти жирової дистрофії печінки при цукровому діабеті 2 типу // Сучасна гастроентерологія. 2009, №3, 91-97 (Hvorostinka V.M., Lavrinenko O.V., Zhuravliova L.V. Pathogenetic aspects of fatty liver disease in type 2 diabetes // Suchasna gastroenterologia. 2009, N3, 91-97).
3. Тихонова Т.М. Особенности состояния клеточного иммунитета у больных сахарным диабетом в зависимости от варианта течения заболевания // Междунар. мед. ж. 2011, №4, 82-86. (Tikhonova T.M. Features of cellular immunity state in patients with diabetes, depending on the variant of the disease // Mezhdunarodnyj Medychnyj Zhurnal. 2011, N4, 82-86.)
4. Маммаев С.Н., Багомедова Н.В., Богомоллов П.О. Цитокиновая система при неалкогольном стеатогепатите // РЖГГН. 2007, №4, 35-39. (Mammaev S.N., Bagomedova N.V., Bogomolov P.O. Cytokine system in nonalcoholic steatohepatitis // RJGGN. 2007, N4, 35-39).
5. Боднар П.М., Михальчишин Г.П., Кобиляк Н.М. Неалкогольна жирової хвороба печінки у хворих на цукровий діабет типу 2: патогенез, діагностика та лікування // Ендокринологія. 2012, 17, №1, 94-101. (Bodnar P.M., Myhalchyshyn G.P., Kobyliak N.M. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: pathogenesis, diagnosis and treatment. // Endokrynologia. 2012, 17, N1, 94-101).
6. Клярницька І.Л., Стіліді О.І. Система цитокінів при неалкогольному стеатогепатиті // Архів клінічної та експериментальної медицини. 2010, 19, №2, 167-192. (Klyarytska I.L., Stilidi O.I. The system of cytokines in nonalcoholic steatohepatitis // Archive klinichnoi ta Eksperimentalnoj Meditsyny. 2010, 19, N2, 167-192).
7. Diehl A.M. Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis IV. Nonalcoholic fatty liver disease abnormalities in macrophage function and cytokines // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol. 2002, 282, 105-115.
8. Сульская Ю.В., Белоглазов В.А. Клеточное звено иммунитета у больных сахарным диабетом 2-го типа // Иммунология та алергологія. 2009, №4, 55-61. (Sulskaya Yu.V., Beloglazov V.A. Cellular immunity in patients with type 2 diabetes mellitus // Immunologia ta alergologia. 2009, N4, 55-61).
9. Белякова Н.А., Руденко Е.В., Михайлова Д.Г., Егорова Е.Н., Некрасова Е.Г., Гогина Е.Д. Состояние иммунной системы у больных сахарным диабетом 2 типа // Вопросы патогенеза. 2011, №2, 9-11 (Belyakova N.A., Rudenko E.V., Mihaylova D.G., Egorova E.N., Nekrasova E.G., Gogina E.D. The immune system in patients with type 2 diabetes // Voprosy patogeneza. 2011, N2, 9-11).
10. Трушина Э.Н., Мустафина О.К., Сото С.Х., Сенцова Т.Б., Плотнокова О.А., Шарафетдинов Х.Х., Семенченко И.Ю., Кузнецов В.Д. Субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови больных сахарным диабетом типа 2 и ожирением // Вопросы питания. 2012, 81, №5, 60-65 (Trushina E.N., Mustafina O.K., Soto S.H., Sentsova T.B., Plotnikova O.A., Sharafetdinov H.H., Semenchenko I.Yu., Kuznetsov V.D. Subpopulations of lymphocytes in peripheral blood of patients with type 2 diabetes and obesity // Voprosy pitaniya. 2012, 81, N5, 60-65).
11. Пинегин Б.В., Ярилин А.А., Симонова А.В., Климова С.В., Мазуров Д.В., Дамбаева С.В., Бахус Г.О. Применение проточной цитометрии для оценки функциональной активности иммунной системы человека / Пособие для врачей-лаборантов // Гос. научный центр РФ. Ин-т иммунологии мин. здравоохранения РФ. М.-2001. 53 с. (Pinegin B.V., Yarinin A.A., Simonova A.V., Klimova S.V., Mazurov D.V., Dambaeva S.V., Bahus G.O. The use of flow cytometry to assess the functional activity of the human immune system / Manual for doctors, technicians // Gov. Scientific Center of Russia. Institute of Immunology min. of healthcare of RF. M., 2001, 53 p.)
12. Гашкова В., Мате Н. // Чехословацкая медицина. 1978, №2, 117. (Gashkova V., Mate N. // Czechoslovak medicine. 1978, N2, 117).
13. Корнійчук І.Ю. Особливості цитокінової регуляції та кооперації при неалкогольній жировій хворобі печінки на фоні ожиріння // Буковинський медичний вісник. 2011, 15, 2, 214-217. (Korniychuk I.Yu. Peculiarities of cytokine regulation and cooperation with nonalcoholic fatty liver disease in obese background // Bukovynskiy Med. Visnyk. 2011, 15, N2, 214-217).
14. Mc Gillicuddy F.C., Chiquoine E.H., Hinkle C.C., Kim R.J., Shah R., Roche H.M., Smyth E.M., Reilly M.P. Interferon gamma attenuates insulin signaling, lipid storage, and differentiation in human adipocytes via activation of the JAK/STAT pathway // J. Biol. Chem. 2009, 284, N46, 31936-31944.
15. Кетлинский С.А., Калинина Н.М. Цитокины мононуклеарных фагоцитов в регуляции воспаления и иммунитета // Иммунология. 1995, №3, 30-44 (Ketlinskiy S.A., Kalinina N.M. Cytokines of mononuclear phagocytes in the regulation of inflammation and immunity // Immunologia. 1995, N3, 30-44).
16. Сивкова А.А., Ларева Н.В., Лузина Е.В., Томина Е.А. Роль цитокинов и белков теплового шока в формировании различных клинических форм неалкогольной жировой болезни печени // Забайкальский медицинский вестник. 2011, №2, 79-85. (Sivkova A.A., Lareva N.V., Lusina Ye.V., Tomina Ye.A. The role of cytokines and heat shock proteins in the formation of a variety of clinical forms of non-alcoholic fatty liver disease // Zabaikalskii Medicinskii Vestnik. 2011, N2, 79-85).
17. Zuniga, L.A., Shen W.-J., Joyce-Shaikh B., Pyatnova E.A., Richards A.G., Thom C., Andrade S.M., Cua D.J., Kraemer F.B., Butcher E.C. IL-17 regulates adipogenesis, glucose homeostasis, and obesity // J. Immunol. 2010, 185, N11, 6947-6959.
18. Mykhalchysyn G., Bodnar P., Kobyliak N. Diagnostic effectiveness of adiponectin for nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes. // Science progress in European countries: new concepts and modern solutions, proceedings of the 1st International scientific conference. ORT Publishing. Stuttgart. 2013, 45-50.
19. Kremer M.I., Hines I.N. Natural killer T cells and non-alcoholic fatty liver disease: Fat chews on the immune system // World J. Gastroenterol. 2008, 14, N3, 487-488.
20. Зак К.П., Тронько М.Д., Попова В.В., Бутенко А.К. Цукровий діабет, імунітет, цитокіни / Київ: Книга-плюс. 2014, 500 с. (Zak K.P., Tronko M.V., Popova V.V., Butenko A.K. Diabetes, immunity, cytokines / Kyiv: Book Plus. 2014, 500 p.)

(Надійшла до редакції 28.01.2015)

Цитокиновий статус і субпопуляційний склад лімфоцитів периферичної крові хворих на цукровий діабет 2 типу та неалкогольною жировою хворобою печінки

К.О. Кондратюк¹, П.М. Боднар¹, М.І. Лісний²,
Л.М. Бельська², А.І. Потапова²

¹Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

²ДУ «Інститут нейрохірургії ім. академіка А.П. Ромоданова НАМН України»

Резюме. Серед механізмів розвитку цукрового діабету 2 типу (ЦД2) одна з провідних ролей належить імунопатологічній ланці патогенезу. Виступаючи на етапі маніфестації в якості відповіді на вплив пускових факторів, імунні порушення визначають у подальшому характер перебігу даної патології, у тому числі, швидкість розвитку і виразність його специфічних ускладнень, зокрема неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖБП). Мета дослідження – вивчити вміст цитокінів та основних субпопуляцій лімфоцитів у хворих із ЦД2 та НАЖБП. Під спостереженням перебувало 118 хворих, серед яких 64 пацієнта із ЦД2 та НАЖБП (I група), 26 пацієнтів – із ЦД2 (II група) і 28 пацієнтів із НАЖБП (III група). Контрольну групу склали 25 умовно здорових донорів. Встановлено, що для кожної з вивчених патологій, а саме, ЦД2, НАЖБП або їх поєднанні притаманний свій цитокиновий статус, який відображає як наявність запальних процесів, так і спрямованість імунопатологічних реакцій в організмі. Виявлені зміни рівнів цитокінів та субпопуляційного складу лімфоцитів при поєднанні ЦД2 з НАЖБП можна використовувати як для діагностики, так і для прогнозування несприятливого розвитку даної патології, зокрема розвитку запальної реакції в

печінці (підвищення рівня ІЛ-1 β), інтенсивності та спрямованості імунopatологічних реакцій (підвищення ІНФ- γ , зниження ІЛ-4, зміни вмісту НК клітин), інтенсивності розростання сполучної тканини і ступеня фіброзоутворення (підвищення рівня ІЛ-10). Висновки: 1. У хворих із ЦД2, НАЖБП або при поєднанні даних патологій спостерігаються зміни цитокінового статусу, що відображають інтенсивність імунних реакцій запалення, їх спрямованість і можливий прогноз фіброзоутворення в печінці. 2. Збільшення вмісту в крові ІЛ-1 β , ІЛ-17 і ІНФ- γ свідчить про наявність високої запальної і імунopatологічної реакції у хворих на ЦД2 та НАЖБП. 3. Знайдено дисбаланс у складі субпопуляцій лімфоцитів, що проявляється зниженням рівня клітин CD8 $^{+}$ і CD16 $^{+}$ в крові при відносно стабільному рівні Т-хелперної (CD4 $^{+}$) субпопуляції клітин і збільшенням вмісту CD20 $^{+}$ клітин, що розвивається на тлі збільшеного вмісту циркулюючих імунних комплексів. 4. У хворих із НАЖБП і ЦД2 відмічається підвищена апоптотична готовність лімфоцитів, що проявляється збільшенням вмісту клітин CD95 $^{+}$ в крові. 5. Виявлені зміни рівнів цитокінів та субпопуляційного складу лімфоцитів при поєднанні ЦД2 з НАЖБП можуть бути використані для діагностики та оцінки ступеня тяжкості порушень при даній патології.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, неалкогольна жирова хвороба печінки, цитокіни, лімфоцити, імунні комплекси.

Cytokine status and subpopulations of peripheral blood lymphocytes in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease

**K.O. Kondratyuk¹, P.M. Bodnar¹, N.I. Lysianyj²,
L.N. Belskaya², A.I. Potapova²**

¹O.O. Bogomolets National Medical University;

²State Institution «A.P. Romodanov Institute of Neurosurgery, Natl Acad. Med. Sci. of Ukraine»

Summary. Among the mechanisms of type 2 diabetes mellitus (T2DM), one of the leading roles is attributed to the immunopathological link of pathogenesis. At the manifestation stage, in response to the impact of triggering factors, immune disorders determine the further character

of this disease, including the development and severity of its specific complications, in particular, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). The aim of the study was an analysis of the content of cytokines and major lymphocyte subpopulations in patients with T2DM and NAFLD. We followed up 118 patients, including 64 patients with T2DM and NAFLD (group 1), 26 patients – with T2DM (group 2), and 28 patients with NAFLD (group 3). The control group consisted of 25 conditionally healthy donors. The study has established that each of the studied pathologies, namely T2DM, NAFLD, or its combination was characterized by a particular cytokine status which reflects both the presence of inflammatory processes and orientation of immunopathological reactions in the body. The changes observed in cytokine level and lymphocyte subpopulation composition in the presence of a combination of T2DM with NAFLD can be used both for the diagnosis and prediction of an unfavorable development of this disease, in particular, development of an inflammatory response in the liver (increased IL-1 β level), intensity and orientation of immunopathological reactions (increased IFN- γ level, decreased IL-4 level, changes in NK cell content), intensity of proliferation of connective tissue and fibrosis degree (increased IL-10 level). The authors came to the following conclusions: 1) In patients with T2DM, NAFLD, or a combination of these disorders, changes in cytokine status are observed, that reflect the intensity of the inflammatory immune responses, their orientation and possible fibrosis in the liver. 2) Increased blood levels of IL-1 β , IL-17 and IFN- γ indicate the presence of high inflammatory and immunopathological reactions in patients with T2DM and NAFLD. 3) An imbalance has been established in lymphocyte subpopulation composition, expressed by decreased blood levels of CD8 $^{+}$ and CD16 $^{+}$ cells in case of a relatively stable level of T helper (CD4 $^{+}$) cells and increased content of CD20 $^{+}$ cells, which develops in the presence of an increased level of circulating immune complexes. 4) Patients with NAFLD and T2DM showed an increased apoptotic willingness of lymphocytes, which manifests itself as an increased content of CD95 $^{+}$ cells in the blood. 5) The changes revealed in cytokine level and lymphocyte subpopulation composition in T2DM patients with NAFLD can be used to diagnose and assess the severity of disorders in this pathology.

Keywords: type 2 diabetes, nonalcoholic fatty liver disease, cytokines, lymphocytes, immune complexes.

Асоціація ліпокаліну-2 з про-/антиатерогенними чинниками у хворих на цукровий діабет 2 типу

М.Ю. Горшунська

Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України

Резюме. Ліпокалін-2 (Лк2, асоційований із желатиназою нейтрофілів ліпокалін) являє собою адипокін, задіяний у процесах апоптозу та запалення. Припускають подвійну роль Лк2 за умов ожиріння та інсулінорезистентності (ІР), але конкретні механізми не визначено. **Мета:** виявити зв'язки між рівнями Лк2 і широким спектром про-/антиатерогенних чинників у хворих на цукровий діабет 2 типу (ЦД2). **Методи.** Обстежено 61 хворого на ЦД2 (ч/ж: 34/27) з субоптимальним або поганим глікемічним контролем та дисліпідемією, із надлишковою масою тіла або ожирінням. Контрольна група: 12 здорових осіб відповідного віку. Визначили показники ІР, оксидативного стресу і системного запалення включно з адипокінами. **Результати.** В обстежених хворих на ЦД2 виявлено знижені рівні Лк2, які прямо та тісно корелювали з рівнями проатерогенної матриксної металопротеїнази-9 (ММП-9), що була від'ємно асоційована з антиатерогенним високомолекулярним адипонектином за відсутності достовірного зв'язку останнього з Лк2. Не виявлено кореляцій Лк2 з параметрами ІР та ожиріння. **Висновок.** Результати засвідчують подвійний ефект Лк2 щодо атерогенезу, а саме, проатерогенний вплив, обумовлений комплексуванням із ММП-9, та можливі антиатерогенні властивості вільної форми Лк2 у хворих на ЦД2. Доведено обмежену інформативність Лк2 в якості маркера метаболічних порушень, притаманних ЦД2.

Ключові слова: ліпокалін-2, цукровий діабет 2 типу, атерогенез.

Ліпокалін-2 (Лк2), також відомий як асоційований із желатиназою нейтрофілів ліпокалін у людини, або 24r3 в мишей, являє собою нещодавно ідентифікований адипокін, який поряд із ретинолзв'язувальним протеїном-4 та α_2 -мікроглобуліном належить до суперсімейства ліпокалінів. Ці невеликі (25 кДа для Лк2) циркулюючі білки зв'язують

та транспортують широке коло гідрофобних молекул, включно з ретиноїдами, жирними кислотами, простагландинами, білівердином, порфіринами, феромонами, стероїдами та бактеріальними сидерофорами, що визначає широку біологічну активність ліпокалінів [1,2]. Ліпокалін-2 експресується в цілій низці тканин, у тому числі в нейтрофілах, резидентних макрофагах, гепатоцитах, адипоцитах, клітинах нирок, і задіяний у таких процесах як апоптоз, запалення, гомеостаз заліза, пухлиноутворення та вроджений імунітет [2,3].

* адреса для листування (Correspondence): Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, вул. Корчагінців, 58, м. Харків, 61176, Україна. E-mail: maryanagr@mail.ru

© М.Ю. Горшунська

В експериментах *in vivo* доведено активацію експресії мРНК Лк2 в білій та бурій жировій тканині, а також у печінці мишей внаслідок голодування та холодового стресу [4], а *in vitro* (3T3-L1 адипоцити) серед прозапальних цитокінів найбільший ефект на синтез та секрецію Лк2 продемонстрували фактор некрозу пухлин-альфа (ФНП- α), інтерферон-гамма та інтерлейкін-1-бета (ІЛ-1 β) [4,5], крім того, ген Лк2 був ідентифікований як новий ІЛ-17-індукований ген [6]. Виявлено, що експресію Лк2 підвищують такі чинники, асоційовані з інсулінорезистентністю (ІР): ліпополісахариди, глюкокортикоїди та інсулін. Проте інсулінсенситайзери (тіазолідиндіони) її знижують [5,7]. Слід також відзначити, що інсулін стимулює експресію Лк2 дозозалежним шляхом, але цей ефект гальмується за умов низьких рівнів глюкози. Крім того, доведено, що насичені жирні кислоти є активнішими стимуляторами синтезу та секреції цього адипокіну, ніж поліненасичені [4].

Ряд досліджень довели, що промоторна область гену Лк2 містить відносно велику кількість сайтів зв'язування для транскрипційних факторів, таких як ядерний фактор легкого каппа-ланцюга-енхансера активованих В-клітин (NF- κ B) і білки, що зв'язують енхансер CCAAT (C/EBP), та елементи відповіді для ядерних рецепторів включно з елементами відповіді на ретиноеву кислоту та глюкокортикоїди [4,6,8]. Додатково, у промоторній області гена Лк2 миші та людини було виявлено елементи відповіді на естрогени, що засвідчує функціонування гена Лк2 в якості безпосереднього гена-мішені рецептора естрогенів [9]. Більше того, доведено, що дефіцит Лк2 призводить до порушення біосинтезу естрадіолу та сигналізу його рецепторів у жировій тканині, що може бути складовою формування статевих розбіжностей ризику розвитку пов'язаних з ожирінням кардіоваскулярних захворювань [10].

Вищенаведене обґрунтовує думку про те, що транскрипційна активність гена Лк2, в першу чергу, у жировій тканині, асоційована із запаленням та ожирінням. Дійсно, дослідження Zhang J. та співавторів (2008) характеризують Лк2 як новий адипокін, що діє в якості антагоніста ефекту прозапальних молекул на запалення та секрецію адипокінів, у зв'язку з чим підвищені рівні Лк2 можуть чинити захисний вплив [11]. Так, додавання Лк2 нокаутним за цим геном мишам підвищувало експресію проліфератором пероксидом-активованого рецептора-гамма (PPAR- γ) та його генів-мішеней (адипонектину, лептину, синтази жирних кислот та ліпопротеїналіпази) в адипоцитах.

Водночас Лк2 протидіє впливу ФНП- α на адипоцити та макрофаги: відвертає продукцію ІЛ-6 та білка хемотаксису моноцитів-1, індуковану ФНП- α , зменшував ефекти ФНП- α на поглинання глюкози та повністю відвертає гальмування секреції лептину та адипонектину. Злам експресії Лк2 призводив до зменшення експресії PPAR- γ , що свідчить про реалізацію антизапального ефекту Лк2 за прямим або непрямим механізмом через гальмування NF- κ B [11]. Більш того, нещодавно з'явилися докази притаманної Лк2 властивості селективного модулятора активації PPAR- γ та, таким чином, його важливої ролі в регуляції ліпідного гомеостазу та витрат енергії [12].

Разом із тим, результати про роль Лк2 в розвитку ожиріння та ІР, отримані *in vivo* та в клінічних дослідженнях, залишаються суперечливими. Так, існують докази збільшення мРНК та рівнів білка Лк2 в біоптатах жирової тканини від 47 осіб з ожирінням [13]. При цьому визначено, що експресія гена та білок позитивно корелювали із маркерами запалення. Рівні Лк2 в циркуляції були подібні виявленим у худих осіб, проте спостерігалось збільшення комплексів Лк2 з матриксною металопротеїназою-9 (ММП-9), яка відповідає за розриви атероматозних бляшок, як і чітка кореляція між Лк2 та активностями ММП-2 і ММП-9. Вищенаведене засвідчує залучення Лк2 до хронічного запалення за наявності ожиріння [13]. При дослідженні 100 здорових чоловіків середнього віку з нормальним метаболізмом була відсутня кореляція між циркуляторними рівнями ліпокалінів (Лк2, простагландин-D2-синтаза, ретинол-зв'язувальний протеїн-4) та ІР, визначеною за технікою еуглікемічного затискача [14]. Крім того, Лк2 позитивно корелював з ІЛ-6, розчинними рецепторами 1 та 2 до ФНП, та негативно – із холестерином ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) в сироватці. За даними одного дослідження, рівні Лк2 в сироватці корелювали із обводом талії, відсотком жиру, систолічним артеріальним тиском, рівнями глюкози, інсуліну, тригліцеридів та маркерами хронічного запалення [3], а значущість цих результатів зберігалася після корекції за віком та статтю. В іншій роботі визначено підвищення рівнів Лк2 в сироватці пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС,) яке було незалежно асоційоване з атеросклерозом [15]. Таким чином, попри те, що Лк2 зв'язаний із запаленням, його специфічна роль визначена недостатньо. Більш того, хоча існують повідомлення щодо можливої подвійної ролі Лк2 за умов ожиріння та ІР [16], конкретні механізми залишаються невизначеними або потребують уточнень.

Оригінальні дослідження

Метою дослідження було виявлення зв'язків між рівнями Лк2 та широким спектром про- та антиатерогенних чинників у хворих на цукровий діабет 2 типу (ЦД2) з надлишковою масою тіла або ожирінням.

Матеріали та методи

Обстежено 61 хворого на ЦД2 (ч/ж: 34/27, тривалість захворювання $6,29 \pm 0,67$ року) з субоптимальним або поганим глікемічним контролем (згідно з рекомендаціями NICE, 2014), із надлишковою масою тіла або ожирінням, з обтяженістю ІХС в 35 випадках, гіпертонічною хворобою – у 46 випадках (їх поєднання верифіковано в 32 осіб). Крім того, діагностовано значну кількість діабетичних мікроангіопатій, зокрема, ретинопатії – у 50 випадках. Антидіабетична терапія включала пероральні цукрознижувальні препарати – сульфаніламід, бігуаніди або їх поєднання. Біохімічні та гормональні дослідження були проведені на базі Національного інституту охорони громадського здоров'я та екології (м. Білтховен, Нідерланди). Контрольну групу склали 12 здорових осіб відповідного віку. На додаток до загальноприйнятого лабораторного дослідження, за допомогою спектрофотометричного, хроматографічного та імуноферментного методів дослідження в сироватці/плазмі крові або в еритроцитах визначали низку показників, які характеризують ІР, оксидативний стрес, антиоксидантний захист і системне запалення (цитокіни, адипоцитокіни та білки гострої фази).

Вміст загального глутатіону в еритроцитах визначали за допомогою комерційних наборів Randox і Ransod («Randox Laboratories Ltd», Велика Британія). Вміст відновленого та окисленого глутатіону в еритроцитах визначали колориметрично. Рівень вільних жирних кислот (ВЖК) вимірювали з використанням набору «Wako Diagnostics» (США).

Із використанням імуноферментних методів відповідно до інструкцій виробника було визначено такі параметри: високочутливий С-реактивний протеїн (вчСРП, «Roche Diagnostics», Швейцарія), ІЛ-6, ФНП- α («R&D Systems», Велика Британія), резистин, остеопротегерин, ММП-9 («RayBiotech», США), ретинол-зв'язувальний протеїн-4 («ICL», США), лептин, програнулін, васпін, оментин-1, Лк2 («Biovendor», Чеська Республіка), адипонектин загальний та

адипонектин із високою молекулярною вагою (ВМВ) («ALPCO Diagnostics», США), інсулін («DRG», Німеччина). ІР оцінювали за індексом HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance) [17], чутливість до інсуліну визначали за QUICKI (Quantitative Insulin Check Index) [18]. Статистичний аналіз проводили за допомогою програмного комплексу SPSS, версія 13. Результати подано як середньоарифметичні зі статистичною похибкою. Нормальність розподілу кількісних перемінних визначали за допомогою критерію Колмогорова-Смірнова. Для порівняння показників, які характеризуються нормальним розподілом, застосували непарний двобічний t-критерій Стюдента, для порівняння перемінних із вільним розподілом – U-критерій Манна-Уїтні. Для верифікації зв'язку між показниками використано рангову кореляцію Спірмена. Перевірку нульових гіпотез проведено на рівні значущості $p \leq 0,05$.

Результати та їх обговорення

В обстежених хворих на ЦД2 поза залежністю від наявності ускладнень порівняно з контрольними здоровими особами відповідного віку визначено достовірну гіперглікемію, дисліпідемію (гіпертригліцеридемію, знижений рівень ХС ЛПВЩ, підвищений рівень ВЖК), ІР (суттєве підвищення інсулінемії натще, індексу HOMA-IR, зниження QUICKI та рівня загального і високомолекулярного адипонектину в крові), посилення перекисного окиснення ліпідів (зниження загального та відновленого глутатіону в еритроцитах) та хронічне за-

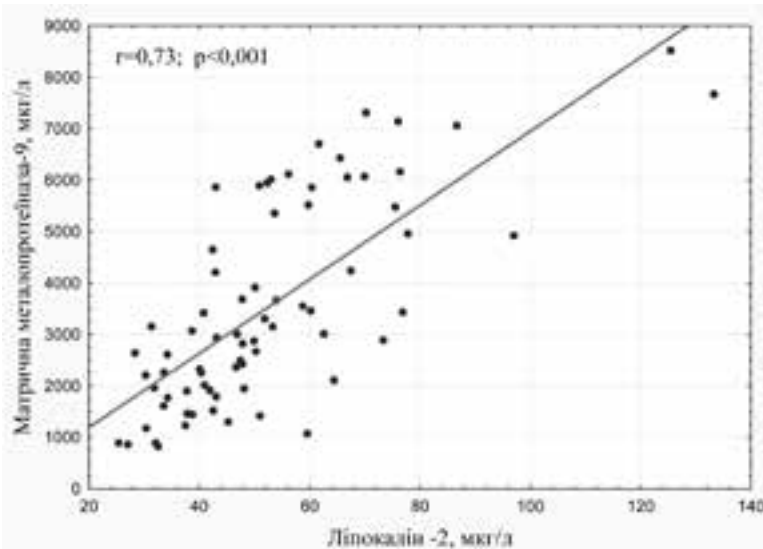


Рисунок. Кореляційний зв'язок циркуляторних рівнів ліпокаліну-2 та матричної металопротеїнази-9 в обстежених хворих на цукровий діабет 2 типу ($k=75$).

Таблиця. Клініко-біохімічна характеристика обстежених осіб

Показник, одиниця вимірювання	Хворі на цукровий діабет 2 типу, (n=61)	Конт-рольна група, (n=12)	Вірогід-ність різниці, p
Вік, роки	53,93±1,20	53,80±0,48	>0,05
Індекс маси тіла, кг/м ²	32,68±0,77	26,80±0,76	<0,001
Обвід талії/ обвід стегон	0,90±0,01	0,78±0,01	<0,001
Систолічний тиск, мм рт.ст.	143,22±3,10	123,36±5,20	<0,001
Діастолічний тиск, мм рт.ст.	89,56±2,04	79,42±3,41	<0,001
Глюкоза, ммоль/л	8,97±0,37	5,21±0,11	<0,001
HbA _{1c} , %	7,80±0,18	6,20±0,19	<0,0001
Інсулін, пмоль/л	131,72±11,57	85,21±8,00	<0,001
НОМА-IR індекс, ум. од.	8,01±0,76	3,06±0,28	<0,0001
QUICKI, ум. од.	0,47±0,01	0,56±0,01	<0,0001
Тригліцериди, ммоль/л	3,78±0,80	1,56±0,20	<0,05
Вільні жирні кислоти, ммоль/л	1,19±0,07	0,70±0,06	<0,001
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,98±0,04	1,51±0,09	<0,0001
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,27±0,15	3,84±0,30	>0,05
Високочутливий С-реактивний протеїн, мг/л	7,16±2,12	3,36±0,91	0,1<p<0,05
Фактор некрозу пухлин-α, нг/л	3,29±0,71	1,73±0,46	<0,05
Інтерлейкін-6, нг/л	10,06±1,37	3,37±0,83	<0,02
Інтерлейкін-1β, нг/л	0,17±0,07	0,11±0,02	>0,05
Феритин, мкг/л	522,85±81,00	32,47±12,71	<0,001
Трансферин, г/л	2,89±0,05	2,92±0,14	>0,05
Гаптоглобін, г/л	1,54±0,06	1,24±0,13	>0,05
Ретинол-зв'язуючий протеїн-4, мг/л	33,38±1,34	23,01±1,82	<0,05
Лептин, мкг/л	64,08±7,75	11,52±1,87	<0,001
Васпін, мкг/л	0,62±0,28	0,21±0,06	<0,05
Оментин-1, мкг/л	511,67±22,50	515,78±44,93	>0,05
Остеопротегерин, нг/л	423,23±25,28	312,56±24,78	<0,002
Програнулін, нг/мл	29,23±0,72	29,83±2,21	>0,05
Резистин, нг/мл	4,71±0,32	4,02±0,28	0,1<p<0,05
Загальний адипонектин, мг/л	5,96±0,34	11,81±1,35	<0,0001
Адипонектин високої молекулярної ваги, мг/л	2,70±0,20	6,78±1,05	<0,0001
Ліпокалін-2, мкг/л	48,03±2,27	59,06±3,85	<0,05
Матриксна металопротеїназа-9, мг/л	3,47±0,32	3,87±0,52	>0,05
Загальний глутатіон, мкмоль/ммоль Нb	39,10±2,50	67,38±7,31	<0,0001
Відновлений глутатіон, мкмоль/ммоль Нb	29,80±2,15	50,52±4,44	<0,0001

палення (підвищення вчСРП, ФНП-α, феритину та остеопротегерину в крові) (таблиця). Рівні креатиніну та загального білірубину в пацієнтів були в межах норми. Крім того, в обстежених хворих на ЦД2 було виявлено зниження рівнів Лк2 в плазмі крові (див. табл.), які прямо та тісно корелювали з рівнями проатерогенної ММП-9, що циркулює в комплексі з Лк2 для регуляції її протеазної активності та збереження стабільності [19] (рисунок). Слід підкреслити відсутність статевих розбіжностей показника Лк2 в дослідженій групі хворих (47,25±2,68 мкг/л у жінок проти 49,55±2,42 мкг/л у чоловіків, $p>0,05$) за умов збереження нормального метаболічного диморфізму рівнів лептину (79,51±8,09 мкг/л у жінок проти 47,36±7,63 мкг/л у чоловіків, $p<0,02$) та феритину (288,31±20,52 мкг/л у жінок проти 580,46±42,33 мкг/л у чоловіків, $p<0,01$) на тлі співставного ступеня ожиріння (індекс маси тіла 31,87±0,32 кг/м² у жінок проти 31,35±0,32 кг/м² у чоловіків, $p>0,05$; обвід талії/обвід стегон: 0,98±0,03 у жінок проти 1,00±0,01 у чоловіків, $p>0,05$).

У свою чергу, ММП-9 була від'ємно асоційована з таким потужним антиатерогенним адипоцитокіном, як адипонектин ВМВ ($r=-0,347$; $p=0,023$). Привертає увагу відсутність аналогічного достовірного зв'язку з адипонектином ВМВ у Лк2 ($p=0,155$), яка може свідчити на користь антиатерогенного характеру вільної форми цього адипокіну у хворих на ЦД2 та/або його подвійної ролі залежно від ліганду, що транспортується [16,19,20]. Відмічена пряма кореляція Лк2 з інсуліном ($r=0,353$; $p=0,025$) на тлі оберненої – із глікемією ($r=-0,244$; $p=0,039$) відповідає наявним у попередніх дослідженнях доказам щодо стимулювальної дії гормону на синтез та секрецію Лк2, більшою мірою, за умов нормоглікемії [7], що підтверджується відсутністю зв'язків Лк2 з індексами ІР. Виявлені значущі асоціації, а саме, пряма – із резистином ($r=0,531$; $p<0,001$) за відсутності зв'язку з іншими цитокинами, обернені – із загальним ($r=-0,319$; $p=0,006$), відновленим ($r=-0,237$; $p=0,045$) та окисненим глутатіоном ($r=-0,379$; $p=0,001$), ймовірно, пов'язані з активним синтезом Лк2 в імунних клітинах за ІР, системного запалення та оксидативного стресу. З іншого боку, не було визначено кореляційних зв'язків Лк2 з параметрами, які характеризують ожиріння та/або дисліпідемію, що співпадає з даними ряду авторів [21,22] та може бути пояснено переважанням авто- і паракринних ефектів цього адипокіну над системними відносно функції жирової тканини і потребує додаткових досліджень на клітинному рівні.

Оригінальні дослідження

Слід наголосити, що визначені в нашій роботі розбіжності з даними ряду літературних джерел відносно збільшення Лк2 в циркуляції за умов ожиріння та ІР можуть бути пов'язані із задовільним станом функції нирок хворих на ЦД2, залучених до експерименту, оскільки відомо, що суттєве зростання Лк2 є маркером гострого ураження нирок [23]. Водночас не було знайдено асоціації Лк2 з рівнями креатиніну в крові або сечі. Також важливим фактором, що впливає на отриманий результат, є тип дослідженого зразка крові, а саме, у сироватці чи в плазмі крові було оцінено рівні Лк2. Оскільки нейтрофіли є важливим джерелом цього адипокіну, визначення його рівнів у сироватці (на відміну від нашого експерименту) більшою мірою віддзеркалює гострі запальні стани, в тому числі, у судинах, що вносить суттєві коливання в отриманих результатах між різними дослідженнями [21-24]. Також, як було вказано вище, не виключено широкої розбіжності метаболічної дії Лк2 в залежності від ліганду, що транспортується. У зв'язку з цим слід додати нещодавно визначені та клінічно доведені протекторні властивості Лк2 за гострого ураження печінки [25].

Таким чином, отримані результати дозволяють стверджувати, що Лк2 не є інформативним маркером ІР, ожиріння та ЦД2 внаслідок переважання функціональних зв'язків цього адипокіну з параметрами атерогенезу (ММП-9) та гострого запалення (резистин, оксидативний стрес). Більш того, виявлені кореляції надають додаткових свідчень на користь гіпотези про подвійну роль Лк2, в тому числі, за умов ЦД2.

Висновки

В обстежених хворих на цукровий діабет 2 типу зі збереженою функцією нирок верифіковано зниження плазмових рівнів ліпокаліну-2.

Одержані результати засвідчують подвійний ефект ліпокаліну-2 щодо патогенетичних аспектів атерогенезу, а саме – проатерогенний вплив, обумовлений комплексом із ММП-9, та можливі антиатерогенні властивості вільної форми ліпокаліну-2 у хворих на цукровий діабет 2 типу.

Асоціацій між плазмовими рівнями ліпокаліну-2 і параметрами інсулінорезистентності та дисліпідемії/ожиріння в нашому дослідженні не виявлено, що, поряд із суттєвим ліпокалін-2-індукуючим впливом запальних процесів, дозволяє стверджувати про обмежену інформативність цього адипокіну в якості маркера метаболічних порушень, притаманних цукровому діабету 2 типу.

Подяка. Роботу виконано в рамках договору про сумісну наукову діяльність без взаємних фінансових зобов'язань між Харківською академією післядипломної освіти, ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» та Національним інститутом охорони громадського здоров'я та екології, м. Білтховен, Нідерланди (узгодження б/н RIVM від 18.10.2008 р.) «Адипоцитокіни та патерн чутливості до інсуліну у хворих на цукровий діабет 2 типу, що лікувалися n-3 поліненасиченими жирними кислотами».

Список використаної літератури

1. Brockman D.A., Chen X. Proteomics in the characterization of adipose dysfunction in obesity // *Adipocyte*. 2012, 1, N 1, 25-37.
2. Li C., Chan Y.R. Lipocalin 2 regulation and its complex role in inflammation and cancer // *Cytokine*. 2011, 56, 435-441.
3. Wang Y., Lam K.S., Kraegen E.W., Sweeney G., Zhang J., Tso A.W.K., Chow W.-S., Wat N.M.S., Yu Xu J., Hoo R.L.C., Xu A. Lipocalin-2 is an inflammatory marker closely associated with obesity, insulin resistance, and hyperglycemia in humans // *Clin. Chem*. 2007, 53, 34-41.
4. Zhang Y., Foncea R., Deis J.A., Guo H., Bernlohr D.A., Chen X. Lipocalin 2 expression and secretion is highly regulated by metabolic stress, cytokines, and nutrients in adipocytes // *PLoS One*. 2014, 9, N 5, e96997.
5. Zhao P., Elks C.M., Stephens J.M. The induction of lipocalin-2 protein expression in vivo and in vivo // *J. Biol. Chem*. 2014, 289, N 9, 5960-5969.
6. Shen F., Hu Z., Goswami J., Gaffen S.L. Identification of common transcriptional regulatory elements in interleukin-17 target genes // *J. Biol. Chem*. 2006, 281, N34, 24138-24148.
7. Yan, Q.W., Yang Q., Mody N., Graham T.E., Hsu Ch.-H., Xu Z., Houstis N.E., Kahn B.B., Rosen E.D. The adipokine lipocalin 2 is regulated by obesity and promotes insulin resistance // *Diabetes*. 2007, 56, 2533-2540.
8. Zhao P., Stephens J.M. STAT1, NF- κ B and ERKs play a role in the induction of lipocalin-2 expression in adipocytes // *Mol. Metabol*. 2013, 2, 161-170.
9. Fried S.K., Greenberg A.S. Lipocalin 2: a «sexy» adipokine that regulates 17 β -estradiol and obesity // *Endocrinology*. 2012, 153, N4, 1582-1584.
10. Guo H., Zhang Y., Brockman D.A., Hahn W., Bernlohr D.A., Chen X. Lipocalin 2 deficiency alters estradiol production and estrogen receptor signaling in female mice // *Endocrinology*. 2012, 153, N3, 1183-1193.
11. Zhang J., Wu Y.J., Zhang Y., LeRoith D., Bernlohr D.A., Chen X. The role of lipocalin 2 in the regulation of inflammation in adipocytes and macrophages // *Mol. Endocrinol*. 2008, 22, N6, 1416-1426.
12. Jin D., Guo H., Bu S.Y., Zhang Y., Hannaford J., Mashek D.G., Chen X. Lipocalin 2 is a selective modulator of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activation and function in lipid homeostasis and energy expenditure // *FASEB J*. 2011, 25, N 2, 754-764.
13. Catalan V., Gomez-Ambrosi J., Rodriguez A., Ramirez B., Silva C., Rotellar F., Jil M.G., Cienfuegos J.A., Salvador J., Fruhbeek G. Increased adipose tissue expression of lipocalin-2 in obesity is related to inflammation and matrix metalloproteinase-2 and metalloproteinase-9 activities in humans // *J. Mol. Med*. 2009, 87, 803-813.
14. Wallenius V., Elias E., Bergstrom G.M., Zetterberg H., Behre C.J. The lipocalins retinol-binding protein-4, lipocalin-2 and lipocalin-type prostaglandin D2-synthase correlate with markers of inflammatory activity, alcohol intake and blood lipids, but not with insulin sensitivity in metabolically healthy 58-year-old Swedish men // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 2011, 119, 75-80.
15. Choi K.M., Lee J.S., Kim E.J. Implication of lipocalin-2 and visfatin levels in patients with coronary heart disease // *Eur. J. Endocrinol*. 2008, 158, 203-207.

16. Esteve E., Ricart W., Fernandez-Real J.M. Adipocytokines and insulin resistance. The possible role of lipocalin-2, retinol binding protein-4, and adiponectin // *Diabetes Care*. 2009, 32, S362-S367.
17. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S., Naylor B.A., Treacher B.F., Turner R.C. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man // *Diabetologia*. 1985, 28, 412-419.
18. Katz A., Nambi S.S., Mather K., Baron A.D., Follmann D.A., Sullivan G., Quon M.J. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2000, 85, N7, 2402-2410.
19. Chakraborty S., Kaur S., Guha S., Batra S.K. The multifaceted roles of neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) in inflammation and cancer // *Biochim. Biophys. Acta*. 2012, 1826, N 1, 129-169.
20. Xu G., Ahn J.H., Chang S.Y., Eguchi M., Ogier A., Han S., Park Y.-S., Shim C.Y., Jang Y.S., Yang B., Xu A., Wang Y., Sweeney G. Lipocalin-2 induces cardiomyocyte apoptosis by increasing intracellular iron accumulation // *J. Biol. Chem.* 2012, 287, N 7, 4808-4817.
21. Stejskal D., Karpisek M., Humenanska V., Hanulova Z., Stejskal P., Kusnierova P., Petzel M. Lipocalin-2: development, analytical characterization, and clinical testing of a new ELISA // *Horm. Metab. Res.* 2008, 40, N6, 381-385.
22. Cruz D.N., Gaiao S., Maisel A., Ronco C., Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of cardiovascular disease: a systematic review // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2012, 50, N9, 1533-1545.
23. Bolognani D., Donato V., Coppolino G., Campo S., Buemi A., Lacquaniti A., Buemi M. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of kidney damage // *Am. J. Kidney Dis.* 2008, 52, N 3, 595-605.
24. Kafkas N., Demponeras C., Zouboulou F., Spanou L., Babalis D., Makris K. Serum levels of gelatinase associated lipocalin as indicator of the inflammatory status in coronary artery disease // *Int. J. Inflamm.* 2012, 2012, 189797.
25. Borkham-Kamphorst E., van de Leur E., Zimmermann H.W. Protective effects of lipocalin-2 (LCN2) in acute liver injury suggest a novel function in liver homeostasis // *Biochim. Biophys. Acta*. 2013, 1832, N 5, 660-673.

(Надійшла до редакції 23.02.2015)

Ассоциация липокалина-2 с про-/антиатерогенными факторами у больных сахарным диабетом 2 типа

М.Ю. Горшунская

Харьковская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины

Резюме. Липокалин-2 (Лк2, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов липокалин) представляет собой адипокин, задействованный в процессах апоптоза и воспаления. Допускают двойную роль Лк2 при ожирении и инсулинорезистентности (ИР), но конкретные механизмы не определены. **Цель:** выявить связи между уровнями Лк2 и широким спектром про-/антиатерогенных факторов у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2). **Методы.** Обследован 61 больной СД2 (м/ж: 34/27) с субоптимальным или плохим гликемическим контролем и дислипидемией, с избыточной

массой тела или ожирением. Контрольная группа: 12 здоровых лиц соответствующего возраста. Определили показатели ИР, оксидативного стресса и системного воспаления, в том числе, адипокины. **Результаты.** У обследованных больных с СД2 выявлено сниженные уровни Лк2, прямо и тесно коррелирующие с уровнями проатерогенной матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9), которая была обратно ассоциирована с антиатерогенным высокомолекулярным адипонектином в отсутствие достоверной связи последнего с Лк2. Не выявлено корреляций Лк2 с параметрами ИР и ожирения. **Вывод.** Результаты свидетельствуют о двойном эффекте Лк2 относительно атерогенеза, а именно — проатерогенное влияние, обусловленное комплексом с ММП-9, и возможные антиатерогенные свойства свободной формы Лк2 у больных с СД2. Доказана ограниченная информативность Лк2 в качестве маркера метаболических нарушений, присущих СД2.

Ключевые слова: липокалин-2, сахарный диабет 2 типа, атерогенез.

Association of lipocalin-2 with pro-/antiatherogenic factors in patients with type 2 diabetes mellitus

М.Ю. Gorshunskaya

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

Summary. Lipocalin-2 (Lkn2, neutrophil gelatinase-associated lipocalin) is an adipokine involved in apoptosis and inflammation. It was suggested a dual role of Lkn2 in obesity and insulin resistance (IR), but the precise mechanisms are not specified. **Aim:** To identify the links between Lkn2 levels and wide range of pro / antiatherogenic factors in patients with type 2 diabetes mellitus (T2D). **Methods.** The study involved 61 T2D patients (M/F: 34/27) with mild and poor glycaemic control and dyslipidaemia, with overweight or obesity. Control group: 12 healthy age-matched individuals. We determined parameters of IR, oxidative stress and systemic inflammation including adipokines. **Results.** In T2D patients reduced Lkn2 levels were directly and strongly correlated with the levels of proatherogenic matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), which was negatively associated with antiatherogenic high-molecular adiponectin. We did not reveal any significant association between high-molecular adiponectin and Lkn2. There were no correlation between Lkn2 and parameters of IR and obesity. **Conclusion.** Our results show a double effect of Lkn2 on atherogenesis, namely, proatherogenic impact due to complex with MMP-9 and possible antiatherogenic properties of Lkn2 free form in T2D patients. It was proved limited informativity of Lkn2 as a marker of T2D metabolic disturbances.

Keywords: lipocalin-2, type 2 diabetes mellitus, atherogenesis.

Н.О. Перцева

Вплив тривалої антигіпертензивної терапії на структуру зв'язків між показниками ендотеліальної дисфункції і тромбоцитарного гемостазу у хворих із компенсованим цукровим діабетом 2 типу

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Резюме. Метою дослідження було вивчення впливу антигіпертензивної терапії на структуру зв'язків між ендотеліальною дисфункцією, ступенем ушкодження функції нирок, ліпідемічним профілем і морфологічними змінами судинно-тромбоцитарного гемостазу у хворих із компенсованим цукровим діабетом 2 типу і артеріальною гіпертензією. У 69 хворих за допомогою клініко-лабораторних, морфологічних методів і кореляційного аналізу було визначено зв'язки між ендотеліальною дисфункцією, ступенем ушкодження функції нирок, ліпідемічним профілем і морфологічними змінами судинно-тромбоцитарного гемостазу протягом 1 року антигіпертензивної терапії. За умов доброї компенсації цукрового діабету морфологічні критерії пошкодження тромбоцитарного гемостазу чітко корелюють із маркерами ендотеліальної дисфункції, проте не виявляють істотних взаємозв'язків із більшістю показників функції нирок і ліпідного спектра крові. Отримані результати свідчать, що залучення блокаторів рецепторів ангіотензину II не змінює істотно структуру взаємозв'язків між показниками ендотеліальної дисфункції, нефропатичних і дисліпідемічних порушень, ушкоджень тромбоцитарного гемостазу порівняно зі стандартною антигіпертензивною терапією.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, артеріальна гіпертензія, ендотеліальна дисфункція, тромбоцитарний гемостаз.

Профілактика мікро- і макросудинних ускладнень у хворих на цукровий діабет 2 типу (ЦД2) в поєднанні з артеріальною гіпертензією (АГ) по-

лягає в інтенсивній корекції багатьох розладів, найважливішими з яких виступають дисфункція ендотелію [1,2] та ушкодження судинно-тромбоцитарного гемостазу [3].

При ендотеліальній дисфункції, яка характеризується порушенням всіх регуляторних властивостей стінки судин, знижується утворення NO, активу-

* адреса для листування (Correspondence): ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», вул. Дзержинського, 9, м. Дніпропетровськ, 49044, Україна. e-mail: npertseva@dsma.dp.ua

ється синтез і секреція ендотеліну-1, збільшуються концентрації фактора Вілебранда, інгібітора активатора плазміногену-1 і тромбомодуліну, а також активуються процеси перекисного окислення ліпідів [4]. Важливу роль у патогенезі діабетичних порушень відіграють розлади в системі гемостазу та порушення реологічних функцій – ендотелію судин, тромбоцитів, фібринолізу та гемокоагуляції [5,6].

Гіперліпідемія й дисліпопротеїнемія погіршують реологічні властивості крові, що веде до уповільнення кровообігу й посилення агрегації тромбоцитів. Однією з патогенетичних ланок змін реологічного статусу крові є дестабілізація еритроцитів і тромбоцитів, що виникає при ЦД внаслідок неензиматичного глікування білків, послаблення антиоксидантних систем та активації перекисного окислення в мембрані клітин [7].

Сучасні уявлення про патогенез формування та розвитку ендотеліальної дисфункції носять фрагментарний характер і стосуються переважно впливу окремих факторів: гіперхолестеринемії, гіперглікемії, високої напруги гемодинамічного зсуву [6]. Крім того, відсутнє чітке уявлення про поєднаний вплив метаболічних і гемодинамічних факторів на функціональний стан ендотелію при ЦД2 в поєднанні з АГ на етапах лікування. Потребують з'ясування і подальшої розробки ті численні питання, які пов'язані з аналізом зв'язку між ендотеліальною дисфункцією та морфологічним субстратом ушкодження гемостазу, що відбуваються при розвитку даної патології та її ускладнень.

Метою даного дослідження є визначення впливу антигіпертензивної терапії на структуру зв'язків між ендотеліальною дисфункцією, ступенем ушкодження функції нирок, ліпідемічним профілем і морфологічними змінами судинно-тромбоцитарного гемостазу у хворих із доброю компенсацією ЦД2 і АГ.

Матеріали та методи

Клініко-лабораторне і морфологічне дослідження проведено в 69 хворих із доброю компенсацією ЦД2 (концентрація глікованого гемоглобіну до 7%) і гіпертонічною хворобою з АГ 1-3 ступенів (жінок – 54, чоловіків – 15). Верифікацію діагнозів проводили згідно з наказами МОЗ України №436 від 03.07.2006 р. і №1118 від 21.12.2012 р. Пацієнти були розподілені на основну групу (37 осіб, середній вік $63,7 \pm 5,1$ року) і групу порівняння (32 особи, середній вік $60,6 \pm 5,5$ року). В обох групах лікування АГ проводили із застосуванням тiazидоподібних діуретиків, інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту, блокаторів β -адренорецепторів, антагоністів кальцію, що призначалися індивідуалізовано в не-

обхідних дозах. До основної групи увійшли пацієнти, у яких до антигіпертензивної терапії був залучений антагоніст рецепторів ангіотензину II лозартан (Лозап®, Zentiva). Групи хворих були співставними за віком, статтю, індексом маси тіла, тривалістю АГ і ЦД. Усі дослідження проводили у відповідності до етичних принципів Гельсінської Декларації.

Крім загальноклінічного обстеження і визначення рівня глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}), проводили дослідження наступних спеціальних клініко-лабораторних параметрів: концентрації маркерів ендотеліальної дисфункції (ендотеліну-1, фактора Вілебранда і тромбомодуліну); наявності мікроальбумінурії (МАУ); швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ); рівні сечовини і креатиніну; концентрації загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів високої і низької щільності (ЛПВЩ і ЛПНЩ), а також тригліцеридів. Клініко-лабораторні дослідження проводили у відповідності до рекомендацій фірм-виробників діагностичних тест-систем згідно із сучасними принципами лабораторних технологій [8].

Для ультраструктурного аналізу тромбоцитів фракцію збагаченої тромбоцитами плазми використовували для подальшого дослідження у відповідності до рекомендацій [9]. Для виготовлення епоксидних блоків використовували композицію епон-аралдіт. Ультратонкі зрізи отримували на ультрамікромомі УМТП-6М («SELMI», Україна). Дослідження проводили за допомогою трансмісійного електронного мікроскопа ПЭМ-100-01 («SELMI», Україна) при напрузі прискорення 65-90 кВ і первинних збільшеннях від 2000 до 80000. У цілому, електронномікроскопічне дослідження проводили за стандартною схемою [10]. Вивчення поверхневої цитоархітекτονіки еритроцитів і тромбоцитів венозної крові проводили за допомогою мікроскопа Люам І-2 («ЛОМО», Росія) в режимі фазового контрасту при використанні пристрою КФ-5. Морфологічне типування формених елементів крові здійснювали за відповідними рекомендаціями [11].

Статистичну обробку результатів виконували з використанням пакетів ліцензійних програм Statistica 6.1 і SPSS 13.0. Визначення вірогідності розбіжностей між вибірками проводили з урахуванням парного t -критерію Стьюдента, а також непараметричного критерію Вілкоксона в разі відсутності нормального статистичного розподілу. Оцінку відповідності розподілу величин нормальному розподілу Гауса проводили за допомогою визначення коефіцієнтів ексцесу та асиметрії з використанням відповідних таблиць. Парний кореляційний аналіз проводили на основі обчислення коефіцієнта лінійної кореляції Пірсона (нормальний розподіл) або коефіцієнта рангової кореляції Спірмена (асиме-

Оригінальні дослідження

тричний розподіл) з наступним визначенням ступеня його статистичної значущості [12].

Результати та їх обговорення

У пацієнтів із доброю компенсацією ЦД2 і АГ антигіпертензивна дія попередньої терапії дозволила досягти цільових значень артеріального тиску (АТ) в 49 (71,0%) хворих, причому значення САТ (на відміну від ДАТ) позитивно корелювали з концентрацією глікованого гемоглобіну ($r=+0,55$; $p<0,05$). Рівні кожного з показників ендотеліальної дисфункції мали достовірний позитивний зв'язок між собою, а також із концентрацією глікованого гемоглобіну (табл. 1). Рівень HbA_{1c} достовірно корелював із величинами САТ, альбумінурії, концентрацією ЛПНЩ. Також прямий кореляційний зв'язок виявлявся між вмістом ендотеліну-1 і тромбомодуліну та величинами САТ, що віддзеркалює тісну патогенетичну взаємозалежність між характером ушкодження ендотелію та ефективністю попередньої антигіпертензивної терапії в даного контингенту хворих.

За результатами кореляційного аналізу між показниками функції нирок відмічалися суттєві прямі зв'язки: рівень альбумінурії корелював із концентраціями сечовини ($r=+0,71$; $p<0,05$) і креатиніну в крові ($r=+0,55$; $p<0,05$), проте не виявляв суттєвої взаємозалежності з ШКФ, що, на наш погляд, пов'язано з поліфакторністю формування фільтраційної функції у хворих з АГ. Підтвердженням цього припущення була відсутність достовірних кореляцій показників ШКФ із більшістю інших вивчених клініко-лабораторних параметрів, за виключенням зворотного зв'язку з концентрацією фактора Вілебранда ($r=-0,60$; $p<0,05$).

На особливу увагу заслуговує наявність найтісніших зв'язків між величинами альбумінурії і рівнем глікованого гемоглобіну ($r=+0,76$; $p<0,05$), концентраціями ендотеліну-1 ($r=+0,66$; $p<0,05$) і фактора Вілебранда ($r=+0,59$; $p<0,05$). Зважаючи на те, що альбумінурія досягала рівня 20 мг/л лише в 34,8% хворих із добре компенсованим ЦД, чітка кореляція даного параметра з маркерами ендотеліальної дисфункції вказує на його роль не лише як показника ниркової функції, а й чутливого індикатора ушкодження ендотелію за умов якісного контролю глікемії в даних пацієнтів.

У дослідженні виявлено достовірний позитивний зв'язок між вмістом загального холестерину і холестерину ЛПНЩ, зворотну кореляцію – із холестерином ЛПВЩ. Також тісний негативний зв'язок спостерігався між концентраціями холестерину ЛПВЩ і ЛПНЩ ($r=-0,68$; $p<0,05$); значна позитивна кореляція зв'язувала ці обидва па-

раметри з рівнем тригліцеридемії, відображаючи атерогенну тріаду дисліпідемії у хворих на ЦД2. Звертало на себе увагу існування значної кореляції між параметрами ліпідного обміну і показниками ендотеліальної дисфункції – підвищеними рівнями ендотеліну-1 і тромбомодуліну. Зважаючи на роль ендотеліну-1 як одного з найпотужніших вазоконстрикторів, а також на значення тромбомодуліну в реалізації патологічних наслідків ендотеліальної дисфункції, можна зробити припущення про взаємну ініціалізацію патогенетичних механізмів зростання дисліпідемії в пацієнтів з АГ навіть за умов нормоглікемії. Це припущення підтверджувалось наявністю достовірного кореляційного зв'язку між концентрацією холестерину ЛПНЩ і рівнем глікованого гемоглобіну у хворих групи порівняння та в пацієнтів основної групи ($r=+0,67$).

За даними морфологічного аналізу формених елементів крові, на тлі тісних кореляційних зв'язків між вмістом активованих, дегранульованих і агрегованих тромбоцитів щільність упакування альфа-гранул також чітко корелювала з характеристиками внутрішньосудинної активації тромбоцитів. Вміст дельта-гранул за рахунок значного варіювання їх кількості в грануломері тромбоцитів не відрізнявся статистично вірогідно від показників контрольної групи, проте кореляційний аналіз виявив їх достовірний зворотний зв'язок із відносною кількістю агрегованих ($r=-0,51$; $p<0,05$) і дегранульованих клітин ($r=-0,69$; $p<0,05$), а також пряму кореляцію із вмістом альфа-гранул і лямбда-гранул тромбоцитів. На наш погляд, ці дані свідчать про залучення механізмів утримування дельта-гранул у тромбоплазмі, що запобігає вивільненню неметаболічного АТФ, АДФ, серотоніну і кальцію в кров за умов нормоглікемії. З іншого боку, наведені результати вказують на підвищений рівень напруги гранулярного апарату тромбоцитів, що безпосередньо відповідає за реалізацію тромбоцитарного гомеостазу.

Один із найважливіших аспектів даної роботи полягав у визначенні взаємозв'язку між комплексом клініко-лабораторних параметрів, що характеризують стан ендотеліальної функції, функції нирок, ліпідемічного профілю у хворих на ЦД2 з АГ, із результатами ультраструктурного аналізу тромбоцитарної ланки гомеостазу. З цією метою в дослідженні визначені коефіцієнти парної лінійної кореляції між означеними показниками, які наведені в кореляційній матриці (табл. 1).

Результати кореляційного аналізу показали наявність достовірного зворотного зв'язку між вмістом неактивованих тромбоцитів та концентраціями ендотеліну-1 ($r=-0,53$; $p<0,05$), фактора Вілебранда ($r=-0,68$; $p<0,05$) та тромбомодуліну ($r=-0,55$; $p<0,05$).

Найбільша кількість і сила кореляцій між морфологічними показниками внутрішньосудинної активації тромбоцитів і досліджуваними клініко-лабораторними параметрами спостерігалась щодо активованих і агрегованих форм клітин. Зокрема, підвищений рівень активованих тромбоцитів у хворих даного контингенту мав достовірний високий ступінь прямої кореляції з вмістом глікованого гемоглобіну ($r=+0,79$), значеннями САТ ($r=+0,63$), концентрацією маркерів ендотеліальної дисфункції, у тому числі рівнем альбумінурії ($r=+0,73$), а також зі значеннями загального холестерину ($r=+0,64$) і холестерину ЛПНЩ ($r=+0,79$). Вміст агрегованих тромбоцитів статистично суттєво позитивно корелював із рівнем HbA_{1c} ($r=+0,73$), всіма маркерами ендотеліальної дисфункції, концентраціями сечовини ($r=+0,51$) і креатиніну ($r=+0,58$). На відміну від цього, значення відносного вмісту дегранульованих тромбоцитів достовірно корелювали лише з рівнями ендотеліну-1 ($r=+0,75$) та тромбомодуліну ($r=+0,62$). Представлений спектр взаємозв'язків свідчить про тісну взаємодію між змінами функції ендотелію, ліпідемічним профілем і показниками внутрішньосудинної активації тромбоцитів, проте у хворих із добре компенсованим ЦД найбільш чутливими до патогенетичних зсувів та першими, що вступають в їх реалізацію і взаємодіють між собою, виявлялися підвищення рівнів маркерів ендотеліальної дисфункції та активація тромбоцитів

переважно в напрямку підвищення їх агрегаційної здатності.

Дегранульовані форми тромбоцитів, не дивлячись на значно підвищений рівень порівняно з контрольною групою, не демонстрували достовірних кореляційних зв'язків із більшістю клініко-лабораторних параметрів. Лише з рівнем ендотеліну-1 та концентрацією тромбомодуліну було виявлено позитивну лінійну кореляцію, проте вміст альфа-гранул знаходився в тісній зворотній кореляції не лише з ендотеліном-1 ($r=-0,57$; $p<0,05$), а також із концентрацією HbA_{1c} ($r=-0,76$; $p<0,05$) та більшістю показників ліпідемічного профілю.

Підвищення агрегаційної активності тромбоцитів у хворих із добре компенсованим ЦД, що виявлялося у дворазовому зростанні вмісту циркулюючих малих агрегатів, достовірно корелювало з рівнем глікованого гемоглобіну ($r=+0,66$) і величинами САТ ($r=+0,58$), а також із концентраціями маркерів ендотеліальної дисфункції та показниками функції нирок, проте не мало будь-яких суттєвих зв'язків із ліпідемічним профілем у хворих даного контингенту.

Через 1 рік стандартного лікування АГ спостерігалися суттєві зміни в структурі кореляційних зв'язків між досліджуваними клініко-лабораторними і морфологічними параметрами. Зокрема наприкінці 1 року спостережень у даній клінічній групі відбувалося послаблення сили зв'язку рівня HbA_{1c}

Таблиця 1. Кореляційні зв'язки між клініко-лабораторними і морфологічними параметрами у хворих на добре компенсований ЦД2 з АГ

Параметри	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
1	-0,20	+0,73	+0,32	+0,79	-0,76	-0,20	-0,06	+0,13	+0,66	+0,19
2	-0,07	+0,15	+0,28	+0,63	-0,32	-0,17	+0,12	-0,21	+0,58	+0,26
3	+0,14	+0,08	+0,22	+0,17	+0,06	-0,23	+0,09	-0,15	+0,13	+0,03
4	-0,53	+0,86	+0,75	+0,63	-0,57	-0,60	-0,04	+0,24	+0,72	+0,32
5	-0,68	+0,70	+0,16	+0,58	-0,25	-0,08	+0,32	+0,18	+0,25	+0,16
6	-0,55	+0,74	+0,62	+0,60	-0,16	-0,25	-0,05	-0,18	+0,67	+0,19
7	+0,16	+0,09	+0,30	+0,06	+0,23	+0,15	-0,03	+0,10	+0,08	+0,24
8	-0,30	+0,62	+0,40	+0,73	-0,08	-0,28	+0,21	-0,14	+0,53	-0,09
9	+0,11	+0,26	-0,14	+0,07	+0,20	+0,16	+0,12	-0,21	+0,09	+0,16
10	-0,27	+0,51	+0,21	-0,1	-0,22	-0,35	+0,08	-0,12	+0,57	-0,07
11	+0,15	+0,58	+0,16	+0,31	-0,19	-0,08	-0,15	+0,21	+0,04	+0,19
12	-0,22	-0,07	+0,37	+0,64	-0,71	-0,27	+0,28	-0,11	+0,15	+0,21
13	-0,13	+0,18	+0,09	+0,27	+0,06	-0,17	+0,22	+0,25	+0,24	+0,32
14	+0,07	+0,20	+0,17	+0,79	-0,48	-0,62	+0,13	+0,13	+0,07	+0,06
15	-0,20	+0,07	-0,30	+0,14	-0,55	-0,51	-0,30	+0,04	-0,19	-0,14

Перелік параметрів тут і в таблицях 2 і 3: 1 – HbA_{1c}; 2 – САТ; 3 – ДАТ; 4 – ендотелін-1; 5 – фактор Вілебранда; 6 – тромбомодулін; 7 – гемоглобін; 8 – рівень альбумінурії; 9 – ШКФ; 10 – сечовина; 11 – креатинін; 12 – загальний холестерин; 13 – ЛПВЩ; 14 – ЛПНЩ; 15 – тригліцериди; 16 – неактивовані тромбоцити; 17 – агреговані тромбоцити; 18 – дегранульовані тромбоцити; 19 – активовані тромбоцити; 20 – альфа-гранули; 21 – дельта-гранули; 22 – лямбда-гранули; 23 – мітохондрії; 24 – малі тромбоцитарні агрегати; 25 – середні та великі тромбоцитарні агрегати. Жирним шрифтом наведено статистично вірогідні коефіцієнти лінійної кореляції ($p<0,05$).

з вмістом агрегованих і активованих тромбоцитів, щільністю альфа-гранул в їх цитоплазмі порівняно з початком дослідження. Втрачала достовірність взаємозалежність між рівнем глікованого гемоглобіну і концентрацією малих тромбоцитарних агрегатів (табл. 2). Аналогічним чином змінювалась структура кореляційних зв'язків у групі хворих, що отримували БРА II (табл. 3).

У хворих обох клінічних груп спостерігалось зниження щільності лінійної кореляції між значеннями САТ і часткою активованих тромбоцитів, втрачала достовірність сила зв'язку між САТ і рівнем малих циркулюючих тромбоагрегатів. Після тривалої антигіпертензивної терапії АГ втрачався зворотний кореляційний зв'язок між концентрацією досліджуваних маркерів ендотеліальної дисфункції та рівнем неактивованих і агрегованих тромбоцитів. В обох клінічних групах кореляція між рівнем ендотеліну-1 та вмістом агрегованих,

Оригінальні дослідження

дегранульованих і активованих тромбоцитарних форм ставала менш щільною порівняно з початковими значеннями, хоча й зберігала достовірність. На відміну від стандартної терапії АГ, залучення БРА II призводило до втрати суттєвого зв'язку між концентрацією ендотеліну-1 і вмістом альфа- та дельта-гранул тромбоцитів. Також в основній клінічній групі через 1 рік застосування БРА II втрачали достовірність кореляційні зв'язки концентрацій фактора Віллебранда і тромбомодуліну з вмістом альфа-гранул тромбоцитів, тоді як після стандартного лікування АГ сила відповідних зв'язків залишалася на статистично значущому рівні.

Таблиця 2. Кореляційні зв'язки між клініко-лабораторними і морфологічними параметрами у хворих на ЦД2 з доброю компенсацією і АГ після стандартного лікування АГ

Параметри	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
1	-0,11	+0,58	+0,22	+0,62	-0,59	-0,08	-0,15	+0,24	+0,42	+0,19
2	-0,18	+0,13	+0,22	+0,51	-0,21	-0,18	+0,26	-0,14	+0,38	+0,26
3	-0,15	+0,13	+0,03	+0,24	+0,12	-0,21	+0,16	+0,17	+0,06	-0,23
4	-0,42	+0,67	+0,64	+0,52	-0,55	-0,63	-0,18	+0,13	+0,54	+0,20
5	-0,36	+0,55	+0,21	+0,49	-0,14	-0,18	+0,23	+0,07	+0,17	+0,11
6	-0,39	+0,52	+0,43	+0,47	-0,11	-0,23	-0,20	-0,16	+0,52	+0,05
7	+0,06	+0,20	+0,11	+0,14	+0,19	+0,11	-0,07	+0,14	+0,12	+0,07
8	-0,22	+0,64	+0,34	+0,53	-0,15	-0,18	+0,13	-0,24	+0,36	-0,15
9	+0,14	+0,07	-0,18	+0,27	+0,23	+0,11	+0,20	+0,16	+0,05	+0,12
10	-0,13	+0,55	+0,06	-0,21	-0,19	-0,08	-0,15	+0,21	+0,52	-0,18
11	+0,24	+0,57	+0,14	+0,22	-0,30	-0,21	-0,19	+0,11	+0,18	+0,13
12	-0,15	-0,23	+0,21	+0,49	-0,53	-0,18	+0,15	-0,17	+0,23	+0,11
13	+0,22	-0,17	+0,12	+0,20	+0,24	+0,11	+0,27	+0,13	+0,21	+0,19
14	+0,16	+0,05	+0,17	+0,61	-0,52	-0,38	+0,19	+0,22	+0,17	+0,24
15	-0,22	+0,18	+0,30	+0,28	-0,58	-0,50	+0,26	-0,17	+0,12	+0,15

Таблиця 3. Кореляційні зв'язки між клініко-лабораторними і морфологічними параметрами у хворих на ЦД2 з доброю компенсацією і АГ після лікування АГ з БРА II

Параметри	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
1	-0,18	+0,55	+0,26	+0,60	-0,53	-0,14	-0,11	+0,17	+0,41	+0,21
2	-0,22	-0,09	+0,37	+0,48	-0,25	-0,20	+0,22	-0,14	+0,35	+0,18
3	+0,05	+0,12	+0,20	+0,22	+0,14	-0,17	+0,19	-0,08	+0,11	+0,16
4	-0,38	+0,66	+0,53	+0,50	-0,40	-0,42	-0,23	+0,14	+0,54	+0,25
5	-0,41	+0,52	+0,20	+0,35	-0,12	-0,18	+0,24	+0,11	+0,15	+0,17
6	-0,35	+0,54	+0,40	+0,31	-0,17	-0,23	-0,30	-0,22	+0,51	+0,20
7	+0,26	+0,19	+0,20	+0,16	+0,13	+0,25	-0,13	+0,13	+0,18	+0,14
8	-0,20	+0,39	+0,21	+0,50	-0,13	-0,18	+0,25	-0,24	+0,36	-0,27
9	+0,15	+0,18	-0,04	+0,17	+0,23	+0,18	+0,25	+0,22	+0,17	+0,21
10	-0,22	+0,55	+0,12	-0,19	-0,20	-0,23	+0,14	-0,17	+0,54	-0,11
11	+0,04	+0,51	+0,21	+0,08	-0,14	-0,20	-0,22	+0,15	+0,11	-0,13
12	-0,16	-0,22	+0,24	+0,52	-0,57	-0,23	+0,18	-0,14	+0,06	+0,16
13	+0,09	+0,12	+0,17	+0,13	+0,08	-0,15	+0,20	+0,11	+0,14	+0,24
14	+0,11	+0,23	+0,21	+0,57	-0,36	-0,41	+0,16	+0,19	+0,23	+0,13
15	-0,14	+0,02	-0,25	+0,18	-0,39	-0,32	-0,23	+0,14	-0,17	-0,08

Після проведеної антигіпертензивної терапії в обох клінічних групах спостерігалися достовірні кореляційні зв'язки помірної сили між показниками функції нирок і вмістом агрегованих тромбоцитів, проте ступінь альбумінурії порівняно з початковим станом втрачав достовірний зв'язок із рівнем циркулюючих малих тромбоцитарних агрегатів. Також у хворих основної групи і групи порівняння спостерігався прямий кореляційний зв'язок концентрацій загального холестерину і ЛПНЩ з часткою активованих тромбоцитів, що за силою значно поступався початковому рівню. Через 1 рік стандартного лікування лінійна кореляція зберігалася між більшістю показників ліпідемічного профілю і вмістом альфа- та дельта-гранул тромбоцитів. Навпаки, після тривалої корекції АГ із залученням БРА II параметри дисліпідемії втрачали достовірний кореляційний зв'язок зі щільністю упакування тромбоцитарних гранул. Між іншими клініко-лабораторними і морфологічними параметрами парний кореляційний аналіз через 1 рік антигіпертензивної терапії не виявив істотних змін відносно початкового стану.

Висновки

1. За умов доброї компенсації ЦД у хворих на ЦД2 з АГ морфологічні критерії пошкодження тромбоцитарного гемостазу чітко корелюють із маркерами ендотеліальної дисфункції, проте не виявляють істотних взаємозв'язків із більшістю показників функції нирок і ліпідного спектра крові.

2. Залучення блокаторів рецепторів ангіотензину II для лікування АГ не змінює істотно структуру взаємозв'язків між показниками ендотеліальної дисфункції, нефропатичних і дисліпідемічних порушень, ушкоджень тромбоцитарного гемостазу порівняно зі стандартною антигіпертензивною терапією.

Перспективи подальших досліджень пов'язані з вивченням впливу тривалої цукрознижувальної та антигіпертензивної терапії на структуру взаємозв'язків між клініко-лабораторними і морфологічними параметрами ендотеліальної

дисфункції та тромбоцитарного гемостазу у хворих із недостатньою компенсацією ЦД.

Список використаної літератури

1. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: Изд-во «Медицинское информационное агентство», 2011. 480 с. (Diabetes mellitus: acute and chronic complications / Eds. I.I. Dedov, M.V. Shestakova. M.: «Medical Informational Agency», 2011. 480 p.).
2. Torimoto K., Okada Y., Mori H., Tanaka Y. Relationship between fluctuations in glucose levels measured by continuous glucose monitoring and vascular endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus // Cardiovasc. Diabetol. 2013, N13, 18-24.
3. Demirtunc R., Duman D., Basar M. The relationship between glycemic control and platelet activity in type 2 diabetes mellitus // J. Diabetes Complications. 2009, 23, N2, 89-94.
4. Lusher T.F., Barton M. Biology of the endothelium // Clin. Cardiol. 1997, 10, Suppl. 11, 3-10.
5. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 704 с. (Ametov A.S. Type 2 diabetes Mellitus. Problems and Solutions // M.: GEOTAR-Media, 2012. 704 p.).
6. Mathewkutty S., McGuire D.K. Platelet perturbations in diabetes: implications for cardiovascular disease risk and treatment // Expert. Rev. Cardiovasc. Ther. 2009, 7, N5, 541-549.
7. Martin-Gallan P., Carrascosa A., Gussinye M., Dominguez C. Biomarkers of diabetes-associated oxidative stress and antioxidant status in young diabetic patients with or without subclinical complications // Free Rad. Biol. Med. 2003, 34, N12, 1563-1574.
8. Алексеев В.В., Карпищенко А.И. Медицинские лабораторные технологии. Руководство по клинической лабораторной диагностике [В 2-х томах] / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 472 с. (Alekseev V.V., Karpishchenko A.I. Medical laboratory technologies. Handbook on clinical laboratory diagnostics [in 2 volumes] / M.: GEOTAR-Media, 2012. 472 p.).
9. Sawatzke C.L., Solomons C.C. Fixation and embedding of small volumes of platelets for transmission electron microscopy // J. Clin. Pathol. 1980, 33, N6, 600-602.
10. Миронов А.А., Комиссарчик Я.Ю., Миронов В.А. Методы электронной микроскопии в биологии и медицине: Методическое руководство / СПб.: Наука, 1994. 400 с. (Mironov A.A., Komissarchik Ya.Yu., Mironov V.A. Electron microscopy methods in biology and medicine: Manual / St. Petersburg: Nauka, 1994. 400 p.).
11. Медведев И.Н., Савченко А.П., Завалишина С.Ю. Методические подходы к исследованию реологических свойств крови при различных состояниях // Росс. кардиол. журн. 2009, №5, 42-45. (Medvedev I.N., Savchenko A.P., Zavalishina S.Yu. Methodological approaches to investigation of rheological blood characteristics under different conditions // Ross. Cardiol. Zhurnal. 2009, N5, 42-45).
12. Лакин Г.Ф. Биометрия: Учеб. пособие для биол. спец. вузов. [4-е изд., перераб. и доп.] / М.: Высшая школа, 1990. 352 с. (Lakin G.F. Biometrics: Tutorial for biologic colleges [4th ed., revised and supplemented] / M.: Vysshaya Shkola, 1990. 352 p.).

(Надійшла до редакції 01.12.2014)

Влияние продолжительной антигипертензивной терапии на структуру связей между показателями эндотелиальной дисфункции и тромбоцитарного гемостаза у больных с компенсированным сахарным диабетом 2 типа

Н.О. Перцева

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

Резюме. Целью исследования было определение влияния антигипертензивной терапии на структуру связей между эндотелиальной

дисфункцией, степенью повреждения функции почек, липидемическим профилем и морфологическими изменениями сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных с хорошей компенсацией сахарного диабета 2 типа и артериальной гипертензией. У 69 больных с помощью клинико-лабораторных, морфологических методов и корреляционного анализа были определены связи между эндотелиальной дисфункцией, степенью повреждения функции почек, липидемическим профилем и морфологическими изменениями сосудисто-тромбоцитарного гемостаза в течение 1 года антигипертензивной терапии. В условиях хорошей компенсации гипергликемии морфологические критерии повреждения тромбоцитарного гемостаза четко коррелируют с маркерами эндотелиальной дисфункции, однако не проявляют существенных взаимосвязей с большинством показателей функции почек и липидного спектра крови. Полученные результаты свидетельствуют, что использование блокаторов рецепторов ангиотензина II не изменяет существенно структуру взаимосвязей между показателями эндотелиальной дисфункции, нефропатических и дислипидемических нарушений, повреждений тромбоцитарного гемостаза по сравнению со стандартной антигипертензивной терапией.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция, тромбоцитарный гемостаз, взаимосвязь.

Effect of prolonged antihypertensive treatment on the structure of relationships between indicators of endothelial dysfunction and platelet hemostasis in patients with compensated type 2 diabetes mellitus

N.O. Pertseva

Dnipropetrovsk Medical Academy, Ministry of Public Health of Ukraine

Summary. The aim of this study is to determine the effect of antihypertensive therapy on the structure of relationships between endothelial dysfunction, degree of kidney function damage, lipidemic profile, and morphological changes in vascular-platelet hemostasis in patients with a well-controlled type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension. In 69 patients, using clinical, laboratory, morphological methods and correlation analysis, the relationships were identified between endothelial dysfunction, degree of renal function damage, lipidemic profile, and morphological changes in vascular-platelet hemostasis during one year of antihypertensive therapy. In the presence of a good control of hyperglycemia, morphological criteria of platelet hemostasis damage strongly correlated with the markers of endothelial dysfunction, but did not show any significant relationships with most indicators of renal function and blood lipid profile. Thus, the use of blockers of angiotensin II receptor antagonists does not substantially change the structure of relationships between the indicators of endothelial dysfunction, nephropathic and dyslipidemic disorders, damage of platelet hemostasis compared with standard antihypertensive therapy.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, arterial hypertension, endothelial dysfunction, platelet hemostasis, relationship.

Клинико-функциональная характеристика состояния центральной нервной системы у детей с сахарным диабетом 1 типа г. Алматы

Р.А. Абедимова

Региональный диагностический центр
Республика Казахстан, г. Алматы

Резюме. Вопросы о диабетическом поражении центральной нервной системы (ЦНС) у детей изучены недостаточно. Целью исследования явилось изучение клинико-функционального состояния ЦНС у детей с сахарным диабетом 1 типа (СД1) г. Алматы. Объектом исследования явилось 205 детей с СД1 в возрасте от 3 до 16 лет: 91 (44,39%) мальчик и 114 (55,61%) девочек. Возраст детей с СД1 составил в среднем $9,73 \pm 3,79$ лет. Длительность СД1 у обследуемых детей варьировала от 6 месяцев до 10 лет, в среднем – $2,73 \pm 2,58$ года. Контрольная группа была представлена 101 ребенком без СД1. Группы были сопоставимы по полу и возрасту. Обследование детей включало: анализ перинатального периода, выяснение жалоб, указывающих на наличие симптомов поражения ЦНС, клинический неврологический осмотр, электроэнцефалографии (ЭЭГ). У большинства (79,5%) обследованных детей с СД1 обнаружены признаки поражения ЦНС в виде жалоб церебрастенического и общемозгового характера, рассеянная неврологическая симптоматика и неспецифические изменения на ЭЭГ.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, дети, центральная нервная система, электроэнцефалография.

Сахарный диабет (СД) является одним из распространенных заболеваний современности, поскольку наблюдается повсеместный рост его частоты. По заключению экспертного комитета ВОЗ, СД принял масштабы неинфекционной

эпидемии [1]. Следует отметить, что в настоящее время отмечается тенденция к увеличению частоты СД 1 типа (СД1) среди детского населения. Известно, что течение СД1 у детей отличается наличием частых декомпенсаций, которые, прежде всего, приводят к учащению развития диабетических осложнений – диабетической нейропатии, энцефалопатии, ретинопатии, нефропатии и т.п. [2].

* адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України; вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. e-mail: zdovado@ukr.net

В литературе хорошо освещены вопросы поражения нервной системы у взрослых при СД [3], однако сведений о диабетическом поражении центральной нервной системы (ЦНС) у детей с СД1 недостаточно. Поэтому целью нашего исследования явилось изучение клинко-функционального состояния ЦНС у детей с СД1 г. Алматы.

Материалы и методы

Объектом исследования были 205 детей с СД1 в возрасте от 3 до 16 лет: 91 (44,39%) мальчик и 114 (55,61%) девочек. Средний возраст детей с СД1 составил $9,73 \pm 3,79$ лет (табл. 1).

Длительность СД1 у обследуемых детей составила от 6 месяцев до 10 лет, средняя продолжительность заболевания – $2,73 \pm 2,58$ лет.

Наибольший удельный вес приходился на детей с длительностью заболевания от 1 года до 5 лет (табл. 2).

В соответствии с рекомендациями IDF [4], пациенты были распределены на 3 группы в зависимости от степени компенсации СД1: в первую группу вошло 49 детей (средний возраст $9,13 \pm 3,24$ лет) с уровнем гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) от 6,5 до 7,4 ммоль/л, во вторую – 55 детей (средний возраст $9,49 \pm 4,42$ лет)

Таблица 1. Распределение детей с сахарным диабетом по полу и возрасту

Возраст	мальчики		девочки		всего	
	абс	%	абс	%	абс	%
3-5 лет	17	8,29	20	9,75	37	18,05
6-8 лет	16	7,80	23	11,22	39	19,02
9-11 лет	22	10,73	26	12,68	48	23,41
12-14 лет	32	15,61	38	18,54	70	34,15
15-18 лет	4	1,95	7	3,41	11	5,37
всего	91	44,39	114	55,61	205	

Таблица 2. Распределение детей по полу и длительности заболевания

Пол	Длительность заболевания					
	до 1 года		1 – 5 лет		более 5 лет	
	абс	%	абс	%	абс	%
мальчики	42	20,49	38	18,53	11	5,36
девочки	41	20,79	49	23,90	24	11,71
всего	83	40,49	87	42,44	35	17,07

Таблица 3. Распределение детей по уровню HbA_{1c}

	Уровень HbA_{1c} в крови, ммоль/л					
	Мальчики		Девочки		Всего	
	абс	%	абс	%	абс	%
6,5–7,4	20	9,75	29	14,15	49	23,90
7,5–9	23	11,22	32	15,61	55	26,83
больше 9	48	23,41	53	25,85	101	49,27

с уровнем HbA_{1c} от 7,5 до 9 ммоль/л, в третью – 101 ребенок (средний возраст $10,07 \pm 3,57$ лет), у которых уровень HbA_{1c} превышал 9 ммоль/л (табл. 3).

Контрольная группа была представлена 101 ребенком без СД1. Группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Из исследования были исключены дети, в анамнезе которых были черепно-мозговые травмы, нейроинфекции и другие органические поражения головного мозга.

Все дети с СД1 были тщательно осмотрены детским неврологом. Обследование детей включало: анализ перинатального периода, выяснение жалоб, указывающих на наличие симптомов поражения ЦНС, клинический неврологический осмотр, электроэнцефалографии (ЭЭГ). При неврологическом осмотре оценивались состояние черепно-мозговых нервов (ЧМН), двигательной, вегетативной и координационной систем.

ЭЭГ проводилась на 32-канальном энцефалографе «Николет» (США). Чашечковые электроды накладывались по международной системе 10–20 Джаспер, использовались моно- и биполярные схемы монтажа. Во время записи рутинной ЭЭГ проводились функциональные пробы: реакция активации, ритмическая фотостимуляция и гипервентиляция в течение 3 минут. Анализировался основной ритм ЭЭГ – альфа-ритм, его амплитудно-частотные характеристики, регулярность, пространственное распределение, индекс представленности, а также реакции альфа-ритма на функциональные нагрузки.

Обследование детей раннего возраста (3–3,5 лет) проводилось в состоянии сна, при этом анализировались стадии и физиологические транзиты сна.

При интерпретации результатов ЭЭГ использовалась международная классификация заключений ЭЭГ Лудерса (2000 г.), а также учитывались возрастные особенности [5].

Результаты и их обсуждение

Анализ перинатального периода детей СД 1 показал, что у 102 (49,7%) матерей пациентов отмечалось физиологическое течение беременности и родов, у остальных 103 (50,3%) наблюдалась та или иная патология беременности и родов: железодефицитная анемия, угроза прерывания беременности, нефропатия, гестоз, стремительные, затяжные роды, крупный вес плода, асфиксия легкой и средней степени тяжести. Средний вес при рождении детей основной группы составил

Оригінальні дослідження

3263,41±30,71 г, середня оцінка по шкалі Апгар – 7,29±0,04 балла.

Статистически достовірної різниці між контрольною групою і дітьми з СД1 не спостерігалося: патологічне течення вагітності і родов в контрольній групі відмічалися у 49 (48,5%) матерей ($p>0,5$). Середній вага при народженні дітей контрольною групою – 3275,57±34,68 г, середня оцінка по шкалі Апгар – 7,41±0,05 баллів.

Психомоторне розвиток дітей основної і контрольною груп в немовчеському віці не мило статистически значимих відмінностей: більшість дітей (91,2%) основної групи до року розвивалися відповідно віку, лише у 8,8% відмічалася легка затримка психомоторного розвитку, виражавшася в більш пізній самостійній ходьбі і появи мови. В контрольній групі дані склали відповідно 86,1% і 13,9% ($p>0,5$).

Опит пацієнтів з СД1 виявив скарги церебростеничного і загальнозговного характеру: головні болі мали місце у 52,7% (108), втомиюемость – у 58,5% (120), метеозависимость – у 47,3% (97), непереносимость транспорту – у 32,2% (66), емоційна лабільність – у 91,7% (188), порушення сну – у 38,5% (79). У 15,1% (31) дітей, довільно болюючих СД1, відмічалися афективні порушення в формі истероидних реакцій, змінення характеру, дисфорій, агресивності, у 1,46% (3) спостерігалися судорожні приступи.

Слід відмітити, що вищевказанні скарги спостерігалися лише у 13,6% (28) дітей до захворювання СД1, частота зустрічюемости достовірно збільшилася після розвитку захворювання ($p<0,05$). Подібні скарги спостерігалися у дітей незалежно від довільності СД1.

Діти контрольною групою також відмічали: головні болі – у 36,6% (37), втомиюемость – у 44,5% (45), непереносимость транспорту – у 30,6% (31), емоційна лабільність – у 56,4% (57). Виявлені скарги достовірно часті зустрічались в основній групі ($p<0,05$).

Неврологічний огляд виявив розсіяну неврологіческую мікросимптоматику зі сторони ЧМН, двигательної і координаційної сфер у 46,3% (95) дітей з СД1 і у 42,5% (43) дітей контрольною групою, грубою неврологіческой симптоматики в обох групах не спостерігалося. При огляді стану ЧМН була виявлена мікросимптоматика зі сторони лицевог нерва в формі згладженості носогубної складки, легкой асимметрії лица у 19,0% (39) пацієнтів основної і у 14,8% (15) дітей контрольною групою;

глазодвигательних нервов в формі прихованого збігаючогося або розбігаючогося страбизму – у 17,5% (36) і 12,8% (13) дітей відповідно. При огляді двигательної сфери у дітей з СД1 і здорових дітей спостерігалося помірне зменшення м'язовог тону у 46,3% (95) і 42,5% (43), сухожильна анізорефлексія – у 42,4% (87) і 40,5% (41), координаційні розладу в формі помірного статического атаксії в позі Ромберга, мимопадання при виконанні пальценосовог проби – у 32,6% (67) і 28,7% (29) відповідно.

Таким образом, значимой статистической різниці в неврологічному статусі між дітьми обох груп не відмічалось ($p>0,5$).

На основанні скарг, анамнезу і даних клінічного огляду дітям з СД1 були установлені клінічні неврологіческие синдроми: астеноневротический – у 47,3% (97), синдром вегетодистонії – у 36,5% (75), психопатоподібний – у 15,1% (31). В контрольній групі астеноневротический синдром зустрічався у 42,5% (43), синдром вегетодистонії – у 34,6% (35) ($p>0,05$) дітей, психопатоподібний синдром в контрольній групі не спостерігався ($p<0,001$).

Нормальна картина ЕЕГ достовірно рідше спостерігалася в основній групі у 20,5% (42) дітей з СД1 і у 56,4% (57) дітей контрольною групою, у рештих 79,5% (163) дітей основної і 43,6% (44) контрольною групою були зареєстровані різні змінення функційног активності головного мозку ($p<0,05$).

У дітей з СД1 з нормальною картиною ЕЕГ середня частота альфа-ритму була 9,73±0,15 Гц, середня амплітуда – 53,69±3,16 мкВ, середній індекс – 57,61±1,90%. Альфа-ритм дітей з нормальною картиною ЕЕГ характеризовався правильним зональним розподілом, т.е. реєструвався в теменно-затылочних відділах. Альфа-ритм був регулярним і відповідав віку. У всіх дітей з нормальною картиною ЕЕГ відмічалися адекватні реакції основної активності на функційні навантаження. В контрольній групі основна активність характеризувалася наступним образом: середня частота – 9,91±0,18 Гц, середня амплітуда – 55,87±4,12 мкВ, середній індекс – 58,52±1,85%.

Неспецифічні змінення в формі порушення регулярності основного ритму зі збільшеним індексом тета- і дельта-колебаній в фоновій записі, зонального розподілу альфа-ритму, не відповідаючі віковим особливостям, спостерігалися у 53,6% (110) дітей основної групи і у 28,7% (29) – контрольною.

У детей с СД1 средняя частота альфа-ритма равнялась $7,98 \pm 0,10$ Гц, средняя амплитуда – $61,96 \pm 2,37$ мкВ, средний индекс – $29,19 \pm 0,59\%$. Правильное зональное распределение основной активности у детей с нарушением регулярности ритма отмечалось у 51,8% (57) детей, у остальных 48,2% (53) наблюдалось смещение зональных границ. Реакции основной активности на функциональные нагрузки были адекватными. В контрольной группе величины исследуемых параметров были следующими: средняя частота альфа-ритма – $8,05 \pm 0,21$ Гц, средняя амплитуда – $60,28 \pm 1,87$ мкВ, средний индекс – $30,12 \pm 0,74\%$.

Замедление основной активности фоновой записи 1 степени отмечалось у 23,4% (48) детей с СД1 и у 12,9% (13) детей контрольной группы. Средняя частота альфа-ритма у детей с СД1 с замедлением основной активности фоновой записи составила $6,43 \pm 0,20$ Гц, средняя амплитуда – $78,5 \pm 4,74$ мкВ, средний индекс – $20,2 \pm 0,85\%$. Смещение зональных границ наблюдалось у 62,5% (30), правильное пространственное распределение альфа-ритма – у 37,5% (18) детей. Реакции на функциональные нагрузки были неоднородными. Так, реакция активации была адекватной у всех детей, но у 2,4% (5) детей с СД1 была зарегистрирована эпилептиформная активность (ЭА) при ритмической фотостимуляции и гипервентиляции в виде комплексов острая-медленная волна, которая носила генерализованный характер. В контрольной группе указанные показатели были такими: средняя частота альфа-ритма – $6,75 \pm 0,32$ Гц, амплитуда – $81,3 \pm 1,54$ мкВ, ЭА – у 1,9% (2) детей ($p > 0,05$). Следует отметить, что у 3 из 5 детей (60,0%) с СД1 и зарегистрированной ЭА отмечены эпилептические приступы по типу генерализованных тонико-клонических (ГТКП), которые были однократными и наблюдались при кетоацидотической коме, за исключением одного ребенка, у которого приступы отмечались при гипогликемии. У остальных 40,0% (2) детей эпилептические приступы не наблюдались.

Таким образом, у детей с СД1 обнаружилась неврологическая симптоматика, подтвержденная инструментальными методами обследования. Жалобы астенического и общемозгового характера и изменения на ЭЭГ достоверно чаще наблюдались у детей основной группы. Следует отметить, что такие жалобы и изменения на ЭЭГ выявлялись у детей с СД1, в анамнезе матерей которых было физиологическое течение беременности и родов. Наличие рассеянной не-

врологической симптоматики и отсутствие ее достоверных различий между группами можно объяснить следствием осложненного течения беременности или родов у матерей обследованных детей. Известно, что перинатальная патология приводит к гипоксически-ишемической энцефалопатии, выражающейся в наличии резидуально-органической недостаточности и проявляющейся рассеянной неврологической симптоматикой. Учитывая, что у детей с СД1 жалобы, указывающие на вовлечение ЦНС, и изменения на ЭЭГ наблюдались достоверно чаще, чем у детей без СД1. Возможно предположить у них наличие поражения ЦНС диабетического генеза при физиологическом течении беременности и родов в анамнезе, а также смешанного (резидуально-диабетического) генеза – при наличии неблагоприятного перинатального анамнеза. В настоящее время в литературе имеются исследования, доказывающие диабетическое поражение ЦНС при сахарном диабете 2 типа [6,7]. По нашему мнению, нельзя исключить и токсическое влияние продуктов хронической гипергликемии на головной мозг ребенка.

Выводы

1. У детей с сахарным диабетом 1 типа наблюдаются клинические признаки поражения центральной нервной системы.
2. У детей с сахарным диабетом 1 типа признаки поражения центральной нервной системы встречаются достоверно чаще, чем у детей без диабета.
3. У большинства (79,5%) детей с сахарным диабетом 1 типа обнаружены изменения биоэлектрической активности головного мозга.

Список использованной литературы

1. Калинин А.П., Котов С.В., Рудакова И.Г. Неврологические расстройства при эндокринных заболеваниях. Руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. 488 с. (Kalinin A.P., Kotov S.V., Rudakova I.G. Neurological disorders with endocrine diseases. Manual for Physicians. 2nd ed. M.: «Medical Informational Agency Ltd», 2009, 488 p.).
2. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А. Сахарный диабет у детей и подростков. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2002, 284 с. (Dedov I.I., Kuraeva T.L., Peterkova V.A. Diabetes mellitus in children and adolescents. Manual for Physicians. M.: GEOTAR-Media, 2002, 284 p.).
3. Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. Диабетическая нейропатия. 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2011. – 440 с. (Kotov S.V., Kalinin A.P., Rudakova I.G. Diabetic Neuropathy. 2nd ed. M.: «Medical Informational Agency Ltd», 2011, 440 p.).
4. Guideline for management of postmeal glucose, IDF, 2007.
5. Charles G.D., Brown R.S. Handbook of Clinical Pediatric Endocrinology. Blackwell, 2008. 216 p.

Оригінальні дослідження

6. Biessels G.J., Luchsinger J.A. (eds). Diabetes and Brain. New York: Humana Press, 2009.
7. Sima A.A.F. Encephalopathies: the emerging diabetic complications // Acta Diabetologica, 2010, 47, N4, 279-293.

(Надійшла до редакції 13.05.2014)

Клініко-функціональна характеристика стану центральної нервової системи в дітей із цукровим діабетом 1 типу м. Алмати

Р.А. Абедимова

Регіональний діагностичний центр,
Республіка Казахстан, м. Алмати

Резюме. Питання про діабетичне ураження центральної нервової системи (ЦНС) в дітей досліджені недостатньо. Метою дослідження було вивчення клініко-функціонального стану ЦНС у дітей із цукровим діабетом 1 типу (ЦД1) м. Алмати. Об'єктом дослідження були 205 дітей із ЦД1 віком від 3 до 16 років: 91 (44,39%) хлопчик і 114 (55,61%) дівчаток. Вік дітей із ЦД1 у середньому становив $9,73 \pm 3,79$ року. Тривалість ЦД1 у досліджених дітей варіювала від 6 місяців до 10 років, у середньому – $2,73 \pm 2,58$ року. Контрольна група була представлена 101 дитиною без ЦД1. Групи були співставні по статі і віку. Обстеження дітей включало: аналіз перинатального періоду, з'ясування скарг, що вказують на наявність симптомів ураження ЦНС, клінічний неврологічний огляд, електроенцефалографії (ЕЕГ). У більшості (79,5%) обстежених дітей із ЦД1 виявлені ознаки ураження ЦНС у вигляді скарг церебрастенічного та загальнономозкового характеру, розсіяна неврологічна симптоматика і неспецифічні зміни на ЕЕГ.

Ключові слова: цукровий діабет 1 типу, діти, центральна нервова система, електроенцефалографія.

Clinical and functional characteristics of the central nervous system in children with type 1 diabetes of Almaty City

R.A. Abedimova

Regional Diagnostic Center of the Republic of Kazakhstan, Almaty City

Summary. The issues of diabetic lesions of the central nervous system (CNS) in children are not well understood. The aim of the study was to investigate the clinical and functional state of the central nervous system in children with type 1 diabetes mellitus (T1DM) in Almaty. 205 children with T1DM aged 3 to 16 years [91 (44.39%) boys and 114 (55.61%)] girls were followed up. The age of children with T1DM averaged 9.73 ± 3.79 years. The duration of T1DM in children under study ranged from 6 months to 10 years, on average 2.73 ± 2.58 years. The control group was represented by 101 children without T1DM. The groups were matched by age and gender. Examination of children included: an analysis of the perinatal period, clarification of complaints suggesting the presence of CNS lesion symptoms, clinical neurological examination, electroencephalography (EEG). The majority (79.5%) of surveyed children with T1DM showed signs of CNS lesion, in the form of complaints and cerebra-thenic and cerebral nature, multilocal neurological symptoms and nonspecific EEG changes.

Keywords: type 1 diabetes, children, central nervous system, electroencephalography

УДК 612.61/.62:615.252

Вікові особливості реакції репродуктивної системи самців щурів на летрозол

О.Г. Резніков¹,
Л.В. Чайковська¹,
Л.І. Полякова¹,
О.В. Сачинська¹,
О.В. Янішевський²

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

² ПАТ «Фармак»

Резюме. У роботі досліджено вплив інгібітора ароматази стероїдів летрозолу (летромари), що застосовувався протягом 14 днів у дозі 1 мг/кг через день, на органи статеві системи молодих і старіючих самців щурів. Показано стимулювальний вплив препарату на органи-мішені старіючих тварин із віковою інволюцією репродуктивної системи та, ймовірно, молодих щурів. Біологічні ефекти андрогенної стимуляції мали місце, незважаючи на відсутність підвищення рівня тестостерону в крові.

Ключові слова: летрозол, передміхурова залоза, сім'яники, щури.

Зменшення тестикулярної продукції андрогенів у процесі старіння може набувати значного ступеня і призводити до стану, який у сучасній літературі отримав назву «синдром пізнього чоловічого гіпогонадізму», або «ЛОН-синдром» (late-onset hypogonadism) [1-4]. Він характеризується низьким рівнем загального (<8-12 нмоль/л) і вільного тестостерону (<220-240 пмоль/л) у сироватці крові та низкою психологічних і соматичних змін, таких як зменшення статевого потягу, депресія, дратівливість, еректильна слабкість, атрофія м'язів, остеопороз, метаболічний синдром, анемія тощо. Смертність серед хворих на тяжкий ЛОН-синдром у п'ять разів перевищує показники в евгонадних чоловіків [5].

Фізіологічне старіння репродуктивної системи чоловіків починається з порушення «роботи» гіпоталамічного пульсового генератора секреції ЛГ-рилізінг-гормону, який зумовлює циркадний ритм секреції тестикулярного тестостерону. У подальшому, зазвичай після 65-70 років життя, у сім'яниках зменшується кількість клітин Лейдіга (ймовірно, за рахунок виснаження пулу стовбурових клітин). Прискорення саме цих процесів ініціює розвиток ЛОН-синдрому.

У патогенезі ЛОН-синдрому значну роль відіграють ще два чинники – надмірна маса жирової тканини і психоемоційний стрес. З ожирінням пов'язують інтенсифікацію конверсії тестостерону на естрадіол, що призводить до поглиблення андрогенного дефіциту через індуковане естрогенами підвищення рівня тестостерон-естрадіолзв'язувального глобуліну (ТЕЗГ) і, відповідно, зменшення вмісту вільної фракції тестостерону. Окрім того, показано,

* адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»; вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. e-mail: 4310281@ukr.net

© О.Г. Резніков, Л.В. Чайковська, Л.І. Полякова, О.В. Сачинська, О.В. Янішевський

Оригінальні дослідження

що в чоловіків з ожирінням надмірне утворення естрогенів пригнічує гонадотропну активність гіпофіза, наслідком чого є зменшення продукції тестостерону і безпліддя [6-8].

Натепер основним методом лікування ЛОН-синдрому є замісна терапія препаратами тестостерону [9,10]. Незважаючи на ефективність, вона може призводити до деяких небажаних наслідків – подальшого зростання естрогенного пулу завдяки конверсії екзогенного тестостерону, як було показано при обстеженні чоловіків із гіпогонадізмом без надмірної маси тіла [11,12].

Альтернативою теоретично може бути збільшення андрогенної насиченості організму шляхом гальмування перетворення андрогенів на естрогени інгібіторами ароматази стероїдів. У здорових чоловіків спостерігали підвищення рівня тестостерону в крові після введення інгібіторів ароматази фадрозолу і летрозолу [13], а його нормалізацію під впливом летрозолу – у чоловіків із гіпогонадізмом, спричиненим ожирінням [14,15]. Але питання про ефекти летрозолу в старіючому чоловічому організмі залишається відкритим.

Метою нашої роботи було дослідження впливу інгібітора ароматази стероїдів летрозолу на органи статеві системи молодих і старіючих щурів-самців.

Матеріали та методи

Досліди проведені на статевозрілих молодих самцях щурів лінії Вістар 4-х місячного віку з масою тіла 210-250 г та щурах похилого (19-місячного) віку з масою тіла 320-450 г. Тварини утримувались у стандартних умовах віварію з вільним доступом до питної води та корму. Дослідження проводились із дотриманням вимог Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986 р.).

Тварини були розподілені на 4 групи шляхом рандомізації: 1 та 2 група – контрольні та дослідні молоді тварини; 3 та 4 група – контрольні та дослідні тварини похилого віку.

Піддослідним тваринам вводили перорально за допомогою шлуночкового зонду летрозол («Летромара», ПАТ «Фармак», Україна) в дозі 1 мг/кг через день протягом 14 днів у вигляді суспензії таблеткової маси в гелі Дорфмана (фізіологічний розчин, що містить 0,5% натрієвої солі карбоксиметилцелюлози, 0,4% твіну-80, 0,9% бензилового спирту). Тваринам контрольної групи вводили

гель Дорфмана. Через 24 г після останнього введення препарату здійснювали евтаназію тварин шляхом гільйотинування під легким ефірним наркозом. Вентральну частку передміхурової залози (ВП), коагулюючу залозу (КЗ), сім'яні пухирці (СП), сім'яники та епідидиміси виділяли і зважували на торсійних вагах. Частинки ВП фіксували в рідині Буена, заливали в парафін, виготовляли зрізи 4-5 мкм завтовшки і забарвлювали їх гематоксиліном та еозином за загальноприйнятими методами.

У змивах епідидимісів двома мілілітрами фізіологічного розчину визначали кількість сперматозоїдів. Зразки плазми крові, зібрані з під'язичної вени до початку введення препарату та після декапітації, зберігали при -20°C до аналізу. У плазмі крові контрольних та дослідних тварин визначали вміст тестостерону радіоімуннологічним методом за допомогою наборів (RIA Testosterone, direct; Immunotech).

Отримані дані статистично обробляли за використанням t-критерію Стьюдента або U-критерію Вілкоксона-Манна-Уїтні. Різницю між досліджуваними показниками вважали статистично достовірною при значенні $p \leq 0,05$.

Результати та їх обговорення

Як відомо, чутливим показником андрогенної насиченості організму є маса андрогензалежних органів – ВП, КЗ, СП, придатків сім'яників. Результати досліджень показали, що в контрольних старіючих щурів відносна (у перерахунку на 100 г маси тіла) маса сім'яників, додаткових статевих залоз та придатків сім'яників була вірогідно меншою (на 30% або більше), ніж у молодих, що свідчить про вікову інволюцію статеві системи (табл. 1). Застосування летрозолу не впливало на досліджувані показники в молодих щурів. На-

Таблиця 1. Відносна маса органів репродуктивної системи (мг/100 г маси тіла) в контрольних самцях щурів різного віку та дослідних тварин, що отримували летрозол у дозі 1 мг/кг ($M \pm m$)

Умови досліді	1. контроль (4 міс.)	2. летрозол (4 міс.)	3. контроль (19 міс.)	4. летрозол (19 міс.)
n	5	6	10	8
Вентральна простата	98,5±5,2	95,93±9,7	58,1±5,4 ^a	85,0±6,6 ^b
Коагулююча залоза	48,4±3,9	50,8±2,7	27,5±1,8 ^a	35,5±2,4 ^b
Сім'яні пухирці	92,7±3,5	99,2±3,6	68,8±4,1 ^a	83,1±3,4 ^b
Епідидиміси	351,0±13,9	371,9±8,5	226,3±18,4 ^a	252,7±13,1
Сім'яники	1148,0±63,1	1227,0±40,7	802,2±55,5 ^a	896,6±30,6

Примітка: ^a, ^b – різниця вірогідна (t-тест) порівняно з контрольними групами молодих тварин та тварин похилого віку відповідно.

томість у тварин похилого віку воно призводило до вірогідного збільшення відносної маси як ВП (на 46,3%), так і КЗ (на 29,3%) і СП (21%) порівняно з показниками відповідної контрольної групи (табл. 1) на тлі відсутності змін маси тіла. Спостерігалась тенденція до збільшення відносної маси як сім'яників, так і їхніх придатків.

Гістологічне дослідження показало, що в молодих щурів будова вентральної частки передміхурової залози (ВП) відповідає віковій нормі (рис. 1а,б). Після застосування летрозолу у ВП молодих щурів спостерігали два типи змін. З одного боку, мали місце явні ознаки посилення секреторної активності епітеліальних клітин, зокрема посилення вакуолізації цитоплазми в апікальній частині клітин, розширення зони комплексу Гольджі, утворення опуклих верхівок клітин та навіть апокриновий тип секреції (рис. 1в). З іншого боку, досить часто знаходили епітеліальні клітини з гіперхромними зменшеними і з пікнотичними ядрами (рис. 1г). Також спостерігали клітини зі слабо забарвленою внаслідок посиленої вакуолізації та зменшення базofil'ної зернистості в клітинах цитоплазмою. У частині залоз епітелій був низьким циліндричним та кубічним. Клітини значно ширше розташовувались на базальній мембрані, що може свідчити про загибель їх частини, яка відбувається шляхом десквамації їх у порожнину ацинуса. Такі зміни, ймовірно, можуть бути результатом виснаження секреції внаслідок функціональної перенапруги.

У контрольних старіючих самців щурів гістологічна будова ВП відповідала віковій нормі, тобто відображала процес морфологічної та функціональної інволюції, що корелювало з помітним зниженням вмісту тестостерону в плазмі крові. Більшість залоз були вистелені плоским не функціонуючим епітелієм, клітини якого часто мали преформовані гіперхромні ядра з дрібними ядерцями або взагалі без ядерця. У порожнині залоз часто знаходили «амілоїдні» тільця. Залози мали підвищено звивисту форму, були оточені потовщеними міоцитами (рис. 2а), інколи в декілька шарів. В усіх клітинах містилось мало базofil'них гранул, зона Гольджі зберігалась лише в окремих клітинах. Частина епітеліальних клітин зазнавала вакуольної дегенерації (рис. 2б). Прошарки сполучної тканини були значно ширшими (набряк), ніж у молодих тварин. У стромі нерідко знаходили тканинні базофіли в стадії дегрануляції, кількість базофілів була підвищеною порівняно з молодими тваринами.

Після двотижневого введення летрозолу в строму ВП зменшувалась кількість активованих

тканинних базофілів та ознаки набряку. Міоїдні клітини були розтягнутими та менш помітними (рис. 2в). Зменшувалась звивистість залоз, зростала кількість секрету в них (рис. 2г). У багатьох залозах ядра епітеліальних клітин набували кулястої форми, у них зменшувалась частка гетерохроматину і з'являлось ядерце (рис. 2д). У частині кінцевих відділів залоз візуалізувались високі циліндричні епітеліальні клітини з рясною базофільною зернистістю і чіткою зоною Гольджі. Збільшувався об'єм цитоплазми. Це свідчить про активацію секреторних процесів в епітелії ВП. Крім того, знайдено мітози епітеліальних клітин, що вказує на відновлення залозистої тканини ВП (рис. 2е).

Одним із чутливих показників зміни рівня андрогенів в організмі є кількість сперматозоїдів у придатках сім'яників. Цей показник варіює в широких межах і залежить від віку тварин. Концентрація сперматозоїдів у змивах придатків сім'яників старіючих контрольних щурів була в середньому вдвічі меншою порівняно з такою в молодих тварин, що відображає згасання генеративної функції сім'яників (табл. 2). Діапазон змін індивідуальних показників кількості сперматозоїдів в епідидимісах контрольних молодих тварин становив від 62 до 89 млн/мл, а в контрольних тварин старшої групи – від 14 до 58 млн/мл.

Під впливом летрозолу в молодих щурів спостерігається незначне (на 22%), але статистично значиме зменшення кількості гамет. Натомість при застосуванні препарату в старих щурів мала місце тенденція до збільшення кількості сперматозоїдів (на 31,4%) порівняно з відповідною контрольною групою (табл. 2). Дані про зменшення кількості сперматозоїдів в епідидимісах

Таблиця 2. Концентрація Т у плазмі крові та кількість сперматозоїдів у змивах з епідидимісів самців щурів різного віку, що отримували летрозол у дозі 1 мг/кг ($M \pm m$)

Група тварин	1. контроль (4 міс.)	2. летрозол (4 міс.)	3. контроль (19 міс.)	4. летрозол (19 міс.)
Кількість сперматозоїдів, млн/мл	72,4±4,7 (n=5)	56,2±3,5 ^a (n=5)	36,6±11,2 ^a (n=7)	48,1±9,7 (n=7)
Т, нмоль/л (вихідний)	4,4±0,6 (n=5)	4,2±2,9 (n=6)	2,6±0,6* (n=10)	2,7±0,7 (n=8)
Т, нмоль/л (кінцевий)	2,3± 1,06* (n=5)	2,0± 1,80* (n=6)	2,5± 0,77 (n=10)	1,9± 0,67 (n=8)

Примітки: n – кількість тварин у кожній групі;

^a – різниця вірогідна (t-тест) порівняно з контрольною групою молодих тварин;

* – різниця вірогідна (U-тест) порівняно з контрольною групою молодих тварин;

[#] – різниця вірогідна (U-тест) порівняно з вихідними показниками відповідної групи.

Оригінальні дослідження

молодих тварин узгоджуються з результатами вивчення підгострої токсичності (14 днів – 3 міс.) летрозолу в щурів, мишей та собак-біглів [16]. Можна припустити, що вони є результатом послаблення секреції тестостерону внаслідок початкової гіперстимуляції гонад лютеїнізуючим гормоном, через послаблення гальмівного впливу естрогенів.

Вихідний рівень тестостерону в плазмі крові контрольних старих щурів був в 1,7 рази нижчий, ніж у контрольних молодих тварин (табл. 2). Кінцевий вміст тестостерону в крові молодих щурів як контрольної групи, так і тих, що отримували летрозол, був вірогідно нижчим за вихідний рівень гормону. Ймовірно, це пов'язано з сезонним зменшенням рівня андрогенів в осінньо-зимовий період, оскільки досліді проводились саме в цей час. Різницю у вмісті гормону в крові молодих щурів обох груп наприкінці експерименту не виявлено. На тлі вікового згасання секреції тестикулярного тестостерону сезонні коливання нівелюються, про що свідчить відсутність різниці рівня гормону на початку та наприкінці експерименту в старіючих тварин. У щурів 19-ти місячного віку вміст гормону в контрольній та дослідній групах статистично не відрізнявся.

Відсутність змін рівня тестостерону під впливом летрозолу можна пояснити видовою особливістю щурів, у яких на тлі фармакологічної блокади конверсії андрогенів в естрогени відмічається дуже повільне підвищення рівня лютеїнізуючого гормону і тестостерону в плазмі крові [13]. Так, після 1-2-тижневого введення летрозолу статевозрілим самцям щурів у дозі 1 мг/кг м.т. на добу іншим авторам також не вдалося зафіксувати збільшення рівня ЛГ і тестостерону [13,17]. Під впливом іншого інгібітора ароматази – ворозолу, котрий вводили старіючим самцям щурів, починаючи з 12-місячного віку, значне підвищення рівня тестостерону відмічено через 15 тижнів [18]. А при застосуванні анастрозолу в 3-місячних самців щурів вірогідне підвищення рівня тестостерону спостерігали лише через 19 тижнів [19]. При цьому вміст ФСГ у плазмі підвищувався вже з перших днів введення і зберігався таким протягом терміну спостереження, а зростання вмісту ЛГ зафіксоване одночасно з підвищенням рівня тестостерону, тобто через 19 тижнів.

Висновок

Таким чином, зміни маси андрогензалежних органів і гістологічної будови ВП дозволяють зро-

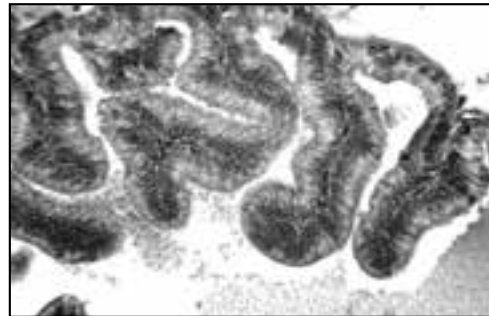


рис. 1а

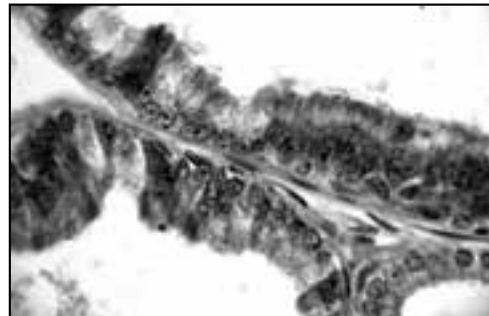


рис. 1б

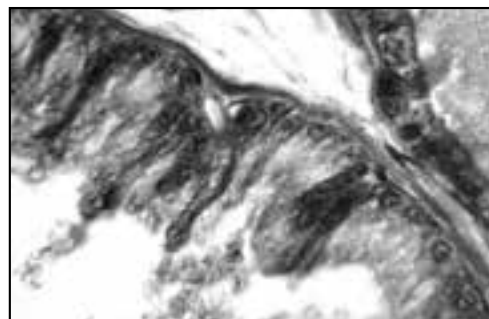


рис. 1в

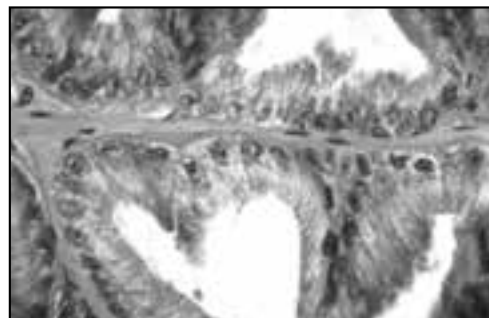


рис. 1г

Рисунок 1. Мікрофотографії вентральної частки передміхурової залози молодих щурів контрольної групи (а,б) та тварин, що отримували летрозол (в,г):

а – великі папілярні вирости високого циліндричного епітелію з базально розташованими ядрами, рясною базофільною зернистістю в перинуклеарній та апікальній частинах і чіткою зоною Гольджі, секрет у порожнині залоз. Гематоксилін-еозин, об.20.

б – високий циліндричний епітелій у кінцевих відділах залоз ВП. Гематоксилін-еозин, об.40.

в – посилення вакуолізації апікальної частини цитоплазми. Гематоксилін-еозин, об.20.

г – гіперхромні ядра та зменшення базофільної зернистості в епітеліальних клітинах ВП. Гематоксилін-еозин, об.40.

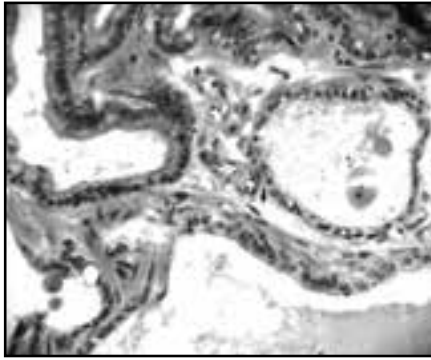


рис. 2а

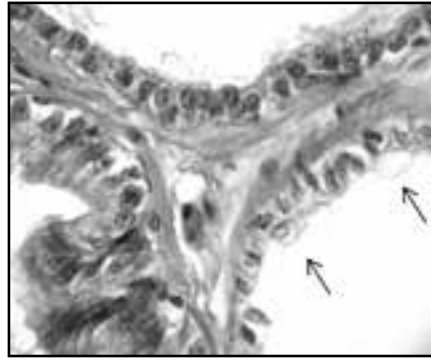


рис. 2б

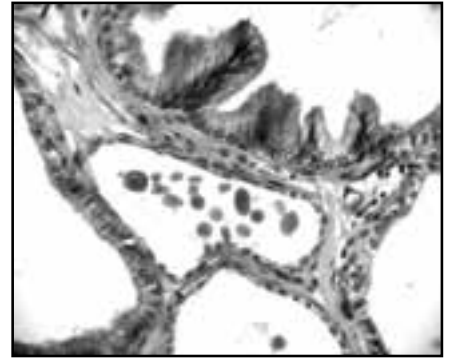


рис. 2в

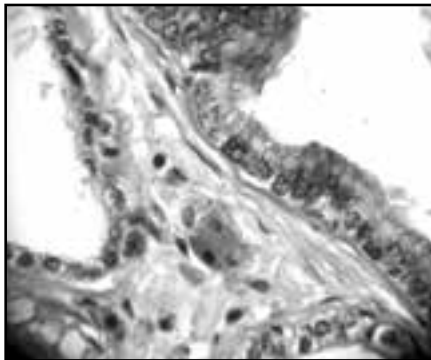


рис. 2г

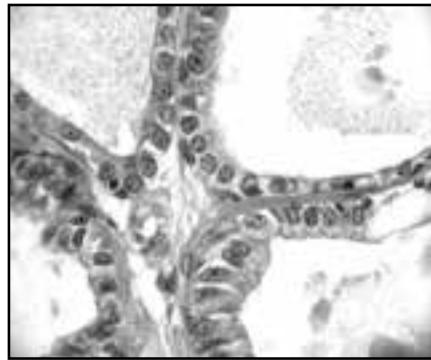


рис. 2д

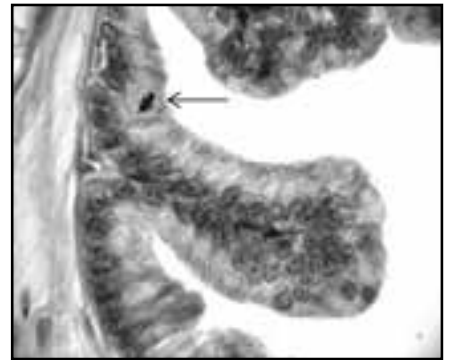


рис. 2е

Рисунок 2. Мікрофотографія ВП старих щурів контрольної групи (а,б) та тварин, що отримували летрозол (в,г,д,е). Гематоксилін-еозин, об.40:

а – дегенеративний епітелій у частині залоз, активовані міоцити навколо ацинусів;

б – вакуольна дегенерація епітеліальних клітин (стрілка);

в – зменшення звивистості секреторних залоз, поява високих циліндричних клітин нормальної будови в частині ацинусів, нормохромне забарвлення ядер сплюснених епітеліальних клітин;

г – розтягнені, менш помітні міоцити;

д – у залозах, вистелених секреторно неактивним епітелієм, з'являються кулясті нормохромні ядра з великими 1-2 ядерцями;

е – мітоз епітеліальної клітини (стрілка) в шарі високих циліндричних клітин із кулястими ядрами, рясною базофільною зернистістю та широкою зоною Гольджі.

бити висновок про посилення стимулювального впливу ендогенних андрогенів на їхні органи-мішені в старіючих самців щурів, котрі отримували перорально летрозол у дозі 1 мг/кг маси тіла через день протягом двох тижнів. У них відмічено чітку тенденцію до збільшення кількості сперматозоїдів у придатках сім'яників. Біологічні ефекти андрогенної стимуляції мали місце, незважаючи на відсутність підвищення рівня тестостерону в крові. У ВП молодих щурів після введення летрозола виявлено ділянки з ознаками посилення секреторної активності епітелію. Механізми впливу летрозола на статеву систему молодих щурів потребують подальшого вивчення.

Список використаної літератури

1. Резников А.Г. Взгляд патофизиолога-эндокринолога на проблему возрастного дефицита андрогенов у мужчин (LOH-синдром) // Міжнародний ендокринологічний журнал. 2014, 62(6), 11-18. (Reznikov A.G. The point of view of pathophysiological-endocrinologist on the problem of age-related androgen deficiency in men (LOH-syndrome) // Mizhnarodnyi endocrinologichnyi zhurnal. 2014, 62 (6), 11-18).
2. Лучицький Є.В., Лучицький В.Є. Сучасні погляди на віковий андрогенодефіцит у чоловіків // Ендокринологія. 2012, №4, 56-60 (Luchytskyi Ye.V., Luchytskyi V.Ye. Modern concept of age androgendeficiency in males // Endokrynologia. 2012, N 4, 56-60).
3. Basaria S. Reproductive aging in men // Endocrinol. Metab. Clin. North. Am. 2013, 42, 255-270.
4. Tajar A., Huhtaniemi I.T., O'Neill T.W., Finn J.D., Pye S.R., Lee D.M., Bartfai G., Boonen S., Casanueva F.F., Forti G., Giwercman A., Han T.S., Kula K., Labrie F., Lean M., Pendleton N., Punab M., Vanderschueren D., Wu F.C.W. Characteristics of androgen deficiency in late-onset hypogonadism: results from the European Male Aging Study (EMAS) // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012, 97, N5, 1508-1516.
5. Pye S.R., Huhtaniemi I.T., Finn J.D., Lee D.M., O'Neill T.W., Tajar A., Bartfai G., Boonen S., Casanueva F.F., Forti G., Giwercman A., Han T.S., Kula K., Lean M., Pendleton N., Punab M., Rutter M.K., Vanderschueren D., Wu F.C.W. Late-onset hypogonadism and mortality in aging men // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014, 99, N4, 1357-1366.
6. Giagulli V.A., Kaufman J.M., Vermeulen A. Pathogenesis of the

Оригінальні дослідження

- decreased androgen levels in obese men // J. Clin. Endocr. Metabol. 1994, 79, 997-1000.
7. Rhoden E.L., Morgentaler A. Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring // New England J. Med. 2004, 350, 482-492.
 8. Bagatell C.J., Dahl K.D., Bremner W.J. The direct pituitary effect of testosterone to inhibit gonadotropin secretion in men is partially mediated by aromatization to estradiol // J. Androl. 1994, 15, 16-21.
 9. Горпинченко И.И., Имшенецкая Л.П. Андрологические проблемы пожилого возраста // Здоровье мужчины. 2005, №2, 26-36 (Gorpinchenko S.S., Imshenetskaya L.P. Andrological problems in aging men // Zdorovje muzhchiny. 2005, N2, 26-36).
 10. Yassin D.J., Doros G., Hammerer P.G., Yassin A.A. Long-term testosterone treatment in elderly men with hypogonadism and erectile dysfunction reduces obesity parameters and improves metabolic syndrome and health-related quality of life // J. Sex. Med. 2014, 11, 1567-1576.
 11. Rhoden E.L., Morgentaler A. Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring // New England J. Med. 2004, 350, 482-492.
 12. Bhasin S., Cunningham G.R., Hayes F.J., Matsumoto A.M., Snyder P.J., Swerdloff R.S., Montori V.M. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an endocrine society clinical practice guideline // J. Clin. Endocr. Metabol. 2006, 91, N 6, 1995-2010.
 13. Bhatnagar A.S., Muller P., Schenkel L., Trunet P.F., Beh I., Schieweck K. Inhibition of estrogen biosynthesis and its consequences on gonadotrophin secretion in the male // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. 1992, 41, №3-8, 437-443.
 14. De Boer H., Verschoor L., Ruinemans-Koerts J., Jansen M. Letrozole normalizes serum testosterone in severely obese men with hypogonadotropic hypogonadism // Diabetes, Obesity and Metabolism. 2005, 7, 211-215.
 15. Loves S., Ruinemans-Koerts J., de Boer H. Letrozole once a week normalizes serum testosterone in obesity-related male hypogonadism // European J. Endocrinol. 2008, 158, 741-747.
 16. Cohen M.H., Johnson J.R., Li N., Chen G., Pazdur R. Approval summary: letrozole in the treatment of postmenopausal women with advanced breast cancer // Clin. Cancer Res. 2002, 8(3), 665-669.
 17. Tobin V.A., Canny B.J. The regulation of gonadotropin-releasing hormone-induced calcium signals in male rat gonadotrophs by testosterone is mediated by dihydrotestosterone // Endocrinology. 1998, 139, N3, 1038-1045.
 18. Vanderschueren D., Boonen S., Ederveen A.G., de Coster R., Van Herck E., Moermans K., Vandenput L., Verstuyf A. Skeletal effects of estrogen deficiency as induced by an aromatase inhibitor in an aged male rat model // Bone. 2000, 27, N5, 611-617.
 19. Turner K.J., Morley M., Atanassova N., Swanston I.D., Sharpe R.M. Effect of chronic administration of an aromatase inhibitor to adult male rats on pituitary and testicular function and fertility // J. Endocrinol. 2000, 164, N2, 225-238.

(Надійшла до редакції 12.12.2014)

Возрастные особенности реакции репродуктивной системы самцов крыс на летрозол

А.Г. Резников¹, Л.В. Чайковская¹, Л.И. Полякова¹,
О.В. Сачинская¹, А.В. Янишевский²

¹ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

²ПАО «Фармак»

Резюме. В работе исследовано влияние ингибитора ароматазы стероидов летрозола (летромары), который применялся в течение 14 дней в дозе 1 мг/кг через день, на органы половой системы молодых и стареющих самцов крыс. Показано стимулирующее влияние препарата на органы-мишени стареющих самцов с возрастной инволюцией репродуктивной системы и, вероятно, молодых крыс. Биологические эффекты андрогенной стимуляции имели место, невзирая на отсутствие повышения уровня тестостерона в крови.

Ключевые слова: летрозол, простата, семенники, крысы.

Age-related peculiarities of the response of male rat reproductive system to letrozole

O.G. Reznikov¹, L.V. Chaikovska¹, L.I. Polyakova¹,
O.V. Sachynska¹, O.V. Yanishevsky²

¹ State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl Acad. Med. Sci. of Ukraine»

² Farmak Joint-Stock Company

Summary. The authors have studied the effects of letrozole (Letromara), a steroid aromatase inhibitor, at a dose of 1 mg/kg b.w. every other day during 14 days, on reproductive organs of young and aging male rats. Letrozole stimulated androgen target organs in aging animals showing age-related involution of reproductive system and perhaps in young rats. Biological effects of androgen stimulation were noted despite the absence of an increase in plasma testosterone levels.

Keywords: letrozole, prostate, testes, rats.

УДК 616.45-066(048.8)

Спектр та клінічні особливості гормонально неактивних інсиденталом надниркових залоз

О.І. Галузинська¹,
А.М. Кваченюк²

¹ДЗ «Дорожня клінічна лікарня № 1 станції Київ ДТГО «Південно-Західна залізниця»;

²ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. На основі сформованої когорти хворих (497 осіб) із гормонально неактивними новоутвореннями надниркових залоз проведено ретроспективний аналіз спектра інсиденталом, частоти їх зустрічальності та деяких клінічних характеристик. Крім власне пухлин кори та мозкового шару надниркових залоз у пацієнтів зустрічається також широкий спектр пухлин нейрогенного генезу, мезенхіальних, неспецифічних, а також ряд пухлиноподібних утворень. Серед пацієнтів переважають жінки; у них частіше реєстрували доброякісні інсиденталом, тоді як у чоловіків – злоякісні. Кількість хворих із віком прогресивно збільшується, проте після 60 років – зменшується. Не відмічено різниці у віці пацієнтів різної статі з доброякісними пухлинами, тоді як ряд злоякісних пухлин у чоловіків діагностують значно пізніше, ніж у жінок. Права локалізація інсиденталом зареєстрована для всіх доброякісних пухлин (за винятком доброякісної параангіоми) і феохромобластом, тоді як інші злоякісні пухлини, а також неспецифічні і пухлиноподібні утворення не мають асиметрії в локалізації. За величиною збільшення розміру новоутворення склали наступний ряд: пухлини кори = пухлини мозкового шару < пухлиноподібні утворення = мезенхіальні пухлини < пухлини нейрогенного генезу < неспецифічні пухлини. Аналіз розподілу доброякісних і злоякісних інсиденталом за розміром дозволив зробити висновок, що розмір утворення не може бути об'єктивним критерієм для вирішення питання про злоякісний його природу і, отже, доцільності (чи ні) безумовного оперативного лікування.

Ключові слова: гормонально неактивні новоутворення надниркових залоз.

Питання щодо етіології, морфогенезу, діагностики та тактики лікування гормонально неактивних інсиденталом надниркових залоз залишаються до цього часу в центрі уваги хірургів та

ендокринологів, незважаючи на те, що ця проблема почала ширше висвітлюватися у фаховій літературі в останні 10-15 років. Більшість авторів відмічають значне переважання серед гормонально неактивних новоутворень аденом; адренокортикальний рак зустрічається значно рідше.

Щодо інших утворень чи пухлин надниркових залоз, що не виявляють гормональної гіперактив-

* адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України; вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. e-mail: zdovado@ukr.net

Оригінальні дослідження

ності і зустрічаються дуже рідко, то досі в публікаціях, які стосуються діагностики та лікування таких новоутворень, висвітлюються переважно лише поодинокі клінічні спостереження [1-5] чи результати аналізу обмеженої невеликої вибірки [6-9]. Водночас, поряд із визначенням характеру новоутворення (доброякісне чи злоякісне) важливо мати уяву про клінічні особливості таких рідких форм патології, бо деякі з них можуть імітувати первинні чи вторинні злоякісні ураження залоз [6], бути діагностовані як інші пухлини [2,9], а встановлення точного діагнозу часто є важким, не дивлячись на відомі вже УЗД-, КТ- чи МРТ-критерії, характерні для певної патології [1,2]. Останні, до того ж, не завжди ще визначені [10].

Мета роботи полягала у проведенні ретроспективного аналізу спектра інсиденталом, частоти їх зустрічаємості та деяких клінічних характеристик на основі сформованої когорти хворих із гормонально неактивними новоутвореннями надниркових залоз.

Матеріали та методи

Відповідно до обраної мети роботи проаналізовані дані історій хвороби 374 пацієнтів із гормонально неактивними новоутвореннями надниркових залоз, які лікувалися в хірургічному відділі ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» в період з 1996 р. по 2013 р. (включно). Крім того, використані результати обстеження 123 хворих, які проходили лікування в Національному інституті раку з 2002 р. по 2012 р.

Первинний діагноз «гормонально неактивні новоутворення» встановлювали згідно з даними анамнезу, клінічної картини, результатів топічних і гормональних методів дослідження. У когорті, що була сформована для аналізу, включені хворі, у яких за даними топічної діагностики були виявлені новоутворення в проекції надниркових залоз за відсутності клінічної картини гіперпродукції їх гормонів, про що свідчили також результати лабораторних досліджень. Морфологічна характеристика пухлин чи пухлиноподібних утворень, а також метастазів у надниркові залози злоякісних пухлин інших органів була підтверджена патологами зазначених вище установ.

Вік пацієнтів на момент встановлення діагнозу коливався від 1 до 80 років, серед них було 325 жінок та 172 чоловіків.

Для отримання інформації про клінічні особливості характеру пухлинного процесу у сформованих групах пацієнтів із різними новоутвореннями надниркових залоз реєстрували та аналізували їх

вік і стать, розмір та локалізацію пухлин, а також їх морфологічну характеристику.

Статистичну обробку даних проводили за використання критерію t Стюдента (P_t) і критерію узгодженості розподілів χ^2 Пірсона (P_{χ^2}). Критичний рівень значимості приймали за 0,05.

На проведення зазначених досліджень було отримано дозвіл від Комітету з питань біоетики ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

Результати та їх обговорення

Гормонально неактивні інсиденталом надниркових залоз можуть походити з різних зон надниркових залоз чи мати неспецифічну органну належність. Спектр гормонально неактивних утворень надниркових залоз, які були діагностовані у хворих, виявився широким і включав у себе цілу низку пухлин, пухлиноподібних уражень, а також метастазів до надниркових залоз пухлин іншої органної локалізації (таблиця).

У когорті, що досліджена, більше половини від усіх новоутворень (52,1%) належить хворим із пухлинами і пухлиноподібними утвореннями, джерелом яких є епітеліальні клітини різних шарів кори надниркових залоз (аденома, карцинома і вузлова гіперплазія). Частота зустрічаємості гормонально неактивних пухлин мозкового шару (феохромцитом і феохромобластоми) в 9 разів менша, ніж таких кори. Невелика кількість хворих із феохромобластомами співпадає з висновками про те, що злоякісні ураження мозкового шару зустрічаються значно рідше, ніж кори [11].

Слід зазначити, що пацієнти з інсиденталом надниркових залоз, які відносять до рідких, склали в когорті третину. Серед таких новоутворень зареєстровано ряд пухлин нейрогенного чи змішаного генезу: доброякісні та злоякісні парагангліоми (із нехромафінних парагангліїв симпатико-адреналової системи), гангліоневроми (із клітинних елементів мозкового шару надниркових залоз та клітин стволів симпатичної нервової системи), нейробластоми (із незрілих нервових клітин симпатичної нервової системи в мозковому шарі надниркових залоз), нейрофіброми (із клітин оболонки зародків периферичних нервових волокон), доброякісна і злоякісна неврилемоми (із клітин шванівської оболонки нервів).

У групу мезенхіальних пухлин увійшли пухлини з клітин жирової тканини (ліпоми); з клітин жирової тканини з екстрамедулярними мієлоїдними компонентами (мієлоліпоми); із різних мезенхімальних елементів (злоякісна мезенхіома). Для 4 пухлин, які

Таблиця. Спектр і частота зустрічаємості гормонально неактивних новоутворень надниркових залоз пацієнтів когорти, що досліджена

Новоутворення	n	%
Пухлини кори	259	52,1
Аденома	180	36,3
Карцинома	68	13,7 **
Вузлової гіперплазії	11	2,2 **
Пухлини мозкового шару	28	5,6 *
Феохромоцитома	17	3,4
Феохромобластома	11	2,2
Пухлини нейрогенного та змішаного генезу	39	7,8 *
Нейробластома	12	2,4
Гангліоневрома	9	1,8
Нехромафінна парагангліома доброякісна	6	1,2
Нехромафінна парагангліома злоякісна	6	1,2
Нейрофіброма	4	0,8
Неврілемома доброякісна	1	0,2
Неврілемома злоякісна	1	0,2
Мезенхімальні пухлини	21	4,2 *
Ліпома	9	1,8
Мієлоліпома	7	1,4
Мезенхіома злоякісна	1	0,2
Мезенхімальні доброякісні	4	0,8
Неспецифічні пухлини	29	5,8 *
Саркоми	12	2,4
Фіброма	11	2,2
Лімфобластна лімфома	3	0,6
Лейоміома	1	0,2
Фібросантома	1	0,2
Тератома	1	0,2
Пухлиноподібні	74	14,9 *
Кіста	66	13,3
Гематома	7	1,4
Неспецифічний інфекційний процес	1	0,2
Метастази	47	9,5 *
Разом	497	100

Примітки: 1. * – різниця між кількістю утворень цієї групи і групи пухлин кори надниркових залоз вірогідна ($P\chi^2 < 0,001$).

2. ** – різниця з кількістю аденом вірогідна ($P\chi^2 < 0,001$).

були досліджені амбулаторно за допомогою ТАБТ, висновок цитолога виглядав як «доброякісна мезенхімальна пухлина» без уточнення джерела пухлинних клітин. Крім того, зареєстровані неспецифічні пухлини: із клітин сполучної тканини (фіброми і фібросаркоми), клітин кровоносної і лімфатичної систем (ангіосаркома, лімфоми і лімфосаркоми), із клітин м'язової тканини (лейоміома і лейоміосаркома), із клітин міжм'язових фасціальних утворень (фібросантома), із залишків ембріональних клітин (тератома). Усі зазначені пухлини є рідкими чи дуже рідкими, частота їх зустрічальності (за даними інших авторів) коливається в межах від менше одного до декількох відсотків [12,13].

15% гормонально неактивних новоутворень надниркових залоз були діагностовані як кісти чи

гематоми; вони склали групу пухлиноподібних. Звертає на себе увагу значна кількість пацієнтів із кістами – 13% від усіх хворих когорти (за даними літератури – 1-22% [12,13]). Частота виявлення гематом у хворих когорти менша, ніж зазначено в літературі (4,5% [9]). Майже 10% новоутворень надниркових залоз виявилися метастазами злоякісних пухлин іншої органної локалізації (пухлини нирок, легень, кишківник і печінки) (таблиця).

При розподілі гормонально неактивних утворень за такою ознакою як злоякісність з'ясовано, що кількість злоякісних пухлин у хворих когорти (115) у 2,9 рази менша, ніж доброякісних новоутворень (334). Отже отримані нами результати підтверджують інформацію більшості авторів про переважання доброякісних уражень надниркових залоз над злоякісними та аденом над карциномами. Проте наведені в літературі дані про частоту виявлення карцином є меншими за ті, що знайдено нами – від 1,9 до 4,7% [14-16]. Це, на нашу думку, може бути зумовлено тим, що враховують як гормонально активні, так і гормонально неактивні новоутворення надниркових залоз. Слід також зазначити, що деякі автори рекомендують розглядати вузлову гіперплазію як варіант аденоми кори надниркових залоз.

Співвідношення між кількістю жінок та чоловіків із доброякісними пухлинами [2,13] свідчить про переважання перших. Ці дані суперечать деяким відомим повідомленням, в яких стверджується, що частота інсиденталом є однаковою в чоловіків і жінок [17,18], але співзвучні іншим, в яких кількість хворих жінок удвічі перевищує таку у чоловіків [19,20]. Частіше в жінок когорти знаходили доброякісні інсиденталоми (у жінок – 80,4%, у чоловіків – 61,5%, $P\chi^2 < 0,01$), тоді як у чоловіків – злоякісні (відповідно, 19,6% і 38,5%, $P\chi^2 < 0,01$).

При аналізі частоти виявлення різних доброякісних гормонально неактивних пухлин і пухлиноподібних утворень надниркових залоз пацієнтів різної статі з'ясовано, що в жінок частіше, ніж у чоловіків, діагностували феохромоцитому (16 випадків, 6,5%, і 1 випадок, 1,1%, відповідно, $P\chi^2 < 0,01$) і мієлоліпому (7 випадків, 2,8% і 0 випадків), а в чоловіків – кісти (25 випадків, 28,4%, і 41 випадок, 16,7%, відповідно, $P\chi^2 < 0,01$). Серед злоякісних пухлин у жінок дещо частіше діагностували саркоми (9 випадків, 15%, і 3 випадки, 5,5%, відповідно, $P\chi^2 < 0,01$).

При розподілі хворих із гормонально неактивними інсиденталомами залежно від їх віку з'ясовано, що кількість пацієнтів у віці до 60 років прогресивно збільшується, а в похилому віці – прогресивно зменшується (**рисунк**). Ці дані узгоджуються як із тими, що свідчать про зростання кількості хворих із віком [21], так і з тими, які

Оригінальні дослідження

наголошують на меншій частці хворих похилого віку [11]. Наші попередні дані також свідчили про меншу кількість хворих на рак надниркових залоз після 60 років [22]. Результати аналізу особливостей вікових даних пацієнтів когорти свідчать, що середній вік хворих із гормонально неактивними доброякісними і злоякісними новоутвореннями кори надниркових залоз коливається біля 50 років ($47,9 \pm 0,8$ років і $49,1 \pm 1,7$ років відповідно). Водночас відмічено, що пухлини кори надниркових залоз діагностують у середньому на 6 років пізніше ($51,6 \pm 0,9$ років), ніж пухлини мозкового шару ($45,6 \pm 2,4$ років, $P_t < 0,05$), на 12 років пізніше, ніж кісти чи гематоми ($39,5 \pm 1,5$ років, $P_t < 0,05$) і на 14 років пізніше, ніж пухлини нейрогенного генезу ($37,7 \pm 3,5$ років, $P_t < 0,05$).

Серед доброякісних пухлин також діагностують нейрофіброми ($31,5 \pm 9,3$ років) і гангліоневроми ($37,9 \pm 6,0$ років), а також кісти ($39,2 \pm 1,7$ років) в пацієнтів молодшого віку на відміну від хворих з іншими новоутвореннями, особливо з ліпомами ($53,9 \pm 3,3$ років) і аденомами ($51,1 \pm 1,0$ років). Різниця між зазначеними групами хворих вірогідна ($P_t < 0,05$). Суттєвих відмінностей у віці пацієнтів різної статі не знайдено за винятком гематом, які в чоловіків діагностують пізніше, ніж у жінок (відповідно $56,0 \pm 1,0$ років і $37,8 \pm 4,2$ років, $P_t < 0,05$).

Вік хворих із нейробластомами ($31,0 \pm 7,4$ років) був найменшим серед пацієнтів когорти зі злоякісними пухлинами надниркових залоз; більший він у хворих із лімфобластною лімфомою ($65,7 \pm 8,3$ років), саркомами ($59,0 \pm 4,0$ років) і карциномами ($51,6 \pm 1,9$ років). Різниця між трьома останніми групами і хворими з нейробластомами вірогідна ($P_t < 0,05$).

На відміну від хворих із доброякісними пухлинами надниркових залоз, вік пацієнтів чоловічої та жіночої статі зі злоякісними пухлинами різниться.

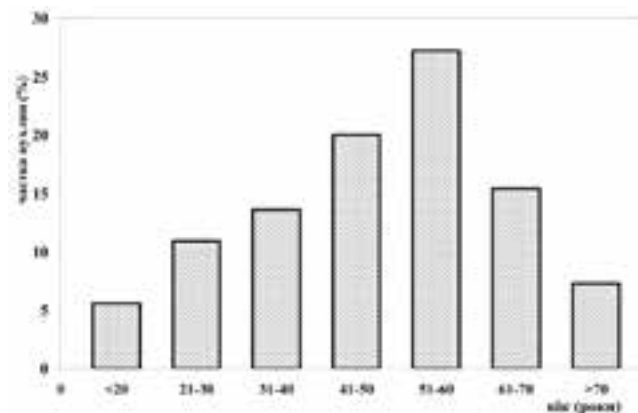


Рисунок. Розподіл пацієнтів із гормонально неактивними новоутвореннями надниркових залоз за віком.

У чоловіків феохромобластоми реєструють раніше ($39,2 \pm 5,0$ років), ніж карциноми ($54,8 \pm 2,6$ років, $P_t < 0,05$), а останні раніше, ніж саркоми ($71,0 \pm 3,2$ років, $P_t < 0,05$) і лімфоми ($74,0 \pm 0,0$ років, $P_t < 0,05$). У жінок вік пацієнток із парагангліомами був найменшим ($18,0 \pm 1,5$ років). При цьому карциноми, саркоми і парагангліоми в чоловіків діагностують значно пізніше, ніж у жінок (відповідно: $54,8 \pm 2,6$ років і $47,9 \pm 2,4$ років; $71,0 \pm 3,2$ років і $55,0 \pm 4,9$ років; $57,3 \pm 14,0$ років і $18,0 \pm 1,5$ років; для усіх пар $P_t < 0,05$).

Таким чином, час виникнення пухлин і пухлиноподібних гормонально неактивних новоутворень надниркових залоз залежить від віку. Разом із тим, ця залежність певним чином пов'язана також із природою пухлин і статтю пацієнта. Так, нейробластоми, як відомо, найчастіше діагностують у дітей, переважно до 5-річного віку, бо ці пухлини розвиваються з незрілих (зародкових) нервових клітин симпатичної нервової системи – нейробластів. У когорті, що досліджується, серед 12 хворих із нейробластомою п'ятеро – діти віком від 1 до 5 років. Водночас, вік інших семи пацієнтів із нейробластомою припадав на діапазон 40-68 років, що є нетиповим для цієї ембріональної пухлини. Вважають, що в деяких випадках нейробластоми можуть «дозрівати» і перетворюватися на доброякісну гангліоневрому. Вік хворих з останньою також менший порівняно з більшістю доброякісних пухлин.

При аналізі локалізації новоутворень відмічено, що праву локалізацію інсиденталом спостерігали в 60,0% випадків; чіткіше вона зареєстрована для мезенхіальних пухлин ($85,7\%$, $P\chi^2 < 0,05$) і пухлин мозкового шару ($71,4\%$, $P\chi^2 < 0,05$). Вірогідним є також переважання правої локалізації в групі новоутворень кори надниркових залоз ($58,3\%$, $P\chi^2 < 0,05$) і в загальній групі доброякісних новоутворень ($63,2\%$, $P\chi^2 < 0,05$). Водночас злоякісні пухлини, пухлини нейрогенного генезу, неспецифічні пухлини і пухлиноподібні утворення розподілені між правою і лівою локалізацією майже порівну. Раніше при дослідженні локалізації інсиденталом надниркових залоз різної гормональної активності також було відмічено, що 65% з них мають праву локалізацію [23].

При аналізі характеру локалізації окремих доброякісних новоутворень надниркових залоз з'ясовано, що всі доброякісні пухлини (за винятком нехромафінної доброякісної парагангліоми) виявлені переважно в правій залозі (аденома – 63,8%, феохромоцитома – 70,6%, фіброма – 72,7%, гангліоневрома і ліпома – 77,8%, мієлоліпома – 85,7%; для всіх $P\chi^2 < 0,05-0,01$), тоді як пухлиноподібні утворення – вузлова гіперплазія (45,5%), кісти (57,6%) і гематоми (57,1%) не мають чіткої асиметрії. Щодо злоякісних пухлин, то переважна локалізація в пра-

вій залозі спостерігається лише для феохромобластом (72,7%, $P\chi^2 < 0,05$), інші пухлини майже з однаковою частотою уражають як праві, так і ліві залози.

Відомо, що для парних органів в організмі людини та тварин існує анатомо-морфологічна, біохімічна (існування дисиметричних взаємовідносин між окисним фосфорилуванням і диханням у мітохондріях клітин лівих і правих органів) та фізіологічна (особливості функціонування парних органів, які закладені ще в ембріогенезі) асиметрія. Вона зумовлена неоднаковою продукцією біологічно активних речовин клітинами, які виникають з одного ембріонального зародка, і це відіграє значну роль у виникненні функціональної асиметрії. В основі цих взаємовідносин лежать генетичні відмінності клітин [24,25].

Щодо надниркових залоз, то характер цієї асиметрії, за різними даними, різниться. Так, стверджують, що маса лівих надниркових залоз людини більша, ніж правих, при цьому, за одними даними, ліві надниркові залози продукують більшу кількість кортикостерону [24], а за іншими – саме праві надниркові залози в дослідях *in vitro* вивільнюють у культуральне середовище значно більшу кількість кортикостерону, ніж ліві [26]. Домінування функціональної активності правої надниркової залози підтверджено при проведенні морфометричних, гістохімічних і електронно-мікроскопічних досліджень [25].

У літературі відсутнє пояснення фактів частішого ураження пухлинним процесом ряду парних органів: правого яєчника, правого ока, деяких інших органів, зокрема і правої надниркової залози. Допускають, що переважна асиметрія локалізації патологічних процесів пов'язана з певною асиметрією анатомічної будови тієї чи іншої зони людського організму. Це, а також існування біохімічної асиметрії, безумовно, може відображатися на частоті виникнення, а також клінічній картині перебігу патологічного процесу.

Виявлений зв'язок домінування активності правої надниркової залози зі зміною адаптивних механізмів організму [25]. Зважаючи на це, той факт, що доброякісні пухлини переважно локалізуються у правій наднирковій залозі, на нашу думку, може бути пов'язаний із виразнішими порушеннями метаболічних процесів у цій залозі, яка разом зі своїм парним органом бере найактивнішу участь у механізмах адаптації організму до змін зовнішнього чи внутрішнього середовища. Відсутність асиметрії в локалізації злоякісних пухлин надниркових залоз свідчить, що механізми злоякісної трансформації клітин (як і виникнення гематом і кіст) не пов'язані з детермінованою генетичною асиметрією

парних органів. Слід, проте, відмітити новітню роботу, в якій продемонстровано, що 88% гематом надниркових залоз мали праву локалізацію, що автори пояснюють важкістю та особливостями отриманих пацієнтами травм [14].

Вважають, що предиктором злоякісності новоутворень надниркових залоз може бути їх розмір, проте питання щодо визначення порогового розміру для висновку про необхідність своєчасного видалення пухлини є дискусійним [27].

Результати розподілу гормонально неактивних новоутворень надниркових залоз пацієнтів із когорти, що досліджується, за розміром свідчать, що серед пухлин розміром до 4 см, які ряд авторів вважає «операційним порогом» [28], безумовно переважають доброякісні утворення ($33,2 \pm 5,0\%$ і $12,2 \pm 6,0\%$, відповідно доброякісні і злоякісні, $P_t < 0,05$), а розміром понад 11 см – злоякісні ($6,0 \pm 2,5\%$ і $21,7 \pm 7,1\%$, $P_t < 0,05$). У діапазоні 5-11 см частка злоякісних і доброякісних пухлин суттєво не різниться ($60,8 \pm 5,2\%$ і $66,1 \pm 8,7\%$). Подібна закономірність спостерігається також при порівнянні розподілу аденом і карцином – пухлин, які найчастіше зустрічаються у хворих ($42,7 \pm 7,2\%$ і $11,8 \pm 7,7\%$; $1,1 \pm 1,5\%$ і $27,9 \pm 9,7\%$; $56,1 \pm 7,3\%$ і $60,3 \pm 11,8\%$), тоді як для інших гормонально неактивних новоутворень вона відсутня.

Отримані результати дещо відрізняються від тих, що наведені в літературі при дослідженні усіх пухлин надниркових залоз як гормонально активних, так і гормонально неактивних. Вважають, що серед пухлин розміром до 4 см аденоми діагностують у 60% випадків [28], а при розмірі пухлини понад 6 см злоякісні пухлини складають 80% від усіх випадків [29], чи зустрічаються в 6,6 раз частіше, ніж доброякісні [30]. У наших дослідженнях останнє співвідношення становить 2,2, а суттєве переважання злоякісних пухлин над доброякісними в пацієнтів когорти, що аналізується, спостерігали лише при їх розмірі, що перевищує 10-11 см. Слід зазначити також ранню роботу, в якій показано, що співвідношення між доброякісними і злоякісними пухлинами розміром більше 4 см становило 8 : 1 [31]. Таким чином, висновок про те, що розмір інсиденталом більше 6 см може слугувати диференційно-прогностичним критерієм потенційної їх злоякісності [30] в наших дослідженнях для гормонально неактивних інсиденталом не підтверджений. Присутність певної кількості злоякісних пухлин розміром до 4 см, однакова кількість доброякісних і злоякісних новоутворень середнього (5-11 см) розміру і п'ята частина доброякісних пухлин розміром понад 11 см, на наш погляд, роблять неможливим вважати розмір утворення об'єктивним критерієм для вирішення питання про злоякісність

Оригінальні дослідження

його природу і, отже, доцільності або недоцільності безумовного оперативного лікування. Тому зрозуміло, чому дослідники не полишають пошуків інших критеріїв (УЗД-, КТ- чи МРТ-параметри, ТАБТ, тощо), які б дозволили на доопераційному етапі передбачити чи є гормонально неактивне утворення надниркових залоз злоякісним [1,2,29].

При порівнянні середнього розміру гормонально неактивних новоутворень надниркових залоз з'ясовано, що розмір злоякісних пухлин більший, ніж доброякісних ($6,0 \pm 0,1$ см і $9,4 \pm 0,5$ см, відповідно доброякісні і злоякісні, $P < 0,05$). За величиною збільшення розміру новоутворення склали наступний ряд: пухлини кори = пухлини мозкового шару < пухлиноподібні утворення = мезенхімальні пухлини < пухлини нейрогенного генезу < неспецифічні пухлини. Характер різниці у величині новоутворень в основному однаковий у жінок і чоловіків; вірогідні зміни зафіксовані лише для більшого розміру гормонально неактивних пухлин кори надниркових залоз у чоловіків ($10,3 \pm 1,3$ см і $9,0 \pm 1,3$ см, відповідно в чоловіків і жінок).

При аналізі розміру доброякісних новоутворень надниркових залоз було встановлено, що найменший розмір мають аденоми ($5,0 \pm 0,1$ см) та феохромоцити ($5,4 \pm 0,4$ см), а також вузлоподібні утворення при гіперплазії кори надниркових залоз ($4,9 \pm 0,5$), а найбільший – нейрофіброми ($10,8 \pm 2,4$ см) і фіброми ($9,5 \pm 1,8$ см). Вірогідно більшими, ніж аденоми, є також ліпони ($7,3 \pm 1,0$ см), мієлоліпони ($7,4 \pm 1,2$ см) і кісти ($7,5 \pm 0,4$ см). Найбільший середній розмір серед злоякісних гормонально неактивних пухлин надниркових залоз встановлений для лімфобластної лімфоми ($16,7 \pm 1,6$ см) і саркоми ($10,2 \pm 1,7$ см), а найменший – для феохромобластоми ($7,1 \pm 1,0$ см). Суттєвої статевої відмінності в розмірі пухлин і пухлиноподібних утворень не відмічено.

Таким чином, проведений аналіз когорти хворих із гормонально неактивними інсиденталомами надниркових залоз засвідчив, що багатьом рідким пухлинам притаманні певні клінічні особливості, врахування яких можуть на доопераційному етапі разом з іншими характеристиками, отриманими при дослідженні їх методами точної діагностики, одержати певну інформацію щодо характеру пухлинного процесу.

Список використаної літератури

- Adas M., Koc B., Adas G., Ozulker F., Aydin T. Ganglioneuroma presenting as an adrenal incidentaloma: a case report // J. Med. Case Report. 2014, 29, N 8, 131.
- Kasagan C., Basaran E., Erdem H., Tekin A., Kayikci A., Cam K. Case report: Large adrenal ganglioneuroma // Int. J. Surg. Case Report. 2014, 5, N 5, 253-255.
- Sasaki T., Onishi T., Yabana T., Hoshina A. Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor arising from the adrenal gland: a case report and literature review // Tumori. 2013, 99, N 3, e104-106.
- Abdullah K., Stitzlein R., Tallman T. Isolated adrenal hematoma presenting as acute right upper quadrant pain // J. Emergency Med. 2012, 43, N 4, e215-217.
- Saito Y., Mitani H., Oguri S., Shinbashi W., Yonekawa H., Kawabata K. Occult functioning vagal paraganglioma in the infrahyoid carotid sheath // Auris Nasus Larynx. 2013, 40, N 3, 330-333.
- Linos D., Tsirlis T., Kapralou A., Kiriakopoulos A., Tsakayannis D., Papaioannou D. Adrenal ganglioneuromas: incidentalomas with misleading clinical and imaging features // Surgery. 2011, 149, N 1, 99-105.
- Shawa H., Elsayes K., Javadi S., Morani A., Williams M., Lee J., Waguespack S., Busaidy N., Vassilopoulou-Sellin R., Jimenez C., Habra M. Adrenal ganglioneuroma: features and outcomes of 27 cases at a referral cancer centre // Clin. Endocrinol. (Oxf). 2014, 80, N 3, 342-347.
- Wang J., Man L., Huang G., He F., Wang H., Wang H., Li G., Liu N. Clinical characteristics of adrenal gland trauma // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2014, 94, N 22, 1733-1735.
- Marti J., Millet J., Sosa J., Roman S., Carling T. Udelsman R. Spontaneous adrenal hemorrhage with associated masses: etiology and management in 6 cases and a review of 133 reported cases // World J. Surg. 2012, 36, N 1, 75-82.
- Leao R., Pereira B., Borges R., Grenha V. Adrenal ganglioneuroma: a rare incidental finding // BM J. of Case Report. 2013, 30, 2013.
- Ветшев П.С., Хишполита Л.И., Синатулина В.А. Инсиденталомы надпочечных желез // Пробл. эндокринологии. 1998, 44, №2, 42-46. (Vetshev P.S., Hippolyta L.I., Sinatulina V.A. Adrenal incidentalomas // Probl. Endocrinol. 1998, 44, N2, 42-46).
- Strunk H., Schild H., Kaiser P., Schunk K. Computerized tomography findings in hormonally inactive adrenal gland tumors // Rontgenblatter. 1990, 43, N 7, 305-311.
- Fisz P., Toutouchi S., Pogorzelski R., Krajewska E., Ciesla W., Skorski M. Laparoscopic adrenalectomy – assessing the learning curve // Polski Przegląd Chirurgiczny. 2012, 84, N 6, 293-297.
- Котляров Р.М., Шадура Е.В., Винникова А.В., Егорова Е.В., Щербанина Е.В., Гомболевский В.А., Темірханов З.С. Аденокортикальный рак надпочечников // Бюл. Рос. Исслед. Центра радиологии. 2011, 2, №11, 23. // Kotliarov R.M., Shadura E.V., Vinikovetskaya A.V., Egorova E.V., Shcherbahina E.V., Gombolevsky V.A., Temirkhanov Z.S. Adrenocortical cancer of the adrenal // Bull. Rus. Res. Center of Radiology. 2011, 2, N11, 23).
- Cawood T., Hunt P., O'Shea D., Cole D., Soule S. Recommended evaluation of adrenal incidentalomas is costly, has high false-positive rates and confers a risk of fatal cancer that is similar to the risk of the adrenal lesion becoming malignant: time for a rethink? Literature review // Eur. J. Endocrinol. 2009, 161, 513-527.
- Young W. The incidentally discovered adrenal mass // New Eng. J. of Med. 2007, 356, 601-610.
- Anagnostis P., Karagiannis A., Tziomalos K., Kakafika A., Athyros V., Mikhailidis D. Adrenal incidentaloma: a diagnostic challenge // Hormones. 2009, 8, N 3, 163-184.
- Kloos R., Gross M., Francis I., Korobkin M., Shapiro B. Incidentally discovered adrenal masses // Endocrine Reviews. 1995, 16, N 4, 460-471.
- Бельцевич Д.Г., Солдатов Т.В., Кузнецов Н.С., Ремизов О.В., Воронцов А.В., Рогов Э.Е., Ванюшко В.Е., Кузнецов Ю.В., Кац Л.Е., Лысенко М.А., Мельниченко Г.А. Дифференциальная диагностика инсиденталом надпочечных желез // Клин. эндокринологии. 2011, №6, 3-8. (Beltsevich D.G., Soldatov T.V., Kuznetsov N.S., Remizov O.V., Vorontsov A.V., Rogal E.Y., Vanushko V.E., Kuznetsov Yu.V., Katz L.E., Lysenko M.A., Melnichenko G.A. Differential diagnosis of adrenal insidentalomas // Klinicheskaya Endokrinologiya. 2011, N 6, 3-8).
- Bovio S., Cataldi A., Reimondo G., Sperone P., Novello S., Berruti A., Borasio P., Fava C., Dogliotti L., Scagliotti G., Angeli A., Terzolo M. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series // J. Endocr. Invest. 2006, 29, N 4, 298-302.
- Cho Y., Suh S., Joung J., Jeong H., Je D., Yoo H., Park T. Clinical characteristics and follow-up of Korean patients with adrenal incidentalomas // Korean J. Intern. Med. 2013, 28, N 5, 557-564.
- Кваченюк А.Н. Злокачественные гормонально неактивные опухоли надпочечных желез: аспекты диагностики и лечения // Клінічна хірургія. 2003, №10, 29-31. (Kvachenjuk A.N. Malignant hormonally inactive adrenal tumors: diagnosis and treatment aspects // Klinichna hirurgiya. 2003, N10, 29-31).

23. Луценко Л.А., Кваченюк А.М. Инсиденталомы надпочечников: аспекты диагностики та вибору тактики ведення хворих // *Ендокринологія*. 2014, 19 №2, 126-129. (Lutsenko L.A., Kvachenyuk A.M. Adrenal glands incidentalomas: the aspects of diagnosis and the selection of the tactics of patients management // *Endokrynologiya*. 2014, 19, N2, 126-129).
24. Ahmetsafin A.N. Resource access: http://hanbalik.narod.ru/manual_medicine/asymmetry.htm.
25. Перельмутер В.М., Падеров Ю.М. Исходная морфофункциональная асимметрия надпочечников у мышей СВА/Lacy // *Бюл. эксперим. биол. мед.* 2004. 137, №4, 444-446. (Perel'muter V.M., Paderov Yu.M. Initial morphofunctional adrenal asymmetry in mice CBA/Lacy // *Bull. Experim. Biol. Med.* 2004, 137, N4, 444-446).
26. Абрамов В.В., Абрамова Т.Я., Повешенко А.Ф., Козлов В.А. Глава 10. Функциональная асимметрия иммунной, кроветворной и нейроэндокринной систем // В кн.: *Руководство по функциональной межполушарной асимметрии*. Ред.: В.Ф. Фокин, И.Н. Боголепова, Б. Гутник, В.И. Кобрин, В.В. Шульговский. М.: Научный мир, 2009. 836 с. (Abramov V.V., Abramova T.Ya., Poveshchenko A.F., Kozlov V.A. Functional asymmetry of the immune, hematopoietic and neuroendocrine systems // In: *Handbook on functional hemispheric asymmetry*. Eds.: V.F. Fokin, I.N. Bogolepova, B. Gutnick, V.I. Kobrin, V.V. Shul'govskiy. M.: Nauchniy mir, 2009. 836 p).
27. Kvachenyuk A.M., Lutsenko L.A., Galuzinskaya O.I. Adrenal incidentalomas: Endocrinology problem diagnosis. 2011, 16, № 1, 212-216.
28. Mansmann G., Lau J., Balk E., Rothberg M. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management // *Endocr. Rev.* 2004, 25, N2, 309-340.
29. Комиссаренко И.В., Рыбаков С.И., Кваченюк А.Н. Роль компьютерной томографии в диагностике опухолей коры надпочечных желез // *Клін. хірургія*. 2005, №7, 42-45. (Komissarenko I.V., Rybakov S.I., Kvachenyuk A.N. Role of computer tomography in diagnosis of adrenocortical tumors // *Klinicheskaya khirurgiya*. 2005, N7, 42-45).
30. Луценко Л.А. Инсиденталомы надпочечников: клініко-діагностичні аспекти: автореф. дис. на здобуття наук. ступ. канд. мед. наук. Київ, 2013, 24 с. (Lutsenko L.A. Adrenal gland incidentalomas: clinical and diagnostic aspects: Autoref. diss. for the obtaining a scientific degree of Candidate of Medical Sciences, Kyiv, 2013, 24 p.).
31. Herrera M., Grant C., van Heerden J., Sheedy P., Ilstrup D. Incidentally discovered adrenal tumors: an institutional perspective // *Surgery*. 1991, 110, 1014-1025.

(Надійшла до редакції 18.11.2014)

Спектр и клинические особенности гормонально неактивных инсиденталом надпочечников

О.И. Галузинская¹, А.Н. Кваченюк²

¹ГЗ «Дорожная клиническая больница № 1 станции Киев ДТГО «Юго-Западная железная дорога»;

²ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

Резюме. На основании сформированной когорты больных (497 лиц) с гормонально неактивными образованиями надпочечников проведен ретроспективный анализ спектра инсиденталом, частоты их встречаемости и некоторых клинических характеристик. Кроме собственно опухолей коркового и мозгового слоя надпочечников, у пациентов встречается широкий спектр опухолей нейрогенного генеза, мезенхиальных, неспецифических, а также ряд опухолеподобных образований. Среди пациентов преобладают женщины; у них чаще регистрировали доброкачественные инсиденталомы, тогда как у мужчин – злокачественные. Количество больных с возрастом прогрессивно увеличивается, однако после 60 лет – умень-

шается. Не отмечено разницы в возрасте пациентов различного пола с доброкачественными опухолями, в то время как ряд злокачественных опухолей у мужчин диагностируют значительно позже, чем у женщин. Правая локализация инсиденталом зарегистрирована для всех доброкачественных опухолей (за исключением доброкачественной параганглиомы) и феохромобластом, тогда как другие злокачественные опухоли, а также неспецифические и опухолеподобные образования не имеют асимметрии в локализации. По величине увеличения размера образования составили следующий ряд: опухоли коры = опухоли мозгового слоя < опухолеподобные образования = мезенхиальные опухоли < опухоли нейрогенного генеза < неспецифические опухоли. Анализ распределения доброкачественных и злокачественных инсиденталом по размеру позволил сделать вывод, что размер образования не может быть объективным критерием для решения вопроса о злокачественности его природе и, следовательно, целесообразности или нецелесообразности безусловного оперативного лечения.

Ключевые слова: гормонально неактивные новообразования надпочечников.

Spectrum and clinical features of hormonal inactive adrenal incidentalomas

O.I. Galuzynska¹, A.M. Kvachenyuk²

¹ Road Hospital N 1 of Kyiv Station, DTHO «South-West Railway»

² State Institution «V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl Acad. Med. Sci. of Ukraine»

Summary. Based on a cohort of patients (497 subjects) with hormonally inactive adrenal tumors, a retrospective analysis of incidentaloma variety, the frequency of their occurrence and some clinical characteristics has been conducted. In addition to the tumors of adrenal cortex and medulla, patients suffered from a wide variety of tumors of neurogenic origin, mesenchymal, non-specific tumors, and a number of tumor-like neoplasias. Women dominate among patients, and among them benign incidentalomas were reported more often, while among men malignant types dominated. The number of patients was progressively increasing with age, but after 60 their number was decreasing. A difference in age among male and female patients with benign tumors was not observed, whereas a number of malignant tumors in men were diagnosed much later than in women. The right localization of incidentalomas was registered for all benign tumors (except benign paragangliomas) and pheochromoblastomas, while other cancers, as well as non-specific and tumor-like neoplasias do not have asymmetry in their localization. According to the degree of increase in tumor size, there was the following series: cortex tumors = medulla tumors < tumor-like formations = mesenchymal tumors < neurogenic genesis tumors < non-specific tumors. An analysis of the distribution of benign and malignant incidentalomas as to their size suggested that tumor size could not be an objective criterion to decide on its malignant nature and, therefore, on the advisability (or not) of unconditional surgery.

Keywords: hormonally inactive adrenal tumors.

Дефіцит гормону росту в молодих дорослих із маніфестацією в дитячому віці: ліпідний спектр та стан серцево-судинної системи (огляд літератури та власні спостереження)

О.В. Большова,
О.А. Вишневська,
В.А. Музь,
Т.О. Ткачова,
Т.М. Малиновська,
О.Я. Самсон

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

Резюме. Проведено аналіз наукової літератури стосовно особливостей клінічного перебігу дефіциту гормону росту (ДГР), що маніфестував у дитячому віці, у молодих дорослих. Акцент зроблено на стан ліпідного обміну, а також на стан серцево-судинної системи хворих із ДГР, які не отримували лікування рекомбінантним гормоном росту (рГР). Наведено власні дані, отримані при обстеженні молодих дорослих із ДГР до та на тлі лікування рГР. Встановлено наявність суттєвих порушень із боку показників ліпідного, вуглеводного обмінів та кардіальних параметрів у хворих, які довготривало не отримували патогенетичного лікування, а також позитивні зміни на тлі призначення препаратів рГР.

Ключові слова: дефіцит гормону росту, що виник у дитинстві; молоді дорослі; метаболічні та кардіальні параметри; замісна терапія рекомбінантним гормоном росту.

Дефіцит гормону росту (ДГР) – соматотропна недостатність – може виникати в пацієнтів будь-якого віку внаслідок дії різноманітних чинників, та може бути ізольованим або поєднуватися (у 70-88% випадків) із дефіцитом інших гормонів гіпофі-

за (множинний дефіцит гормонів гіпофіза, МДГГ).

Рівень циркулюючого гормону росту (ГР) після народження дитини невпинно підвищується, має плато в період пубертації, потім знижується приблизно на 14% кожну декаду життя [1]. В осіб похилого віку без наявності патології з боку гіпоталамо-гіпофізарної ділянки відбувається природне зниження рівня ГР, що супроводжується підвищенням ризику серцево-судинних захворювань, надлишком маси

* адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України; вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. e-mail: zdovado@ukr.net

© О.В. Большова, О.А. Вишневська, В.А. Музь, Т.О. Ткачова, Т.М. Малиновська, О.Я. Самсон

тіла/ожирінням, зниженням мінеральної щільності кісток, зниженням фізичної витривалості, порушенням інсулінорезистентності (ІР) та ліпідного спектру, зниженням якості життя [2].

Проте з точки зору клінічної ендокринології на особливу увагу заслуговує ДГР, пов'язаний із різними патологічними станами, у першу чергу, з ураженням гіпоталамо-гіпофізарної ділянки, генетичними порушеннями, тощо.

За часом виникнення можна виділити ДГР, який виник у дитячому віці (дит-ДГР) та дефіцит ГР, який виник вже в дорослому віці (дор-ДГР). Приблизно 20% дорослих із ДГР мають захворювання, яке виникло в дитячому віці та в більшості випадків є наслідком ураження гіпоталамо-гіпофізарної ділянки або пов'язано з генетичними чинниками.

Підозра на ДГР в молодих дорослих посилюється за наявності дефіциту ГР в дитячому віці, дефіциту інших гормонів гіпофіза, а також у хворих із черепно-мозковою травмою, опроміненням ділянки голови та шиї в анамнезі, органічним ураженням гіпоталамо-гіпофізарної ділянки.

Пацієнти з маніфестацією ДГР в дитячому віці – досить гетерогенна група, до якої входять хворі з ідіопатичним ізольованим дефіцитом ГР, генетичними дефектами, органічними вродженими або набутими ураженнями головного мозку.

У хворих із ДГР при проведенні МРТ виявляють різноманітні структурні аномалії (зменшення/відсутність передньої частки гіпофіза, стоншення або розрив ніжки гіпофіза, ектопію заднього гіпофіза), причому такі аномалії присутні в 53% хворих з ізольованим дефіцитом ГР та в 79% хворих із множинним дефіцитом гормонів гіпофіза. За наявності тріади структурних аномалій більшість пацієнтів (65-80%) мають пік викиду ГР менше 3 нг/мл [3].

Причиною ізольованого дефіциту та МДГГ може бути дисгенезія ніжки гіпофіза, причому в більшості хворих (до 96%) із віком ступінь дефіциту ГР може прогресувати або до ізольованого ДГР приєднується дефіцит інших гіпофізарних гормонів, аж до пангіпопітуїтаризму (46%) [4]. Дисгенезію ніжки гіпофіза діагностують у віці до 14 років у 46,2% пацієнтів, у віці 14-18 років – у 23%, у дорослих – у 30,8% випадках. Дефіцит ГР може бути наслідком пологової травми (30%), мутації генів відповідальних за розвиток та функцію гіпофіза (до 10%). У хворих із МДГГ в анамнезі часто мають місце тривала жовтяниця, пологова травма, накладання щипців, гіпоглікемії, асфіксія в пологах.

Синдром розриву ніжки гіпофіза може визначатися в дітей із попереднім діагнозом «ідіопатична соматотропна недостатність» або МДГГ. Клінічно синдром проявляється в дитинстві або в другій де-

каді життя. Гормональний дефіцит може бути різного ступеня важкості.

При аналізі результатів обстеження 353 дорослих хворих із реєстру Pfizer International Metabolic Database KIMS, у яких ДГР виник у дитячому віці, встановлено наявність неорганічної природи захворювання в 147 хворих, органічної – у 159 хворих, у 47 були підтверджені пухлини головного мозку [5]. Пухлини головного мозку є найчастішою причиною ДГР в дорослому віці – до 70-72% випадків; аденома гіпофіза найчастіше зустрічається при дор-ДГР (60-65%), а герміноклітинні пухлини (до 50%) та краніофарингеоми (до 45%) – при виникненні ДГР в дитячому віці [6]. Згідно з даними Голландського Національного Реєстру дорослих, які отримували лікування рГР, найчастішою причиною ДГР були пухлини гіпофіза та їх лікування, краніофарингеома та ідіопатична соматотропна недостатність [7]. При органічній природі ДГР хворі досягають вищого фінального зросту, але мають найгірші показники якості життя; показники зросту та рівнів інсуліноподібного фактора росту-1 (ІФР-1) та білка, що його зв'язує (ІФР-ЗБ-3) в молодих дорослих із дит-ДГР значно нижчі, ніж при дор-ДГР.

Дорослі пацієнти, у яких ДГР маніфестував у дитячому віці, за відсутності лікування рГР мають зниження показників росту та затримку термінів осифікації (рентген-вік значно відстає від паспортного віку). Залежно від наявності дефіциту інших гормонів гіпофіза у хворих із ДГР мають місце неплідність, порушення функції щитоподібної і надниркових залоз. Дефіцит пролактину зазвичай клінічно не проявляється. Хворі відмічають зниження працездатності, слабкість, швидку втомлюваність, міалгію, пригнічений настрій. Проведені нейрофізіологічні дослідження та біопсія м'язів виявляють нейром'язову дисфункцію як при дит-ДГР, так і при дор-ДГР. Симптомокомплекс ДГР в дорослих, який виник внаслідок патологічних процесів у гіпоталамо-гіпофізарній ділянці, характеризується наявністю порушень з боку ліпідного спектра та серцево-судинної системи, зниженням мінеральної щільності кісток, порушенням будови тіла (збільшення абдомінального жиру), психологічного стану та зниженням якості життя [8].

Згідно з даними Transition GHD Group (2013), при обстеженні 112 дорослих, які мали ДГР із дитячого віку, більше половини хворих (64%) мали значну недостатність аденогіпофіза (56% – набуту, 33% – вроджену) та 11% – ідіопатичний ДГР [9]. Більшість пацієнтів (88%) зупинили лікування рГР до початку перехідного періоду (середній вік 16,3 роки), незважаючи на збереження ДГР. У перехідному періоді (середній вік 19,4 роки) в 101 хворого було

Огляди

підтверджено дефіцит ГР, а в 4 пацієнтів було знято діагноз ідіопатичної соматотропної недостатності. При поновленні терапії в 70% пацієнтів рівень ІФР-1 становив менше мінус 2 SDS, через три роки після поновлення лікування – у 34%. На тлі лікування відбулися також позитивні зміни з боку ліпідного профілю та мінеральної щільності кісток.

На сьогоднішній день застосування рекомбінантного гормону росту (рГР) – це єдиний патогенетичний метод лікування хворих із ДГР. Реакція на лікування рГР не залежить від віку маніфестації захворювання та, головним чином, залежить від важкості дефіциту ГР – чим важче дефіцит ГР, тим вище відповідь на лікування [10]. В Україні хворі з підтвердженою соматотропною недостатністю безкоштовно забезпечуються препаратами рГР до досягнення 18-річного віку. Після цього віку практично всі хворі припиняють лікування, що призводить до різкого погіршення як соматичного, так і психологічного стану пацієнтів. Крім того, існує значна кількість хворих, які з різних причин взагалі ніколи не отримували лікування рГР в дитячому або підлітковому віці.

При маніфестації захворювання в дитячому віці головною метою лікування є досягнення задовільних показників росту протягом дитинства та юнацтва [11]. За умов проведення регулярного лікування рГР середній фінальний зріст у хворих із дит-ДГР становить відповідно при ізольованому ГР-дефіциті та МДГГ у чоловіків – 168,5 см та 170,3 см, у жінок – 160,0 см та 157,3 см [12]. При призначенні рГР в дозі приблизно 0,3 мг/кг/тиждень діти з ДГР досягають дорослого зросту, який практично не відрізняється від нормального фінального зросту (SDS мінус $0,7 \pm 1,3$ для чоловіків та мінус $0,7 \pm 1,1$ для жінок) та становить $171,6 \pm 8,2$ см у чоловіків та $158,5 \pm 7,1$ см у жінок [13]. За важкого дефіциту ГР фінальний зріст становить 163,9 см у чоловіків та 151,1 см у жінок. При частковому дефіциті ГР середній фінальний зріст становить 166,2 см (чоловіки) та 157,7 см (жінки), при інтракраніальних пухлинах – 175,9 см (чоловіки) та 160,2 см (жінки).

Пізня діагностика, відсутність можливостей лікуватися, мала кількість ін'єкцій на тиждень, недостатня доза препарату – головні чинники того, що зріст пацієнта не досягає цільових значень.

Нажаль, найчастішою загальною практикою є припинення лікування при досягненні фінального (або соціально-прийнятного) зросту. Однак не можна ігнорувати участь ГР не тільки в процесі росту, а й в інших метаболічних процесах (підвищення рівня ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), зниження рівня ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), збільшення м'язової сили та худобі маси тіла, зниження вмісту жиру, підвищення мінеральної щільності кіс-

ток, розвиток статевих залоз, тощо) [14-16]. У зв'язку з цим, відсутність лікування рГР в підлітка з дит-ДГР в період переходу до дорослого віку після досягнення фінального зросту може призвести до серйозних порушень стану здоров'я. Навіть при досягненні задовільного фінального зросту в короткі терміни після припинення лікування рГР у хворих відбувається підвищення кількості жирової тканини, зниження худобі маси тіла та мінеральної щільності кісток.

Відновлення/початок терапії рГР в молодих дорослих із дит-ДГР сприяє подальшому соматичному дозріванню внутрішніх органів. Показано, що застосування препарату рГР в дозі 0,02 Од/кг/добу (7 мкг/кг/добу) протягом 1 року в молодих дорослих із дит-ДГР сприяє нормалізації рівня ІФР-1 у крові, а також покращанню систолічної функції лівого шлуночка [17].

Серце та судини розглядають як органи-мішені для ГР та ІФР-1 [18-20]. Експериментальні та клінічні дослідження свідчать про суттєвий вплив ГР та ІФР-1 на розвиток серця, зокрема ГР регулює зростання кардіального м'яза та прямо і опосередковано відіграє ключову роль у фізіології серця [21].

Одним із головних діагностичних критеріїв ДГР є рівень ІФР-1 [22]. Як патологічно високий, так і патологічно низький рівень ІФР-1 у крові спричиняє негативний вплив на стан серцево-судинної системи. Патологічно високі рівні ГР та ІФР-1 зумовлюють розвиток специфічної кардіоміопатії, характерним для якої є концентрична кардіальна гіпертрофія з систолічною дисфункцією, що призводить до серцевої недостатності; можливий розвиток порушення серцевого ритму, гіпертонії, цукрового діабету, ГР, дисліпідемії [23]. В осіб із патологічно низькими рівнями ГР та ІФР-1 спостерігаються порушення будови тіла, зміни ліпідного профілю, інсулінорезистентність, ендотеліальна дисфункція, ранній атеросклероз, ішемічна хвороба серця, зниження маси серцевого м'яза з порушенням систолічної функції (особливо після фізичного навантаження), зниженням фібринолітичної активності [24]. Дефіцит ГР призводить до зменшення маси обох шлуночків та зниженню серцевої діяльності (гіпокінетичний синдром). Розвиток гіпокінетичного синдрому найбільш характерний для дітей із соматотропною недостатністю, що виникла в молодшому дитячому віці [21].

Встановлено наявність низки структурних та функціональних аномалій з боку серця при ДГР, таких як стоншення кардіальної стінки, зниження діастолічного наповнення та порушення відповіді лівого шлуночка (ЛШ) на фізичні вправи. Крім того, пацієнти з ДГР (особливо з дит-ДГР) можуть мати збільшення товщини carotid intima-media та високий ризик появи атероматичних бляшок (ран-

ній атеросклероз), що в подальшому може викликати гемодинамічні порушення та підвищувати ризик серцево-судинної захворюваності та смертності вже в молодому віці [25].

У патогенезі серцево-судинної патології у хворих із ДГР, які не отримували лікування рГР, можуть бути задіяні судинний ендотеліальний ростовий фактор та матричні металопротеїнази [26]. Встановлено, що пацієнти з ДГР мають дисфункцію ЛШ в період спокою та при фізичних навантаженнях. Це свідчить про фізіологічну роль ГР в підтримці нормальної роботи серця. Не знайдено різниці між дитячим та дорослим ДГР, обидві групи мають ураження серця [27], а замісна терапія рГР знижує ризик кардіоваскулярної патології в дорослих із дит-ДГР [28] та в дорослих із дор-ДГР [29]. У пацієнтів із дор-ДГР, які не отримували лікування рГР, встановлено вірогідне збільшення об'єму ЛШ та позитивний ефект терапії (більшою мірою в чоловіків, але не в жінок) [30]. Експериментальними дослідженнями ГР Groban L. та співавт. (2011) виявлено наявність діастолічної дисфункції в мишей із дефіцитом ГР та запобігання її порушення при призначенні лікування рГР [31].

Під нашим наглядом знаходились 16 пацієнтів (10 чоловіків, 6 жінок) віком від 23 до 34 років із ДГР, який було діагностовано в дитинстві. Лікування препаратами рГР в дитинстві не отримували. Вивчали стан серцево-судинної системи та ліпідного обміну до лікування препаратами рГР та через 12 місяців після лікування. Контрольну групу склали 10 здорових осіб (6 чоловіків, 4 жінки) віком від 25 до 36 років.

Стан серцево-судинної системи вивчали за допомогою електрокардіографії (ЕКГ), ультразвукового дослідження (УЗД) серця, вимірюванням систолічного та діастолічного артеріального тиску (АТ). ЕКГ-дослідження виконували на електрокардіографі «Fukuda Denshi» фірми Cardimax FX-326. Ультразвукове дослідження серця проводили на апараті «SSD-1700» («Aloka», Японія), датчик 3,0 МГц у двовимірному М-режимі для вимірювання розмірів лівого передсердя і шлуночка, товщину стінки лівого шлуночка, що дозволяє розрахувати масу міокарда ЛШ і об'єми за формулою Шиллера і Сімпсона.

Статистичний аналіз отриманих даних проводився із використанням методів варіаційної статистики та методу різниць з обчисленням критерію t Стьюдента. Різницю між середніми значеннями вважали вірогідною за $p < 0,05$, а за $0,05 < p < 0,1$ відмічали тенденцію до вірогідності відмінностей.

До лікування в більшості пацієнтів (10 осіб) при огляді було зареєстровано низький АТ (від 80/50 до 90/55 мм рт.ст.), в однієї хворої спостерігалась гіпертонія (АТ=140/70 мм рт.ст.), у 5 пацієнтів АТ був у межах норми. Брадикардія відмічалась у 3 осіб, тахі-

кардія – у 1, а в більшості пацієнтів частота серцевих скорочень (ЧСС) знаходилась у межах норми.

Через 12 місяців лікування рГР у 5 з 10 хворих АТ залишався низьким (від 80/45 до 90/60 мм рт.ст.); підвищення АТ не спостерігалось. Брадикардію (ЧСС від 64 до 73 ударів/хв) виявили у 2 хворих, тахікардію (ЧСС від 98 до 122 ударів/хв) – у 3 пацієнтів.

Серцеву функцію досліджували за допомогою ехокардіографії в усіх пацієнтів. Індекс маси міокарда ЛШ становив $41,5 \pm 0,7$ г/м² у пацієнтів до лікування рГР та $42,4 \pm 1,1$ г/м² через 12 місяців після лікування ($48,8 \pm 1,6$ г/м² – в осіб із групи контролю). Маса міокарда ЛШ була значно нижчою до та після лікування порівняно з групою контролю ($p < 0,05$) (таблиця). Однак товщина міжшлуночкової перетинки і задньої стінки суттєво не змінювались на тлі лікування.

Фракція викиду ЛШ в стані спокою була однаковою для всіх груп; водночас кінцево-систолічний і кінцево-діастолічний об'єми були значно нижчими в пацієнтів до і після лікування порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$) (табл.).

За результатами ехографії встановлено, що товщина епікардіальної жирової тканини у хворих молодих дорослих становила $2,70 \pm 0,07$ мм до лікування препаратами рГР та зменшувалась до $2,31 \pm 0,14$ мм на тлі терапії рГР (у здорових – $2,21 \pm 0,18$ мм). Товщина епікардіальної жирової тканини була вірогідно більшою в пацієнтів до лікування порівняно з показниками через 12 місяців лікування рГР та показниками осіб із групи контролю ($p < 0,02$).

Встановлено позитивну кореляцію між індексом маси тіла (ІМТ) і товщиною епікардіальної жирової тканини в пацієнтів усіх груп (до та після лікування рГР, здорових) ($p < 0,03$, $p < 0,002$, $p < 0,01$ і $r = 0,84$, $r = 0,20$, $r = 0,51$ відповідно). Не виявлено кореляційного зв'язку між ІМТ і масою міокарда лівого шлуночка.

Ехокардіографічне вимірювання товщини епікардіальної жирової тканини є простим і надійним індикатором вісцеральної жирової тканини, що дозволяє виявляти серцево-судинні ризики. Епікардіальна жирова тканина – це справжня вісцеральна тканина, що накопичується в області серця – на стінці правого шлуночка, на верхівці ЛШ і навколо передсердь, і розподіл жиру (особливо черевної жирової тканини), значно корелює з товщиною епікардіальної жирової тканини. У дослідженні G. Iacobellis et al. (2013) встановлено кореляційний зв'язок між товщиною епікардіальної жирової тканини і об'ємом талії, діастолічним АТ, ЛПНЩ і рівнем адипонектину в пацієнтів із метаболічним синдромом [32]. Ми виявили зростання товщини епікардіальної жирової тканини в пацієнтів, які ніколи не отримували рГР порівняно з тими, які лікувались рГР, та групою контролю.

Огляди

Таблиця. Характеристика показників серцево-судинної функції до та через 12 місяців після лікування рГР

Показники	Контрольна група (n=12)	Хворі з ДГР	
		до лікування (n=16)	після 12 місяців лікування (n=16)
Товщина міжшлуночкової перетинки (мм)	7,0±1,1	6,9±1,1	6,9±0,6
Товщина задньої стінки ЛШ (мм)	6,9±1,3	6,5±1,1	6,6±1,3
Індекс маси міокарда ЛШ (г/м²)	48,8±1,6	41,5±0,7*	42,4±1,1*
Фракція викиду ЛШ (%)	65,0±5,0	64,9±5,4	68,6±3,0
Кінцево-систолический об'єм (мл)	41,32±2,02	28,91±1,86*	28,00±1,66*
Кінцево-діастолічний об'єм (мл)	45,03±2,67	49,02±3,89*	52,11±8,60*
Епікардіальна жирова тканина (мм)	2,21±0,18	2,70±0,07	2,31±0,14**

Примітки: * – різниця вірогідна ($p \leq 0,05$) порівняно з показниками групи контролю;

** – різниця вірогідна ($p \leq 0,05$) порівняно з показником групи хворих із ДГР до лікування.

Таким чином, дит-ДГР, який зберігається в молодих дорослих, асоціюється із порушенням функції серцево-судинної системи, а саме, зниженням маси міокарда лівого шлуночка, стоншенням ендотеліальної стінки судин, збільшенням епікардіальної жирової тканини.

Підвищений ризик патології з боку серцево-судинної системи у хворих із ДГР може бути обумовлений як безпосередньо дефіцитом ГР та ІФР-1, так і наявністю метаболічного синдрому. Так, серед 2479 пацієнтів із важким ДГР, які не отримували лікування рГР, метаболічний синдром зустрічався в 43,1% осіб та в 49,1% осіб із дор-ДГР (у 1,5-2 рази частіше, ніж у загальній популяції) [33,34]. Частота метаболічного синдрому у хворих із ДГР залежала від віку, тривалості захворювання, ІМТ, та не залежала від важкості, тривалості та етіології ДГР. Пацієнти з метаболічним синдромом мали більший ризик розвитку цукрового діабету – 4,65 (95% СІ: 3,29-6,58), серцево-судинної патології – 1,91 (95% СІ: 1,33-2,75), церебро-васкулярної патології – 1,77 (95% СІ: 1,09-2,87), ніж пацієнти без метаболічного синдрому [35]. На більшу частоту метаболічного синдрому в осіб із ДГР порівняно із загальною популяцією в США вказують Attanasio A.F. та співавт. (2010) [36].

Вплив ГР на зростання дитини обмежений відомим, тоді як вплив системи ГР/ІФР-1 на метаболічні процеси та серцево-судинну систему триває практично все життя [37]. У підлітків із дит-ДГР, який продовжує існувати в дорослому віці, без відновлення замісної терапії рГР вже через 2-3 роки

відбувається зростання кількості загального жиру та жирової маси тіла, вмісту загального холестерину, ЛПНЩ, α -ліпопротеїну В, тригліцеридів; знижується рівень ЛПВЩ, тобто акумулюються важливі кардіоваскулярні фактори ризику [38,39].

Пацієнти з ДГР в дорослому віці в більшості випадків мають ознаки метаболічного синдрому, включаючи ожиріння, ІР та дисліпідемію. Важкий дефіцит ГР асоціюється з розвитком неалкогольної жирової інфільтрації печінки [40]. Shimatsu A. та співавт. (2011) при обстеженні 349 дорослих хворих із ДГР встановили наявність дисліпідемії в 55,9% осіб, захворювання печінки – у 15,5%, порушення полів зору – у 19,2%, гіпертонію – у 16,9% хворих [8]. Якщо терапія рГР не відновлюється, у молодих дорослих із дит-ДГР можливо виникнення множинних метаболічних порушень, а саме гіпертригліцеридемії, неалкогольної жирової дистрофії печінки, гіперхолестеринемії, цукрового діабету, гіпертонії, які діагностуються вже в перші роки після припинення терапії рГР. Більше двох супутніх захворювань виявляється в 30-32% хворих [20,41,42].

Дефіцит ГР, який маніфестував у дитячому віці та зберігається в молодому дорослому віці, супроводжується збільшенням об'єму талії, стегон та порушенням їх співвідношення; надлишковою масою/ожирінням; підвищенням рівня загального холестерину та ЛПНЩ. Пацієнти з МДГГ мають більший об'єм талії, знижені рівні ЛПВЩ та високі – тригліцеридів. Проте ризик цукрового діабету та серцево-судинних ускладнень однаковий при ізольованому дефіциті ГР та МДГГ [4]. На сьогодні встановлено, що жирова тканина є одним із головних об'єктів дії ГР: гормон росту стимулює ліполіз та зменшує жирову масу, пригнічує ріст адипоцитів; визначені 246 генів, які регулюють обмін ліпідів у жировій тканині ГР [43].

Низький рівень тестостерону в чоловіків із ДГР асоціюється з великим об'ємом талії та центральним ожирінням. Дорослі з ДГР – інсулін-резистентні та мають зменшені запаси глікогену, зниження інсулін-стимульованої утилізації глюкози, зниження синтезу глікогену в м'язах. Не знайдено збільшення частоти цукрового діабету в пацієнтів із ДГР (8,2%) порівняно із загальною популяцією (США – 11,3%; Європа – 5,7%), захворюваність становила 9,7/1000/рік (США -14,1; Європа -7,0), але виявлено значне збільшення частоти ожиріння [8].

Ми мали можливість дослідити стан ліпідного обміну у 12 пацієнтів (8 чоловіків і 4 жінки) віком 23-34 роки з ДГР, який було діагностовано в дитинстві (у 10 хворих встановлено наявність МДГГ). Головними скаргами хворих були низькорослість (100%), зайва маса тіла (76%), недостатній статевий

вий розвиток (23%), порушення статеві функції (48%), швидка втомлюваність та загальна слабкість (96%), частий головний біль (73%), біль в області серця (75%). Жоден із хворих обох статей не мали власних дітей.

Крім значного відставання в рості (ступінь нанізму, 12 осіб) та статевому розвитку (у 10 пацієнтів), встановлено різке зниження викиду ГР (0,05–0,06 нг/мл) при проведенні функціональних проб (з інсуліном або клонідином). Рівні ІФР-1 знаходились у межах 25,0–90,4 мкг/л; SDS ІФР-1 становив від мінус 8,46 до мінус 4,13 (при референтних значеннях ± 2 SDS). Рівні ІФР-3Б-3 в крові хворих також були значно зниженими і знаходились у межах від 1,120 мг/л до 2,93 мг/л. SDS ІФР-3Б-3 становив від мінус 7,56 до мінус 2,85, що підтверджувало наявність значного дефіциту ГР.

Тільки у двох пацієнтів рівень тригліцеридів знаходився в межах норми ($< 2,26$ ммоль/л), у решти хворих цей показник був підвищеним. Загальний холестерин крові в 11 хворих був підвищений ($\geq 5,29$ ммоль/л, при референтному значенні $< 5,18$ ммоль/л). В усіх хворих зафіксовано підвищення рівня ЛПНЩ (при референтних значеннях $< 2,59$ ммоль/л цей показник у хворих був не нижчим 3,67 ммоль/л), а рівень ЛПВЩ не перевищував 1,15 г/л (референтні значення $> 1,45$ г/л).

Також відбувалось незначне підвищення рівня АроВ за нормальних показників АроА1, та підвищення рівня С-реактивного білка ($\geq 8,76$ мг/л, референтні значення $< 5,0$ мг/л). Високий рівень ЛПНЩ та знижений рівень ЛПВЩ, підвищений рівень загального холестерину, порушення співвідношення АроА-1/АроВ, високий рівень С-реактивного білка визнані як фактори ризику серцево-судинних захворювань.

Рівень імунореактивного інсуліну (ІРІ) в плазмі крові в 50% хворих знаходився на нижній межі норми, а в 50% – значно перевищував нормативні показники (189,6–218,2 пмоль/л, референтні значення 20,0–144,0 пмоль/л). Встановлено позитивну кореляцію між значенням НОМА-ІР та рівнем ІФР-1 у плазмі крові. Показники глікованого гемоглобіну знаходились у межах норми (4,8–5,9%) в усіх хворих.

Встановлене нами вірогідне підвищення рівнів тригліцеридів, загального холестерину та ЛПНЩ сироватки крові в усіх молодих дорослих із дит-ДГР свідчить про наявність високого ризику розвитку атеросклерозу та серцево-судинної патології за наявності тривалого дефіциту ГР.

Таким чином, у результаті проведеного дослідження можна зробити висновок, що в більшості хворих постпубертатного віку з ДГР, які не отримували лікування препаратами рГР, на тлі різкого

зниження стимульованого рівня ГР, рівнів ІФР-1 та ІФР-3Б-3 встановлені суттєві зміни з боку показників ліпідного та вуглеводного обмінів. Такі зміни можна розглядати як наслідок тривалого важкого дефіциту ГР. Наявність значних метаболічних порушень у хворих із дит-ДГР обумовлюють необхідність пролонгації терапії рГР в постпубертатному періоді та молодому дорослому віці та проведення систематичного моніторингу показників ліпідного обміну та стану серцево-судинної системи з метою запобігання прогресу атеросклерозу та ранньої кардіальної патології [18,44].

Припинення лікування рГР в підлітків із дит-ДГР асоціюється зі значним збільшенням жирової маси та зниженням метаболічного рівня в молодих дорослих. Замісна терапія призводить до однакового зниження підшкірного та вісцерального жиру. У 50% хворих із дит-ДГР підвищується рівень інсуліну в крові (на 10–15%), велика кількість пацієнтів із ДГР мають порушення толерантності до глюкози. Замісна терапія рГР призводить до незначного зниження чутливості до інсуліну або не змінює її. Також слід пам'ятати, що, за даними деяких дослідників, замісна терапія рГР в пацієнтів із ДГР може негативно впливати на толерантність до глюкози та викликати підвищення рівня інсуліну в крові. У зв'язку з цим, у молодих дорослих із дит-ДГР деякі дослідники рекомендують призначати низькі дози рГР (у середньому 0,14 Од/кг/тиждень), що не викликають суттєвого порушення толерантності до глюкози [45]. Це є важливим моментом при довготривалому спостереженні за молодими хворими із дит-ДГР, які отримують лікування рГР. Yuen K.C., Dunger D.B. (2007) встановили, що низькі дози рГР (0,1 мг/добу) підвищують чутливість до інсуліну без впливу на будову тіла в молодих дорослих та в осіб із метаболічним синдромом, що можна пояснити здатністю рГР підвищувати рівень вільного «біодоступного» ІФР-1 без посилення ліполізу [46]. Результати цих досліджень передбачають участь малих доз рГР в запобіганні зниження функції β -клітин та подальшого розвитку цукрового діабету 2 типу в пацієнтів із групи високого ризику [47]. Встановлено, що навіть низькі дози рГР призводять до зниження рівня загального холестерину та ЛПНЩ у дорослих пацієнтів із ДГР [48].

Порушення з боку внутрішніх органів та обміну речовин, які спостерігаються в пацієнтів із дит-ДГР, у багатьох випадках можна корегувати призначенням (або відновленням) лікування рГР. Особливо важливим це питання є для пацієнтів із дит-ДГР в перехідний період до дорослого віку. Раннє відновлення терапії рГР у хворих із дит-ДГР повинно розглядатися навіть після досягнення фі-

Огляди

нального зросту. Якщо терапія не відновлюється в молодих дорослих із дит-ДГР, можливо виникнення множинних метаболічних порушень. На момент припинення терапії рГР діти з дит-ДГР не в змозі досягнути піку маси кісткової тканини, оскільки досягнення його завершується протягом перехідної фази до дорослого віку [37]. Тому лікування рГР необхідно продовжувати до досягнення піку кісткової маси незалежно від досягнення фінального зросту. Доза рГР для замісної терапії в перехідній фазі залишається вищою, ніж у дорослому віці; після пубертації рекомендують поступове зменшення дози препарату (приблизно до 25-річного віку) з метою отримати оптимальний пік кісткової тканини. Сучасна клінічна практика пропонує індивідуальний вибір доз рГР, починаючи з низьких (1-4 мг/тиждень) та з наступним титруванням відповідно до рівня ІФР-1 у крові до досягнення оптимальної дози [49].

Перед відновленням терапії рГР в молодих дорослих із дит-ДГР абсолютно необхідно підтвердити або виключити наявність дефіциту ГР. Ретестування включає в себе визначення рівня ІФР-1 у крові та проведення стимуляційних тестів з інсуліном, аргініном, аргініном+ГР-РГ. Тест з інсуліновою гіпоглікемією є «золотим стандартом» для визначення піку ГР [50]. Рішення про проведення ГР-тестування базується на клінічній картині захворювання, даних анамнезу хвороби та результатах біохімічних аналізів. Також обов'язково враховуються результати попередніх стимуляційних тестів (проведених у дитинстві), дані МТР та рівень ІФР-1. Підтвердження діагнозу ДГР шляхом тестування необхідно, якщо не було встановлено генетичних або структурних уражень гіпоталамо-гіпофізарної системи в дитинстві. У молодих дорослих із дит-ДГР точним діагностичним критерієм ДГР вважають значення піка ГР нижче 5,62 мкг/л; обов'язково визначають рівень ІФР-1, який підтверджує важкість дефіциту ГР. Хворі з ізольованим ідіопатичним дефіцитом ГР повинні пройти два тести, із МДГГ – один стимуляційний тест. Пацієнти з вродженими аномаліями гіпофіза (гіпоплазією гіпофіза, агенезією ніжки гіпофіза або з ектопією задньої частки гіпофіза) не потребують подальшого вивчення секреції ГР [11,49].

Найкращим підтвердженням (100%) наявності дефіциту ГР в перехідному періоді є органічна природа захворювання та наявність додаткового дефіциту двох або більше гіпофізарних гормонів – таким хворим лікування рГР продовжують без проведення ре-тестування [50].

Крім того, що ДГР, який виник у дитячому віці, призводить до підвищення захворюваності та

смертності в дорослому віці, він має значний вплив на соціальний та психологічний статус хворого, пацієнти мають проблеми сексуального характеру та проблеми в створенні сім'ї. Так, згідно з даними Голландського реєстру, пацієнти з дит-ДГР порівняно з загальною популяцією в дорослому віці мали нижчий освітній рівень, нижчий матеріальний дохід, високий рівень звільнення з роботи; незалежно від соціального та освітнього статусу пацієнти мали підвищений ризик ранньої смерті [51,52]. Існування ДГР протягом підліткового періоду має негативний вплив на здатність до навчання, пам'ять та увагу, які погіршуються в середньому віці, якщо не проводилась замісна терапія рГР [53]. На тлі терапії рГР відбувається суттєве покращання пам'яті, сну, настрою, уваги, енергійності, емоційних реакцій, знижуються збудливість та напруженість, рівень соціальної ізоляції. Позитивні ефекти терапії зберігаються впродовж тривалого часу. Терапія рГР повинна бути тривалою для покращання психологічного стану [54]. Вважають, що позитивні ефекти лікування пов'язані з прямою дією ГР на нервову систему та з підвищенням рівнів ГР та ІФР-1 [55]. Система ГР/ІФР-1 може відігравати важливу роль у розвитку когнітивних функцій, оскільки рецептори ГР та ІФР-1 локалізовані в гіпокампі – ділянці мозку, що грає важливу роль у становленні когнітивних функцій, особливо пам'яті та навчання [56]. Доведений суттєвий позитивний вплив замісної терапії рГР на якість життя пацієнтів із ДГР [57]. Підвищення рівня ІФР-1 у пацієнтів із ДГР на тлі лікування рГР чітко асоціюється з підвищенням їхнього настрою (підвищення енергійності, зниження агресивності та тривожності).

Таким чином, досягнення фінального зросту у хворих із дефіцитом гормону росту не можна вважати завершенням лікування. У період переходу від юнацтва та ранньої дорослості дефіцит ГР має суттєвий вплив на серцево-судинну та кісткову системи, ліпідний, вуглеводний та білковий обміни, психологічний стан хворого. При підтвердженні наявності дефіциту гормону росту в перехідний період (визначення стимульованої секреції ГР, визначення рівня ІФР-1) терапія рГР повинна бути відновлена, у першу чергу, із метою зниження ризиків розвитку серцево-судинної патології, корекції ліпідного обміну, стану жирової та кісткової тканини. Пацієнти, які припинили лікування в дитячому віці та не почали лікуватися в дорослому, повинні знаходитись під ретельним довготривалим спостереженням ендокринолога для визначення вірогідних побічних явищ (наприклад, зниження мінеральної щільності кісток, дисліпідемії, порушення інсулінорезистентності), що типово асоціюються з припиненням те-

рапії рГР. Відновлення/призначення адекватної терапії рГР молодим дорослим із підтвердженим ДГР призводить до суттєвого підвищення якості життя пацієнтів та зниження ранньої серцево-судинної захворюваності та смертності. Велике значення в удосконаленні спостереження за пацієнтами з дит-ДГР має тісна співпраця дитячого ендокринолога, дорослого ендокринолога, сімейного лікаря, кардіолога.

Список використаної літератури

- Giustina A.I., Veldhuis J.D. Pathophysiology of the neuroregulation of growth hormone secretion in experimental animals and the human // *Endocr. Rev.* 1998, 19, N6, 717-797.
- Melmed S. Idiopathic adult growth hormone deficiency // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013, 98, N6, 2187-2197.
- Acharya S.V., Gopal R.A., Lila A., Sanghvi D.S., Menon P.S., Bandgar T.R., Shah N.S. Phenotype and radiological correlation in patients with growth hormone deficiency // *Indian J. Pediatr.* 2011, 78, N1, 49-54.
- Fernandez-Rodriguez E.I., Quinteiro C., Barreiro J., Marazuela M., Pereiro I., Peino R., Cabezas-Agricola J.M., Dominguez F., Casanueva F.F., Bernabeu I. Pituitary stalk dysgenesis-induced hypopituitarism in adult patients: prevalence, evolution of hormone dysfunction and genetic analysis // *Neuroendocrinology.* 2011, 93, N3, 181-188.
- Hoybye C.I., Hilding A., Jacobsson H., Thoren M. Metabolic profile and body composition in adults with Prader-Willi syndrome and severe obesity // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002, 87, N8, 3590.
- Shimatsu A. [Diagnosis and testing of hypothalamo-hypophyseal (pituitary) tumor: general considerations] // *Nihon Rinsho.* 2011, 69, Suppl 2, 146-149.
- van Bunderen C.C., van Nieuwpoort I.C., Arwert L.I., Heymans M.W., Franken A.A., Koppeschaar H.P., van der Lely A.J., Drent M.L. Adults with GH deficiency (GHD) have a decreased life expectancy. The effect of GH treatment on mortality remains to be established. Does growth hormone replacement therapy reduce mortality in adults with growth hormone deficiency? Data from the Dutch National Registry of Growth Hormone Treatment in adults // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011, 96, N10, 3151-3159.
- Shimatsu A., Tai S., Tanaka T., Fujieda K., Teramoto A., Chihara K. Clinical characteristics of Japanese adults with growth hormone deficiency: a HypoCCS database study // *Endocr. J.* 2011, 58, N5, 325-333.
- Courtillot C.I., Baudoin R., Du Souich T., Saatdjian L., Tejedor I., Pinto G., Leger J., Polak M., Golmard J.L., Touraine P. Transition GHD Group. Monocentric study of 112 consecutive patients with childhood onset GH deficiency around and after transition // *Eur. J. Endocrinol.* 2013, 169, N5, 587-596.
- Smyczynska J.I., Hlczar M., Stawerska R., Lewinski A. Significant increase of IGF-I concentration and of IGF-I/IGFBP-3 molar ratio in generation test predicts the good response to growth hormone (GH) therapy in children with short stature and normal results of GH stimulating tests // *Neuro Endocrinol. Lett.* 2013, 34, N3, 222-228.
- Geffner M.E. Growth hormone replacement therapy: transition from adolescence to adulthood // *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2009, 1, N5, 205-208.
- Maghnie M.I., Ambrosini L., Cappa M., Pozzobon G., Ghizzoni L., Ubertini M.G., di Iorgi N., Tinelli C., Pilia S., Chiumello G., Lorini R., Loche S. Adult height in patients with permanent growth hormone deficiency with and without multiple pituitary hormone deficiencies // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006, 91, N8, 2900-2905.
- Saenger P. A lifetime of growth hormone deficiency: a US pediatric perspective // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2000, 13, Suppl 6, 1337-1342.
- Leong G.M., Johannsson G. Growth hormone deficiency: strategies and indications to continue growth hormone therapy in transition from adolescence to adult life // *Horm. Res.* 2003, 60, Suppl. 1, 78-85.
- Verhelst J., Abs R. Cardiovascular risk factors in hypopituitary GH-deficient adults // *Eur. J. Endocrinol.* 2009, 161, Suppl. 1, S41-S49.
- Chaves V.E., Junior F.M., Bertolini G.L. The metabolic effects of growth hormone in adipose tissue // *Endocrine.* 2013, 44, N2, 293-302.
- Minczykowski A., Gryczynska M., Ziennicka K., Czepczynski R., Sowinski J., Wysocki H. The influence of growth hormone (GH) therapy on cardiac performance in patients with childhood onset GH deficiency // *Growth Horm. IGF Res.* 2005, 15, N2, 156-164.
- Oliveira C.R., Pereira R.M., Barreto-Filho J.A., Aguiar-Oliveira M.H. Long time consequences of the growth hormone deficiency // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2008, 52, N5, 745-749.
- Lombardi G., Di Somma C., Grasso L.F., Savanelli M.C., Colao A., Pivonello R. The cardiovascular system in growth hormone excess and growth hormone deficiency // *J. Endocrinol. Invest.* 2012, 35, N11, 1021-1029.
- Toumba M., Neocleous V., Shammass C., Jossif A., Skordis N. Effects of growth hormone on heart structure and function in adolescence // *Georgian Med. News.* 2012, 210, 34-39.
- Sacca L., Cittadini A., Fazio S. Growth hormone and the heart // *Endocr. Rev.* 1994, 15, N5, 555-573.
- Toogood A.A., Shalet S.M. Diagnosis of severe growth hormone (GH) deficiency in young adults who received GH replacement therapy during childhood // *Acta Paediatr. Suppl.* 1997, 423, 117-120.
- Andreassen M. The growth hormone system and cardiac function in patients with growth hormone disturbances and in the normal population // *Dan. Med. Bull.* 2010, 57, N10, B4162.
- Leong G.M., Johannsson G. Growth hormone deficiency: strategies and indications to continue growth hormone therapy in transition from adolescence to adult life // *Horm. Res.* 2003, 60, Suppl. 1, 78-85.
- Colao A. The GH-IGF-I axis and the cardiovascular system: clinical implications // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2008, 69, N3, 347-358.
- Murray R.D., Randeva H.S., Lewandowski K.C., Komorowski J., Lawrence J.A., Adams J.E., Shalet S.M. Serum vascular endothelial growth factor (VEGF) is elevated in GH deficient adults // *Growth Horm. IGF Res.* 2011, 21, N2, 96-101.
- Longobardi S., Cuocolo A., Merola B., Di Rella F., Colao A., Nicolai E., Cardei S., Salvatore M., Lombardi G. Left ventricular function in young adults with childhood and adulthood onset growth hormone deficiency // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 1998, 48, N2, 137-143.
- Jallad R.S., Liberman B., Vianna C.B., Vieira M.L., Ramires J.A., Knoepfelmacher M. Effects of growth hormone replacement therapy on metabolic and cardiac parameters, in adult patients with childhood-onset growth hormone deficiency // *Growth Horm. IGF Res.* 2003, 13, N2-3, 81-88.
- Araujo V.P., Aguiar-Oliveira M.H., Oliveira J.L., Rocha H.M., Oliveira C.R., Rodrigues T.M., Nunes M.A., Brito I.M., Ximenes R., Barreto-Filho J.A., Meneguz-Moreno R.A., Pereira R.M., Valenca E.H., Oliveira-Neto L.A., Vicente T.A., Blackford A., Salvatori R. Arrest of atherosclerosis progression after interruption of GH replacement in adults with congenital isolated GH deficiency // *Eur. J. Endocrinol.* 2012, 166, N6, 977-982.
- Dlesk A., Kamensky G., Lazurova I., Kuzma M., Payer J. The effect of growth hormone replacement therapy on the morphological and functional changes in the left ventricle in patients with adult-onset growth hormone deficiency // *Wien Klin. Wochenschr.* 2014, 126, N15-16, 480-484.
- Groban L., Lin M., Kassik K.A., Ingram R.L., Sonntag W.E. Early-onset growth hormone deficiency results in diastolic dysfunction in adult-life and is prevented by growth hormone supplementation // *Growth Horm. IGF Res.* 2011, 21, N2, 81-88.
- Iacobellis G. Epicardial adipose tissue in endocrine and metabolic diseases // *Endocrine.* 2014, 46, N1, 8-15.
- Sirdah M.M., Abu Ghali A.S., Al Laham N.A. The reliability of the National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (NCEP/ATP III) and the International Diabetes Federation (IDF) definitions in diagnosing metabolic syndrome (MetS) among Gaza Strip Palestinians // *Diabetes Metab Syndr.* 2012, 6, N1, 4-8.
- Vishram J.K. Prognostic interactions between cardiovascular risk factors // *Dan. Med. J.* 2014, 61, N7, 4892.
- Verhelst J., Mattsson A.F., Luger A., Thunander M., Goth M.I., Koltowska-Haggstrom M., Abs R. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in 2479 hypopituitary patients with adult-onset GH deficiency before GH replacement: a KIMS analysis // *Eur. J. Endocrinol.* 2011, 165, N6, 881-889.
- Attanasio A.F., Mo D., Erfurth E.M., Tan M., Ho K.Y., Kleinberg D., Zimmermann A.G., Chanson P. International Hypopituitary Control Complications Study Advisory Board. Prevalence of metabolic syndrome in adult hypopituitary growth hormone (GH)-deficient patients before and after GH replacement // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010, 95, N1, 74-81.
- Oliveira C.R., Meneguz-Moreno R.A., Aguiar-Oliveira M.H., Barreto-Filho J.A. Emerging role of the GH/IGF-I on cardiometabolic control // *Arq. Bras. Cardiol.* 2011, 97, N5, 434-439.
- Fukuda I., Hizuka N., Yasumoto K., Morita J., Kurimoto M., Takano K. Metabolic co-morbidities revealed in patients with childhood-onset

- adult GH deficiency after cessation of GH replacement therapy for short stature // *Endocr. J.* 2008, 55, N6, 977-984.
39. Pelin A.M., Matasaru S. Metabolic syndrome in obese children and adolescents // *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi.* 2012, 116, N4, 957-961.
 40. Hong J.W., Park J.K., Lim C.Y., Kim S.W., Chung Y.S., Kim S.W., Lee E.J. A weekly administered sustained-release growth hormone reduces visceral fat and waist circumference in abdominal obesity // *Horm. Metab. Res.* 2011, 43, N13, 956-961.
 41. Rapaport R., Cook D.M. Transition of childhood-onset growth hormone-deficient patients to adult healthcare // *Pediatr. Endocrinol. Rev.* 2006, 4, Suppl. 1, 82-90.
 42. Yuen K.C., Koltowska-Haggstrom M., Cook D.M., Fox J.L., Jons-son P.J., Geffner M.E., Abs R. Clinical characteristics and effects of GH replacement therapy in adults with childhood-onset craniopharyngioma compared with those in adults with other causes of childhood-onset hypothalamic-pituitary dysfunction. *Pfizer International Metabolic Database* // *Eur. J. Endocrinol.* 2013, 169, N4, 511-519.
 43. Zhao J.T., Cowley M.J., Lee P., Birzniece V., Kaplan W., Ho K.K. Identification of novel GH-regulated pathway of lipid metabolism in adipose tissue: a gene expression study in hypopituitary men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011, 96, N7, E1188-E1196.
 44. Evans M., Roberts A., Davies S., Rees A. Medical lipid-regulating therapy: current evidence, ongoing trials and future developments // *Drugs.* 2004, 64, N11, 1181-1196.
 45. Bulow B., Erfurth E.M. A low individualized GH dose in young patients with childhood onset GH deficiency normalized serum IGF-I without significant deterioration in glucose tolerance // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 1999, 50, N1, 45-55.
 46. Yuen K.C., Dunger D.B. Therapeutic aspects of growth hormone and insulin-like growth factor-I treatment on visceral fat and insulin sensitivity in adults // *Diabetes Obes. Metab.* 2007, 9, N1, 11-22.
 47. Cordoba-Chacon J., Gahete M.D., Pokala N.K., Geldermann D., Alba M., Salvatori R., Luque R.M., Kineman R.D. Long- but not short-term adult-onset, isolated GH deficiency in male mice leads to deterioration of β -cell function, which cannot be accounted for by changes in β -cell mass // *Endocrinology.* 2014, 155, N3, 726-735.
 48. Newman C.B., Carmichael J.D., Kleinberg D.L. Effects of low dose versus high dose human growth hormone on body composition and lipids in adults with GH deficiency: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials // *Pituitary.* 2014, May 9. [Epub ahead of print].
 49. Molitch M.E., Clemmons D.R., Malozowski S., Merriam G.R., Shallet S.M., Vance M.L., Endocrine Society's Clinical Guidelines Subcommittee Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006, 91, 1621-1634.
 50. Secco A., di Iorgi N., Napoli F., Calandra E., Calcagno A., Ghezzi M., Frassinetti C., Fratangeli N., Parodi S., Benassai M., Leitner Y., Gastaldi R., Lorini R., Maghnie M. Reassessment of the growth hormone status in young adults with childhood-onset growth hormone deficiency: reappraisal of insulin tolerance testing // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009, 94, N11, 4195-4204.
 51. Erfurth E.M. Update in mortality in GH-treated patients // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013, 98, N11, 4219-4226.
 52. Stockholm K., Juul S., Christiansen J.S., Gravholt C.H. Mortality and socioeconomic status in adults with childhood onset GH deficiency (GHD) is highly dependent on the primary cause of GHD // *Eur. J. Endocrinol.* 2012, 167, N5, 663-670.
 53. Nieves-Martinez E., Sonntag W.E., Wilson A., Donahue A., Molina D.P., Brunso-Bechtold J., Nicolle M.M. Early-onset GH deficiency results in spatial memory impairment in mid-life and is prevented by GH supplementation // *J. Endocrinol.* 2010, 204, N1, 31-36.
 54. Cabo D., Lecube A., Barrios M., Mesa J. Long term treatment with growth hormone deficiency in adults // *Med. Clin. (Barc).* 2011, 136, N15, 659-664.
 55. Wass J.A., Reddy R. Growth hormone and memory // *J. Endocrinol.* 2010, 207, N2, 125-126.
 56. van Nieuwpoort I.C., Drent M.L. Cognition in the adult with childhood-onset GH deficiency // *Eur. J. Endocrinol.* 2008, 159, Suppl. 1, S53-S57.
 57. Spielhagen C., Schwahn C., Moller K., Friedrich N., Kohlmann T., Moock J., Koltowska-Haggstrom M., Nauck M., Buchfelder M., Wallaschofski H. The benefit of long-term growth hormone (GH) replacement therapy in hypopituitary adults with GH deficiency: results of the German KIMS database // *Growth Horm. IGF Res.* 2011, 21, N1, 1-10.

(Надійшла до редакції 01.12.2014)

Дефицит гормона роста у молодых взрослых с манифестацией в детском возрасте: липидный спектр и состояние сердечно-сосудистой системы (обзор литературы и собственные наблюдения)

Е.В. Большова, О.А. Вишневская, В.А. Музь, Т.А. Ткачева, Т.Н. Малиновская, О.Я. Самсон

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

Резюме. Проведен анализ научной литературы, а также представлены собственные наблюдения касательно этиологии, клинического течения и лечения пациентов с дефицитом гормона роста (ГР), который возник в детстве и сохраняется во взрослом возрасте. Особое внимание уделено влиянию заместительной терапии рекомбинантным ГР (рГР) на метаболические и кардиальные показатели. Установлено, что заместительная терапия рГР приводит к снижению кардио-васкулярных рисков у молодых взрослых с дефицитом ГР, который возник в детстве. Данные последних исследований свидетельствуют о наличии тяжелых последствий ГР-дефицита, вследствие чего пациенты при переходе во взрослый период нуждаются в восстановлении либо продолжении терапии рГР (после подтверждения наличия ГР-дефицита).

Ключевые слова: дефицит гормона роста, возникший в детстве; молодые взрослые; метаболические и кардиальные параметры; заместительная терапия рГР.

Childhood-onset growth hormone deficiency in young adults: lipids and cardiovascular status (literature review and own observations)

O.V. Bolshova, O.A. Vyshnevskaya, V.A. Muz, T.O. Tkachova, T.M. Malinovska, O.Ya. Samson

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

Summary. The objectives of the study were to review current literature and to present own data concerning etiology, clinical features and management of patients with childhood-onset growth hormone (GH) deficiency that continues into adulthood. Special attention was paid to the effects of GH-replacement therapy on metabolic and cardiac parameters. GH-replacement seems to reduce cardiovascular risks in young adults with childhood-onset GH-deficiency. Data from recent studies suggest that, due to severe consequences of GH-deficiency, patients need GH-therapy to be resumed or continued in transition period from adolescence to adult life (after reassessment of GH-status).

Keywords: childhood-onset growth hormone deficiency, young adults, metabolic and cardiac parameters, growth hormone replacement therapy.

УДК 616.379-008.64+616.72-002-007.24]-036-092

Остеоартроз та цукровий діабет 2 типу: спільні ланки патогенезу

Л.В. Журавльова,
М.О. Олійник

Харківський національний медичний університет

Резюме. Остеоартроз (ОА) є одним із найпоширеніших ревматичних захворювань. Етіологія та патогенез ОА до теперішнього часу залишаються вивченими не до кінця. Велике значення в розвитку та прогресуванні ОА надається метаболічному синдрому, зокрема інсулінорезистентності та цукровому діабету 2 типу. Розуміння патогенетичних взаємозв'язків цих захворювань допоможе покращити ранню діагностику та сприятиме своєчасному лікуванню, що є дуже важливим у зниженні інвалідизації цих хворих та покращанні якості життя.

Ключові слова: остеоартроз, цукровий діабет 2 типу, метаболічний синдром, інсулінорезистентність.

Остеоартроз (ОА) є одним із найчастіших захворювань суглобів. Ураження опорно-рухового апарату, суглобів, хребта впевнено конкурують за розповсюдженість з захворюваннями серцево-судинної системи. ОА найбільш часто зустрічається в людей середнього та похилого віку, призводить до деформації суглобів, втрати їх функції і погіршення якості життя хворих, а також характеризується хронічним прогресуючим перебігом із періодичними загостреннями і больовим синдромом різного ступеня виразності [1,2]. ОА є однією з основних причин втрати працездатності та інвалідності. До останнього часу медико-соціальне значення ОА недооцінювалось. Причинами цього, по-перше, були нечисленність даних про вплив патології кістково-м'язового апарату на якість життя хворого, по-друге – майже відсутність відомостей про справжню поширеність ОА. За даними ВООЗ, більш 40% осіб похилого віку страждають на

ОА, до 80% хворих ОА мають обмеження руху різного ступеня, а 25% не мають можливості виконувати звичайні домашні справи [3]. Велике епідеміологічне дослідження в США виявило рентгенографічні ознаки ОА, принаймні, однієї суглобової групи в 1/3 дорослих віком 25-75 років, причому серед осіб віком 65 років захворювання діагностували в 50% випадків, а старше 75 років – у 80%. За оцінками епідеміологів, встановлений лікарями діагноз ОА мають понад 20 млн дорослих США, а до 2020 р. прогнозується зростання цього показника вдвічі [4]. У 2011 р. захворюваність на ОА в Україні становила 227661 осіб (605,6 на 100 тис. населення), а поширеність – 1290509 (3432,7 на 100 тис. населення); які були вищі, ніж у 2010 р. (594,6 і 3432,7 відповідно). У 2011 році вперше звернулися 124337 (333,5) осіб, що було також вище, ніж рік тому (2447,8 і 330,7 відповідно). Серед працездатних на ОА страждають 413801 особа (1511,9), а вперше його виявлено в 109403 (399,7), що значно нижче світових показників, але це не відображає реального стану речей, оскільки справжнє його поширення важко оцінити внаслідок того, що

* адреса для листування (Correspondence): Харківський національний медичний університет, пр. Леніна, 4, м. Харків, 61022 Україна. E-mail: l.zhuravlyova@mail.ru

Огляди

пацієнти звертаються до лікаря лише за умов появи симптомів артропатії [5]. Частота ОА збільшується у 2-10 разів впродовж періоду від 30 до 65 років і продовжує збільшуватися з віком.

Поняття про остеоартроз як про окреме захворювання було прийнято після публікації роботи С. Сесіла та В. Арчера у 1926 р. Згідно з сучасними уявленнями, ОА – це гетерогенна група захворювань різної етіології зі схожими біологічними, морфологічними проявами і наслідками, в основі яких лежить ураження всіх компонентів суглоба, у першу чергу, хряща, а також субхондральної кістки, синовіальної оболонки, зв'язок, капсули, оточуючих суглоб м'язів [1,6]. Останніми роками чітко доведено, що ОА не просто хвороба зносу (хвороба «wear and tear»), а скоріше аномальне ремоделювання суглобових тканин, яке контролюється безліччю прозапальних факторів, що продукуються, насамперед, субхондральною кісткою і синовіальною оболонкою [7,8]. Аномальне/патологічне ремоделювання згодом формує метаболічну, а пізніше і функціональну, дисфункцію всіх суглобових структур із розвитком типової клінічної картини і однотипних патобіохімічних змін [9]. Місцева продукція прозапальних цитокінів здатна також впливати на ініціацію і посилення інших залежних від віку та метаболічних захворювань. Недарма ОА відносять до захворювань з одним із найвищих індексів коморбідності [10]. У багатьох дослідженнях [11,12] виявлено, що особи з ОА мають значно вищий ризик розвитку коморбідних захворювань, ніж ті, що не страждають на ОА. Як правило, практично не зустрічаються пацієнти з первинним ОА, що не мають супутніх соматичних захворювань. U. Kadam і співавт. [13] у 18-місячому дослідженні за участі 1026 пацієнтів з ОА у віці старше 50 років встановили, що окрім ОА більшість пацієнтів страждали ще на 5-6 захворювань і більше (у 49% випадків), проте лише в 3,7% хворих було виявлено тільки ОА. У ряді досліджень було визначено, що ОА найбільш часто поєднується з артеріальною гіпертонією (АГ), високим рівнем холестерину в крові, атеросклерозом, ішемічною хворобою серця (ІХС), ожирінням, цукровим діабетом (ЦД), хронічними обструктивними захворюваннями легень, захворюваннями органів травлення. Слід зазначити, що практично не виявлено гендерних відмінностей у поширеності супутньої патології у хворих з ОА різної статі, хоча ступінь тяжкості ОА в жінок вищий [14]. Th. Rosemann і співавт., вивчивши дані 1021 пацієнта з ОА, визначили, що в осіб обох статей однаково часто зустрічалися АГ (53%), підвищений рівень холестерину (36%), серцева недостатність (19%), ЦД (17%), ІХС (13%) і депресивні стани (19%) [15].

Які основні фактори ризику розвитку ОА? Найбільш загальні фактори ризику ОА включають вік,

стать, попередні травми суглобів, ожиріння, генетичну схильність і механічні фактори, включаючи дисплазію і недостатність зв'язкового апарату [16]. Однак, незважаючи на багатофакторність природи ОА, патологічні зміни в уражених суглобах мають спільні риси, що впливають на всі суглобові структури, обумовлюючи розвиток типової клінічної картини ОА – болю, деформації та порушення функції.

Звертає на себе увагу, що механічні фактори є важливими в розвитку ОА. Наприклад, при ідіопатичному ОА навіть незначні фізичні навантаження можуть призводити до розвитку ОА, а при вторинному ОА лише значні фізичні навантаження спричиняють його розвиток [2].

Уявлення про патогенез ОА з кожним роком розширюються. Натеper відомо, що патологічні зміни, які спостерігаються при ОА, включають як деградацію суглобового хряща, так і зміни субхондральної кістки з утворенням остеофітів, а також персистуюче, різномірне запалення синовіальної оболонки, дегенерацію зв'язок і менісків, гіпертрофію суглобової капсули. Формуванню характерних симптомів при ОА сприяють зміни, які відбуваються в періартикулярних тканинах: м'язах, нервах, зв'язках, жировій тканині. Залучення до патологічного процесу хряща, синовіальної оболонки і субхондральної кістки відбувається внаслідок активації одних й тих самих медіаторів запалення і білкових молекул [17]. Таким чином, враховуючи всі зміни, що відбуваються при ОА, їх синхронність, паралельність та однотипність, ОА можна розглядати як захворювання суглоба, як самостійного органа [9].

Вплив ОА на всі суглобові тканини призводить до різних клінічних фенотипів залежно від найбільш ушкодженої на даний час тканини. При тривалому перенавантаженні суглоба може травмуватися субхондральна кістка, внаслідок чого в клінічній картині будуть домінувати симптоми болю в кістках, обумовлені субхондральною ішемією або набряком [18]. При ураженні синовіальної оболонки в клінічній картині буде домінувати запальний фенотип із частими епізодами реактивного синовіту, запальним характером болювого синдрому. При змінах у м'яких навколосуглобових тканинах будуть домінувати симптоми тендиніту, тендовагініту або бурситу. Тобто можна визнати, що через різні клінічні фенотипи проявляється домінуючий механізм пошкодження. Проте при подальшому прогресуванні захворювання ці симптоми стають більш однорідними, і, у решті решт, формується так званий «загальний остеоартритичний синдром», який на пізніх стадіях захворювання проявляється болем, нестабільністю, деформаціями, недостатністю функції суглоба. Запропонована етіопатогенетична класифікація ОА [19] забезпечує наукову базу, що дозволяє

зрозуміти, чому клінічні фенотипи можуть змінюватися впродовж захворювання.

В інших дослідженнях доведено, що найпоширенішими фенотипічними різновидами ОА є: варіант, асоційований із віком, генетично-детермінований, естрогензалежний, а також посттравматичний [8]. Варіант, асоційований із віком, пов'язаний із пошкодженням хондроцитів і екстрацелюлярного матриксу, зменшенням товщини і щільності субхондральної кістки, саркопенією і зниженням репаративної здатності хряща, жорсткістю сухожиль, підвищенням нестабільності суглобів із віком. В основі генетично-детермінованого варіанту ОА лежить наявність генів схильності до ОА, низька кісткова маса і особливості форми скелета. Відомо, що об'єм хрящової тканини і ступінь прогресії ОА залежить також від певних генів. Крім того, зниження рівня естрогенів внаслідок менопаузи обумовлює інтенсивний кістковий обмін у субхондральній кістці, зниження кісткової маси, зменшення м'язової маси і її сили, пошкодження хондроцитів і екстрацелюлярного матриксу. Дефіцит естрогенів сприяє підвищенню нестабільності суглобів, а також збільшенню маси тіла, а підвищена жирова маса асоціюється з високим рівнем адипокінів. Крім того, виділяють кристал-індукований фенотип ОА, виникнення та прогресування якого можуть бути пов'язані з порушеннями вродженого імунітету, а також кристал-індукованим запаленням. Метаболічний варіант розвивається в пацієнтів з ожирінням, атеросклерозом, іншими метаболічними розладами, і в більшості випадків є відображенням системних порушень метаболізму, що через прозапальні медіатори реалізується в суглобі [20]. Багато досліджень, проведених до теперішнього часу, свідчать про поєднання ОА та метаболічного синдрому (МС) [21-24]. Деякі автори, враховуючи і окислювальний стрес, і роль цитокінів і ендотеліальну дисфункцію та інші спільні ланки розвитку ОА, ожиріння, інсулінорезистентності (ІР), дисліпідемії, відносять ОА навіть до компонентів МС [25]. Кожна складова МС негативно впливає на перебіг ОА. Одним із варіантів метаболічного фенотипу є діабет-індукований ОА [26].

Незважаючи на гетерогенність ЦД 2 типу, його патогенез обумовлений поєднанням двох основних факторів: ІР та дисфункції β -клітин підшлункової залози. Питання першорядності дисфункції β -клітин підшлункової залози продовжують обговорюватись [27]. ІР – це недостатня біологічна відповідь клітин на інсулін за його достатньої концентрації в крові [28-30]. У популяційному дослідженні, яке проводилось в Італії, вивчали поширеність ІР. Дослідження включало 888 осіб віком від 40 до 79 років. ІР визначали методом НОМА, та було виявлено, що вона трапляється тільки в 10% осіб без метаболічних порушень, у 58% осіб з АГ

(артеріальний тиск (АТ) > 160/95 мм рт.ст.); у 63% осіб із гіперурикемією (сечова кислота сироватки крові > 416 мкмоль/л у чоловіків і > 387 мкмоль/л у жінок); у 84% осіб із гіпертригліцеридемією (тригліцериди (ТТ) > 2,85 ммоль/л); у 88% осіб із низьким рівнем холестерину ЛПВЩ (< 0,9 ммоль/л у чоловіків і < 1,0 у жінок); у 66% осіб із порушенням толерантності до глюкози (ПТГ) [31]. Слід зазначити, що при поєднанні ЦД 2-го типу (чи ПТГ) з основними компонентами метаболічного синдрому (МС), а саме дисліпідемією, гіперурикемією та АГ, частота виявлення ІР досягає 95% [32]. Це може свідчити про те, що ІР є дійсно провідним механізмом розвитку МС, до складу якого входить і ЦД 2 типу.

Розвитку ІР сприяють як генетичні фактори (дефект інсулінових рецепторів або пострецепторний ефект), так і зовнішні фактори, до яких відносять: ожиріння, зниження об'ємного кровотоку в капілярах скелетної мускулатури в результаті вазоконстрикції, котрі розвиваються внаслідок гіподинамії. ІР викликає компенсаторну гіперінсулінемію, яка, у свою чергу, знижує глікемію, але збільшує апетит, що сприяє розвитку ожиріння, що надалі погіршує ІР жирової тканини, у результаті розвивається «*circulus vitiosus*», яке нагадує «висхідну спіраль», коли кожний більш високий рівень компенсаторної гіперінсулінемії викликає ще більше посилення ІР, що призводить до гіперсекреції інсуліну [33].

ІР характеризується порушенням системи внутрішньоклітинної передачі сигналу від рецептора до кінцевих субстратів сигнального шляху дії гормону [34]. Причинами ІР можуть бути як дефекти в системі реалізації ефектів інсуліну, так і надлишок контрінсулярних гормонів. У першу чергу, при ІР страждають жирова та м'язова (смугаста й серцева) тканини, де транспорт глюкози можливий лише за наявності інсуліну. Інсулін майже не впливає на транспорт глюкози в гепатоцити, однак підсилює її постачання непрямым шляхом, стимулюючи синтез ферменту глюкокінази, що фосфорилує глюкозу й «зачиняє» її в клітині (клітинні мембрани непроникні для фосфорильованої глюкози). Зниження чутливості до інсуліну жирової, м'язової та печінкової тканин є провідним чинником розвитку клінічних проявів ІР: гіперінсулінемії, ожиріння, АГ, дисліпідемії.

Внаслідок високої глюкозотоксичності відбувається накопичення кінцевих продуктів гліколізу, активація оксидативного потенціалу на локальному рівні, а також розвиток низькорівневого запалення на організменому рівні [35]. Ці чинники обумовлюють аномальне ремоделювання кісткової, суглобової і синовіальної тканин, спричиняючи біохімічні зміни, які згодом транспонуються в клінічні прояви ОА. Діабетична нейропатія також може бути одним з ушко-

Огляди

джувальних механізмів і призводити до ураження периферичної нервової системи при ОА, обумовлюючи слабкість м'язів і нестабільність суглоба [36].

Єдиним енергетичним субстратом для хондроцитів при виключно анаеробному характері метаболізму є глюкоза. Відповідно, недостатнє надходження глюкози до хондроцитів, у тому числі при цукровому діабеті та метаболічному синдромі, теоретично повинно неминуче призводити до зниження інтенсивності синтетичних процесів та первинної дегенерації хрящової тканини. Гіперглікемія, через активацію поліолового шляху метаболізму глюкози і неферментативного глікозилювання білків, може визначати ураження м'язів і периартикулярних тканин. Таким чином, при цукровому діабеті закладається біохімічна основа для формування самостійної клінічної картини ураження суглобів.

ІР, ключова ланка МС, сприяючи збільшенню продукції глікованих сполук, викликає підвищене утворення кисневих радикалів, що провокують ендотеліальну дисфункцію. Підвищене утворення нейтрофілами кисневих радикалів також виявлено у хворих на ОА, ускладнений синовітом колінного суглоба [37]. Відомо, що пошкодження, викликані вільними радикалами, вносять істотний вклад у розвиток як атеросклерозу, так і захворювань суглобів. Виявлено тісну кореляцію між вмістом ТГ і здатністю фагоцитів синтезувати ФНО- α , місцева продукція якого у вогнищі запалення забезпечує хемотаксис нейтрофілів, посилення фагоцитозу, їх дегрануляцію, продукцію і секрецію ними активних форм кисню. Важливу роль ІР у розвитку ОА доводить високий рівень ТГ у хворих із повною втраченою хряща за даними артроскопії та його кореляція з циркулюючими імунними комплексами. Кратанов зі співавт. висунули припущення, що ІР може бути ключовою патогенетичною ланкою не тільки при ЦД 2 типу і АГ, а й при ОА. Було виявлено взаємозв'язок між дисліпідемією, окислювальним стресом та ерозивними змінами в хрящі, що вказує на асоціацію МС із більш тяжким, за даними артроскопії, ураженням суглобового хряща в пацієнтів з ОА, ускладненим вторинним синовітом. [33,38].

За даними деяких авторів, не тільки ЦД 2 типу впливає на розвиток ОА, а й ОА може бути предиктором ЦД 2 типу, проте фактори і механізми розвитку цього процесу потребують подальшого вивчення [39].

Існує все більше доказів того, що ОА не просто хвороба, пов'язана зі старінням та механічним впливом на суглоби, а скоріш за все «порушення обміну речовин», в якому різноманітні зв'язки між ліпідами, метаболічними та гуморальними медіаторами сприяють виникненню та прогресуванню патологічного процесу. ОА

дійсно пов'язаний не тільки із ожирінням та серцево-судинними факторами ризику, але й із ІР та ЦД 2 типу. Значення проблеми коморбідності ОА на тлі ЦД 2 типу полягає в додаткових труднощах для своєчасного встановлення діагнозу та проведення адекватної терапії. Враховуючи етіопатогенетичні ланки цих станів, що призводять до погіршення якості життя пацієнтів, збільшення витрат на діагностику та лікування, ранньої інвалідизації цих хворих. На підставі проаналізованих даних можливо підкреслити, що проблема ОА у хворих на ЦД 2 типу ще потребує подальшого вивчення. Перспективи майбутніх досліджень полягають у розширенні розуміння змін у суглобах на тлі ЦД 2 типу та розробці схем діагностики та медикаментозної терапії поєданого перебігу цих захворювань.

Список використаної літератури

1. Національний підручник з ревматології / За ред. В.М. Коваленка, Н.М. Шуби. К.: Моріон, 2013. 672с. (National textbook on rheumatology / Eds. V.M. Kovalenko, N.M. Shuba. Kyiv: Morion, 2013. 672 p.).
2. Шуба Н.М., Воронова Т.Д., Тарасенко Т.М., Крилова А.С. Нові аспекти патогенезу остеоартрозу та шляхи корекції // Укр. ревматол. журн. 2012, №1(47), 51-58. (Shuba N.M., Voronova T.D., Tarasenko T.M., Krylova A.S. The new aspects of osteoarthritis pathogenesis and methods of correction // Ukrainsky revmatologichnyy zhurnal. 2012, N1(47), 51-58).
3. Фоломеева О.М., Галушко Е.А., Эрдеc Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в России и США // Научно-практическая ревматология. 2008, №4, 4-9. (Folomeeva O.M., Galushko E.A., Erdes Sh.F. Prevalence of rheumatic diseases in Russia and USA // Nauchno-prakticheskaya revmatologia. 2008, N4, 4-9).
4. Zhang W., Nuki G., Moskowitz R.W., Abramson S., Altman R.D., Arden N.K., Bierma-Zeinstra S., Brandt K.D., Croft P., Doherty M., Dougados M., Hochberg M., Hunter D.J., Kwoh K., Lohmander L.S., Tugwell P. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis : part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009 // Osteoarth. Cartil. 2010, 18, N4, 476-499.
5. Коваленко В.М. Ревматичні захворювання в Україні: стан проблеми та шляхи вирішення // Український ревматологічний журнал. 2012, №3(49), 84-86. (Kovalenko V.M. Rheumatic diseases in Ukraine: state of problem and ways for its solution // Ukrainsky revmatologichnyy zhurnal. 2012, N3(49), 84-86).
6. Ревматология: национальное руководство / Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 720 с. (Rheumatology: National handbook / Eds. E.L. Nasonov, V.A. Nasonova. M.: GEOTAR-Media, 2010. 720 p.).
7. Дубиков А.И. Остеоартроз: старая болезнь, новые подходы. // Совр. Ревматология. 2013, 2, 82-87 (Dubikov A.I. Osteoarthritis: An old disease, novel approaches // Sovremennaya revmatologia. 2013, 2, 82-87).
8. Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthritis!) // Osteoarthritis Cartilage. 2013, 21, N1, 16-21.
9. Loeser R.F., Goldring S.R., Scanzello C.R., Goldring M.B. Osteoarthritis: A Disease of the Joint as an Organ // Arthritis Rheum. 2012, 64, N6, 1697-1707.
10. Коваленко В.М., Борткевич О.П. Остеоартроз. Практична настанова. вид. 3-те. Киев: МОРИОН, 2010. 608 с. (Kovalenko V.M., Bortkevych O.P. Osteoarthritis. Practical regulations. 3rd ed. Kyiv: Morion, 2010. 608 p.).
11. Caporali R., Cimmino M.A., Sarzi-Puttini P., Scarpa R., Parazzini F., Zaninelli A., Ciocci A., Montecucco C. Comorbid conditions in the AMICA study patients: effects on the quality of life and drug prescriptions by general practitioners and specialists // Sem. Arthr. Rheum. 2005, 35, N1, Suppl. 1, 31-37.
12. Gabriel Sh.E., Michaud K. Review Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality and comorbidity of the rheumatic diseases // J. Arthr. Res. Ther. 2009, 11, N3, 229.
13. Kadam U.T., Croft P.R. Clinical comorbidity in osteoarthritis: associations with physical function in older patients in family practice // J. Rheumatol. 2007, 34, 1899-1904.

14. Мендель О.И., Наумов А.В., Алексеева Л.И., Верткин А.Л., Шамуилова М.М., Лучихина Л.В. Остеоартроз и сердечно-сосудистые заболевания. Общие факторы риска и клинико-патогенетические взаимосвязи. Оптимизация терапии // Профилактическая медицина. 2010, № 3, 35-41 (Mendel O.I., Naumov A.V., Alekseyeva L.I., Vertkin A.L., Shamuilova M.M., Luchikhina L.V. Osteoarthritis and cardiovascular diseases. General risk factors and clinical pathogenetic correlations. Therapy optimization // Profilakticheskaya meditsina. 2010, N3, 35-41).
15. Saltman D.C., Sayer G.P., Whicker S.D. Co-morbidity in general practice // Postgraduate Med. J. 2005, 81 (957), 474-480.
16. Blagojevic M., Jinks C., Jeffery A., Jordan K.P. Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults: a systematic review and meta-analysis // Osteoarth. Cartilage. 2010, 18, 1, 24-33.
17. Головач И.Ю. Остеоартрит: фундаментальные и прикладные аспекты этиопатогенеза заболевания // Укр. ревматол. журн. 2014, №2(56), 4-11 (Golovach I.Yu. Osteoarthritis: fundamental and applied aspects of disease pathogenesis // Ukrainiskij revmatologichnyy zhurnal. 2014, N2 (56), 4-11).
18. Roemer F.W., Guermazi A., Felson D.T., Niu J., Nevitt M.C., Crema M.D., Lynch J.A., Lewis C.E., Torner J., Zhang Y. Presence of MRI-detected joint effusion and synovitis increases the risk of cartilage loss in knees without osteoarthritis at 30-month follow-up: the MOST study // Ann. Rheum. Dis. 2011, 70, N10, 1804-1809.
19. Castaneda S., Roman-Blas J.A., Largo R., Herrero-Beaumont G. Osteoarthritis: a progressive disease with changing phenotypes // Rheumatology (Oxford). 2014, 53, N1, 1-3.
20. Zhuo Q., Yang W., Chen J., Wang Y. Metabolic syndrome meets osteoarthritis. // Nat. Rev. Rheumatol. 2012, 8, 12, 729-737.
21. Magliano M. Review Obesity and arthritis // Menopause International. 2008, 14, N4, 149-154.
22. Manek N.J., Hart D., Spector T.D., MacGregor A.J. The association of body mass index and osteoarthritis of the knee joint: an examination of genetic and environmental influences // Arthritis Rheum. 2003, 48(4): 1024-1029.
23. Richette P., Funk-Brentano T. What is New on Osteoarthritis Front? // Eur. Musculoskel. Rev. 2010, 5(2): 8-10.
24. Sharma L., Berenbaum F. (ed.) Osteoarthritis: a companion to rheumatology. Philadelphia: Mosby Inc. Spector T.D., Hart D.J., Doyle D.V. (1994) Incidence and progression of osteoarthritis in women with unilateral knee disease in the general population: the effect of obesity // Ann. Rheum. Dis. 2007, 53, 565-568.
25. Katz J.D., Agrawal S., Velasquez M. Getting to the heart of the matter: osteoarthritis takes its place as part of the metabolic syndrome. // Curr. Opin. Rheumatol. 2010, 22, N5, 512-519.
26. Berenbaum F. Diabetes-induced osteoarthritis: from a new paradigm to a new phenotype // Ann. Rheum. Dis. 2011, 70, 1354-1356.
27. Butler A.E., Jonson J., Banner-Weir S. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in human with type 2 diabetes-mellitus. // Diabetes. 2003, 52, 1192-1198.
28. Эндокринология: Руководство для врачей / Под ред. В.В. Потемкина. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство». 2013. 776 с. (Endocrinology: Handbook for physicians / Ed. V.V. Potemkin. M.: «Medicinskoe informatsionnoe agentstvo» Publishers. 2013. 776 p.).
29. Клебанова Е.М., Балаболкин М.И., Кремская В.М. Инсулинорезистентность: ее роль в патогенезе сахарного диабета 2 типа и возможности коррекции // Лечащий врач. 2005, №5, <http://www.lvrach.ru/2005/05/> (Klebanova T.V., Balabolkin M.I., Kreminskaya V.M. Insulin resistance: its role in type 2 diabetes mellitus and possibilities for correction // Lechshchij vrach. 2005, N5, <http://www.lvrach.ru/2005/05/>).
30. Шестакова М.В. Инсулиновая резистентность: молекулярно-генетические механизмы развития, диагностика и коррекция при сахарном диабете 2-го типа. Пособие для врачей. М.: Медицина для Вас. 2007. 36 с. (Shestakova M.V. Insulin resistance: molecular genetic mechanisms of development, diagnostics and correction in type 2 diabetes mellitus. Manual for physicians / M.: Meditsina for You. 2007. 36 p.).
31. Borona E., Kiechl S., Willeit J., Oberhollenzer F., Egger G., Targher G., Alberiche M., Bonadonna R.C., Muggeo M. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders / The Brunneck Study // Diabetes. 1998, 47, 10, 1643-1648.
32. Паньків В.І. Інсулінорезистентність як ключовий патофізіологічний механізм розвитку метаболічного синдрому // Практична ангіологія. 2012, №5-6 (55), <http://angiology.com.ua/articles/?cat=lecture> (Pankiv V.I. Insulin resistance as key pathophysiological mechanism of metabolic syndrome development // Praktychna angiologiya. 2012, N5-6 (55), <http://angiology.com.ua/articles/?cat=lecture>).
33. Васильева Л.В., Лахин Д.И. Остеоартроз и метаболический синдром – современное видение проблемы // Вестник новых медицинских технологий. 2012, XIX, № 4, 18-22. (Vasilieva L.V., Lakhin D.I. Osteoarthritis and metabolic syndrome – contemporary vision of the problem // Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologij. 2012, XIX, N4, 18-22).
34. Nadeau K., Zeitler P.S. A boost to the study of insulin secretion in children and adolescents // J. Pediatr. 2008, May; Vol. 152(5). P.603-4.
35. Esposito K. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress // Circulation. 2002, 106: 2067-2072.
36. van Sloten T.T., Savelberg H.H., Duimel-Peters I.G., Meijer K., Henry R.M.A., Stehouwer C.D.A., Schaper N.C. Peripheral neuropathy, decreased muscle strength and obesity are strongly associated with walking in persons with type 2 diabetes without manifest mobility limitations // Diabetes Res. Clin. Pract. 2011, 91, N1, 32-39.
37. Kurygin A.G., Kratnov A.E. Oxidative stress experiment with sinovitic and periosteal acupuncture influence // Ann. Rheum. Dis. 2001, 326-329.
38. Кратнов А.Е., Курьлева К.В., Кратнов А.А. Связь первичного остеопороза и метаболического синдрома // Клини. Медицина. 2006, 6, 42-46. (Kratnov A.Ye., Kuryleva K.V., Kratnov A.A. Association of primary osteoarthritis with metabolic syndrome // Klin. Medicine. 2006, N6, 42-46).
39. M. Rahman, J. Cibere, A. Anis, C. Goldsmith, J. Kopec. Risk of Type 2 Diabetes among Osteoarthritis Patients in a Prospective Longitudinal Study, // International Journal of Rheumatology, vol. 2014, Article ID 620920, 7 pages, 2014. doi:10.1155/2014/620920

(Надійшла до редакції 20.12.2014)

Остеартроз и сахарный диабет 2 типа: общие звенья патогенеза

Л.В. Журавлева, М.А. Олейник

Харьковский национальный медицинский университет

Резюме. Остеоартроз (ОА) является одним из самых распространенных ревматических заболеваний. Этиология и патогенез ОА до настоящего времени остаются не до конца изученными. Большую роль в развитии и прогрессировании ОА, играет метаболический синдром, в частности инсулинорезистентность и сахарный диабет 2 типа. Понимание патогенетических взаимосвязей этих заболеваний поможет в улучшении ранней диагностики, и назначении своевременной терапии, что является очень важным в снижении инвалидизации этих больных и улучшении качества жизни.

Ключевые слова: остеоартроз, сахарный диабет 2 типа, метаболический синдром, инсулинорезистентность.

Osteoarthritis and type 2 diabetes mellitus: common links of pathogenesis

L.V. Zhuravlyova, M.O. Oliinyk

Kharkiv state medical university

Summary. Osteoarthritis (OA) is one of the most common rheumatic diseases. Etiology and pathogenesis of OA are not fully understood to date. The metabolic syndrome, including insulin resistance and type 2 diabetes, are important in the development and progression of OA. Understanding the pathogenesis of these diseases will help to improve early diagnosis and timely treatment, what is very important in reducing disability in these patients and improving quality of life.

Keywords: osteoarthritis, type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome, insulin resistance.

Цукровий діабет із моногенним типом успадкування: клініка, діагностика та лікування (частина 1)

П.М. Боднар¹,
Л.О. Кононенко¹,
Д.В. Кирієнко²,
Н.М. Кобиляк¹

¹Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

²Київський міський клінічний ендокринологічний центр

Резюме. Лекція присвячена вивченню клініко-діагностичних та лікувальних аспектів цукрового діабету з моногенним типом успадкування. Він зустрічається в 1-2% від усіх випадків постановки діагнозу та виникає в результаті мутацій, які призводять до агенезії підшлункової залози, зменшення функції β -клітин або їх підвищеної деструкції, розвитку інсулінорезистентності. До нього відносять перманентний неонатальний цукровий діабет, транзиторний неонатальний ЦД, MODY-діабет та декілька більш рідкісних синдромів, які окрім діабету проявляються і певними екстра панкреатичними проявами.

Ключові слова: неонатальний цукровий діабет, MODY-діабет, мітохондріальний ЦД, синдромальний ЦД, генетична дисфункція β -клітин, синдроми резистентності до інсуліну.

Цукровий діабет (ЦД) належить до числа найпоширеніших захворювань людини. У різних країнах світу кількість хворих на ЦД складає 4-7% загальної популяції. На початок 2010 р. у світі зареєстровано близько 285 млн хворих на ЦД, а до 2030 р. прогнозується збільшення їх кількості до 430 млн (IDF Diabetes Atlas, 4th edition).

Необхідно зазначити, що як і в більшості країн

світу, розповсюдженість ЦД, перш за все 2 типу, у нашій країні невпинно зростає. Якщо у 2000 р. щорічна захворюваність на ЦД в Україні становила 131,6 випадку на 100 тис. населення, то у 2008 році – вже 248,4 (для ЦД 1 типу – 13,1 та 28,5 випадку, а для ЦД 2 типу – 118,5 та 219,8 випадку відповідно). Сьогодні за офіційними даними, кількість хворих на ЦД перевищує 1 млн 230 тис. осіб. Хоча не можна ігнорувати той факт, що розповсюдженість ЦД в Україні (близько 2,6%) і сьогодні суттєво нижча, ніж у більшості країн Європи, що може свідчити про недостатнє виявлення захворювання.

* адреса для листування (Correspondence): Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, бул. Шевченка, 13, 01601, м. Київ, Україна.
e-mail: zdovado@ukr.net

© П.М. Боднар, Л.О. Кононенко, Д.В. Кирієнко, Н.М. Кобиляк

Проблеми ЦД всебічно досліджуються із застосуванням найрізноманітніших методологічних підходів, опрацьованих у процесі загального стрімкого розвитку біологічних та медичних галузей знань. Завдяки цьому отримано багато нових результатів. Деякі з висновків, що на них ґрунтуються, стали достатньо несподіваними для медичного загалу. Принаймні, протягом останнього десятиліття багато в чому доповнилися та змінилися уявлення про походження та механізми виникнення ЦД. Якщо виражатися точніше, то йдеться про типи ЦД, які можуть відрізнятися як за своїм походженням, так і за механізмами їх запуску.

Виділяють форми як із моногенним, так і з полігенним типом успадкування. Діабет із моногенним типом успадкування виникає в результаті мутацій, які призводять до агенезії підшлункової залози, зниження функції β -клітин або їх підвищеної деструкції, розвитку інсулінорезистентності (ІР). На його долю припадає 1-2% усіх випадків діагностованого діабету, хоча часто він неправильно діагностується як діабет 1 або 2 типу. Знання про генетичну обумовленість етіології ЦД таких типів дозволяє, по-перше, призначати правильне лікування, оскільки декілька типів ЦД із моногенним успадкуванням (мутація в гені специфічних К-АТФ-залежних каналів β -клітин; мутація HNF-1A, 4A) краще піддаються терапії похідними сульфонілсечовини, ніж інсуліном, або ж взагалі не потребують цукрознижувальної терапії (мутація в гені GSK); по-друге, краще прогнозувати прогресування захворювання, проводити скринінг членів сім'ї та генетичне консультування. До діабету з моногенним успадкуванням відносять перманентний неонатальний ЦД, транзиторий неонатальний ЦД, MODY-діабет та декілька рідкісних синдромів, які окрім діабету проявляються і певними екстрапанкреатичними проявами.

Неонатальний ЦД. Неонатальний цукровий діабет (НЦД) відноситься до рідкісних (1:300 000 – 1:400 000 новонароджених) первинно генетичних захворювань. В його основі лежить порушення обміну речовин із постнатальною панкреатичною дисфункцією β -клітин, що проявляється гіперглікемією і гіпоінсулінемією. НЦД не є вродженою формою ЦД 1 типу і маніфестує у віці до 6 міс. Для даного типу ЦД не характерні специфічні для ЦД 1 типу автоантитіла. У дітей із раннім порушенням вуглеводного обміну виявлено більшу кількість протекторних алелей HLA порівняно з класичним ЦД 1 типу.

Hutchinson та ін. вперше виділили перманентну (ПНЦД) і транзиторну (ТНЦД) форми НЦД. Ці дві основні форми характеризуються головним чином клінічними відмінностями за трива-

лістю інсулінозалежності після маніфестації. При ТНЦД інсулінотерапія потрібна протягом перших кількох місяців життя, але менш, ніж через 18 місяців настає ремісія захворювання з подальшим рецидивом через кілька років. При ПНЦД ремісії захворювання не спостерігається. За об'єднаними літературними даними, ТНЦД зустрічається дещо частіше, ніж ПНЦД (57% проти 43%). Крім того, виділяють синдромальні форми НЦД (**табл. 1**).

Причинами захворювання є порушення розвитку або повна відсутність підшлункової залози або острівцевих клітин, зниження маси β -клітин внаслідок підвищеного апоптозу або деструкції, або β -клітинна дисфункція, що обмежує адекватний синтез інсуліну.

Транзиторий неонатальний цукровий діабет.

ТНЦД зазвичай діагностується в перший тиждень життя (діапазон 1-81 день). Зазвичай спостерігається внутрішньоутробне уповільнення фізичного розвитку (маса при народженні в середньому 2100 г). У третини хворих розвивається макроглісія, а іноді й пупкова грижа. Гіперглікемія, глюкозурія і в деяких випадках дегідратація з'являються відразу після народження. Іноді спостерігається метаболічний ацидоз, дуже рідко кетонурія і кетонемія. Ступінь гіперглікемії різний і може досягати рівня 70-100 ммоль/л. Коматозні стани для новонароджених не характерні. Цей феномен пояснюється особливістю обмінних процесів у новонароджених, а також антикетогенним ефектом надмірної гіперглікемії і важкої дегідратації.

Протягом неонатальної фази такі хворі потребують інсулінотерапії, проте під час рецидивів лікування може включати дотримання дієти, пероральні цукрознижувальні препарати і/або інсулін.

У лікувальній тактиці хворі з ТНЦД потребують менш інтенсифікованої схеми інсулінотерапії порівняно з ПНЦД, причому доза інсуліну поступово зменшується і в середньому курс лікування триває 12 тижнів. На тлі терапії інсуліном стан дитини швидко поліпшується, спостерігається корекція дегідратації, знижується глікемія, збільшується маса тіла.

У більшості дітей із ТНЦД протягом року захворювання переходить у фазу ремісії, у частини пацієнтів виявляють постійне порушення толерантності до глюкози і/або рецидив хвороби в підлітковому або дорослому віці. Частота рецидивів становила 50-60% у когорті підлітків у Франції та Великобританії із раніше діагностованим ТНЦД (медіана по віку 14 років, 95% довірчий інтервал 4-25).

Рецидивний перебіг ТНЦД обумовлює необхідність тривалого спостереження за хворими в період ремісії. У даний час предметом дискусії залиша-

Клінічна лекція

ється питання можливого латентного β -клітинного дефекту при ТНЦД, який проявляється в період інтенсивного росту і розвитку дитини. Факторами ризику вважаються пубертація і пов'язана з нею фізіологічна інсулінорезистентність. Polak та ін. [5] впродовж двох років досліджували показники β -клітинної функції та чутливості до інсуліну периферичних тканин у дітей, що мали в анамнезі ТНЦД, а на момент дослідження перебували в стадії ремісії та не потребували інсулінотерапії. У дослідження увійшли 6 дітей (середній вік 7,5 років). Контрольну групу склали 16 дітей того ж віку. Вчені

виявили в однієї дитини субнормальну інсулінову відповідь на внутрішньовенне введення глюкози, яка залишалася такою і два роки потому. В інших дітей інсулінова відповідь була майже або цілком нормальною. Дослідження β -клітинної функції (HOMA-B) та чутливості до інсуліну (QUICKI, HOMA-IR) натще не виявило достовірних відмінностей порівняно з контрольною групою.

Більшість випадків ТНЦД (~70%) пов'язано з гіперекспресією імпринтованих генів, які розташовані в хромосомному регіоні 6q24 – PLAGL1 (pleiomorphic adenoma gene-like 1) та HYMAI

Таблиця 1. Характерні особливості різних форм неонатального цукрового діабету (global IDF/ISPAD guideline for diabetes in childhood and adolescence 2011, доповнено)

Синдром	Ген	Тип успадкування	ПНЦД/ТНЦД	Медіана маси тіла при народженні, г	Медіана віку постановки діагнозу (діапазон), тижні	Підшлункова залоза	Інші симптоми
6q24-ТНЦД	PLAGL1/HYMAI	Дефект імпринтингу	70% ТНЦД	2100	0,5 (0-4)	Норма	Макроглюсія (23%), пупкова грижа
Kir 6.2	KCNJ11	>30 гетерозиготних інактивуючих мутацій	33-50% ПНЦД 26% ТНЦД	2580	6 (0-26)	Норма	Затримка психічного розвитку (20%), епілепсія (6%), кетоацидоз (30%)
SUR1	ABCC8			2600	6 (0-17)		Затримка психічного розвитку (20%)
INS	INS	автосомно-рецесивний	20% ПНЦД	2600	9 (0-26)	Норма	-
IPEX-синдром	FOXP3	зчеплений із Х-хромосомою	ПНЦД	2860	6 (0-30)	Норма	Тільки хлопчики, хронічна діарея з атрофією ворсинок (95%), автоантитіла до щитоподібної та підшлункової залоз (75%), екзема (50%), анемія (30%), рання смертність
Синдром Уолкотта-Ролінсона	EIF2AK3	автосомно-рецесивний	ПНЦД	3000	13 (6-65)	Екзокринна дисфункція (25%)	Епіфізарна дисплазія (95%), остеопенія (50%), гостра печінкова недостатність (75%), затримка психічного розвитку (80%), центральний гіпотиреоз (25%), нейтропенія
MODY2 (GCK)	GCK	автосомно-рецесивний	ПНЦД			Норма	У батьків гікемія натще (як у гетерозигот)
MODY4 (IPF1)	IPF1	автосомно-рецесивний	ПНЦД	2140		Агенезія	У батьків ранній дебют цукрового діабету (як у гетерозигот)
MODY5 (HNF-1B)	HNF-1B	автосомно-домінантний (60%) спонтанний	ТНЦД	1900		Атрофія	Пороки розвитку нирок
PTF1A	PTF1A	автосомно-рецесивний	ПНЦД	1390		Агенезія	Виражені неврологічні розлади, гіпоплазія мозочка
GLIS3	GLIS3	автосомно-рецесивний	ПНЦД	1800		↓ β -клітинної маси	Вроджений гіпотиреоз, аномалії лицевого скелету, вроджена глаукома, фіброз печінки, полікістоз нирок
NEUROG3	NEUROG3	автосомно-рецесивний		1900	5	↓ β -клітинної маси, екзокринна дисфункція	Хронічна діарея з синдромом мальабсорбції
MODY6 (Neurod1)	Neurod1	автосомно-рецесивний	ПНЦД	1800	2	↓ β -клітинної маси	Затримка психічного розвитку, гіпоплазія мозочка, нейросенсорна глухота і порушення зору
Синдром Мартінес-Фріас	?	автосомно-рецесивний	ПНЦД	1900		Гіпоплазія (35%), кільцеподібна ПЗ (10%), норма 55%)	трахеоезофагеальна фістула, атрезії дванадцятипалої кишки і позапечінкових жовчних протоків, гіпоспадія.

Примітки: * – різниця вірогідна ($p \leq 0,05$) порівняно з показниками групи контролю;

** – різниця вірогідна ($p \leq 0,05$) порівняно з показником групи хворих із ДГР до лікування.

(hydatidiform mole associated and imprinted gene). У даному регіоні імпринтинг пов'язаний з епігенетичними змінами в ділянках диференційованого метилування (DMR – differentially methylated region). DMR функціонує як центр, який регулює програму імпринтингу в регіоні завдяки епігенетичним змінам у процесах метилування. У нормі відмічається сайленсінг (silencing – виключення гена) материнських алелів PLAGL1 і HYMAI шляхом DMR метилування, а експресуються лише батьківські алелі. При 6q24-ТНЦД спостерігається гіперекспресія алелів PLAGL1 і HYMAI через один із трьох генетичних механізмів:

- Часткова або повна дисомія батьківської 6-ї хромосоми (UPD6 – uniparental disomy 6). При цьому обидва 6q24 хромосомних регіони, кожен з яких експресує копію PLAGL1 і HYMAI, успадковані від батька. На цей механізм припадає 41% випадків ТНЦД.

- Дуплікація хромосомного 6q24 регіону в батька. В основі лежить субмікроскопічне дублювання, що проявляється наявністю двох копій генів PLAGL1 HYMAI на одній батьківській 6-й хромосомі (29% випадків ТНЦД).

- Гіпометилування материнських PLAGL1/HYMAI. В основі лежить втрата здатності до нормального метилування (гіпометилування) в DMR материнських алелів PLAGL1/HYMAI і, як наслідок, неадекватна експресія даних генів (30% випадків ТНЦД).

PLAGL1/ZAC – фактор транскрипції, який регулює гальмування і апоптоз клітинного циклу, а також поліпептидний рецептор 1, що активізує гіпофізарну аденілатциклазу (pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide – PACAP1), яка є потужним стимулятором інсулінової секреції. Функція другого гена HYMAI невідома.

Ма та ін. [6] на експериментальній моделі ТНЦД у мишей із гіперекспресією PLAGL1 продемонстрували зниження експресії PDX-1, який є ключовим фактором транскрипції, необхідним для нормального розвитку підшлункової залози. У мишей у фетальний період спостерігалось зменшення β-клітинної маси, яка відновлювалась до моменту народження, проте відповідь інсуліну на гіперглікемію знижувалася. Вважається, що сформованої β-клітинної маси недостатньо для підтримки нормального метаболізму вуглеводів, що проявляється маніфестацією ЦД за умови надмірного фізіологічного стресу, у результаті інтеркурентних захворювань або іноді з віком.

Приблизно у 25% дітей із ТНЦД виявляють активуючі мутації в генах KCNJ11 і ABCC8. Іноді діабет у таких дітей маніфестує після 6-місячного віку і без наявності НЦД в анамнезі.

Yorifuji та ін. [7] вперше описали випадок, коли гетерозиготна мутація в гені S148W HNF1β викликала розвиток ТНЦД у двох сибсів із різними фенотипами. В одного з них окрім ТНЦД діагностували декілька невеликих кіст у нирках за нормальної їх функції. У іншого спостерігався транзиторний епізод гіперглікемії та неонатальний полікістоз нирок із раннім порушенням їх функції. У їх здорової матері виявлена мозаїчна мутація в гені HNF1β. Надалі при скринінгу 27 пацієнтів з ідіопатичним НЦД була знайдена інша гетерозиготна мутація в гені-HNF1β (S148L). Вона ідентифікована в пацієнтки 17 років із ТНЦД в анамнезі, низькою вагою при народженні та атрофією підшлункової залози з її екзокринною недостатністю. Рецидив ТНЦД у маніфестну форму відбувся в пацієнтки у 8-річному віці.

Перманентний неонатальний цукровий діабет. ПНЦД зустрічається рідше, ніж транзиторна форма захворювання. Для нього характерне збільшення показників глікемії в динаміці і відсутність періоду ремісії. Хворі залишаються інсулінозалежними впродовж усього життя. Розрізнити ці дві форми захворювання в період маніфестації складно, оскільки ніяких клінічних особливостей, які змогли б вказувати на те, чи буде хворий у кінцевому рахунку мати перманентну або транзиторну форму, немає.

Особи з ПНЦД найчастіше стають носіями мутацій у генах KCNJ11 або ABCC8, які кодують відповідно Kir6.2 і SUR1 субодиниці специфічних К-АТФ-залежних каналів β-клітин (K_{АТФ}-канал). Даний тип мутації можна знайти в половини пацієнтів. Важливо виявляти таких пацієнтів, оскільки незважаючи на те, що вони є інсулінозалежними, пероральний прийом препаратів сульфонілсечовини в максимальних дозах забезпечує найбільш ефективну терапію.

У більшості хворих із мутацією в гені KCNJ11 розвивається ізольований ПНЦД, але у 20% із них можливі неврологічні розлади: важка затримка психічного розвитку, епілепсія – DEND-синдром (delay, epilepsy and neonatal diabetes). Діабет зазвичай дебютує відразу після народження і до 26-тижневого віку (у середньому 6 тижнів), як правило, із вираженою гіперглікемією і кетоацидозом. Характерна низька вага при народженні (у середньому 2580 г), зазвичай, через дефіцит інсуліну під час внутрішньоутробного розвитку плода в матці, адже інсулін є основним чинником зростання плода в третьому триместрі вагітності.

Хворі з мутацією в гені ABCC8 мають схожий фенотип, проте в них частіше розвивається ТНЦД і набагато рідше зустрічається DEND-синдром.

K_{АТФ} залежні канали – це октомерний комплекс, що складається з 4 внутрішніх ректифікаційних ка-

Клінічна лекція

лієвих каналів (Kir6.2) і чотирьох субодиниць рецепторів до сульфонілсечовини (SUR1) (рис. 1). Kir6.2 зв'язується з АТФ, що призводить до закриття каналу, а магнієві нуклеотиди зв'язуються з SUR1, що викликає активацію каналу. У стані харчового навантаження підвищення внутрішньоклітинного вмісту глюкози викликає утворення АТФ через гліколіз і закриває калієві канали. Це призводить до деполяризації мембрани клітини і виходу інсуліну. Голодування знижує внутрішньоклітинне співвідношення АТФ/АДФ, що призводить до відкриття калієвих каналів і гальмування секреції інсуліну.

Інактивуюча мутація в генах KCNJ11 або ABCC8, яка успадковується за аутосомно-рецесивним типом, викликає вроджену персистувальну гіперінсулінемічну гіпоглікемію в дітей грудного віку, яка характеризується повною втратою відповіді інсуліну на стимуляцію глюкозою.

Активуючі мутації в генах KCNJ11 або ABCC8 знижують реакцію каналу на АТФ, що перешкоджає його закриттю і, як наслідок, секреції інсуліну. На сьогоднішній день описано більше 30 гетерозиготних активуючих мутацій у K_{ATP} каналах. У пацієнтів із даним типом діабету ендогенна секреція інсуліну знаходиться на низькому рівні або відсутня взагалі, рівень С-пептиду, як правило, також надзвичайно низький, тому такі хворі, як вважалося раніше, вимагали довічного лікування інсуліном. Проте, як виявилось, препарати сульфонілсечовини зв'язуються з SUR1 субодиницею K_{ATP} -залежного каналу і закривають його АТФ-незалежним шляхом. Приблизно 90% таких хворих можуть перейти з інсуліну на препарати сульфонілсечовини і досягти покращання глікемічного профілю. Препаратом вибору є глібенкламід у дозах, значно вищих за такі, які використовуються для лікування ЦД 2 типу (зазвичай 0,4-0,8 мг/кг/добу), що може призвести до транзиторної діареї. Також глібенкламід неспецифічно зв'язується з іншими SUR субодиницями K_{ATP} -залежних каналів у нервовій, м'язовій тканині і головному мозку, на

додаток до β -клітин і цим самим сприяє поліпшенню супутньої неврологічної симптоматики.

Широке застосування препаратів даної групи для лікування НІЦД обмежене відсутністю в більшості країн їх реєстрації для використання в педіатричній практиці через можливі побічні ефекти.

Препарати сульфонілсечовини викликають часткове закриття K_{ATP} -залежних каналів, що призводить до неповної деполяризації мембрани β -клітин. Внаслідок цього клітини здатні реагувати на інші стимули, зокрема глюкагонподібний пептид-1. Даний факт свідчить про створення передумов для пошуку альтернативних препаратів, наприклад, інкретинового ряду чи інших стимуляторів секреції інсуліну, із метою забезпечення адекватного глікемічного контролю у хворих даної когорти.

Другою за частотою причиною, яка викликає розвиток ПНІЦД, є гетерозиготні мутації в гені інсуліну (INS) та його попередників. Поширеність мутації даного типу у хворих із ПНІЦД становить 23%. Описано 16 рецесивних мутацій, що призводять до порушення утворення інсуліну з його попередників. Передбачається, що накопичення попередників інсуліну може індукувати пролонгований стрес ендоплазматичного ретикулула і призвести до апоптозу β -клітин.

Синдромальні НІЦД

IPEX-синдром (Immune dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy X-linked syndrome) є рідкісним, зчепленим із Х-хромосомою, захворюванням, яке призводить до важких системних аутоімунних розладів. Більшість пацієнтів з IPEX мають клінічну триаду: ентерит, ендокринопатії і дерматит. Він зазвичай дебютує в перші кілька місяців життя дерматитом у вигляді екзематозного висипу, який покриває практично всю поверхню тіла. Інші симптоми включають кахексію та уповільнення фізичного розвитку в результаті аутоімунної ентеропатії, яка проявляється важкою водянистою діареєю. Гістологічно в кишечнику спостерігається атрофія ворсинок і значний лімфоцитарний інфільтрат у

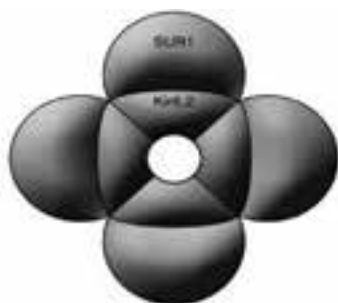


Рисунок 1. Схематична структура K_{ATP} -залежного каналу.

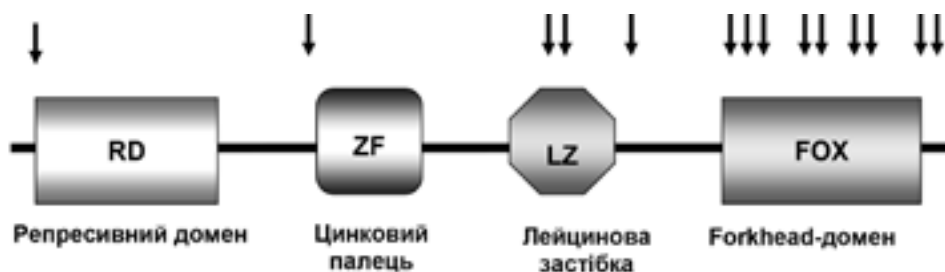


Рисунок 2. Схематичне зображення гена FOXP3. Стрілки вказують на розташування виявлених місенс точкових мутацій у пацієнтів з IPEX-синдромом

слизовій оболонці. ЦД 1 типу і автоімунні тиреопатії є найпоширенішими ендокринними проявами синдрому. У хворих виявляють запальні інфільтрати в підшлунковій та щитоподібній залозах, а також часто наявні антитіла до острівцевих клітин. На додаток до діагностичної тріади, хворі з ІРЕХ можуть мати кілька інших автоімунних проявів, у тому числі, гемолітичну анемію, гломерулонефрит, гепатит. Характерна підвищена сприйнятливості до широкого кола інфекцій, у тому числі, бактеріальних, вірусних і грибкових. В основі даного феномену лежить імунodefіцит і зниження бар'єрної функції. У лабораторних дослідженнях виявлено еозинофілію та гіпергаммаглобулінемію. Без лікування такі діти зазвичай помирають у перші 2 роки життя від сепсису.

На сьогодні відомо 20 мутацій у гені FOXP3, які було знайдено в пацієнтів із синдромом ІРЕХ (рис. 2). Більшість із цих мутацій локалізовані в forkhead-домени та регіоні лейцинової застібки. Їх наслідком є неспроможність транскрипційного фактора Foxp3 зв'язуватись із ДНК у регуляторних Т-клітинах (CD4⁺CD25⁺), що веде до зниження їх супресорної функції. Дизрегуляції функції Т-лімфоцитів CD4⁺CD25⁺ призводить до автоімунних захворювань і рецидивних інфекцій. У мишей лінії scurfі описане захворювання, дуже схоже на ІРЕХ-синдром, і виділений ген scurfіn, гомологічний людському FOXP3. Експериментальні дослідження на мишах цієї лінії дозволили вченим зрозуміти патогенез захворювання і надали модель для оцінки методів лікування. Так, тимектомія в самців мишей лінії scurfі в неонатальному періоді покращує перебіг захворювання та підвищує тривалість життя. Ізольована пересадка клону периферичних CD4⁺, але не CD8⁺, Т-лімфоцитів із заражених мишей до гомологічних дикого типу призводить до розвитку захворювання, тоді як пересадка кісткового мозку не викликає його. Периферичні CD4⁺ Т-лімфоцити в таких мишей характеризуються гіперчутливістю у відповідь на антиген. Нездатність CD4⁺CD25⁺ Т-лімфоцитів адекватно регулювати імунну відповідь внаслідок мутацій у гені scurfіn (чи FOXP3 – у людини) призводить до розвитку синдрому ІРЕХ.

Трансплантація кісткового мозку може зменшити симптоми і продовжити термін виживання. Трансплантація повинна виконуватися на початку захворювання, щоб обмежити прояви автоімунного руйнування ендокринних органів і зменшення інфекційних ускладнень внаслідок хронічного імунodefіциту.

ПНЦД з агенезією мозочка як наслідок мутації в гені Ptf1a. Hoveyda та ін. [10] описали синдром з автосомно-рецесивним типом успадкування в трьох

дітей із пакистанської кровноспорідненої сім'ї, у яких був ПНЦД, внутрішньоутробна затримка росту, мікроцефалія, дисморфізм лиця, респіраторний дистрес-синдром і гіпоплазія мозочка. Sellick та ін. [11] повідомили про подібний синдром у північно-європейській сім'ї, коли при розтині було виявлено відсутність підшлункової залози. При геномному пошуку було виявлено дві мутації в гені Ptf1a в новому для ПНЦД локусі на короткому плечі хромосоми 10 у положенні 10p13-P12.1.

PTF1A це ДНК-зв'язувальна субодиниця (48кДа) тривимірного білкового комплексу – транскрипційний фактор підшлункової залози 1 (pancreas transcription factor-1 (PTF1), який експресується в екзокринній частині залози в дорослої особини і відіграє роль важливого активатора транскрипції. PTF1A, необхідного для диференціації панкреатичних ендокринних, екзокринних клітин і клітин протоків з їх попередників у ссавців. Продемонстровано, що в мишей на 9-й (E9) і 10-й (E10) день ембріонального розвитку спостерігається виразна експресія Ptf1a у вентральній і дорсальній панкреатичній брунці. Нокаут гена Ptf1a (Ptf1a^{-/-} дефіцитні миші), призводив до ранньої постнатальної смертності (середня тривалість життя 2-3 год). У мишей спостерігалась затримка внутрішньоутробного розвитку та повна відсутність нормального розвитку підшлункової залози.

У дітей із даним типом ПНЦД при аутопсійних макро- і мікроскопічних дослідженнях виявлена повна атрофія підшлункової залози. Більш того, у дуоденальний сосочок впадає лише холедох і не знайдено жодних ознак ендокринної або екзокринної тканини підшлункової залози навколо нього. В усіх дітей відмічається дуже низький рівень циркулюючого інсуліну і С-пептиду, що обумовлено наявністю аберантного клону клітин підшлункової залози. Продемонстровано, що в мишей лінії Ptf1a^{-/-} невелика кількість попередників клітин підшлункової залози диференціюється до 4 ліній ендокринних клітин, які локалізовані в мезенхімі селезінки і зберігають функціональну активність до моменту постнатальної смерті.

В експериментальних дослідженнях доведено, що Ptf1a експресується в нервовій трубці ембріонів мишей на E9-E10, із наступним поширенням на зачатки мозочка на 12-й день ембріонального розвитку (E12). Серійні зрізи головного мозку мишей лінії Ptf1a^{-/-}, підтверджують вирішальну роль даного гена в процесі нейрогенезу, оскільки зачаток мозочка був значно меншим за розміром на E16.5 порівняно з контролем, що призводило до його агенезії при народженні. Дані експериментальних досліджень знаходять своє підтвердження в клі-

ніці. Так, у дітей із мутацією в гені *Ptf1a* спостерігається агенезія мозочка, яка підтверджується на комп'ютерній томографії і аутопсії.

Синдром Уолкотта-Ролінсона – рідкісне захворювання з автосомно-рецесивним типом успадкування, що характеризується перманентним неонатальним або раннім розвитком ЦД, епіфізарної дисплазії, затримки розвитку, ниркової, екзокринної панкреатичної і гострої печінкової недостатності, а також нейтропенії. Зазвичай ЦД дебютує у віці від 6 до 65 тижнів (середній вік 13 тижнів). При аутопсії виявляється важка гіпоплазія підшлункової залози з дезорганізацією архітектури островців, яка характеризується невеликою кількістю інсулін-позитивних і переважанням глюкагон-позитивних клітин. Гістологічно діагностуються зміни кісткової тканини, кардіомегалія, дисплазія кори мозочка. Клінічними маркерами даного синдрому є ЦД, епіфізарна дисплазія і затримка інтелектуального розвитку. У більшості дітей розвивається гостра печінкова недостатність, яка є наслідком перенесених супутніх захворювань. При біопсії печінки діагностується холестаз зі стеатозом і раннім фіброзом. Печінкова і ниркова недостатність є найпоширенішими причинами смерті при цьому синдромі.

За даними геномного аналізу, на тепер описано декілька мутацій у гені еукаріотичного трансляційного фактора ініціації 2-альфа кінази 3 (*EIF2AK3* – eukaryotic translation initiation factor 2-alpha kinase 3), який знаходиться в хромосомному регіоні 2p12.

EIF2AK3 також відомий як PERK (PKR-like endoplasmic reticulum kinase) є трансмембранним ферментом, який локалізований в ендоплазматичному ретикулумі (ЕПР). Ген активно експресується в островцевих клітинах підшлункової залози, діючи в якості регулятора синтезу інсуліну та інших білків, які синтезуються в ЕПР, шляхом регуляції фосфорилювання альфа-субодиниці еукаріотичного трансляційного фактора ініціації 2 (*eIF2-α*). Наслідком мутації в гені є синтез вкороченого структурно-зміненого білка, що веде до підвищеного фосфорилювання *eIF2-α* з наступним гальмуванням метаболічних процесів. Це супроводжується розтягуванням ЕПР і руйнуванням клітин, в яких експресується мутантний ген.

ПНЦД та вроджений гіпотиреоз, як наслідок мутації в гені *Glis3*. У 2003 році Taha et al. [8] описали новий синдром, який проявлявся розвитком ПНЦД, вродженого гіпотиреозу, аномалій лицевого скелета, вродженої глаукоми, фіброзу печінки і полікістозу нирок у 2-х дітей кровноспорідненої сім'ї із Саудівської Аравії. Діти народжуються із затримкою внутрішньоутробного розвитку (маса

при народженні 1500 та 2100 г) з дебютом НЦД на 2-й день життя. У 2006 р. ця ж група вчених описала ще 6 випадків синдрому. Проте постійними константами синдрому, які відмічені в усіх дітей, були лише ПНЦД, вроджений гіпотиреоз і аномалії лицевого скелета, а прояви дисморфогенезу внутрішніх органів спостерігались у різних варіаціях. Провівши генетичний аналіз, вчені виявили, що даний синдром викликає мутація в гені *Glis3*.

Yang et al. [9] для вивчення фізіологічної ролі *GLIS3* та молекулярних механізмів, які ведуть до розвитку НЦД, розробили експериментальну модель із нокаутованим геном (*Glis3*^{-/-} дефіцитні миші). Тварини помирали на 4-6-й день життя від важкої гіперглікемії та кетоацидозу. У них спостерігалась достовірно нижча кількість островців Лангерганса порівняно з контрольною групою. Вчені продемонстрували, що *GLIS3* безпосередньо та синергічно із іншими транскрипційними факторами *HNF6* і *FOXA2* бере участь у диференціації попередників ендокринних клітин, контролюючи експресію нейрогеніну 3 (*NEUROG3*) – ключового фактора транскрипції, який відіграє важливу роль у морфогенезі островців підшлункової залози в ембріональний період. Таким чином, мутація в гені *Glis3* веде до аберантної активації *Neurog3*, що призводить до порушення диференціації островців Лангерганса у фетальний період із наступним розвитком НЦД.

ПНЦД із хронічною діареєю і синдромом мальабсорбції. Pinney et al. [14] описали новий клінічний синдром у жінки 23 років, який характеризувався наявністю ПНЦД, хронічної діареї, екзокринної дисфункції підшлункової залози із синдромом мальабсорбції. При народженні в пробанда спостерігалась затримка внутрішньоутробного розвитку (маса при народженні 1900 г). Починаючи з раннього постнатального періоду, у хворої спостерігалась постійна діарея (6-8 раз на добу), яка ускладнилась розвитком гіперхлоремічного ацидозу. У віці 5 місяців відбувся дебют НЦД, який вимагав призначення інсулінотерапії. Протягом всього часу з початку захворювання в пацієнтки спостерігався низький рівень С-пептиду. Під час інструментального обстеження гіпоплазії підшлункової залози не виявлено. Проте рівні амілази в крові і фекальної еластази були зниженими. Імуногістохімічне дослідження біоптату тонкої кишки за допомогою хромогранину А продемонструвало повну відсутність нейроендокринних клітин. При генетичному аналізі виявлено наявність гомозиготної нонсенс-мутації (*E123X*) в області, що кодує спіраль II гена *NEUROG3*, наслідком якої є синтез вкороченого *NEUROG3* (123 амінокислот-

ні залишки), який не здатний до повної активації промотора NEUROD1.

В експериментальних дослідженнях підтверджено, що NEUROG3 відіграє важливу роль не лише в морфогенезі островців підшлункової залози, а і є ключовим фактором транскрипції, необхідним для розвитку ентероендокриноцитів, ентероцитів, келихоподібних та клітин Панетта. Neurog3^{-/-} дефіцитні миші повністю позбавлені ендокринних клітин у підшлунковій залозі і кишечнику та вмирають відразу після народження від важкого діабету. Транскрипційними мішенями, через які опосередковано діє NEUROG3, є NeuroD1/Beta2, Pax4, Nkx2.2, IA-1 і Rfx6.

Отже мутація в гені Neurog3 асоційована з розвитком ПНЦД, екзокринної дисфункції підшлункової залози та хронічної діареї із синдромом мальабсорбції.

ПНЦД із гіпоплазією мозочка, нейросенсорною глухотою і порушенням зору. Гетерозиготні мутації в гені NEUROD1 раніше були описані як дуже рідкісна причина MODY6. На сьогодні їх діагностовано лише в п'яти сімей. Rubio-Cabezas описав дві гомозиготні мутації в гені NEUROD1 (c.427_428del і c.364dupG), наслідком яких був синтез вкороченого пептиду, нездатного до активації транскрипційних доменів [15]. Фенотипово мутації були асоційовані з розвитком ПНЦД у 2-х місячному віці без ознак екзокринної дисфункції і анатомічно нормальною підшлунковою залозою за даними МРТ-дослідження. У хворих також виявлені затримка психічного розвитку, важка гіпоплазія мозочка, глибока сенсоневральна глухота і порушення зору через важку міопічну дегенерацію сітківки.

У Neurod1^{-/-} дефіцитних мишей у постнатальний період розвивається важкий діабетичний кето-

ацидоз, який є причиною смерті протягом перших кількох днів життя. Гістологічно в підшлунковій залозі виявляється порушення морфогенезу островців Лангерганса, що проявляється скороченням кількості β-клітин.

Синдром Мартінес-Фріас із ПНЦД. У 1992 році Martinez-Frias та ін. описали у 2 сибсів, народжених у кровноспорідненій сім'ї, новий синдром який характеризувався затримкою внутрішньо-утробного розвитку, а також наявністю трахеоезофагальної фістули, атрезії дванадцятипалої кишки і позапечінкових жовчних проток, гіпоплазії підшлункової залози і гіпоспадії [12]. На сьогоднішній день описано декілька варіацій даного синдрому в невеликої кількості хворих. Відомо, що він успадковується за автосомно-рецесивним типом, проте його генетичні маркери досі не ідентифіковані.

У частини хворих діагностують гіпоплазію підшлункової залози, в інших ПНЦД дебютує без явних аномалій розвитку панкреас, що свідчить про зниження її функціональних можливостей. Chappell та ін. провів генетичний аналіз у дитини з даним синдромом із метою ідентифікації мутації. Вчені дослідили структуру широкого спектра генів KCNJ11, ABCC8, GSK, IPF1, HNF1beta, NeuroD1, TCF7L2), які відповідальні за розвиток моногенних форм діабету, проте мутацій у них не виявили.

На сьогодні ідентифіковано декілька клінічних синдромів, за яких зустрічається ЦД, який може дебютувати в перші 6 місяців життя: мітохондріальні захворювання, важка гіпоплазія підшлункової залози, пов'язана з IPF1 (PDX1)-мутацією, гомозиготна мутація глюкокінази (нечутливість до глюкози, успадкована від батьків MODY 2) та інші (табл. 1).

Продовження статті див. в наступному номері.

Препарат Ксилат: за і проти

Халангот М.Д.
д.м.н., доцент

На VIII з'їзді Асоціації ендокринологів України було представлено результати лікування 35 хворих із діабетичним кетоацидозом (ДКА) інсуліном та інфузіями препарату Ксилат, наведені дані ліпідограми і кетонемії до початку лікування та через 10 діб інфузій Ксилату, які свідчать про зниження деяких показників ліпідограми (у межах нормальних значень) та середнього рівня кетонів у крові (від 4,8 до 1,95 ммоль/л). При цьому рівень кетонів у крові залишається підвищеним більше ніж удвічі від норми [2]. Згідно з останніми (2013 р.) рекомендаціями Об'єднаних діабетичних спільнот Великої Британії [3], ДКА вважають подоланим за умов зниження рівня кетонових тіл у крові до менше 0,6 ммоль/л, підвищення рівня бікарбонатів вище 15 ммоль/л та рН більше 7,3 одиниць. Вказані рівні мають бути досягнуті протягом кількох годин у межах доби. Тобто, у той час як рівень ацидозу в опублікованому дослідженні залишився взагалі невідомим, через 10 діб лікування ДКА кетони крові значно перевищували цільовий рівень.

У доповіді на з'їзді та в публікації не повідомлялося про наявність у цьому дослідженні контрольної групи, про підписання пацієнтами інформованої згоди та затвердження протоколу дослідження відповідним етичним комітетом. Разом із тим, і затвердження протоколу, і отримання згоди від пацієнтів у даному випадку не виглядають непотрібною формальністю: основою лікування ДКА і сьогодні залишається по-

слідкове застосування **ізотонічного** розчину хлориду натрію та глюкози, введення інсуліну та хлориду калію [3].

Основними складовими препарату Ксилат є спирт ксилітол (5000 мг на 100 мл) та ацетат натрію (250 мг на 100 мл), які разом із натрію хлоридом (600 мг), кальцію хлоридом (10 мг), калію (30 мг) та магнію хлориду (10 мг) утворюють **гіпертонічний** розчин з осмолярністю біля 610 мОсм/л, рН 6,0-7,6 [4]. Згідно з інструкцією до препарату, його застосування не рекомендується при загальному зневодненні та порушеннях водно-електролітного обміну, а протипоказаннями для застосування є гіперосмолярний стан та анурія [4]. Саме гіперосмолярність, що є складовою патогенезу ДКА, сьогодні розглядається як одна з найважливіших цілей його лікування. Дискусійним є лише питання про те, чи є припустимим застосування гіпотонічного 0,45% розчину хлориду натрію за умов збільшення осмолярності плазми [5,6], а про лікування гіпертонічними розчинами взагалі мова не йде. Дефіцит води в типових випадках ДКА оцінюють у 100 мл на кг маси тіла пацієнта [3]. Серед застережень щодо використання «лужного» лікування (бікарбонат натрію) є і його висока осмолярність, що може викликати надмірне навантаження об'ємом [5]. Нещодавно описаний випадок успішного лікування ДКА з рівнем глюкози 72,3 ммоль/л, рівнем бікарбонату лише 4,5 ммоль/л, рН 6,9 та підвищеним рівнем лактату – 4,5 ммоль/л. Бікарбонат у цьому випадку не застосовувався, не дивлячись на значний ацидоз та підвищення лактату. Автори наполягають на

* адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України; вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. e-mail: iem_admi@bigmir.net

важливості поступового контрольованого зниження ефективної осмоляльності шляхом інфузії ізотонічних розчинів хлориду натрію та глюкози з інсуліном [6].

Лактат-ацидоз типу Б може виникати внаслідок інфузій ксилітолу, фруктози та сорбітолу, перорального прийому бігуанідів, етанолу та саліцилатів, а також бути етапом перебігу ДКА [7]. Ацетат натрію, який разом із ксилітолом входить до складу препарату Ксилат, та який згідно з повідомленням авторів має «м'яку лужну дію», як нещодавно показано, теж може призвести до лактат-ацидозу з рівнем лактату до 13,7 ммоль/л [8], що значно збільшує потенційну небезпеку лікування ним ДКА. Застереження щодо потенційної небезпеки використання лактату натрію для лікування ДКА були опубліковані в одному з найбільш рейтингових медичних журналів світу, *British Medical Journal*, ще у 2007 р. Автор зауважив, що небезпека, пов'язана з ацетатом натрію, настільки велика, що організувати та провести рандомізовані контрольовані експериментальні дослідження з етичної точки зору буде неможливо [9].

Найбільш вірогідним поясненням того, що (маємо надію) не сталося фатальних подій під час описаного лікування ДКА, на нашу думку є те, що в пацієнтів власне кетоацидозу можливо й не було, а мав місце лише «кетоз», тобто гіперкетонемія без ацидозу та дегідратації. А отже для збереження життя, але не для ліквідації гіперкетонемії, виявилася достатньою лише корекція інсулінотерапії. Дійсно, даних про рівень рН, бікарбонату та рівень артеріального тиску і частоту серцевих скорочень автори не надають, проте наведені ними дані про середній рівень тригліцеридів до початку лікування (1,8 ммоль/л) не характерний для діабетичного кетоацидозу. Збільшення синтезу тригліцеридів та пов'язаний із цим хиліоз є однією з типових ознак ДКА. Так, ще в дослідженні 1982 р., в якому ДКА підтверджувався зниженням рН до $<7,3$ одиниць та бікарбонату до <15 мEq/l, середній рівень тригліцеридів становив 6,5 ммоль/л, а через добу лікування інсуліном у поєднанні з ізотонічними розчинами хлориду натрію та глюкози становив менше 1,7 ммоль/л в усіх осіб із ДКА [10].

Таким чином, застосування препарату Ксилат для лікування ДКА потенційно небезпечне, а рекомендації, які прозвучали на VIII з'їзді ендокринологів України та опубліковані в його матеріалах, не можна визнати за такі, що базуються на принципах доказової медицини.

Нажаль, клінічні експерименти, які вважають неможливими у Великій Британії, вже проведені

в Україні. На комерційному сайті, що рекламує Ксилат [11], розміщено тексти кількох статей із порадами застосовувати цей препарат, із них у двох описано експериментальне лікування ДКА [12,13]. У роботі з Харкова наявність ДКА в досліджених доводили за даними лише кетонурії, але й ці дані не представлені належним чином: у відповідній таблиці надані лише відсотки, але не кількість осіб із кетонурією. Отже статистично перевірити висновки авторів про вплив Ксилату на кетонурію неможливо. Взагалі дизайн дослідження викликає багато питань – невідомо навіть скільки часу проводили «інфузійно-трансфузійну» (?) терапію «поляризуючої смесью», яка за версією авторів складалася з «5% глюкози с добавлением инсулина, панангина и кокарбоксилазы» в пацієнтів контрольної групи, а скільки і в яких дозах проводилося інфузій Ксилату пацієнтам першої, дослідної, групи невідомо. Із тексту статті можна запідозрити, що цей строк становив 1 місяць, але таке довге лікування ДКА виглядає дуже дивно. Не менш дивним є застосування у хворих із ДКА та тахікардією (класична ознака дегідратації) препаратів бета-адреноблокаторів, про що спеціально зазначено авторами. Висновки про кращі результати в групі, що отримувала Ксилат, не відповідають результатам дослідження – дані, розміщені в таблиці 2, свідчать про відсутність різниці глікемії в групах порівняння. Результати статистичної обробки взагалі не наведені [12]. Результати дослідження, виконаного у Вінниці, обмежені лише одним реченням, яке ми і наводимо: «При застосуванні Ксилату® у пацієнтів другої (контрольної) групи було відмічено покращення азотистого обміну, глікемічного профілю, кетонемії, рН крові, електролітного обміну, гемодинамічних показників». Статистичної обробки або якихось таблиць із результатами порівняння немає [13]. Особливу тривогу викликає те, що у вінницькому дослідженні в кількох пацієнтів дійсно мав місце ДКА (середнє значення рН=7,28). Обидві статті не містять інформації про затвердження дизайну дослідження етичним комітетом та про підписання пацієнтами інформованої згоди на експериментальне лікування.

Було б невірним вважати, що всі проблеми інфузійної терапії ДКА вже вирішені, і клінічні експерименти, що мають на меті покращання результатів цього лікування, в інших країнах не проводяться. Зокрема існує небезпека гіперхлоремічного метаболічного ацидозу внаслідок надходження надлишку хлоридів під час інфузійної терапії ДКА фізіологічним розчином хлориду

Дискусія

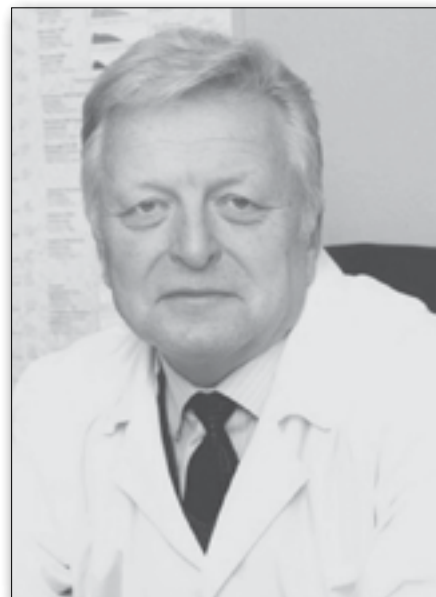
натрію [14], тому були здійснені погоджені з відповідними етичними комітетами нечисленні рандомізовані контрольовані дослідження для порівняння ефективності фізіологічного розчину хлориду натрію з іншими плазмозамінниками [15,16]. Дослідження, проведене в Південно-Африканській республіці, не виявило переваг застосування розчину Рінгера порівняно з фізіологічним розчином натрію хлориду [16], тоді як дослідження в США показало, що збалансований розчин електролітів, подібний до нормальної плазми за рівнем рН та вмістом хлоридів, дійсно попереджав розвиток гіперхлоремічного ацидозу під час лікування ДКА [15]. Проте автори згаданого дослідження все ж вважають, що клінічне значення цього результату ще має бути вивчене і, на відміну від дослідників в Україні, вони не надають практичних рекомендацій. Експериментальних досліджень, в яких би порівнювалися традиційне інфузійне лікування ДКА та лікування гіпертонічними розчинами типу Ксилат, ми не знайшли.

Список використаної літератури

1. Кондрацька І.М., Маньковський Б.М. Досвід застосування комплексного препарату Ксилат для лікування кетоацидозу у хворих з цукровим діабетом // Ендокринологія. 2014, 19, №4, 308. (Kondratska I.M., Mankovsky B.M. Experience of complex preparation Ksilat use for ketoacidosis treatment in patients with diabetes mellitus // Endokrynologia. 2014, 19, N4, 308).
2. Ефимов А.С., Зуева Н.А., Тронько Н.Д., Скробонская Н.А. Малая энциклопедия врача-эндокринолога. К: Медкнига. 2007, 231. (Yefimov A.S., Zuyeva N.A., Tronko N.D., Skrobonskaya N.A. The small encyclopedia of endocrinologist. Kiev: Medkniga. 2007, 231).
3. JBDS 02 The Management of Diabetic Ketoacidosis in Adults <http://www.diabetologists-abcd.org.uk/JBDS/JBDS.htm>
4. КСИЛАТ®, інструкція, застосування препарату КСИЛАТ® Розчин для інфузій по 200 мл або по 400 мл у пляшках. (KSILAT®, instruction, application of KSILAT® preparation. Solution for infusions, 200 ml or 400 ml in vials).
5. Базисная и клиническая эндокринология / Ред.: Д. Гарднер, Д. Шобек. (Пер. с англ.). М.: Бином. 2011. Кн. 2, 597-602. (Basic and Clinical Endocrinology / Eds.: D. Gardner, D. Shobek. (translated from Eng.) M.: Binom. 2011. Book 2, 597-602).
6. Spoelstra-de Man A.M., van der Heiden P., Spijkstra J.J., Verheijen A.T., Kooter A.J. Treatment of hyperglycaemia in diabetic ketoacidosis: natura non facit saltus // Neth. J. Med. 2014, 72, N1, 54-58.
7. Cohen R.D., Woods H.F. Disturbances in acid-based homeostasis. In: Oxford textbook of medicine, 4th edition. / Ed. by Warrell D.A. et al. Oxford University Press. 2003, Vol. 2, 142.
8. McCague A., Bowman N., Wong D.T. Lactic acidosis after resuscitation with sodium acetate // J. Surg. Res. 2012, 173, N2, 362-364.
9. Dhatariya K. Diabetic ketoacidosis. Saline should be used for fluid replacement rather than Hartmann's solution // Brit. Med. J. 2007, 334, 1284-1285
10. Weidman S.W., Ragland J.B., Fisher J.N., Jr., Kitabchi A.E., Sabesin S.M.. Effects of insulin on plasma lipoproteins in diabetic ketoacidosis: evidence for a change in high density lipoprotein composition during treatment // J. Lipid Res. 1982, 23, 171-182.
11. http://uf.ua/ua/products/75/?ID=75&PAGEN_2=2
12. Кравчун В.А., Чернявская И.В., Казаков А.В. Особенности лечения диабетического кетоацидоза в современных условиях // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. 2010, №2, 43-47. (Kravchun V.A., Chernyavskaya I.V., Kazakov A.V. Peculiarities of diabetic ketoacidosis treatment in present framework // Bil', znebolivannia and intensivna terapia (Pain, Anaesthesia and Intensive Therapy). 2010, N2, 43-47).
13. Прудіус П.Г., Скомаровський В.В., Катрук Л.Ю., Ніжинська-Астапенко З.П., Геранін С.В. Використання препарату Ксилат® у хворих з декомпенсованим цукровим діабетом // Острые и неотложные состояния в практике врача. 2010, № 3, 26-27. (Prudius P.G., Skomarovsky V.V., Katruk L.Yu., Nizhynska-Astapenko Z.P., Geranin S.V. The use of Ksilat preparation in patients with decompensated diabetes mellitus // Ostrye i неотложные sostoyaniya v praktike vracha (Acute and Urgent States in the Practice of Physician). 2010, N3, 26-27).
14. Oh M.S., Carroll H.J., Goldstein D.A., Fein I.A. Hyperchloremic acidosis during the recovery phase of diabetic ketosis // Ann. Int. Med. 1978, 89, N6, 925-927.
15. Mahler S.A., Conrad S.A., Wang H., Arnold T.C. Resuscitation with balanced electrolyte solution prevents hyperchloremic metabolic acidosis in patients with diabetic ketoacidosis // Am. J. Emerg. Med. 2011, 29, N6, 670-674.
16. Van Zyl D.G., Rheeder P., Delpont E. Fluid management in diabetic acidosis – Ringer's lactate versus normal saline: a randomized controlled trial // QJM. 2012, 105, N4, 337-343.

Професору В.В. Корпачеву – 70 років

1 лютого 2015 року виповнилось 70 років від дня народження керівника відділу клінічної фармакології та фармакотерапії ендокринних захворювань Державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» професора Корпачева Вадима Валерійовича.



У 1968 році він закінчив Київський медичний інститут ім. О.О. Богомольця за спеціальністю «лікувальна справа». Подальша наукова діяльність В.В. Корпачева пов'язана з Інститутом ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України, де він пройшов шлях від аспіранта до завідувача відділом клінічної фармакології та фармакотерапії ендокринних захворювань (з 1988 р.). У 1973 р. В.В. Корпачев захистив кандидатську, а в 1992 р. – докторську дисертації.

Спершу наукові пошуки В.В. Корпачева були присвячені дослідженню значення гуморальних факторів селезінки в процесах адаптації організму і розробці методів їх виділення. За його безпосередньої участі було удосконалено виробництво препарату «спленін», який з успіхом застосовувався в ендокринології, онкології, гінекології та імунології.

Надалі В.В. Корпачев брав активну участь у розробці методів експериментального моделювання ендокринної патології та пошуку засобів її корекції. Він зробив значний внесок у створення препарату «хлодитан» для лікування хвороби Іценка-Кушинга та пухлин надниркових залоз, а також у впровадження в медичну практику препарату «вілозен». Результати дослідження фармакокінетичних властивостей хлодитану увійшли до матеріалів, за які була присуджена Державна премія України.

Після аварії на ЧАЕС увагу В.В. Корпачева було зосереджено на створенні гормональних препаратів щитоподібної залози, зокрема ним було докладено чимало сил до організації виробництва вітчизняного тироксину. У 2002 р. його роботу «Створення лікарських засобів на основі аналогів L-тироксину для застосування при порушеннях функції щитовидної залози (експериментальне дослідження)» було відзначено дипломом Президії АМН України.

Ним також розроблено відповідно до світових стандартів «Тимчасові фармакопейні статті» на високоякісні інсуліни і докладено чимало зусиль для створення вітчизняного виробництва цих препаратів на ЗАТ «Індар» та ПАТ «Фармак».

У 1999 році за ініціативою В.В. Корпачева було створено відділення вікової ендокринології та клінічної фармакології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин

ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Запропоновані ним рекомендації щодо належного застосування лікарських препаратів при лікуванні ендокринної патології були узагальнені у ряді фундаментальних монографій: «Современные гормональные средства», «Инсулин и инсулинотерапия», «Основы клінічної фармакології цукрового діабету та його ускладнень», «Руководство по клиническому изучению сахароснижающих лекарственных средств у больных сахарным диабетом», «Корекція ускладнень супресивної фармакотерапії захворювань щитоподібної залози», «Лекарственные пробы в эндокринологии». Ним сформовано положення про «метаболічні фенотипи», визначення яких має важливе значення при розвитку цукрового діабету та диференційованій і персоніфікованій його фармакотерапії.

В.В. Корпачевим сформульовано концепцію контррецепторних та контрінсулінових механізмів розвитку цукрового діабету 2-го типу, а також розроблено принципово нові методи виділення специфічних факторів, які обумовлюють цей процес (пріоритетність захищена трьома патентами України). Останніми роками в центрі уваги В.В. Корпачева знаходиться проблема впливу статевих гормонів на розвиток та перебіг цукрового діабету 2-го типу.

Професор В.В. Корпачев брав активну участь у просвітницькій діяльності. Понад два роки він був ведучим програми «Ваше здоров'я» на Українському телебаченні. Нездолго виступав на радіо та телебаченні, публікував просвітницькі статті в газетах та журналах.

В.В. Корпачев заснував і багато років очо-

лював комісію з лікарських засобів для лікування ендокринних захворювань Державного Фармакологічного центру МОЗ України. У набутку професора В.В. Корпачева понад 270 фахових наукових праць, у тому числі 10 монографій і 15 патентів України.

В.В. Корпачев здійснює велику науково-організаційну та громадську роботу. Він є академіком Європейської академії природознавчих наук, членом Європейської асоціації ендокринологів, Європейської асоціації з вивчення діабету, Асоціації ендокринологів України, Українського наукового товариства фармакологів, а також входить до складу редакційних колегій та рад низки наукових фахових журналів. В.В. Корпачев є членом правління проблемних комісій МОЗ та НАМН України за спеціальністю «ендокринологія».

У 2005 році В.В. Корпачеву присвоєно почесне звання «Заслужений діяч науки і техніки України». Його нагороджено Грамотою Верховної Ради України, Європейським орденом Nikolay Pirogov, орденом Рівноапостольного князя Володимира II ступеня та знаком «Відмінник охорони здоров'я».

Наукова діяльність професора Корпачева В.В. є прикладом виключної відданості науці та обраній ним спеціальності – клінічній фармакології.

Свій 70-річний ювілей Вадим Валерійович зустрічає сповненим творчих сил, нових наукових ідей. Колектив інституту та редколегія журналу «Ендокринологія» щиро вітають шановного Вадима Валерійовича Корпачева з ювілеєм і зичить міцного здоров'я, творчого довголіття, натхнення та подальших досягнень!

Академіку НАМН України О.Г. Резнікову – 75 років



12 листопада 2014 року виповнилося 75 років від дня народження завідувача відділу ендокринології репродукції та адаптації Державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України», доктора медичних наук, професора, члена-кореспондента НАН України, академіка НАМН України, Заслуженого діяча науки і техніки України, Олександра Григоровича Резнікова.

О.Г. Резніков у 1962 р. закінчив із відзнакою лікувальний факультет Одеського медичного інституту ім. М.І. Пирогова. У 1962-1965 роках працював головним лікарем Сухо-Єланецької лікарні в Миколаївській області. Після захисту в 1965 році кандидатської дисертації вся подальша наукова діяльність О.Г. Резнікова пов'язана з ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». З 1973 р. він керує лабораторією нейрогормональної регуляції розмноження, а з 1991 року і по теперішній час – відділом ендокринології репродукції та адаптації. У 1974 році захистив докторську дисертацію «Характеристика та механізм дії о,п'-дихлордифенілдіхлоретану та інших інгібіторів функції кори надниркових залоз». Він є одним з авторів протипухлинного засобу «Хлодитан».

Протягом 25 років (1975-1999) О.Г. Резніков керував Міжнародним центром із репродукції людини ВООЗ, створеним на базі очолюваних ним лабораторії та відділу. У 1990, 1995-1996 р.р. на запрошення університетів

США і Канади працював у них професором кафедр фізіології, у 1997-1998 р.р. – професор НУ «Києво-Могилянська академія». З 1998 р. – головний науковий співробітник, потім консультант Державного фармакологічного центру (Державного експертного центру) МОЗ України.

О.Г. Резніков – відомий у світі вчений-патофізіолог, ендокринолог. Основними напрямками його наукових досліджень є загальні проблеми фізіології та патофізіології ендокринної системи, нейроендокринологія, патогенез ендокринних та гормонзалежних захворювань, ендокринна фармакологія. О.Г. Резніков є одним із засновників нової галузі патофізіології – функціональної нейротератології, ним обґрунтовано новий напрям медицини – превентивну нейроендокринологію. Пріоритетне значення мають праці О.Г. Резнікова щодо участі статевих стероїдних гормонів, нейротрансмітерів і нейропептидів у патогенезі порушень статевої диференціації мозку, зумовлених гормональним дисбалансом, стресуванням материнського організму, негативним

впливом глюкокортикоїдів під час вагітності. Результати цих досліджень узагальнені в монографіях «Половые гормоны и дифференциация мозга», «Hormone-neurotransmitter imprinting in the neuroendocrine control of reproduction», «Пренатальный стресс и нейроэндокринная патология».

Важливим науковим здобутком О.Г. Резнікова є напрацювання в галузі ендокринної терапії андрогензалежних захворювань, таких як рак передміхурової залози, ановуляторна неплідність гіперандрогенного генезу тощо. В очолюваній ним лабораторії вперше в СРСР почалася дослідницька робота по створенню і вивченню механізму дії та практичного застосування блокаторів клітинних рецепторів чоловічих статевих гормонів (антиандрогенів). Результатом багаторічних досліджень стало створення і впровадження в практику таблеток Ніфтолід і Флутафарм, мазі ніфтоліду. Спільно з акад. О.Ф. Возіановим ним запропоновано новий метод лікування раку простати – низькодозову естроген-антиандрогенну терапію, теоретично та експериментально обґрунтовано принцип оптимальної андрогенної блокади як найбільш перспективний у гормональній терапії раку простати. За матеріалами цих робіт видано монографії «Антиандрогены», «Эндокринная терапия рака предстательной железы», «Androgen deprivation strategy in prostate cancer». В останні роки О.Г. Резніков активно працює в галузі медичної нанотехнології.

О.Г. Резніковим опубліковано 560 наукових праць, серед них 25 монографій, 6 підручників із патофізіології та ендокринології. Він є автором 20 винаходів. Під його керівництвом підготовлено та успішно захищено 8 докторських та 24 кандидатських дисертацій.

О.Г. Резніков здійснює велику науково-ор-

ганізаційну та громадську роботу. Він був головою проблемної комісії МОЗ і АМН України «Патологічна фізіологія та імунологія», а також членом наукових рад із фізіології вісцеральних систем АН СРСР і АМН СРСР, заступником голови експертної ради ВАК України, заступником голови Комісії з питань біоетики при Кабінеті Міністрів України, засновником і першим головою правління Асоціації репродуктивної медицини України. У теперішній час О.Г. Резніков є членом бюро Відділення біохімії, фізіології та молекулярної біології НАН України, редколегій багатьох наукових журналів, співголовою постійного семінару «Молекулярна медицина» НАНУ та НАМНУ. Його обрано почесним членом Міжнародного товариства нейроендокринологів, членом інших міжнародних товариств, віцепрезидентом Наукового товариства патофізіологів України, головою Київського обласного товариства патофізіологів, членом президії Асоціації ендокринологів України.

Внесок О.Г. Резнікова в розвиток патофізіологічної та ендокринологічної науки високо оцінений в Україні і за кордоном. Його нагороджено Державною премією УРСР, відзнакою НАНУ «За наукові досягнення», премією ім. О.О. Богомольця, премією ім. В.П. Комісаренка, медаллю ім. В.В. Підвисоцького НАН України, медаллю ім. В.Я. Данилевського, преміями з теоретичної медицини НАМН України, Почесними грамотами Кабінету Міністрів, Президій НАНУ і НАМНУ, МОЗ України.

Колектив інституту та редколегія журналу «Ендокринологія» щиро вітають шановного Олександра Григоровича Резнікова зі знаменною датою і бажають йому доброго здоров'я і нових творчих звершень!

Рак передміхурової залози Поліпшена рання діагностика – чи здатен PSA3 на більше?

Nature Reviews Urology 12, 1 (2015); doi:10.1038/nrurol.2014.326

Проспективне кваліфіковане дослідження показало, що визначення сечового антигена раку передміхурової залози 3 (prostate cancer antigen 3, *PSA3*) некодуючої РНК підвищує цінність скринінгу для раннього виявлення раку передміхурової залози. Водночас отримані дані дозволяють припустити, що прогностичну цінність *PSA3* може бути поліпшено за рахунок його інтеграції в багатофакторний калькулятор оцінки ризиків.

Вимірювання сироваткових рівнів *PSA* (prostate-specific antigen, простатичний специфічний антиген) зробило можливим рутинний скринінг раку передміхурової залози і його лікування до прояву прогресуючої хвороби. Попри це, *PSA* є не досить вправним інструментом, а тому може й не відрізнити рак від доброякісних патологій передміхурової залози, чи ранню стадію пухлини від пізньої, що призводить до непотрібного лікування. Для уникнення цих розбіжностей рівень *PSA* слід визначати після проведення біопсії передміхурової залози і гістопатологічної характеристики. Однак біопсія може вилитись у сепсис й появу болючості, а також дати хибно-негативний результат, а це означає, що первинні негативні дані не є остаточними, тому потрібна повторна процедура. Для покращання діагностики раку передміхурової залози урологи повинні мати доступ до інструментів, які можуть точно передбачити ризик появи клінічно значущої повноцінної хвороби і допомогти оптимально провести біопсію та лікувальні процедури.

Тестування *PSA3* затверджено *FDA* (Food and Drug Administration, Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів) з метою полегшення ухвалення рішень на основі біопсійних даних, зокрема в чоловіків із попередніми негативними результатами біопсії. Цей тест продемонстрував високу чутливість та специфічність, але ще потребує додаткових підтверджень. Дослідник *Wei* і його колеги з 11 установ США працювали над вирішенням цієї проблеми, зіставляючи рівні *PSA3* з результатами біопсії у 859 чоловіків, 562 з яких проходили первинну біопсію і 297 – повторну процедуру. У всіх випадках біопсії передували скринінгові характеристики, суттєво збільшений або дещо підвищений рівень *PSA* або аномальні результати пальцевого ректального обстеження. Відношення між показниками *PSA3* і результатами біопсії вивчались кількома різними способами.

У групі первинної біопсії позитивна прогностична цінність становила 80%, 140 чоловіків мали *PSA3*>60 (застосовувалась довільна безрозмірна шкала), у 112 з

них виявили рак передміхурової залози якогось зі ступенів. Чутливість становила 0,42: 112 із 264 чоловіків із раком мали *PSA3*>60, специфічність – 0,91, оскільки лише 28 із 298 чоловіків із негативними даними біопсії мали *PSA3*>60. У групі повторної біопсії негативна прогностична цінність становила 88% (зі 135 чоловіків із *PSA3*<20 – 16 осіб мали рак), чутливість склала 0,76 (16 із 67 чоловіків із раком мали *PSA3*<20), а специфічність – 0,52 (119 із 230 осіб без раку мали *PSA3*<20). Прогностична цінність, чутливість та специфічність є тими стандартними показниками, які дозволяють порівнювати продуктивність різних маркерів. Водночас у супровідній статті науковець *Andrew Vickers* зазначає, що отримані результати не зовсім застосовні до клінічної практики, де здійснюється обстеження пацієнтів із невідомим статусом хвороби. Він також додає, що статистичні показники, які не розрізняють початкову та пізню стадію раку, мають невисоку клінічну значущість.

Науковець *Wei* та його колеги також досліджували сприяння *PSA3* в уникненні непотрібних біопсій. У зазначеній вище когорті пацієнтів скасування біопсії в осіб із *PSA3*<20 дозволило б уникнути 135 з 297 повторних біопсій, при цьому було б пропущено чотири випадки раку на пізній стадії з індексом Глісона>6. Поєднання *PSA3*<20 з *PSA*<4 нг/мл дозволило б запобігти лише 23 повторним біопсіям, але виявило б усі випадки пізнього раку. Той самий поріг *PSA3* дозволив би уникнути 231 з 562 первинних біопсій, залишивши недіагностованим 31 випадок раку на пізній стадії. *PSA3*<20 в поєднанні з рівнем *PSA*<4 нг/мл запобіг би 84 первинним біопсіям, при цьому невиявленими залишилися б чотири випадки пізнього раку. Дослідник *Vickers* припускає, що замість використання *PSA3* у вигляді двійкового тесту з довільним порогом, слід застосовувати його варіації, беручи до уваги відповідні клінічні фактори та індивідуальні переваги лікування.

Wei з колегами також вивчали використання багатофакторних моделей, додавши *PSA3* до змінних калькулятора ризиків у дослідженні профілактики раку передміхурової залози (вік, раса, *PSA*, пальцеве ректальне обстеження, первинна біопсія та сімейна історія), що призвело до значних покращань показників робочої характеристичної кривої і якіснішого прогнозування пізнього раку передміхурової залози при первинній (з 0,74 до 0,78, $p<0,001$) і повторній (з 0,74 до 0,79, $p=0,003$) біопсіях.

Отже, результати дослідження обґрунтували використання показників *PSA3* при призначенні повторної біопсії з метою зменшення гіпердіагностики раннього раку при одночасній оптимізації виявлення хвороби на пізній стадії. Однак аналогічне застосування *PSA3* при призначенні первинної біопсії не рекомендується у зв'язку з можливістю недостатнього діагностуван-

Новини

ня пізнього раку. Поєднання показників *PSA* та *PCA3* може поліпшити практичне значення обох індивідуальних маркерів. Зрештою, найбільшу цінність для пацієнтів і урологів мало б інтегрування цих маркерів у багатofакторні моделі оцінки ризиків. Так само як використання значень *PSA* вилилось у поєднання показників його щільності та кінетики, найкраще застосування *PCA3* може бути ще не визначеним.

Посилання

1. Wei, J.T. *et al.* Can urinary PCA3 supplement PSA in the early detection of prostate cancer? (Чи можуть показники сечового PCA3 доповнити дані PSA при ранньому виявленні раку передміхурової залози?) *J. Clin. Oncol.* doi:10.1200/JCO.2013.52.8505

Променева терапія Корегування поворотів пухлин передміхурової залози

C. Thoma *Nature Reviews Urology* 12, 2 (2015) doi:10.1038/nrurol.2014.341 16

Нові дані показують, що моніторинг напруги всередині фракцій опромінення (kilovoltage intrafraction monitoring, *KIM*) може бути використано при адаптації променевої терапії з метою усунення обертального і поступального рухів пухлин передміхурової залози.

Під час сесії променевої терапії пухлини передміхурової залози не залишаються нерухомими, а здійснюють поступальні й обертальні зміщення внаслідок, наприклад, спонтанних рухів кишечника. Цей зсув від заданого фокуса пучка випромінювання може знизити ефективність лікування і підвищити токсичність у здорових тканинах.

У нещодавньому дослідженні науковець *Chen-Yu Huang* і його колеги використовували *KIM* для визначення руху із шести ступенями свободи між і під час променевих фракцій, зосередивши свій аналіз на обертальних рухах пухлини. Команда вивчала безперервні зображення, отримані під час 267 фракцій опромінення від 10 пухлин передміхурової залози із золотими координатними мітками.

Середні кути повороту, визначені за між- та внутрішньофракційними зображеннями (із використанням першого зображення першого курсу лікування як еталонного), становили $0,7^{\circ} \pm 5,5^{\circ}$, $0,8^{\circ} \pm 3,0^{\circ}$ і $0,1^{\circ} \pm 2,0^{\circ}$ (середнє $\pm$ стандартне відхилення) навколо поперечної, вертикальної та сагітальної осей відповідно. Слід зазначити, що в деяких випадках спостерігалися повороти на понад 30° , і більш ніж 35% від загального часу лікування пухлини оберталися $>5^{\circ}$ навколо поперечної осі.

Поступальні моделі руху (наприклад стійка, перехідна, високочастотна або хаотична модель руху) вже були раніше описані і мають важливе значення для ефектив-

них систем адаптації в реальному масштабі часу. Хоча міжфракційні обертання пухлини зазвичай були непередбачуваними, *Huang* і його колегам вдалося дослідити обертальні аналоги зазначених вище моделей.

Сподіваємось, у майбутньому цей підхід уможливить адаптивну променеву терапію із шістьма ступенями свободи руху і знизить вартість лікування з використанням лінійного апаратного прискорювача, широко застосовуваного сьогодні.

Посилання

1. Huang, C. Y. *et al.* Six degrees-of-freedom prostate and lung tumor motion measurements using kilovoltage intrafraction monitoring (Визначення руху пухлин передміхурової залози та легень із шістьма ступенями свободи за допомогою моніторингу напруги всередині фракцій опромінення). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* doi: 10.1016/j.ijrobp. 2014.09.040

Діабет Перепрограмування ацинарних клітин із метою формування функціональних β -клітин, здатних до тривалої виживаності

D. Holmes *Nature Reviews Endocrinology* 11, 1 (2015)

Регенерація β -клітин вже давно є метою при лікуванні цукрового діабету 1 типу – автоімунного захворювання, що призводить до втрати інсулін-продукуючих β -клітин. Нове дослідження, опубліковане в *Nature Biotechnology*, показує, що індуковані β -клітини підшлункової залози, які сформувалися шляхом лінійного перетворення ацинарних клітин (перепрограмування *in vivo*), здатні виживати протягом тривалого часу і формувати функціональні островці, що виробляють інсулін, який пригнічує гіперглікемію. Коментуючи технологічний прогрес, представлений у дослідженні, провідний науковець *Qiao Zhou* зауважив: «Хитрість полягає в тому, щоб підвищити ефективність перепрограмування до точки, в якій утворюється досить велика кількість нових клітин, що дозволяє їм формувати острівцеві структури і власне відповідне середовище».

У своїй попередній роботі дослідники продемонстрували можливість перепрограмування ацинарних клітин підшлункової залози для формування β -клітин у дорослих мишей. Однак кількість індукованих β -клітин зменшувалась із плином часу, і зрештою вони зникали. «Ми вирішили дослідити причину втрати клітин і з'ясувати, як ми можемо використовувати цю технологію, щоб продукувати функціональні β -клітини, які, як ми сподіваємось, житимуть протягом тривалого часу», – пояснив *Zhou*. Дослідники використовували аденовірусно-опосередковану поліцистронну експресію *Ngn3*, *Pdx1* та *Mafa* (що кодує фактори, які

беруть участь у перепрограмуванні ацинарних клітин на β -клітини) у $Rag1^{-/-}$ мишей, імунodefіцитному штамі, що використовується для уникнення ускладнень, пов'язаних з імунною відповіддю на вірус. Zhou і його колегам вдалося досягти ефективності індукції на рівні 40-50% – помітне поліпшення на тлі 10-20%, яких вони досягли в попередньому дослідженні.

Довговічність індукованих β -клітин мишей оцінювали через 13 місяців після індукції. У цей час усе ще спостерігалась велика кількість індукованих β -клітин і були присутні острівцеподібні структури. Подальші дослідження показали, що ці острівцеподібні структури утворюються поступово з плином часу, з піком через 7 місяців. Функціональність індукованих β -клітин початково було визначено шляхом вимірювання рівня стимульованої глюкозою секреції інсуліну (маркер чутливості до глюкози) в очищених клітинах. Чутливість до глюкози вперше було виявлено через два місяці після індукції, і вона продовжувала зростати до 7 місяців, при цьому реакція була аналогічною до такої, що виникає в ендогенних β -клітин. Надалі дослідники вивчали здатність індукованих β -клітин ліквідувати гіперглікемію в мишей, хворих на важкий діабет із лікуванням стрептозотоцином. Після трансплантації острівців під ниркову капсулу для протидії гіперглікемії аденовірус із поліцистронним компонентом вводили в підшлункову залозу, щоб викликати утворення нових β -клітин. Після видалення щеплених острівців внаслідок нефректомії миші досягали нормоглікемії на строк до 3 місяців; і навпаки, у мишей, інфікованих контрольним аденовірусом, з'являлась гіперглікемія.

Щоб визначити генетичні зміни, які лежать в основі прогресивного посилення функції β -клітин, було проведено комплексний молекулярний аналіз індукованих клітин. Для створення глобальних карт метилування ДНК для ацинарних клітин й індукованих та ендогенних β -клітин на 10 днів, 1 місяць, 2 місяці і 7 місяців було використано метод секвенування після обробки бісульфітом при зниженому представництві. Лінійне перепрограмування ацинарних клітин на індуквані β -клітини супроводжувалось значним збільшенням загального рівня метилування ДНК, близького до цієї характеристики в ендогенних β -клітин. Такі епігенетичні зміни відбулися протягом перших 10 днів. На відміну від цього, транскрипційна мережа індукованих β -клітин, подібна до тієї, яку мають ендогенні β -клітини, утворювалась протягом 2 місяців. Аналіз генної онтології показав, що через 7 місяців транскрипційна мережа індукованих β -клітин містила більшість ключових регуляторів і шляхів, відомих для ендогенних β -клітин, у тому числі тих, що залучені при передачі сигналів інсуліну і цукровому діабеті 2 типу.

Загалом, підвищення ефективності перепрограму-

вання інфікованих ацинарних клітин призводить до утворення індукованих β -клітин, які можуть виживати протягом більш ніж 1 року внаслідок процесу розвитку, який включає епігенетичні, транскрипційні, анатомічні та функціональні зміни. Результати, представлені Zhou та його колегами, продемонстрували потенціал перепрограмування ацинарних клітин як шляху генерації нових β -клітин. А на тлі останніх досягнень у підходах, заснованих на використанні стовбурових клітин, лікування цукрового діабету 1 типу за допомогою регенерації β -клітин наразі не здається такою вже віддаленою перспективою.

Посилання

1. Li, W. *et al.* Long-term persistence and development of induced pancreatic β cells generated by lineage conversion of acinar cells (Тривала виживаність і розвиток індукованих β -клітин підшлункової залози, отриманих шляхом лінійного перетворення ацинарних клітин). *Nat. Biotechnol.* doi:10.1038/nbt.3082

Ліпіди Метаболічний шлях арахідонової кислоти регулює гомеостаз холестерину

Nature Reviews Endocrinology 11, 4 (2015)

Дієти, багаті на ω -6 поліненасичені жирні кислоти, серед яких, наприклад, арахідонова кислота, пов'язують з низьким рівнем холестерину ЛПНЩ і високим співвідношенням рівнів холестерину ЛПВЩ до рівнів загального холестерину в плазмі, що вважається артерозахисним чинником. Дослідник Demetz з колегами опрацювали дані загальногеномних досліджень за участю понад 100 тисяч осіб європейського походження, щоб визначити загальні варіанти генів, що беруть участь у метаболізмі арахідонової кислоти, здатної впливати на рівні ліпідів у плазмі крові. Результати було підтверджено на мишах шляхом фармакологічної модуляції метаболізму арахідонової кислоти з аспірином, що стимулювало утворення лейкотрієнів та ліпоксинів у печінці і призводило до збільшення зворотного транспорту холестерину. Лікування мишей міметиками ліпоксину ефективно зменшувало концентрації холестерину ЛПВЩ в плазмі крові. Результати свідчать про можливу терапевтичну цінність метаболічного шляху арахідонової кислоти при лікуванні атеросклерозу.

Посилання

1. Demetz, E. *et al.* The arachidonic acid metabolome serves as a conserved regulator of cholesterol metabolism (Метаболіт арахідонової кислоти слугує консервативним регулятором метаболізму холестерину). *Cell Metab.* doi:10.1016/j.cmet.2014.09.004

Підготував В.М. Пушкар'єв, переклад О. Заяц





21-23 квітня 2015р.
ХІ ЛЬВІВСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ
МЕДИЧНА ВИСТАВКА
«ГалМЕД: здоров'я та довголіття»

Мета Форуму – представлення нових технологій, матеріалів, обладнання, інструментарію та фармацевтичних препаратів в галузі медицини, демонстрація сучасних методик лікування, обмін досвідом між спеціалістами різних регіонів України та зарубіжжя.

Форум та виставка – це захід, куди з'їжджаються науковці, спеціалісти в різних галузях медицини, представники відомих фірм-виробників. За роки свого існування саме ця виставка стала ідеальним місцем для просування новинок в галузі медицини, методик лікування та передових технологій.

В рамках Форуму буде проведено ряд науково-практичних конференцій, лекторіїв, майстер-класів, практичних демонстрацій нових технологій та матеріалів в галузі медицини за участю провідних спеціалістів та відомих фірм-виробників.

Тематичні дні Форуму:

21 квітня - Науково-практична конференція «Проблемні питання педіатричної допомоги в практиці сімейного лікаря в умовах реформування охорони здоров'я»

22 квітня - Науково-практична конференція «Стандартизація роботи медичних сестер закладів охорони здоров'я»

22 квітня - Науково-практична конференція «Моніторинг якості лабораторних досліджень»

23 квітня - Науково-практична конференція «Профілактика лікування та реабілітація в практиці сімейного лікаря»

Львівський медичний форум внесений в реєстр медичних виставок та реєстр з'їздів, конгресів, симпозіумів, науково-практичних конференцій, які проводитимуться у 2015 році.

Оргкомітет Форуму буде радий бачити Вас серед його учасників.

З повагою,
від імені організаційного комітету
Львівського Медичного Форуму
Медичної виставки:
«ГалМЕД: здоров'я та довголіття»

Н.М. Лозицька
ПрАТ «Гал-ЕКСПО»


Гал-ЕКСПО
АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО
Тел.: (032) 297-13-69,
(067) 67-114-36
www.galexpo.com.ua



ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

24-та Міжнародна медична виставка

Виставка №1 для професіоналів

Співорганізатор: Міністерство Охорони Здоров'я України



29 вересня-1 жовтня '2015

МВЦ - Київ - Броварський пр-т, 15

www.publichealth.com.ua

Ваше запрошення



24 Міжнародна медична виставка

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я



Додаткові запрошення на сайті виставки www.publichealth.com.ua

ЗАПРОШЕННЯ

на дві години

29 вересня-1 жовтня

МВЦ - Київ - Броварський пр-т 15
«Півобережжя»

Виставка працює:

29-30.09 - 10:00-18:00

01.10 - 10:00-17:00

На одній площадці:



Міжнародна виставка та конференція
МЕДИЧНОГО ТУРИЗМУ

Організатор:

PREMIER



ДП «Промед Експерт»
Тел.: +380 44 6900001
E-mail: Ph@premier.com.ua



Передплата на 2015 рік

Для юридичних осіб

ТОВ «Видавничий дім МЕДКНИГА»

Адреса: 04073, Україна, м. Київ, вул. Сирецька, 31.

Адреса для листування – а/с 18, м. Київ-108, 04108, тел.: (044) 485-15-86

Код ЄДРПОУ 39651294, р/р 26004010318126 в ПАТ «МІБ» м. Києва, МФО 380582, платник єдиного податку за ставкою 4%, свідоцтво №141812.

Замовлення № _____ від « ____ » _____ 2015 р.

Назва видання	Кількість комплектів	Ціна без ПДВ (грн.)	
		1 півріччя 2015 року (січень-червень)	2015 рік (січень-грудень)
«Практикуючий лікар», журнал		70,00 (2 номери)	140 (4 номери)
«Журнал неврології» ім. Б.М. Маньковського, журнал		70,00 (2 номери)	140 (4 номери)
«Ендокринологія», журнал		70,00 (2 номери)	140 (4 номери)
Бібліотечка практикуючого лікаря, книжкова серія		168,00 (6 номерів)	336 (12 номерів)
Здоров'я вашому дому		56 (2 номери)	112 (4 номери)

Всього на суму: _____ грн. _____ коп.

Примітка: щоб отримати рахунок для сплати замовлення, необхідно звернутися до редакції письмово або за тел.: (044) 485-15-86

Для фізичних осіб

Повідомлення	Отримувач платежу <u>ТОВ «Видавничий дім МЕДКНИГА»</u> <u>26004010318126</u> Поточний рахунок отримувача <u>ПАТ «МІБ» м. Києва</u> Установа банку _____ Прізвище, ім'я та по-батькові, адреса платника Період _____ Підпис платника _____ Сума _____
Повідомлення	Отримувач платежу <u>ТОВ «Видавничий дім МЕДКНИГА»</u> <u>26004010318126</u> Поточний рахунок отримувача <u>ПАТ «МІБ» м. Києва</u> Установа банку _____ Прізвище, ім'я та по-батькові, адреса платника Період _____ Підпис платника _____ Сума _____

Примітка: для оформлення передплати на журнал «Ендокринологія», необхідно заповнити Повідомлення та звернутися до найближчого відділення «Укрпошти»