

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

---

# ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

# ENDOKRYNOLOGIA

---

2005

Том 10, №1  
Volume 10, No.1

Журнал заснований у 1996 р.

Founded in 1996

**Київ**  
**Kyiv**

---

© Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка, 2005  
*V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism*

*Засновник – Інститут ендокринології та обміну речовин  
ім.В.П.Комісаренка АМН України*

Редакційна колегія:

ТРОНЬКО М.Д. (головний редактор), БЕЗВЕРХА Т.П. (відповідальний секретар), ГОРБАНЬ Є.М., ЕПШТЕЙН О.В., ЄФІМОВ А.С. (заступник головного редактора з клінічної ендокринології), КАРАЧЕНЦЕВ Ю.І., КОРПАЧОВ В.В., КРАВЧЕНКО В.І., МАРКОВ В.В., МИКОША О.С. (заступник головного редактора з експериментальної ендокринології), ОЛШНИК В.А., ПОЛТОРАК В.В., РЕЗНІКОВ О.Г., РИБАКОВ С.Й., ТОМАШЕВСЬКИЙ Я.І.

Редакційна рада:

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

родська, 69,  
та обміну речовин

1-02-64

факс: (044) 430-36-94

Address of the Editorial Board:

V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism,  
Academy of Medical Sciences of Ukraine,  
Vyshgorodska Str., 69,  
Kyiv 04114, Ukraine  
Tel.: +380 44 430 36 94, +380 44 431 02 64  
Fax: +380 44 430 36 94

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

ISSN 1680-1466

Свідоцтво про державну реєстрацію – КВ № 5223 від 20.06.2001

Здано до набору 25.03.2005. Підп. до друку 27.04.2005. Формат 70 x 108/16.  
Офсетний друк. Ум.-друк. арк. 11,5. Наклад 300 прим.

Оригінал-макет: Андрій Бойко; Фірма "Ессе", 03142 Київ, пр-т Акад. Вернадського, 34/1

## ЗМІСТ

До 100-річного ювілею наукового поняття „гормон” <i>Резніков О.Г.</i>	4
--	---

### Оригінальні дослідження

Клінічна ефективність та організація програми скринінгу цукрового діабету в Коломийському районі Івано-Франківської області <i>М.Д.Тронько, В.І.Паньків</i>	5
--	---

Діабетична цистопатія, зв'язок зі станом автономної нервової системи та її ранні уродинамічні ознаки <i>С.М.Ткач</i>	14
---	----

Стан чутливості до інсуліну у хворих з порушеним вуглеводним обміном і артеріальною гіпертензією та без артеріальної гіпертензії <i>І.М.Кондрацька, Б.М.Маньковський, Н.С.Наумчук</i>	22
--	----

Дослідження парадонтопротекторної дії нового інсулінвмісного букального препарату <i>П.Л. Старокадомський, В.А.Кордюм</i>	28
--	----

Роль вегетативної регуляції в розвитку аллоксан-індуцированого сахарного діабета у крыс <i>И.И. Зинкович, И.А. Хрипаченко, Л.А. Кеденко, А.В. Савустьяненко</i>	35
--	----

Еколого-гігієнічні аспекти поширення ендемічного зоба в різних біогеохімічних зонах Закарпаття <i>А.З.Фабрі</i>	41
--	----

Органозберігаючі операції у лікуванні папілярного і фолікулярного раку щитоподібної залози <i>О.В.Люткевич, І.В.Комісаренко, С.Й.Рибаков, А.Є.Коваленко, Г.М.Кулініченко</i>	51
---	----

Вплив $K^+$ на апоптичні процеси в умовно нормальній та пухлинній тканині надниркових залоз людини <i>В.М.Пушкарьов</i>	57
--	----

Шляхи впливу N-ацилетаноламінів на функцію кори надниркових залоз у щурів <i>Л.М.Сторожук, О.Д.Жуков, М.В.Артамонов, Н.М.Гула, О.С.Микоша</i>	63
--	----

### Огляди

Створення постійно діючого державного реєстру “Система нагляду хворих на цукровий діабет (СИНАДІАБ) в Україні” : проблеми та перспективи (огляд літератури і власні спостереження) <i>В.М. Кравченко, М.Д.Халангот, Я.Б. Кульчинська</i>	69
---	----

Андрогени і цукровий діабет 2 типу (огляд літератури та власні дані) <i>О.В. Корпачева-Зінич</i>	76
---	----

Основные аспекты патофизиологии диабетической ретинопатии и ее следствий (обзор литературы) <i>Ю.В. Цисельский</i>	92
---	----

Оксифильноклеточный рак щитовидной железы: клиника, диагностика, лечение, прогноз (обзор литературы)	105
--	-----

*Е.С. Куцаева, Н.Д. Тронько, Н.В. Гульчий, А.Е. Коваленко*  
Лептин: походження, регуляція продукції, зв'язок з імунною системою,  
гемопоетичною та кістковою тканинами 118  
*Л.Н. Пашинян*

### Короткі повідомлення

Использование кардоната в комплексном лечении диабетической  
полинейропатии 126  
*Т.В.Мироненко, Ф.Т.Соляник, М.О.Мироненко, Т.А.Чхетия*

Таксол посилює фосфорилування двох ізоформ протеїнкінази С  
та ІкВ-кінази (ІКК) у клітинах анапластичного раку щитоподібної залози 130  
*О.І.Ковзун, В.В.Пушкаръов*

### Ювілей

Боднар Петро Миколайович 134  
(до 70-річчя від дня народження)

## ДО 100-РІЧНОГО ЮВІЛЕЮ НАУКОВОГО ПОНЯТТЯ „ГОРМОН”

20 червня 2005 р. виповнюється 100 років з часу означення нового наукового поняття – „гормон”. У цей знаменний для ендокринологів усього світу день фізіолог Ернест Хенрі Старлінг виступив із лекцією у Королівському лікарському коледжі в Лондоні. Словом „гормон” (похідне від грецького дієслова, що означає „збуджувати”) він назвав „хімічні месенджери, які переносяться кров’ю з органів, де вони виробляються, до органів, на які вони впливають”, змінюючи їхню функцію. Фактично, Старлінг не лише запропонував новий науковий термін, а й визначив біологічну сутність гормональної регуляції.

Протягом наступних десятиріч це поняття уточнювалось, наповнювалось змістом у відповідності з новими відкриттями і теоріями. Де утворюються гормони? З чого і в який спосіб вони синтезуються? Яка їхня хімічна будова, які гени її кодують? Яким метаболічним перетворенням піддаються гормони в організмі? Як регулюється утворення і секреція гормонів? Які клітинні та молекулярні механізми реалізують їхню біологічну дію на органи-мішені? На ці та безліч інших питань отримано відповіді завдяки невтомній праці тисяч дослідників. А головне те, що на підставі цих відомостей здійснено штучний синтез гормонів різної хімічної природи, створено і впроваджено у медичну практику і тваринництво гормональні лікарські засоби, з’ясовано патогенез багатьох ендокринних захворювань, знайдено ефективні методи їх діагностики та лікування.

Останнім часом в ендокринології відбулися важливі концептуальні зміни. Виявилось, що гормони синтезуються не тільки у так званих класичних залозах внутрішньої секреції (гіпофіз, щитоподібна, надниркові залози та ін.), але й в окремих спеціалізованих ендокринних клітинах і навіть у тих тканинах і органах, для яких ендокринна функція не є головною. Наприклад, жирові клітини виробляють лептин, головний мозок – естрогени та регуляторні нейропептиди, кісткова тканина – гормон, який впливає на обмін мінеральних речовин тощо. Це збігається з думкою, яку наш видатний співвітчизник Олександр Богомолець висловив ще у 1937 році: „Усім органам і клітинам організму властива ендокринна функція”. Щодо дистантної дії гормонів, то, як з’ясувалось, для деяких гормонів є характерним також пара- та аутокринний типи регуляції клітинних функцій. Важливим досягненням стало розкриття шляхів синтезу білкових гормонів. Постулат „один ген – один гормон” змінено на „один ген – один або більше гормонів”. Це відбувається шляхом структурної модифікації матричної РНК (альтернативний сплайсинг), на рівні трансляції або процесингу молекули прогормону. За приклад може правити утворення кортикотропіну, ендорфінів, меланоцитстимулюючого гормону, ліпотропінів з молекули загального попередника – проопіомеланокортину. Для багатьох гормонів ідентифіковані специфічні білки крові, які зв’язують гормони і транспортують їх до органів-мішеней. Виявлено селективні клітинні рецептори гормонів, з’ясовано їхню роль у регуляції експресії генів клітин-мішеней. Для клінічної ендокринології неабияке значення має розкриття причин і механізмів нечутливості тканин до дії гормонів, як це відбувається, наприклад, при цукровому діабеті 2 типу.

Історія відкриття нових гормонів і вивчення їхніх властивостей продовжується. Хочеться вірити, що досвід, набутий у цій галузі медицини українськими дослідниками і лікарями-ендокринологами, буде гідним внеском у світову медичну науку.

*Резніков О.Г.,  
член-кореспондент НАН і АМН України*

## КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА ОРГАНІЗАЦІЯ ПРОГРАМИ СКРИНІНГУ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ В КОЛОМИЙСЬКОМУ РАЙОНІ ІВАНО-ФРАНКІВСЬКОЇ ОБЛАСТІ

*М.Д.Тронько, В.І.Паньків\**

*Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка АМН України,  
04114 Київ; <sup>1</sup>Центральна районна лікарня, 78200 Коломия, Україна*

Здійснено оцінку клінічної ефективності програми скринінгу цукрового діабету (ЦД) в Коломийському районі і розробку науково обґрунтованих рекомендацій з її організації та проведення. Дослідження виконане у 12 096 осіб у кабінетах скринінгу, розгорнутих на базі центральної районної поліклініки та лікарських амбулаторій Коломийського району. Серед обстежених за програмою скринінгу було виявлено 617 випадків гіперглікемії (5,1 %), а після дообстеження – 387 хворих на ЦД (3,2 %) і 142 особи з порушеною толерантністю до глюкози (1,2 %). Прогностично найбільш значущими чинниками ризику розвитку ЦД 2 типу в популяції Коломийського району можна вважати вік понад 56 років, індекс маси тіла понад 27 кг/м<sup>2</sup> і систолічний артеріальний тиск 150 мм рт. ст. і вище. При рутинному (за звертанням) виявленні ЦД 2 типу у 54,4 % хворих відзначено мікросудинні ускладнення, причому часто реєструвалися пізні їхні стадії. При скринінговій діагностиці ускладнення траплялися в 2,8 рази рідше, у переважній більшості випадків вони були виявлені на ранніх стадіях. Швидкість трансформації порушення толерантності до глюкози у ЦД 2 типу в Коломийському районі досить висока і становить при дворічному терміні спостереження у середньому 11,0 % за рік. Програма немедикаментозної терапії трансформації порушення толерантності до глюкози, що включає дієту і дозовані фізичні навантаження, є ефективною і дозволяє в 6,3 рази знизити частоту розвитку ЦД 2 типу і в 10,2 рази збільшити кількість випадків відновлення нормальних показників вуглеводного обміну.

**Ключові слова:** цукровий діабет, порушення толерантності до глюкози, скринінг, діагностика, профілактика, лікування.

В останні десятиліття відзначається різкий ріст захворюваності на цукровий діабет, причому 90 % випадків у розвинутих країнах припадає на ЦД 2 типу. У 2000 р. у світі було зареєстровано 171 млн хворих на ЦД. За оцінкою експертів, число хворих до 2010 р. збільшиться до 239,4 млн, а до 2030 р. – до 371 млн чоловік [1]. У Коломийському районі (населення 174 200 чоловік) станом на 1.01.2004 р. було зареєстровано 3 465 хворих на ЦД, з них 87 % – пацієнти з ЦД 2 типу.

Основними причинами інвалідизації і смертності хворих на ЦД 2 типу є хронічні макро- і мікросудинні ускладнення захворювання. Ризик розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) та інсульту у хворих на ЦД у 2-4 рази вищий, ніж у загальній популяції [2]. Діабетична нефропатія – одна з найбільш розповсюджених причин хронічної ниркової недостатності (ХНН). У хворих на ЦД 2 типу ризик розвитку ХНН у 17 разів вищий, ніж у загальній популяції [3]. Серед причин розвитку сліпоти частка діабетичної ретинопатії становить 7-13 % випадків. Синдром діабетичної стопи є широко розповсюдженим і одним з найтяжчих ускладнень ЦД. Гангрена, що призводить до ампутації нижніх

\* Адреса для листування (Correspondence): Центральна районна лікарня, вул. Глінки, 5, 78200 Коломия, Івано-Франківська область, Україна; E-mail: vrankiv@km.if.ua

кінцівки, у хворих на ЦД виникає в 20-30 разів частіше, ніж серед осіб без діабету [4].

За даними численних епідеміологічних досліджень, понад 50 % хворих на ЦД 2 типу залишаються недиагностованими. У значної частини з них тривалість захворювання до моменту встановлення діагнозу становить 7-12 років [5, 6]. Тому розвиток хронічних мікросудинних ускладнень часто передреує виявленню діабету. Так, при встановленні діагнозу ЦД 2 типу в 16-37 % хворих виявляють діабетичну ретинопатію, у 12-23 % – нефропатію, у 25-40 % – нейропатію [7].

Вищенаведені дані переконливо свідчать про те, що раннє виявлення ЦД є актуальним завданням. При діагностиці захворювання на ранніх стадіях виникає можливість вчасно розпочати лікування і у більшості випадків обмежитись застосуванням дієти та дозованих фізичних навантажень. Ці заходи дозволяють істотно знизити ризик розвитку тяжких, інвалідизуючих судинних ускладнень ЦД, що вимагають медикаментозної терапії, хірургічного втручання, а, отже, серйозних економічних витрат системи охорони здоров'я. Єдиний реальний шлях раннього виявлення ЦД 2 типу – це широкомасштабне скринінгове обстеження.

Мета дослідження – оцінка клінічної ефективності програми скринінгу цукрового діабету в Коломийському районі і розробка науково обґрунтованих рекомендацій з її організації і проведення.

Дослідження виконане в рамках Національної програми “Цукровий діабет” за сприяння ВВП “Норма”, м.Київ.

## Матеріали і методи

Програма скринінгу ЦД була розроблена і реалізована в Коломийському районі в 2002 р. Здійснення скринінгу відбувалося в два етапи: I етап – виявлення осіб з ймовірним порушенням вуглеводного обміну (позитивний скринінговий тест), II етап – верифікація діагнозу і спостереження за особами з порушеною толерантністю до глюкози (ПТГ), проведення в них комплексу немедикаментозної терапії, який полягав у застосуванні дієти і дозованих фізичних навантажень. Критерії включення до програми скринінгового обстеження: вік понад 40 років; надлишкова маса тіла; артеріальна гіпертензія, атеросклероз і/або дисліпідемія; обтяжена щодо ЦД спадковість; ускладнений акушерський анамнез; гестаційний ЦД; транзиторна гіперглікемія або ПТГ в анамнезі; наявність симптомів ЦД, невмотивована слабкість, стомлюваність; ретинопатія, нефропатія, полінейропатія невідомої етіології; часті інфекційні захворювання.

Дослідження виконане у 12 096 осіб у кабінетах скринінгу, розгорнутих на базі центральної районної поліклініки та лікарських амбулаторій Коломийського району. Організаційно-методичне керівництво програмою скринінгу здійснював ендокринологічний кабінет центральної районної поліклініки. Кадрове забезпечення: обстеження на I етапі здійснювалося спеціально навченими медсестрами або лаборантами, на II етапі – лікарями-ендокринологами. Ми розробили типові оснащення кабінетів скринінгу, що включало ростомір, вагу, тонометр, портативний глюкометр “Глюкофот-П” (ВВП “Норма”, м.Київ), стандартний набір для забору крові. Межі нормальних значень для глюкометра “Глюкофот-П” становили 3,3-6,1 ммоль/л.

Оповіднення населення здійснювалося за допомогою засобів масової інформації (місцевих газет, телебачення), спеціально розроблених інформаційних листків, плакатів, розміщених у лікарських амбулаторіях, поліклініках, аптеках, магазинах та інших громадських місцях, а також з використанням попередньо складеної бази даних про родичів хворих на ЦД. Формування потоків на скринінг здійснювалися також лікарями різних спеціальностей, з якими була проведена відповідна методична робота.

В основу розробленого нами алгоритму скринінгового обстеження були закладені критерії діагностики ЦД, рекомендовані ВООЗ (1999 р.). Вимірювання артеріального тиску (АТ) і оцінка ступеня тяжкості артеріальної гіпертензії здійснювалися відповідно до рекомендацій Американського національного комітету з профілактики, діагностики і лікування підвищеного артеріального тиску та Рекомендацій Європейського товариства гіпертензії і Європейського товариства кардіологів з лікування артеріальної гіпертензії (2003 р.). Індекс маси тіла (ІМТ) розраховували за загальноприйнятною формулою, а оцінку ступеня ожиріння здійснювали відповідно до критеріїв ВООЗ (1997 р.).

Обстеження на першому етапі включало: антропометрію, вимірювання АТ, визна-

чення рівня глюкози капілярної крові в довільний час, заповнення анкети. Осіб з рівнем глікемії  $\geq 6,1$  ммоль/л скеровували на другий етап скринінгу для визначення глікемії натще і проведення перорального глюкозотолерантного тесту (ГТТ) із стандартним навантаженням 75 г глюкози.

Оцінка динаміки поширеності і захворюваності на ЦД у Коломийському районі здійснювалася на підставі річних статистичних звітів (форми № 12, 20). Порівняння поширеності судинних ускладнень ЦД, виявлених при проведенні скринінгової і рутинної (за звертанням) діагностики захворювання, здійснювалося на основі ретроспективного аналізу амбулаторних карт 387 пацієнтів із вперше виявленим ЦД 2 типу.

Дослідження ефективності програми немедикаментозної терапії порушень вуглеводного обміну виконано у 148 пацієнтів з ПТГ, яким рекомендували гіпокалорійну дієту (1 200-1 500 ккал/добу) і дозоване фізичне навантаження (фізичні вправи по 30 хв 4-5 разів на тиждень). На початку і в кінці дворічного періоду спостереження на базі ендокринологічного кабінету проводили антропометричне дослідження, вимірювання АТ, здійснення ГТТ з використанням глюкозоаналізатора "Глюкофот-П", визначали рівень загального холестерину, а також вміст білка у добовій кількості сечі. Для оцінки ступеня порушення ліпідного обміну в осіб з ПТГ і хворих на ЦД 2 типу застосовували критерії Європейської групи експертів з вивчення ЦД (1998 р.).

Отримані результати піддавали математичній обробці методами варіаційної статистики на IBM PC з використанням пакетів прикладних програм Microsoft Excel for Windows'98, Statgraphics 2.1. Взаємозв'язок між досліджуваними показниками визначали за допомогою кореляційного аналізу. Вірогідність відмінностей оцінювали за критеріями  $t$  Стьюдента,  $\chi^2$ .

## Результати та їх обговорення

Серед 12 096 обстежених за програмою скринінгу було виявлено 617 випадків гіперглікемії (5,1 %), а після дообстеження – 387 хворих на ЦД (3,2 %) і 142 особи з ПТГ (1,2 %).

У переважній більшості (91 %) обстежених відзначалися чинники ризику розвитку ЦД 2 типу, причому лише у 33 % осіб спостерігався один чинник ризику, у 25 % – два, у 21 % – три, в інших – чотири і більше. Значну частину обстежених (78,6 %) становили жінки, серед яких – 43,8 % осіб працездатного віку. До групи ризику за віком (понад 40 років) увійшло 75,3 % обстежених. Серед найпоширеніших у популяції Коломийського району чинників ризику розвитку ЦД 2 типу слід виділити надлишкову масу тіла і підвищений АТ. Більше ніж у половини обстежених маса тіла перевищувала нормальну, причому у 35,3 % випадків відзначалася надлишкова вага, а в 26,8 % – ожиріння ( $\text{ІМТ} > 30 \text{ кг/м}^2$ ), у тому числі в 7,6 % – виражене ( $\text{ІМТ} > 35 \text{ кг/м}^2$ ). Особи з нормальною масою тіла становили 31,3 % обстежених.

У більшій частині обстежених (57,6 %) був зафіксований підвищений АТ. Серед осіб з нормальним АТ ( $< 140/90$  мм рт. ст.) лише в 1/3 випадків він був оптимальним ( $< 120/80$  мм рт. ст.), а в 23,6 % осіб відзначали показники АТ в межах 130-139/85-89 мм рт.ст.), тобто це була група ризику з розвитку артеріальної гіпертензії.

Менш розповсюдженими чинниками ризику розвитку ЦД і ПТГ були обтяжена щодо діабету спадковість, яка відзначалася у 17,3 % обстежених, а також ускладнений акушерський анамнез (7,6 %).

Частота розвитку ЦД 2 типу у жінок була в 1,2 рази вищою, ніж у чоловіків ( $P < 0,01$ ). Вікова поширеність ЦД, виявленого при здійсненні скринінгу, була неоднорідною: пік захворюваності припадав на вік 56-60 років, де показник становив 6,41 % і в 10 разів перевищував рівень цього показника серед осіб молодого віку (21-30 років) та в 4 рази – рівень у середній віковій групі (35-45 років) ( $P < 0,01$ ). У старших вікових групах частота виявлення ЦД 2 типу залишалася на стабільно високому рівні, що вірогідно відрізнявся від показників захворюваності серед осіб до 50 років ( $P < 0,01$ ). У віковій групі до 40 років частота розвитку ЦД 2 типу була низькою (0,2 %).

Динаміка поширеності ЦД 2 типу переконливо свідчить про те, що найбільший ризик захворіти на ЦД притаманний особам старших вікових груп,

причому чіткий ріст захворюваності розпочинається після 40 років, у зв'язку з чим до здійснення скринінгових заходів слід включати насамперед осіб, які досягли цього віку.

Дещо інша картина отримана при аналізі випадків ПТГ, найбільша частота якої припадала також на 56-60-літній вік – 2,83 %, що в 10 разів вище, ніж в осіб молодших вікових груп. В більш старших вікових групах було відзначено статистично вірогідне зниження поширеності ПТГ – до 1,18 % в осіб 61–70 років, 0,68 % – в осіб 71–75 років і 0,17 % – в осіб віком понад 75 років. Відмінність показників поширеності ЦД і ПТГ у віці понад 60 років відображає реалізацію переходу ПТГ у ЦД 2 типу.

Аналіз частоти розвитку порушень вуглеводного обміну залежно від ІМТ показав, що вона була мінімальною при  $ІМТ < 20 \text{ кг/м}^2$  (0,2 % – ЦД і 0,37 % – ПТГ). В осіб з  $ІМТ = 20\text{--}24,9 \text{ кг/м}^2$  поширеність ЦД і ПТГ становила 0,56 % і 0,37 %, відповідно, що в 2,5 рази нижче, ніж серед усіх інших обстежених. У пацієнтів з надлишковою масою тіла частота виявлення ЦД була в 2,8 рази, а ПТГ – у 2,2 рази вищою, ніж в осіб з нормальною масою тіла ( $P < 0,01$ ). Прогресуюче збільшення захворюваності було відзначено при ожирінні – у 6 разів вище, ніж при нормальній масі тіла ( $P < 0,01$ ). В обстежених з  $ІМТ = 30\text{--}34,9 \text{ кг/м}^2$  поширеність ЦД і ПТГ становила 2,26 % і 1,17 %, відповідно, а при  $ІМТ > 35 \text{ кг/м}^2$  – 3,21 % і 1,7 %, відповідно. Кореляційним аналізом виявлений прямий помірно виражений взаємозв'язок між ІМТ і систолічним АТ ( $r = +0,37$ ;  $P < 0,01$ ), ІМТ і діастолічним АТ ( $r = +0,38$ ;  $P < 0,01$ ), ІМТ і віком ( $r = +0,31$ ;  $P < 0,01$ ). Таким чином, ожиріння є одним з основних чинників ризику розвитку ЦД 2 типу в популяції Коломийського району.

Серед осіб з нормальним АТ частота виявлення ЦД була низькою – 0,6 %, що в 2,4 рази менше, ніж середній показник серед усіх обстежених ( $P < 0,01$ ). Поширеність ПТГ становила 0,61 %, що в 1,3 рази менше середнього показника ( $P < 0,01$ ). Серед осіб з незначним підвищенням АТ поширеність ЦД у 10 разів, а ПТГ – у 5 разів перевищувала аналогічні показники в обстежених з нормальним АТ. Ми спостерігали значне підвищення показників поширеності ЦД при переході від нормального АТ до помірної артеріальної гіпертензії – більше, ніж у 3 рази (1,87 %) та прогресивне збільшення цього показника до 2,21 % у групі пацієнтів з артеріальною гіпертензією II ст., що в 3,7 рази вище, ніж в осіб з нормальним АТ ( $P < 0,01$ ). Поширеність ПТГ серед осіб з нормотензією і помірною артеріальною гіпертензією вірогідно не розрізнялася (0,6 % і 0,68 %, відповідно), однак різке, майже дворазове збільшення цього показника було виявлено в осіб із систолічним АТ  $> 160 \text{ мм рт. ст.}$  і/або діастолічним АТ  $> 100 \text{ мм рт. ст.}$  ( $P < 0,01$ ). В осіб, що мали обтяжену щодо ЦД спадковість, поширеність ЦД була в 1,6 рази, ПТГ – у 1,3 рази вищою, ніж за відсутності позитивного сімейного анамнезу ( $P < 0,01$ ). Частота виявлення ЦД у жінок з ускладненим акушерським анамнезом була в 2,2 рази, а ПТГ – у 1,7 рази вища, ніж за його відсутності ( $P < 0,01$ ). Показники відносного ризику розвитку ЦД 2 типу при найбільш розповсюджених комбінаціях чинників наведені в табл. 1.

Одним з важливих чинників оцінки клініко-економічної ефективності скринінгової програми є кількість ускладнень, виявлених одночасно із встановленням діагнозу “Цукровий діабет”. За нашими даними, при виявленні ЦД за зверганням у 54,4 % хворих уже спостерігалися мікросудинні ускладнення захворювання, а при скринінговій діагностиці їхня поширеність була в 2,8 рази нижча, причому більшість ускладнень було виявлено на ранніх стадіях (табл. 2).

Вірогідності відмінностей у поширеності макросудинних захворювань (ІХС, артеріальна гіпертензія, порушення мозкового кровообігу) при різних способах виявлення ЦД отримано не було.

Таблиця 1. Відносний ризик розвитку цукрового діабету 2 типу залежно від наявності різних чинників

Чинники ризику	Чинники порівняння	Відносний ризик
Жіноча стать	Чоловіча стать	1,2
Вік $\geq$ 60 років	Вік < 60 років	2,2
АТ $\geq$ 140/90 мм рт. ст.	АТ < 140/90 мм рт. ст.	3,4
ІМТ $\geq$ 25 кг/м <sup>2</sup>	ІМТ < 25 кг/м <sup>2</sup>	4,0
Вік $\geq$ 60 років АТ $\geq$ 140/90 мм рт. ст.	Вік < 60 років АТ < 140/90 мм рт. ст.	5,4
Вік > 60 років ІМТ $\geq$ 25 кг/м <sup>2</sup>	Вік < 60 років ІМТ < 25 кг/м <sup>2</sup>	10,3
Вік $\geq$ 60 років ІМТ > 25 кг/м <sup>2</sup> АТ $\geq$ 140/90 мм рт. ст.	Вік < 60 років ІМТ < 25 кг/м <sup>2</sup> АТ < 140/90 мм рт. ст.	14,6
Жіноча стать Вік $\geq$ 60 років ІМТ $\geq$ 25 кг/м <sup>2</sup> АТ $\geq$ 140/90 мм рт. ст. Ускладнений акушерський анамнез	Чоловіча стать Вік < 60 років ІМТ < 25 кг/м <sup>2</sup> АТ < 140/90 мм рт. ст. Без ускладненого акушерського анамнезу	38,8

Таблиця 2. Частота ускладнень цукрового діабету при рутинній і скринінговій діагностиці (%)

Вид ускладнення	Рутинне виявлення ЦД 2 типу (n=182)	Скринінгове виявлення ЦД 2 типу (n=156)
	1	2
Діабетична ретинопатія	28,6	5,1 (P <sub>1,2</sub> < 0,01)
У тому числі	Ангіопатія сітківки	4,5 (P <sub>1,2</sub> < 0,05)
	Проста ретинопатія	—
	Проліферативна	0,6 (P <sub>1,2</sub> < 0,05)
Діабетична нефропатія	13,7	3,2 (P <sub>1,2</sub> < 0,01)
Діабетична нейропатія	23,1	8,3 (P <sub>1,2</sub> < 0,01)
Діабетична стопа	11,5	1,3 (P <sub>1,2</sub> < 0,01)
У тому числі	Виразки стоп	—
	Ампутація стоп	—
Артеріальна гіпертензія	53,3	50,6
ІХС	33,5	32,7

З огляду на досить високу поширеність чинників ризику розвитку ЦД і серцево-судинних захворювань у великій вибірці популяції Коломийського району, питання про необхідність проведення профілактичних програм, сформованих на зміну способу життя і характеру харчування, боротьбу з надлишковою вагою й артеріальною гіпертензією, стає особливо актуальним не тільки з медичної, але й із соціальної та економічної точок зору.

Під нашим спостереженням перебувала група осіб з ПТГ чисельністю 55 осіб (16 чоловіків і 39 жінок). Тривалість спостереження не перевищувала 2 років. Середній вік обстежених на момент початку спостереження становив 61,7 $\pm$ 0,5 років (від 32 до 74 років). Лише у 14,9 % пацієнтів відзначалася нормальна маса тіла, у 33,3 % була надлишкова маса тіла (ІМТ 25-29,9 кг/м<sup>2</sup>), а більше половини обстежених (51,8 %) страждали ожирінням, з них у 31,2 % випадків ІМТ досягав або перевищував 35 кг/м<sup>2</sup>.

Через 2 роки спостереження у 22 % осіб з ПТГ розвинувся ЦД 2 типу, у 37 % випадків відбулася нормалізація показників вуглеводного обміну, в інших 41 % і надалі відзначалося порушення толерантності до глюкози. Для аналізу причин і виявлення найбільш значущих чинників, які зумовлюють перехід ПТГ до ЦД 2 типу, всі обстежені були розділені на 3 групи залежно від результату дворічного спостереження:

1. Особи, в яких розвинувся ЦД (група ПТГ-ЦД).
2. Особи, в яких збереглася ПТГ (ПТГ-ПТГ).
3. Особи, в яких відбулася нормалізація вуглеводного обміну (ПТГ-Норма).

Порівняння груп наприкінці періоду спостереження показало, що середній вік осіб у групі ПТГ-ЦД був вірогідно вищим, ніж в інших, і становив  $66,0 \pm 0,9$  років, у групі ПТГ-ПТГ –  $64,7 \pm 0,7$  років, у групі ПТГ-Норма –  $61,1 \pm 0,8$  років ( $P < 0,01$ ). Ці дані підтверджують тенденцію розвитку ЦД 2 типу в більш старшому віці і той факт, що ПТГ часто хронологічно передуює діабету. Одним з основних чинників ризику переходу ПТГ до ЦД 2 типу є надлишкова маса тіла. При ретроспективному аналізі початковий середній показник ІМТ у групі ПТГ-Норма становив  $28,4 \pm 0,4$  кг/м<sup>2</sup> і був вірогідно нижчим, ніж в інших групах. Через 2 роки виявлені значні відмінності динаміки цього показника: збільшення середнього ІМТ у групі ПТГ-ЦД на 4,0 % і зниження його в групі ПТГ-Норма на 4,0 % ( $P < 0,05$ ). У групі, де збереглася ПТГ, істотних змін ІМТ не відбулося.

Аналогічної динаміки зазнав і інший показник, що характеризує ожиріння, – обвід талії (ОТ) – приріст на 1,7 % у групі ПТГ-ЦД, зменшення на 3,3 % у групі ПТГ-Норма ( $P < 0,05$ ) і відсутність статистично вірогідної динаміки в групі ПТГ-ПТГ. Із збільшенням ІМТ і ОТ кількість випадків переходу ПТГ у ЦД 2 типу зростала, а частка осіб з нормалізацією вуглеводного обміну – зменшувалася. Відносний ризик розвитку діабету в осіб з ІМТ  $> 25$  кг/м<sup>2</sup> вдвічі вищий, ніж в осіб з ІМТ  $< 25$  кг/м<sup>2</sup>. У чоловіків з ОТ  $> 102$  см цей ризик у 4,9 рази вищий, ніж при ОТ  $< 94$  см, а в жінок з ОТ  $> 88$  см він підвищувався в 1,7 рази порівняно з особами з показником ОТ  $< 80$  см.

Ми виявили тісний взаємозв'язок частоти переходу ПТГ у ЦД 2 типу залежно від рівня глюкози крові натще і через 2 год після навантаження при ГТТ. Встановлено “граничний” рівень глюкози капілярної крові натще, який становив 5,9 ммоль/л. При початковій (на початку спостереження) глікемії натще  $> 5,9$  ммоль/л, частота розвитку ЦД через 2 роки становила 44,2 %, що в 5,7 рази вище, ніж у групі з рівнем глюкози крові  $< 5,5$  ммоль/л і в 1,9 рази вище, ніж серед обстежених із її значеннями 5,5-5,8 ммоль/л ( $P < 0,01$ ).

За допомогою регресивного аналізу ми встановили, що більш значущим чинником, що зумовлює розвиток ЦД 2 типу, є рівень глюкози крові через 2 год після навантаження. Різке збільшення частоти переходу ПТГ у ЦД відзначалося при початковому рівні глікемії через 2 год після навантаження понад 9,4 ммоль/л. Відносний ризик переходу ПТГ у ЦД в осіб з рівнем глікемії через 2 год після навантаження 10,2-11,1 ммоль/л був у 8,2 рази, з рівнем 9,4-10,1 ммоль/л – у 5,5 рази, а при рівні 8,6-9,3 ммоль/л – у 2,9 рази вищим, ніж у групі із значеннями 7,8-8,5 ммоль/л. Більшість хворих з виявленим у період спостереження ЦД 2 типу на початку дослідження мали високий рівень глікемії через 2 год після навантаження і підвищений ІМТ, і артеріальну гіпертензію, і гіперліпідемію. Розвиток ЦД у цьому випадку можна розглядати як останню ланку у формуванні метаболічного синдрому. У той же час в осіб, в яких основним чинником розвитку ЦД 2 типу був граничний рівень глікемії натще, ІМТ був у межах нормальних значень чи помірно підвищеним, а рівень АТ – незначно підвищеним. Більшість з цих осіб мала обтяжену спадковість, тому можна припустити реалізацію генетично детермінованого механізму ЦД 2 типу в цій групі.

Подібні дані були отримані при вивченні наслідків ПТГ залежно від ступеня порушень ліпідного обміну. Максимальна трансформація в ЦД (32,3 %) виявлена при вираженій гіперхолестеринемії, мінімальна (9,1 %) – при нормальних значеннях загального холестерину. Динаміка рівня загального холестерину в групах обстежених також була різною. Якщо в групах ПТГ-ЦД і ПТГ-ПТГ відзначалася тенденція до деякого його підвищення через 2 роки, то в групі ПТГ-Норма виявлено статистично вірогідне зниження цього показника ( $P < 0,01$ ).

Наше спостереження за особами з ПТГ передбачало призначення гіпокалорійної дієти і дозованих фізичних вправ. Залежно від якості виконання лікарських рекомендацій було виділено 4 групи:

група I – пацієнти повністю виконували рекомендації (дієта і фізичне навантаження);

група II – пацієнти дотримувались лише дієти;

група III – пацієнти застосовували лише фізичне навантаження;

група IV – пацієнти не виконували лікарських рекомендацій.

Наслідки ПТГ у виділених групах відрізнялися: у групі I частота розвитку ЦД була вірогідно нижчою, ніж в інших (табл. 3). У цій же групі нормалізація вуглеводного обміну спостерігалася в 10,2 разів частіше, ніж у групі IV. Часткове виконання рекомендацій було менш ефективним – відновлення нормального вуглеводного обміну в групах II і III відзначалося рідше, ніж у групі I, у 1,7 і 1,4 рази, відповідно. Вірогідних відмінностей у частці осіб, в яких збереглася ПТГ через 2 роки спостереження, у групах II-IV не відзначено, у той час як у групі I цей показник був мінімальним і вірогідно відрізнявся від такого в групах II і IV.

Таблиця 3. Результати дворічного спостереження за особами з ПТГ залежно від якості виконання ними лікарських рекомендацій

Група (n)	Динаміка через 2 роки (n, % від числа спостережень в групі)		
	Цукровий діабет	ПТГ	Норма
I (n=105)	8 (7,6 %) $P_{I-II} < 0,01$ $P_{I-III} < 0,05$ $P_{I-IV} < 0,01$	33 (31,4 %) $P_{I-II} < 0,05$ $P_{I-IV} < 0,05$	64 (61,0 %) $P_{I-II} < 0,01$ $P_{I-III} < 0,05$ $P_{I-IV} < 0,01$
II (n=194)	37 (19,1 %) $P_{II-IV} < 0,01$	89 (45,9 %)	68 (35,1 %) $P_{II-IV} < 0,01$
III (n=69)	14 (20,3 %) $P_{III-IV} < 0,01$	25 (36,2 %)	30 (43,5 %) $P_{II-IV} < 0,01$
IV (n=83)	40 (48,2 %)	38 (45,8 %)	5 (6,0 %)

З метою об'єктивного підтвердження результатів ми провели порівняльний аналіз антропометричних, біохімічних і гемодинамічних порушень, які відбулися в обстежених упродовж дворічного періоду спостереження. За віковим складом групи вірогідно не відрізнялися, у них переважали жінки. Помітних відмінностей у початковому показнику ІМТ між групами I, III і IV не виявлено. У групі II він був на 3,0-4,4 % вищим, ніж в інших. Динаміка ІМТ за 2 роки в групах була різною. У групі I відзначалося статистично вірогідне зниження, а в групі IV – збільшення середнього значення ІМТ. У групах II і III істотних змін цього показника не спостерігалось.

Протягом дворічного періоду спостереження суттєвої динаміки показників АТ у жодній із груп не отримано. Відзначено тенденцію до зниження середніх величин систолічного і діастолічного АТ в I-III групах і до підвищення – у IV

групі. Відмінностей за початковими середніми рівнями загального холестерину між групами не було, що дало підставу для порівняння його значень через 2 роки спостереження. Ми встановили вірогідне зниження цього показника в групі I за відсутності його динаміки – в інших.

Таким чином, комплекс профілактичних заходів у групі I був досить ефективним, оскільки супроводжувався зниженням ІМТ, рівня холестерину, що, у свою чергу, сприяло нормалізації показників вуглеводного обміну у більшості осіб з цієї групи і мінімальній трансформації ПТГ у ЦД 2 типу.

## Висновки

1. Поширеність недіагностованого цукрового діабету серед осіб групи ризику в популяції Коломийського району становить 3,2 %, а порушеної толерантності до глюкози – 1,2 %. Прогностично найбільш значущими чинниками ризику розвитку цукрового діабету 2 типу в популяції Коломийського району можна вважати вік понад 56 років, ІМТ понад 27 кг/м<sup>2</sup> і систолічний АТ 150 мм рт. ст. і вище.

2. При рутинному (за звертанням) виявленні цукрового діабету 2 типу у 54,4 % хворих відзначено мікросудинні ускладнення, причому часто реєструвалися пізні їхні стадії. При скринінговій діагностиці ускладнення траплялися в 2,8 рази рідше, у переважній більшості випадків вони були виявлені на ранніх стадіях.

3. Швидкість трансформації ПТГ у цукровий діабет 2 типу в Коломийському районі досить висока і становить при дворічному терміні спостереження в середньому 11,0 % за рік. Основними зумовлюючими чинниками цього переходу можна вважати вік понад 60 років, ІМТ 25 кг/м<sup>2</sup> і вище, рівень глюкози капілярної крові натще 5,9 ммоль/л і вище та/або через 2 години після перорального прийому 75 г глюкози – 9,4 ммоль/л і вище, гіперхолестеринемію понад 5,5 ммоль/л, артеріальну гіпертензію.

4. Програма немедикаментозної терапії ПТГ, що включає діету і дозовані фізичні навантаження, є ефективною і дозволяє в 6,3 рази знизити частоту розвитку ЦД 2 типу і в 10,2 рази збільшити кількість випадків відновлення нормальних показників вуглеводного обміну.

## Література

1. Wild S., Roglic G., Green A. et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030 // *Diabetes Care*. 2004, 27, 1047–1053.
2. Ford E.S., Giles W.H., Dietz W.H. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults // *JAMA*. 2002, 287, 356–359.
3. Bakris G.L., Williams M., Dworkin L. et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: A consensus approach // *Am. J. Kidney Dis*. 2000, 36, 646–666.
4. Тронько М.Д., Корпачев В.В. Основи клінічної фармакології цукрового діабету та його ускладнень. К.: Книга плюс, 2004. 104 с.
5. Abraira C., Duckworth W., McCarren M. et al. Design of the cooperative study on glycemic control and complications in diabetes mellitus type 2 // *J. Diabetes Complications*. 2003, 17, 314–322.
6. Паньків В.І. Шляхи оптимізації ендокринологічної служби та критерії ефективності диспансерного спостереження за хворими на цукровий діабет // *Проблеми ендокринної патології*. 2003, № 1, 20–23.
7. Gaede P., Vedel P., Jensen G.V. et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med*. 2003, 348, 383–393.

**Клиническая эффективность и организация программы скрининга сахарного диабета в Коломыйском районе Ивано-Франковской области**

Н.Д.Тронько, В.И.Панькив<sup>1</sup>

*Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П.Комиссаренко АМН Украины, 04114 Киев; <sup>1</sup>Центральная районная больница, 78200 Коломыя, Украина*

Осуществлена оценка клинической эффективности программы скрининга сахарного диабета (СД) в Коломыйском районе и разработаны научно обоснованные рекомендации ее организации и проведения. Исследование проведено у 12 096 лиц в кабинетах скрининга на базе центральной районной поликлиники и врачебных амбулаторий Коломыйского района. Среди обследованных по программе скрининга было выявлено 617 случаев гипергликемий (5,1 %), а после дообследования – 387 больных СД (3,2 %) и 142 лица (1,2 %) с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ). Прогностически наиболее значимыми факторами риска развития СД 2 типа в популяции Коломыйского района можно считать возраст более 56 лет, ИМТ более 27 кг/м<sup>2</sup> и систолическое давление 150 мм рт. ст. и выше. При рутинном (по обращаемости) выявлении СД 2 типа у 54,4 % больных отмечены микрососудистые осложнения, при этом часто регистрировались поздние их стадии. При скрининговой диагностике осложнения встречались в 2,8 раза реже, в большинстве случаев они были выявлены на ранних стадиях. Скорость трансформации НТГ в СД 2 типа достаточно высокая и составляла на протяжении 2 лет наблюдения в среднем 11,0 % в год. Программа немедикаментозной терапии НТГ (диета и дозированные физические нагрузки) является эффективной и позволяет в 6,3 раза снизить частоту развития СД 2 типа и в 10,2 раза увеличить количество случаев восстановления нормальных показателей углеводного обмена.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, нарушенная толерантность к глюкозе, скрининг, диагностика, профилактика, лечение.

**Clinical efficacy and organization of screening for diabetes mellitus in the district of Kolomyja, Ivano-Frankivsk region**

M.D.Tron'ko, V.I.Pan'kiv<sup>1</sup>

*V.P.Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of AMS, 04114 Kyiv; <sup>1</sup>Central Regional Hospital, 78200 Kolomyja, Ukraine*

Clinical efficacy of screening for diabetes mellitus (DM) in the district of Kolomyja was estimated. The investigation was conducted in 12 096 persons. As a result of screening 617 cases of hyperglycemia (5,1 %), and after repeated investigation – 387 patients with DM (3,2 %) and 142 persons (1,2 %) with impaired glucose tolerance (IGT) were revealed. The most considerable risk factors of type 2 DM among the population of the district of Kolomyja were the age over 56 years, body mass index (BMI) more than 27 kg/m<sup>2</sup> and systolic blood pressure 150 mm Hg and higher. In 54,4 % patients with type 2 DM at the time of diagnosis microvascular complications were detected, in most cases at advanced stages. When screening diagnosis was applied diabetic complications were 2,8 times less frequent, in most cases they were detected at initial stages. The rate of transformation of IGT in type 2 DM was high enough and annually reached 11 % during 2-year observation. The programme of IGT treatment (diet and physical exercises) is effective and gives a 6,3-fold reduction of the frequency of type 2 DM development and a 10,2-fold increase in the number of cases with normalization of carbohydrate metabolism.

**Key words:** diabetes mellitus, impaired glucose tolerance, screening, diagnosis, prevention, treatment.

(Надійшла 26.10.2004)

## ДІАБЕТИЧНА ЦИСТОПАТІЯ, ЗВ'ЯЗОК ЗІ СТАНОМ АВТОНОМНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ ТА ЇЇ РАННІ УРОДИНАМІЧНІ ОЗНАКИ

С.М.Ткач\*

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

Діабетична цистопатія є грізним чинником підвищеного ризику розвитку інфекції сечових шляхів, нефролітазу, хронічного пієлонефриту та прогресування нефропатії у хворих на цукровий діабет. З метою пошуку її ранніх уродинамічних ознак вивчали функціональний стан нижніх сечових шляхів за допомогою радіоізотопної урофлоуметрії і визначення залишкової сечі, а також стан автономної нервової системи за аналізом варіабельності серцевого ритму у 45 хворих на цукровий діабет I типу. Діабетична цистопатія, яка спостерігалася більш ніж у половини хворих та мала латентний або малосимптомний перебіг, характеризувалася суттєвим сповільненням об'ємної швидкості потоку сечі, подовженням часу сечовипускання, збільшенням ємності сечового міхура і значним збільшенням об'єму залишкової сечі. Виявлено, що зниження об'ємної швидкості потоку першої половини загального об'єму сечі, подовження часу її виділення та загального часу сечовипускання є ранніми ознаками діабетичної цистопатії, які з'являються ще до підвищення об'єму залишкової сечі. Діабетична цистопатія тісно зв'язана зі станом автономної нервової системи і має залежну від неї природну історію поступового прогресування уродинамічних порушень.

**Ключові слова:** цукровий діабет, діабетична цистопатія, діабетична автономна нейропатія, нейрогенний сечовий міхур, варіабельність серцевого ритму.

Діабетична цистопатія є одним з тяжких і грізних уражень, яке спостерігається у 25-48 % хворих на цукровий діабет [1]. Однією з головних причин її розвитку вважають діабетичну автономну нейропатію, тому уродинамічні порушення визначають як нейрогенну дисфункцію сечового міхура або нейропатію сечового міхура [2, 3]. При цьому у сечовому міхурі спостерігаються дегенерація аксонів та зниження ацетилхолінергасної активності [4].

Дисфункція сечовиділення, яка характеризується порушенням скоротливості детрузора з підвищенням об'єму залишкової сечі після сечовипускання, зменшенням швидкості потоку сечі, погіршенням відчуття наповнення сечового міхура із запізненням потягу до його спорожнення та суттєвим збільшенням його об'єму, є серйозним чинником підвищеного ризику виникнення міхурово-сечовідно-мискового рефлюксу, розвитку інфекції сечових шляхів, нефролітазу, хронічного пієлонефриту, гострої затримки сечі та прискорення розвитку діабетичної нефропатії [5].

І хоча ознаки діабетичної цистопатії відомі, її рання діагностика залишається утрудненою у зв'язку зі здебільшого асимптоматичним перебігом та недостатньо вивченою послідовністю розвитку об'єктивних ознак дисфункції сечовипускання і, особливо, її ранніх проявів.

Тому, з метою пошуку ранніх ознак уродинамічних порушень діабетичної цистопатії проведено дослідження стану функції сечового міхура та її зв'язку зі станом автономної нервової системи у хворих на цукровий діабет I типу.

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

## Матеріали і методи

Обстежено 45 жінок, хворих на цукровий діабет I типу (6 пацієток середньої та 39 – тяжкої форми), у віці від 18 до 54 років (середній вік  $33,9 \pm 1,5$  роки) і 34 здорові особи того ж віку та статі. Тривалість хвороби коливалася від 1 місяця до 30 років і складала у середньому  $12,9 \pm 1,2$  роки. Пацієнти знаходилися у стані компенсації або субкомпенсації цукрового діабету на тлі інсулінотерапії. До числа обстежених увійшли особи, які не мали супутньої урологічної патології, яка б супроводжувалася уродинамічними порушеннями. Крім клінічного обстеження, у хворих оцінювали функцію нижніх сечових шляхів і стан автономної нервової системи.

Функціональний стан нижніх сечових шляхів вивчали за допомогою радіоізотопної урофлоуметрії та радіоізотопного методу визначення залишкової сечі [7]. Дослідження виконували за допомогою радіологічного апарата „Радіоциркулограф” (Угорщина) з використанням гіпурану  $^{131}\text{I}$ . Запис урофлограму проводили через 1-4 год після введення міченої речовини, зразу після появи потягу до сечовипускання. Оцінювали урофлоуметрію за наступними показниками: ефективна ємність сечового міхура (тобто об'єм сечі, який викликав потяг до сечовипускання – V), загальний час сечовипускання (T), максимальна об'ємна швидкість потоку сечі (F макс.), середня об'ємна швидкість потоку сечі (F серед.) або урофлоуметричний індекс. Додатково визначали час і середню об'ємну швидкість сечовипускання першої та другої половин об'єму сечі (відповідно  $T_1$ ,  $T_2$  і  $F_1$ ,  $F_2$ ) та кількість залишкової сечі (V зал.).

У якості контролю були проведені радіоізотопна урофлоуметрія у 12 здорових осіб (n) і радіоізотопне визначення залишкової сечі у 20 здорових осіб ( $n''$ ) того ж віку та статі.

Стан автономної нервової системи оцінювався за методом статистичного і спектрального аналізу варіабельності серцевого ритму. Вибір методу був зумовлений тим, що згідно з даними літератури, аналіз варіабельності серцевого ритму є найбільш адекватним неінвазивним методом оцінки стану автономної нервової системи [8, 9]. Для цього використовували комп'ютерну програму зі статистичним методом аналізу кардіоритмограми для оцінки варіабельності ритму серця у часовій ділянці і спектральним аналізом кардіоритмограми при оцінці варіабельності серцевого ритму у частотній ділянці [10]. Параметри автономної іннервації вивчали у стані хворого, який лежить, після 10-хвилинного періоду адаптації за допомогою електрокардіографу ЕКІТ-03М2. Згідно зі встановленими міжнародними стандартами, проводився аналіз короткотривалих стаціонарних ділянок кардіоритмограм з визначенням статистичних і спектральних показників. До перших увійшли: SDNN (стандартне відхилення величин нормальних інтервалів RR), RMSSD (квадратний корінь з середнього квадратів різниць величин послідовних пар інтервалів RR), pNN50 (процент послідовних інтервалів RR, між якими різниця перевищує 50 мс) та AMo (амплітуда моди інтервалів RR). При частотному аналізі оцінювалася загальна потужність спектра варіабельності серцевого ритму (TP) та потужність його складових компонент: дуже низькочастотної в діапазоні 0,003-0,040 Гц (VLF), низькочастотної – 0,04-0,15 Гц (LF) та високочастотної компоненти в діапазоні 0,15-0,4 Гц (HF). Крім того, визначалися симпто-вагальний індекс LF/HF, потужність у нормалізованих одиницях високих і низьких частот, відповідно HFn та LFn.

Контрольну групу в цьому дослідженні склали 34 здорові особи того ж віку та статі.

Оцінку результатів показників варіабельності ритму серця проводили на підставі наступних сучасних уявлень про природу їх формування: RMSSD, pNN50 і HF відображають парасимпатичну активність, AMo – симптоадреналову активність, SDNN і LF – симпто-парасимпатичну модуляцію, VLF – ступінь активації церебральних ерготропних систем надсегментарного рівня вегетативної та гуморальної регуляції, LFn – відносну симпатичну активність, HFn – відносну парасимпатичну активність, LF/HF – симпто-парасимпатичний баланс [10-12].

Вірогідність відмінностей середніх величин визначали із застосуванням критерію t Стьюдента.

## Результати та їх обговорення

Скарги на порушення сечовиділення мала лише 1 з 45 обстежених хворих, яку турбувало виникнення після гіпоглікемічних станів довготривалої, до 12-18 год, затримки сечі у зв'язку з відсутністю потягу та можливості самостійного сечовипускання. Але при цілеспрямованому опитуванні це 17 хворих відмітили дизуричні прояви у вигляді відчуття неповного спорожнення сечового міхура, необхідності інтенсивного натужування, нечастого та довготривалого, а інколи і переривчастого, сечовипускання. Деякі з них вказували на стікання сечі по краплях після сечовипускання.

У обстежених хворих глікемія натще становила  $7,7 \pm 0,5$  ммоль/л, середній рівень постпрандіальної глікемії дорівнював  $7,3 \pm 0,5$  ммоль/л.

За результатами радіоізотопної урофлоуметрії були отримані наступні дані.. У хворих на цукровий діабет спостерігалися істотне збільшення ефективної ємності сечового міхура (тобто об'єму сечі, який викликав потяг до сечовипускання), подовження загального часу сечовипускання, зниження середньої об'ємної швидкості потоку сечі. Подовження часу сечовипускання і зниження об'ємної швидкості відбувалося також при виділенні як першої, так і другої половини загального об'єму сечі. Значно підвищеним у групі хворих був об'єм залишкової сечі (табл. 1).

Таблиця 1. Уродинамічні показники та об'єм залишкової сечі у хворих на цукровий діабет 1 типу і здорових осіб ( $M \pm m$ )

Показник	Здорові особи (n=12 і n#=20)	Хворі на цукровий діабет (n=45)
Середня об'ємна швидкість потоку сечі, мл/с	16,4±2,0	10,3±0,7**
Середня об'ємна швидкість сечовипускання першої половини загального об'єму сечі, мл/с	21,3±3,1	12,4±0,9**
Середня об'ємна швидкість сечовипускання другої половини загального об'єму сечі, мл/с	14,7±2,0	10,0±0,8*
Максимальна об'ємна швидкість потоку сечі, мл/с	25,0±3,9	16,9±1,3*
Загальний час сечовипускання, с	16,4±2,0	34,9±2,7***
Час сечовипускання першої половини загального об'єму сечі, с	6,4±0,6	15,0±1,1***
Час сечовипускання другої половини загального об'єму сечі, с	10,0±1,8	19,9±1,8***
Ефективна ємність сечового міхура, мл	253,3±24,0	343,2±29,4*
Кількість залишкової сечі, мл	6,5±0,9	38,9±7,0***

Примітка: \* -  $0,1 > P > 0,05$ , \* -  $P < 0,05$ , \*\* -  $P < 0,01$ , \*\*\* -  $P < 0,001$  у порівнянні з показниками здорових осіб.

Індивідуальний аналіз результатів показав, що у 27 з 45 хворих зареєстровано підвищення об'єму залишкової сечі, у 14 - зниження середньої об'ємної швидкості потоку сечі.

Оцінка стану автономної нервової системи за даними аналізу варіабельності серцевого ритму виявила, що у хворих з підвищеним об'ємом залишкової сечі, на відміну від хворих, у яких цей показник був нормальним, спостерігалася вірогідне і суттєве зниження значень статистичного аналізу варіабельності серцевого ритму SDNN, RMSSD, pNN50, значень показників спектрального аналізу TP, LF, HF, а також тенденція до зниження симптовагального індексу LF/HF і HFn (табл. 2). У пацієнтів зі зниженою середньою об'ємною швидкістю потоку сечі також відмічалися суттєво нижчі, ніж у групі хворих з нормальним показником, значення статистичного аналізу варіабельності серцевого ритму SDNN, RMSSD, pNN50, підвищення AMo та зниження значень показників спектрального аналізу TP, LF, HF (табл. 2).

Враховуючи думку, що підвищення залишкової сечі є критерієм, що визначає перехід між початковою та вираженою стадіями нейрогенного сечового міхура [13], було проведено порівняння уродинамічних даних у хворих з підвищеним та нормальним об'ємом залишкової сечі. Аналіз показав, що у хворих з нормальним об'ємом залишкової сечі не всі уродинамічні показники були

Таблиця 2. Варіабельність ритму серця у хворих на цукровий діабет з підвищеним об'ємом залишкової сечі (V зал.), зниженою середньою об'ємною швидкістю потоку сечі (F серед.) і у хворих з нормальними відповідними показниками (M±m)

Показник	Здорові особи (n=34)	Хворі з нормальною V зал. (n=18)	Хворі з підвищеною V зал. (n=26)	Хворі з нормальною F серед. (n=22)	Хворі зі зниженою F серед. (n=9)
SDNN, мс	42,0±2,4	28,1±3,4**	17,2±1,7*** <sup>aa</sup>	18,5±1,8***	12,1±1,4*** <sup>66</sup>
RMSSD, мс	35,7±2,8	24,6±3,1**	15,9±1,7*** <sup>a</sup>	18,1±2,0***	11,1±0,9*** <sup>66</sup>
pNN50, %	12,9±2,5	6,1±2,2*	1,1±0,5*** <sup>a</sup>	2,1±0,7***	0,0±0,0*** <sup>66</sup>
AMo, %	37,0±1,7	55,1±4,7***	65,5±3,7*** <sup>#</sup>	64,5±3,6***	78,5±5,6*** <sup>6</sup>
TP, мс <sup>2</sup>	1802,0±198,2	934,7±205,2**	359,2±62,7*** <sup>a</sup>	397,3±66,1***	159,3±37,7*** <sup>66</sup>
VLF, мс <sup>2</sup>	639,5±83,3	260,2±84,6**	126,7±24,8***	96,6±17,9***	61,9±18,1***
LF, мс <sup>2</sup>	579,3±68,0	382,9±106,7	103,5±21,0*** <sup>a</sup>	150,9±36,8***	50,7±19,7*** <sup>6</sup>
HF, мс <sup>2</sup>	583,3±105,9	291,4±71,1**	129,1±29,1*** <sup>a</sup>	149,8±31,1***	47,1±9,7*** <sup>66</sup>
LFn, %	52,1±2,6	54,8±4,5	46,0±2,9	48,8±3,9	48,0±5,2
HFn, %	47,9±2,6	44,9±4,5	54,2±2,9 <sup>#</sup>	51,1±4,0	52,3±5,3
LF/HF	1,327±0,146	1,600±0,273	1,011±0,150 <sup>#</sup>	1,280±0,241	1,119±0,314

Примітка: \* – P<0,05, \*\* – P<0,01, \*\*\* – P<0,001 у порівнянні з показниками здорових осіб; # – 0,1>P>0,05, <sup>a</sup> – P<0,05, <sup>aa</sup> – P<0,01 у порівнянні з показниками хворих без підвищення об'єму залишкової сечі; <sup>6</sup> – P<0,05, <sup>66</sup> – P<0,01 у порівнянні з хворими з нормальною середньою об'ємною швидкістю потоку сечі.

нормальними. У них спостерігалось вірогідне зменшення середньої об'ємної швидкості потоку першої половини загального об'єму сечі, подовження часу її виділення та загального часу сечовипускання (табл. 3).

Таблиця 3. Уродинамічні показники ( $M \pm m$ ) у хворих на цукровий діабет 1 типу з підвищеним і нормальним об'ємами залишкової сечі (V зал.)

Показник	Здорові особи (n=12 і n <sup>#</sup> =20)	Хворі з нормальним V зал. (n=19)	Хворі з підвищеним V зал. (n=26)
Середня об'ємна швидкість потоку сечі, мл/с	16,4±2,0	12,6±1,1	8,7±0,7*** <sup>aa</sup>
Середня об'ємна швидкість сечовипускання першої половини загального об'єму сечі, мл/с	21,3±3,1	13,9±1,5*	11,3±1,2**
Середня об'ємна швидкість сечовипускання другої половини загального об'єму сечі, мл/с	14,7±2,0	12,9±1,4	7,9±0,7*** <sup>aa</sup>
Максимальна об'ємна швидкість потоку сечі, мл/с	25,0±3,9	24,5±3,0	13,1±1,2*** <sup>aaa</sup>
Загальний час сечовипускання, с	16,4±2,0	24,9±2,3**	42,2±3,7*** <sup>aaa</sup>
Час сечовипускання першої половини загального об'єму сечі, с	6,4±0,6	11,7±1,1***	17,4±1,6*** <sup>aa</sup>
Час сечовипускання другої половини загального об'єму сечі, с	10,0±1,8	13,1±1,4	24,8±2,6*** <sup>aaa</sup>
Ефективна ємність сечового міхура, мл	253,3±24,0	307,1±32,6	369,6±44,8*

Примітка: \* – P<0,05, \*\* – P<0,01, \*\*\* – P<0,001 у порівнянні з показниками здорових осіб; <sup>aa</sup> – P<0,01, <sup>aaa</sup> – P<0,001 у порівнянні з показниками хворих з нормальним об'ємом залишкової сечі.

За даними аналізу варіабельності серцевого ритму, у групі хворих з нормальним об'ємом залишкової сечі, у порівнянні з показниками здорових осіб, спостерігалось вірогідне зниження значень статистичного аналізу варіабельності серцевого ритму SDNN, RMSSD, pNN50, підвищення AMo та зниження значень показників спектрального аналізу TP, VLF, HF, за винятком показника низькочастотної компоненти (LF) спектра варіабельності серцевого ритму, який залишався нормальним. В той же час у групі пацієнтів з підвищеним об'ємом залишкової сечі, як і у групі зі зниженням середньої об'ємної швидкості потоку сечі, усі згадані вище чинники, разом з показником LF, були набагато нижчими за нормальні (табл.2.).

Таким чином, результати проведеного дослідження вказують на те, що у хворих на цукровий діабет 1 типу спостерігаються істотні уродинамічні порушення з формуванням у сечовому міхурі більшості хворих суттєво підвищеного об'єму залишкової сечі.

Отримані результати свідчать, що порушення сечовиділення у хворих на цукровий діабет 1 типу виникають тільки на тлі змін у стані автономної нервової системи серця. За сучасними поглядами на природу формування спектральних компонент варіабельності ритму серця [10, 11, 12], зареєстровані вегетативні порушення характеризуються зниженням активності симпатичного і парасимпатичного відділів автономної нервової системи та послабленням активації церебральних ерготропних систем надсегментарного рівня вегетативної та гуморальної регуляції.

За допомогою аналізу варіабельності серцевого ритму безпосередньо дослід-

жують не лише стан автономної нервової системи серця, але й вегетативну нервову систему шлунка, жовчного міхура, легенів з погляду на їх подібну іннервацію [14, 15]. Тому отримані нами дані, щодо стану автономної нервової системи серця у хворих на цукровий діабет з різними уродинамічними порушеннями, з певною долею вірогідності можна екстраполювати на активність вегетативної нервової системи сечового міхура.

Вивчення відносин таких основних характерних проявів діабетичної цистопатії, як залишкова сеча та середня об'ємна швидкість потоку сечі, зі станом автономної нервової системи засвідчило їх тісний зв'язок. Так, ці зміни відбувалися лише у хворих з вираженими порушеннями стану як симпатичної, так і парасимпатичної нервової системи.

Аналіз урофлоуметричних даних у пацієнтів з нормальними показниками залишкової сечі показав, що вже на етапі компенсованої функції детрузора, з відсутністю підвищення об'єму залишкової сечі, з'являються ранні ознаки порушення сечовипускання – зменшення середньої об'ємної швидкості потоку першої половини загального об'єму сечі ( $F_1$ ), подовження часу її виділення ( $T_1$ ) та загального часу сечовипускання ( $T$ ). Ці зміни також випереджають такий чинник аферентної іннервації, як об'єм сечі, при якому з'являється потяг до сечовипускання. І як показало вивчення стану вегетативної нервової системи у хворих цієї групи, ранні урологічні зміни спостерігаються на початку її дисфункції, зі змінами переважно парасимпатичної ланки, при яких показник спектрального аналізу LF, що характеризує також стан симпатичної нервової системи, ще залишається нормальним. Отримані дані уродинамічних порушень та стану автономної нервової системи дозволяють припустити, що зниження середньої об'ємної швидкості сечовипускання першої половини загального об'єму сечі та подовження часу її виділення можуть бути як наслідком послаблення скорочувальної функції детрузора, так і неповного розслаблення сфінктера сечового міхура, тому що саме ці функції підпорядковані парасимпатичній нервовій системі, стан якої, як показало дослідження, вже страждає на цьому етапі розвитку діабетичної цистопатії.

Результати вивчення функціонального стану нижніх сечових шляхів та зіставлення його з показниками автономної нервової системи дозволяють намітити найбільш імовірну динаміку уродинамічних порушень, яка спостерігається при діабетичній цистопатії.

Початкові зміни тонусу автономної нервової системи, з відносно більшим зниженням в першу чергу парасимпатичної активності, призводять до несвоечасного і неповного розслаблення сфінктера сечового міхура на початку сечовиділення, внаслідок чого спостерігається погіршення сечовиділення у вигляді зменшення швидкості потоку першої половини об'єму сечі та подовження часу її виділення. Надалі, внаслідок погіршення аферентної іннервації сечового міхура виникає підвищення порогу потягу до сечовипускання. Подальші порушення парасимпатичної активності викликають суттєві зміни скорочувальної функції детрузора з декомпенсацією його евакуаторної функції і подальшим сповільненням об'ємної швидкості потоку сечі та подовженням часу сечовипускання при виділенні як першої, так вже і другої половини загального об'єму сечі і формуванням підвищеного об'єму залишкової сечі. Ще більш значне послаблення тонусу автономної нервової системи, з істотним порушенням до того ж і симпатичного відділу нервової системи та з тенденцією до зниження симпато-вагального індексу, призводять до розладів тонусу сечового міхура. Внаслідок цього збільшується його ємність і ще більше погіршується евакуаторна функція сечового міхура. Все це обумовлює прогресуюче збільшення залишкової сечі. Подальше порушення тонусу симпатичної нервової системи спричиняє появу розладів не тільки евакуаторної, але й резервуарної функції сечового міхура з проявами нетримання сечі.

## Висновки

1. Дисфункція сечовипускання, яка спостерігається більш ніж у половини хворих на цукровий діабет 1 типу, характеризується латентним або малосимптомним перебігом з суттєвим сповільненням об'ємної швидкості потоку сечі, подовженням часу сечовипускання, збільшенням ємності сечового міхура і значним підвищенням об'єму залишкової сечі.

2. Діабетична цистопатія тісно зв'язана зі станом автономної нервової системи і має залежну від неї природну історію поступового прогресування уродинамічних порушень.

3. Зменшення середньої об'ємної швидкості потоку першої половини загального об'єму сечі сечового міхура, подовження часу її виділення та загального часу сечовипускання є ранніми ознаками діабетичної цистопатії, які з'являються ще за відсутності підвищення об'єму залишкової сечі.

4. Радіоізотопна урофлоуметрія дозволяє діагностувати початкові прояви діабетичної цистопатії при її латентному перебігу.

## Література

1. Hampel C., Gillitzer R., Pahernik S. et al. Diabetes mellitus and bladder function. What should be considered? // *Urologe A.* 2003, 42, 1556-1563.
2. Ziegler D. Diagnosis and treatment of diabetic autonomic neuropathy // *Curr. Diab. Rep.* 2001, 1, 216-227.
3. Sasaki K., Chancellor M.B., Phelan M.W. Diabetic cystopathy correlates with a long-term decrease in nerve growth factor levels in the bladder and lumbosacral dorsal root ganglia // *J. Urol.* 2002, 168, 1259-1264.
4. Van Poppel H., Stessens R., Van Damme B. et al. Diabetic cystopathy: neuropathological examination of urinary bladder biopsies // *Eur. Urol.* 1988, 15, 128-131.
5. Boulton J.M. (ed.). *Diabetic neuropathy.* Aventis Pharma, 2001. 245 p.
6. Kempner P. (ed.). *Neuropathy.* Springer Verlag, 1997. 208 p.
7. Возианов А.Ф., Сеймицкий Д.А., Бекмуратов У. *Болезни мочевого пузыря у детей.* К.: Здоров'я, 1992. 216 с.
8. *Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика.* Под ред. А.М.Вейна. М.: Медицинское информационное агентство, 1998. 752 с.
9. Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis, and treatment // *Diabetes Metab. Rev.* 1994, 10, 339-383.
10. Коркушко О.В., Шатило В.Б., Писарук А.В. и др. Методы анализа и возрастные нормы variability ритма сердца (Рекомендации рабочей группы Института геронтологии по изучению variability сердечного ритма) // *Анализ variability ритма сердца в клинической практике: Матер. I междунауч. конф. (Киев, 24-25 октября 2002).* К.: ИПЦ "Алькон", 2002, 193-213.
11. Хаспекова Н.Б., Мусаева З.А., Тумалаева З.Н. и др. Variability сердечного ритма в исследовании панических атак, нейрогенных обмороков и приступов мигрени // *Архив клин. эксперим. медицины.* 2000, № 1, 173-176.
12. Heart rate variability. Standart of measurement, physiological, and clinical use. Task Force of European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology // *Europ. Heart J.* 1996, 17, 354-381.
13. Ellenberg M. Development of urinary bladder disfunction in diabetes mellitus // *Ann. Intern. Med.* 1980, 92, 321-323.
14. Чеботарев Н.Д., Асанов Э.О. Variability ритма сердца у больных хроническим обструктивным бронхитом: циркадные ритмы // *Анализ variability ритма сердца в клинической практике: Матер. I междунауч. конф. (Киев, 24-25 октября 2002).* К.: ИПЦ "Алькон", 2002, 158-160.
15. Gaur S., Mathur A., Agarwal A. et al. Diabetic autonomic neuropathy causing gall bladder dysfunction // *J. Assoc. Physicians India.* 2000, 48, 603-605.

**Диабетическая цистопатия, связь с состоянием автономной нервной системы и ее ранние уродинамические признаки**

С.Н.Ткач

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

Диабетическая цистопатия является грозным фактором повышенного риска развития инфекции мочевых путей, нефролитоиаза, хронического пиелонефрита и прогрессирования нефропатии у больных сахарным диабетом. С целью поиска ее ранних уродинамических признаков изучали функциональное состояние нижних мочевых путей с помощью радиоизотопной урофлоуметрии и определения остаточной мочи, а также состояние автономной нервной системы по анализу вариабельности сердечного ритма у 45 больных сахарным диабетом 1 типа. Диабетическая цистопатия, которая наблюдалась более чем у половины больных и имела латентное или малосимптомное течение, характеризовалась существенным замедлением объемной скорости потока мочи, удлинением времени мочеиспускания, увеличением емкости мочевого пузыря и значительным увеличением объема остаточной мочи. Выявлено, что снижение объемной скорости потока первой половины общего объема мочи, удлинение времени ее выделения и общего времени мочеиспускания являются ранними признаками диабетической цистопатии, которые появляются еще до повышения объема остаточной мочи. Диабетическая цистопатия тесно связана с состоянием автономной нервной системы и имеет зависимую от нее естественную историю постепенного прогрессирования уродинамических нарушений.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, диабетическая цистопатия, диабетическая автономная нейропатия, нейрогенный мочевой пузырь, вариабельность сердечного ритма.

**Diabetic cystopathy, relationship with the status of the autonomic nervous system, and its early urodynamics signs**

S.M. Tkach

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

Diabetic cystopathy is a threatening factor of increased risk of development of urinary tract infection, nephrolithiasis, chronic pyelonephritis, and progression of diabetic nephropathy in diabetes mellitus patients. In order to detect early urodynamics signs, the functional state of lower urinary tracts was studied using radioisotopic uroflowmetry and determination of residual urine, as well as the state of the autonomic nervous system based on the analysis of heart rate variability in 45 patients with type 1 diabetes mellitus. Diabetic cystopathy, that was reported in more than a half of patients and had a latent or poorly symptomatic course, was characterized by a considerable delay in volume velocity of urine flow, a prolonged voiding time, an increased bladder capacity, and a significant increase in residual urine. It has been established that a decreased volume velocity of flow of the first half of total urine volume, prolonged time of its voiding and total elimination time represent early signs of diabetic cystopathy, that manifest themselves before appearance of increased residual urine. Diabetic cystopathy is closely related to the state of the autonomic nervous system and has a natural history of gradual progression of urodynamics disturbances, which is dependent on this system.

**Key words:** diabetes mellitus, diabetic cystopathy, diabetic autonomic neuropathy, neurogenic bladder, heart rate variability.

(Надійшла 4.01.2005)

## СТАН ЧУТЛИВОСТІ ДО ІНСУЛІНУ У ХВОРИХ З ПОРУШЕНИМ ВУГЛЕВОДНИМ ОБМІНОМ І АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЮ ТА БЕЗ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

*І.М.Кондрацька\*, Б.М.Маньковський, Н.С.Наумчук*

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

З метою оцінки стану чутливості тканин до інсуліну у хворих з порушенням вуглеводного обміну (ПВО) у поєднанні з артеріальною гіпертензією (АГ) та без АГ, було обстежено 105 осіб віком від 29 до 72 років: 29 хворих з ПВО у поєднанні з АГ; 15 осіб з ПВО без АГ; 29 хворих з АГ без ПВО; 32 практично здорові особи. В обстежуваних визначали рівень глюкози, інсуліну (ІРІ), загального холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ) та ліпопротеїдів високої щільності у плазмі венозної крові. Стан інсулінорезистентності оцінювали за розрахунковими показниками: НОМА та QUICKI. Рівень ТГ та ліпопротеїдів дуже низької щільності був вірогідно вищим в групах пацієнтів з ПВО та АГ, ПВО без АГ та з АГ без ПВО у порівнянні з показниками групи здорових осіб; вірогідно вищим у хворих з ПВО та АГ, ніж в групі пацієнтів з АГ без ПВО. Ми спостерігали підвищення рівня ІРІ натще в групі з ПВО та АГ при порівнянні з групою з ПВО без АГ, з групою з АГ без ПВО і групою здорових осіб. В групі з ПВО та АГ індекс НОМА був вірогідно вищим, ніж у хворих з ПВО без АГ, з АГ без ПВО і у групі здорових осіб. Також індекс НОМА був вищим в групі з ПВО без АГ у порівнянні з пацієнтами з АГ без ПВО, з тенденцією до вірогідності, і вірогідно вищим, ніж в групі здорових осіб. Індекс QUICKI в групі ПВО та АГ був зниженим по відношенню до групи з АГ без ПВО і групи здорових осіб; також вірогідно зниження чутливості тканин до інсуліну ми спостерігали в групі ПВО без АГ при порівнянні зі здоровими особами. В групі хворих з АГ без порушень вуглеводного обміну індекс QUICKI був нижчим, ніж у здорових осіб. При поєднанні порушень вуглеводного обміну та артеріальної гіпертензії встановлене найбільш виражене зниження чутливості тканин до інсуліну, зміни ліпідного обміну, що погіршує прогноз перебігу цих хвороб і підвищує ризик розвитку серцево-судинних ускладнень.

**Ключові слова:** інсулінорезистентність, порушення вуглеводного обміну, артеріальна гіпертензія.

В останні роки доведено значення інсулінорезистентності (ІР), гіперінсулінемії, артеріальної гіпертензії, порушень зі сторони ліпідного спектра крові, наявності ожиріння як чинників ризику розвитку серцево-судинних захворювань [1]. У результаті масштабних епідеміологічних досліджень встановлено, що підвищена концентрація інсуліну передбачає розвиток цукрового діабету 2 типу (ЦД-2), артеріальної гіпертензії та ішемічної хвороби серця (ІХС) і являє собою незалежний чинник розвитку атеросклерозу [2, 3]. На теперішній час не викликає сумнівів факт частого поєднання артеріальної гіпертензії та порушення толерантності до вуглеводів (ПТВ) або ЦД-2. Артеріальна гіпертензія зустрічається у 20-60 % хворих з ЦД-2 [4]. Підвищений артеріальний тиск суттєво впливає на прогноз перебігу ЦД 2, значно підвищуючи ризик розвитку макро- та мікросудинних ускладнень, що становлять основні причини передчасної смерті таких пацієнтів [4].

Однак дотепер не в'яяснено вираженості ІР при порушенні вуглеводного обміну, що ускладнений АГ, та у хворих з АГ без порушень вуглеводного обміну.

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

Враховуючи все вищезначене, метою даного дослідження було оцінити стан чутливості тканин до інсуліну у хворих з порушенням вуглеводного обміну у поєднанні з артеріальною гіпертензією та без артеріальної гіпертензії.

## Матеріали та методи

Ми обстежили 105 осіб віком від 29 до 72 років, з них 29 хворих з ПВО у поєднанні з АГ, віком  $56,2 \pm 1,9$  років (15 – з вперше виявленим ЦД-2, 14 – з ПТВ); 15 хворих з ПВО (6 – з ЦД-2, 9 – з ПТВ) без АГ, віком  $51,9 \pm 2,6$  років; 29 хворих з АГ без ПВО, віком  $57,9 \pm 1,6$  років; 32 практично здорові особи, віком  $50,5 \pm 1,7$  років. При обстеженні хворих проводилося анкетування з визначенням шкідливих звичок, спадкового анамнезу; виконувалися антропометричні вимірювання: обвід живота, обвід стегон, зважування, розрахунок індексу маси тіла (ІМТ) та індексу абдомінального ожиріння (ІАО); вимірювався артеріальний тиск на брахіальній артерії в положенні хворого, який сидить, після 5 хвилин спокою. У обстежуваних забирали кров під час проведення глюкозотолерантного тесту з подальшим визначенням у плазмі венозної крові глюкози глюкозооксидазним методом, імунореактивного інсуліну (ІРІ) – радіоімунним методом з використанням Immunotech Insulin IRMA (Чехія). Рівень загального холестерину та тригліцеридів визначався у плазмі венозної крові на автоматичному аналізаторі Livia, рівень ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) – на автоматичному аналізаторі Bayer-express 560 за допомогою реагентів Pliva Lachema; рівні ліпопротеїдів низької (ЛПНЩ) та дуже низької (ЛПДНЩ) щільності розраховувалися за наступними формулами: ЛПДНЩ =  $TT/2,22$ ; ЛПНЩ =  $XC - ЛПВЩ - ЛПДНЩ$  (ммоль/л).

Стан інсулінорезистентності оцінювався за розрахунковими показниками: індекс НОМА =  $I \times G/22,5$  [5]; формула QUICKI =  $1/(\log G + \log I)$  [6], де I – рівень інсуліну натще, G – рівень глюкози крові натще.

Статистичний аналіз здійснювали за допомогою програми Microsoft Excel на комп'ютері Pentium IV з використанням t-критерію Стьюдента та визначенням показника вірогідності різниці "P". Різниця вважалася вірогідною за  $P < 0,05$  та при  $0,05 < P < 0,1$  відзначалася тенденція до вірогідності різниці.

## Результати та їх обговорення

В групі з ПВО та АГ ІМТ склав  $33,13 \pm 0,96$  кг/м<sup>2</sup> та був вірогідно вищим за ІМТ в групі хворих з ПВО без АГ ( $30,25 \pm 0,93$  кг/м<sup>2</sup>,  $P < 0,05$ ) і групі здорових осіб ( $26,3 \pm 0,7$  кг/м<sup>2</sup>,  $P < 0,001$ ), але суттєво не відрізнявся від ІМТ у хворих з АГ без ПВО ( $31,26 \pm 0,6$  кг/м<sup>2</sup>,  $P > 0,05$ ). Також значуще вищим у порівнянні з групою здорових осіб ІМТ був у групі з ПВО без АГ ( $P < 0,01$ ) та у хворих з АГ без ПВО ( $P < 0,001$ ). ІАО помітно не відрізнявся в групах з ПВО та АГ, ПВО без АГ та АГ без ПВО і відповідно дорівнював  $0,98 \pm 0,01$ ,  $0,95 \pm 0,01$ ,  $0,91 \pm 0,01$  ( $P > 0,05$ ), але був суттєво вищим, ніж ІАО в групі здорових осіб ( $0,85 \pm 0,01$ ,  $P < 0,01$ ). Систолічний (САТ) та діастолічний (ДАТ) артеріальний тиск в групі ПВО з АГ та групі АГ без ПВО дорівнював відповідно  $151,76 \pm 3,4/87,9 \pm 1,9$  мм.рт.ст. та  $147,8 \pm 3,9/88,17 \pm 2,1$  мм.рт.ст. і був значно вищим за САТ/ДАТ в групі з ПВО без АГ ( $116,2 \pm 2,4/77,7 \pm 1,7$  мм рт. ст.,  $P < 0,05$ ) та групі здорових осіб ( $115,5 \pm 2,7/73,7 \pm 1,4$  мм рт. ст.,  $P < 0,05$ ).

Ми спостерігали наступні зміни в ліпідному спектрі крові: підвищення рівня загального холестерину в групах з ПВО та АГ, АГ без ПВО по відношенню до групи здорових осіб з тенденцією до вірогідності (табл.). Рівень ХС в групі з ПВО без АГ не відрізнявся від такого в групі здорових осіб. Рівень ТГ був вірогідно вищим в групі хворих з ПВО та АГ, ніж у хворих з АГ без ПВО і групі здорових осіб. Також спостерігалось суттєве збільшення рівня ТГ в групах з ПВО без АГ та АГ без ПВО по відношенню до групи здорових осіб (табл.). Встановлено значне підвищення рівня ЛПДНЩ в групі з ПВО та АГ по відношенню до групи з АГ без ПВО і до групи здорових осіб. Рівень ЛПДНЩ був значно підвищеним в групах хворих з ПВО без АГ та з АГ без ПВО по відношенню до здорових осіб (табл.). Але вірогідної різниці в рівнях ЛПНЩ та ЛПВЩ між обстеженими групами осіб не було. Такі зміни в ліпідному спектрі крові можна пояснити тим, що при зменшенні чутливості тканин до інсуліну

відмічається підвищення синтезу ЛПДНЩ і зниження кліренсу ТГ [7-9].

Рівень інсуліну натще (ІРІ) був вірогідно вищим у групі хворих з ПВО та АГ по відношенню до груп з ПВО без АГ, АГ без ПВО та групи здорових осіб (табл.). В той же час не було помітної різниці між показниками ІРІ у хворих з ПВО без АГ, АГ без ПВО та здоровими особами.

Ми спостерігали вірогідне збільшення рівня глюкози крові в групі хворих з ПВО і АГ та ПВО без АГ по відношенню до групи з АГ без ПВО та групи здорових осіб. Також рівень глюкози в групі пацієнтів з АГ без ПВО був помітно вищим за такий рівень у здорових осіб (табл.).

Таблиця. Показники ліпідного обміну, вміст інсуліну та глюкози в крові обстежених осіб

Показники	Група хворих			
	ПВО з АГ	ПВО	АГ	Здорові
Холестерин, ммоль/л	5,9±0,22 <sup>4т</sup>	5,8±0,39	6,05±0,28 <sup>4т</sup>	5,4±0,19
Тригліцериди, ммоль/л	2,02±0,2 <sup>3,4*</sup>	1,8±0,3 <sup>4</sup>	1,46±0,18 <sup>4</sup>	0,95±0,05
ЛПВЩ, ммоль/л	1,07±0,04	1,08±0,05	1,12±0,03	1,15±0,03
ЛПНЩ, ммоль/л	3,9±0,22	3,9±0,3	4,27±0,26	3,9±0,19
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,9±0,09 <sup>3,4*</sup>	0,82±0,14 <sup>4</sup>	0,65±0,08 <sup>4</sup>	0,42±0,02
Глюкоза, ммоль/л	7,06±0,34 <sup>3*,4*</sup>	6,16±0,48 <sup>3,4*</sup>	4,97±0,1 <sup>4*</sup>	4,5±0,1
Інсулін, мкМО/мл	14,73±1,5 <sup>2,3*,4*</sup>	10,75±1,3	9,34±1,06	9,1±1,1

*Примітка:* Цифровий індекс вказує у порівнянні з якою групою результати мають вірогідну різницю: P<0,05; \*P<0,01; тенденція до вірогідності позначена як "т" (0,05<P<0,1).

Розрахункові показники, за якими ми оцінювали стан чутливості тканин до інсуліну, мали такі значення: в групі з ПВО та АГ індекс НОМА дорівнював 4,66±0,5 та був вірогідно вищим, ніж у хворих з ПВО без АГ (3,16±0,6, P=0,05), в групі з АГ без ПВО (2,04±0,2, P<0,001) та групі здорових осіб (1,8±0,2, P<0,001). Також індекс НОМА був вищим в групі з ПВО без АГ, ніж у пацієнтів з АГ без ПВО, з тенденцією до вірогідності (0,05<P<0,1), і помітно вищим, ніж в групі здорових осіб (P<0,05). Суттєвої різниці по індексу НОМА між групою з АГ без ПВО та здоровими особами не було (P>0,05).

Різниця в чутливості тканин до інсуліну, оціненою за формулою QUICKI, мала такий вигляд: в групі ПВО та АГ індекс QUICKI склав 0,32±0,006 і помітно не відрізнявся від цього індексу в групі з ПВО без АГ (0,34±0,01, P>0,05); був вірогідно нижчим, ніж у хворих з АГ без ПВО (0,36±0,007, P<0,001) і в групі здорових осіб (0,43±0,04, P=0,01). Також значне зниження чутливості тканин до інсуліну ми спостерігали в групі ПВО без АГ по відношенню до групи здорових осіб (P=0,05). Відчутної різниці по індексу QUICKI між групою з ПВО без АГ та АГ без ПВО не було (P>0,05). Звертало на себе увагу зниження чутливості тканин до інсуліну за показником QUICKI в групі хворих з АГ без ПВО порівняно з групою здорових осіб, з тенденцією до вірогідності (0,05<P<0,1).

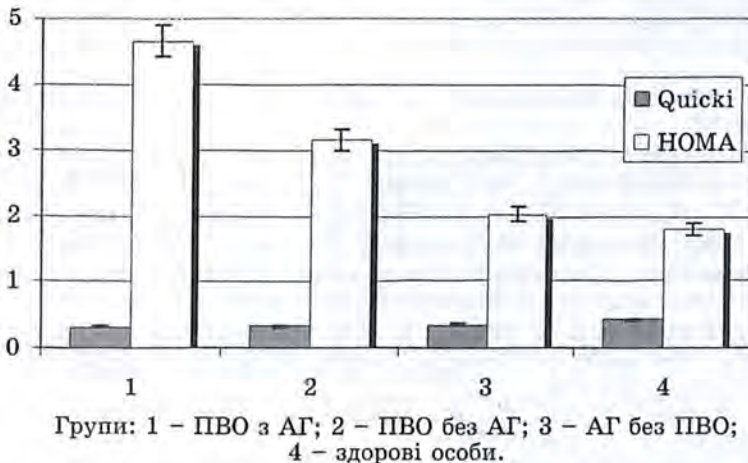
Відомо, що в 40-60 % випадків АГ поєднується з інсулінорезистентністю [10]. ІР може впливати на розвиток та формування АГ як прямо (підсилення реабсорбції та порушення внутрішньоклітинного транспорту катіонів, активація симпатoadреналової та ренін-ангіотензинової систем), так і через інші механізми (підви-

щення концентрації вільних жирних кислот) [11]. Інсулін та інсулінорезистентність є фізіологічними компонентами системи регуляції артеріального тиску. Сам по собі інсулін в нормі має судинорозширюючу дію. Однак гіперінсулінемія сприяє посиленню реабсорбції натрію та води в каналцях нирок, що спричиняє підвищення об'єму позаклітинної рідини, підвищення вмісту натрію в судинній стінці, в тому числі і за рахунок підвищення  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  противотранспорту [12]. Окрім цього, надлишок інсуліну підвищує секрецію ендотеліну, підвищує щільність рецепторів до ендотеліну, а також збільшує концентрацію натрію та кальцію в гладком'язевих клітинах, що призводить не тільки до гіпертрофії кардіоміоцитів, але і до проліферації гладком'язевих клітин судин. Це, в свою чергу, сприяє потовщенню судинної стінки та звузженню просвіту судин. Зрештою, спостерігається збільшення загального периферичного опору, що також сприяє підвищенню артеріального тиску [13]. Деякі автори вважають, що вищезазначені чинники не тільки погіршують перебіг та прогноз ЦД-2 у поєднанні з АГ, але можуть бути основними етіологічними чинниками розвитку АГ [14-16]. Зважаючи на те, що обстеження було одномоментне, ми не зможемо робити висновки про первинність розвитку на тлі ІР АГ чи ПВО, і прогнозувати розвиток АГ у хворих з ПВО або розвиток ПВО у хворих з АГ. Але у зв'язку із вищесказаним, надзвичайно актуальною є проблема виділення серед хворих з АГ осіб, що мають інсулінорезистентність, для визначення подальшої тактики антигіпертензивної терапії.

Таким чином, гіперінсулінемія визначається у хворих з ПВО у поєднанні з АГ. Однак визначення концентрації ІРІ в крові натще не є діагностично значущим, тому що у фізіологічних умовах концентрація інсуліну в крові коливається в широких межах та визначається швидкістю його продукції і розпаду, залежить від функції бета-інсулярного апарату підшлункової залози.

Ми вважаємо, що найбільш адекватною оцінкою змін чутливості тканин до інсуліну є розрахункові показники, такі, наприклад, як НОМА та QUICKI. Так, ми можемо спостерігати вірогідні зміни в чутливості тканин до інсуліну не тільки в групі з ПВО та АГ, але й в групі з ПВО без АГ, та, навіть, в групі з АГ без ПВО (по QUICKI) при порівнянні з групою здорових осіб (мал.). Більш виражена інсулінорезистентність в групі з ПВО та АГ, ніж в групі з ПВО без АГ (по НОМА), свідчить про те, що наявність АГ посилює порушення чутливості тканин до інсуліну. Також відмічається більш виражена ІР у хворих з ПВО без АГ, ніж в групі з АГ без ПВО.

Ми спостерігали вірогідне збільшення рівня глюкози крові в групі хворих з ПВО та АГ і ПВО без АГ, що є логічним, однак звертає на себе увагу те, що



Малюнок. Індеси оцінки чутливості тканин до інсуліну.

рівень глюкози в групі пацієнтів з АГ без ПВО був вірогідно вищим за такий рівень у здорових осіб, хоча і не перевищував прийнятої норми глюкози крові. Це може непрямо вказувати на початковий розвиток ІР, підтверджуючи той факт, що підвищенню рівня глюкози крові передують зміни чутливості тканин до інсуліну [17].

Факт наявності ІР має велике значення для розробки подальшої лікувальної тактики та вибору антигіпертензивних препаратів, враховуючи те, що ряд антигіпертензивних ліків, які традиційно використовуються для терапії АГ, підвищують резистентність тканин до інсуліну і сприяють прогресуванню проявів метаболічного синдрому та розвитку ЦД 2 типу [18, 19].

Таким чином, наявність АГ при ПВО посилює прояви ІР та супроводжується вираженою гіперінсулінемією. В свою чергу, ІР спостерігається у хворих з ПВО без АГ та у хворих з АГ без ПВО, що вказує на патогенетичне значення інсулінорезистентності не тільки в розвитку ЦД 2 типу, але й артеріальної гіпертензії. При поєднанні цих захворювань виявляються найбільш виражені порушення чутливості тканин до інсуліну і зміни ліпідного обміну, що погіршує прогноз їх перебігу та підвищує ризик розвитку серцево-судинних ускладнень.

## Література

1. Целуйко В.И., Чернышов В.А., Малая Л.Т. Метаболический синдром Х. Харків: Гриф, 2002. 250с.
2. Fonbonne A., Charles M.A., Thibault N. et al. Hyperinsulinemia as a predictor of coronary heart disease mortality in a healthy population. The Paris Prospective Study, 15-year follow up // *Diabetologia*. 1991, 34, 356-361.
3. Kannel W.B., Castelli W.P., McNamara M.P. The coronary profile: 12-year follow-up in Framingham Study // *J. Occup. Med.* 1987, 9, 611-19.
4. Сіренко Ю.М., Маньковський Б.М. Артеріальні гіпертензії при ендокринних захворюваннях. К.: Четверта хвиля, 2004. 174 с.
5. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man // *Diabetologia*. 1995, 28, 412-419.
6. Katz A., Nambi S.S., Mather K. et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000, 85, 2402-2410.
7. Glasser S.P. Hypertension, hypertrophy, hormones, and the heart // *Amer. Heart J.* 1998, 135, N 2, Pt 2, 16-20.
8. Lind L., Reneland R. et al. Insulin resistance in essential hypertension is related to plasma renin activity // *J. Hum. Hypertension*. 1998, 12, N 6, 379-382.
9. Zemel M.B. Nutritional and endocrine modulation of intracellular calcium: implications in obesity, insulin resistance and hypertension // *Mol. Cell. Biochem.* 1998, 188, N 1-2, 129-136.
10. Моисеев В.С. Метаболические аспекты гипертонической болезни // *Терап. архив*. 1997, 69, 16-18.
11. Vaccaro O., Riccardi G. Blood pressure, insulin and associated metabolic abnormalities in non diabetic individuals // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 1997, 7, 76-80.
12. Алмазов В.А., Благосклонная Я.В., Красильникова Е.И., Шляхто Е.В. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. СПб: Изд-во СПбГМУ, 1999. 208 с.
13. Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром // *Рус. мед. журнал*. 2001, 9, № 2, 67-71.
14. Moller-Wieland D., Kotzaka J., Knebel B. et al. Metabolic syndrome and hypertension: pathophysiology and molecular basis of insulin resistance // *Basic Res. Cardiology*. 1998, 93, Suppl. 2, 131-134.
15. Opera J.U., Levine J.H. The deadly quarter – the insulin resistance syndrome // *S. Med. J.* 1997, 90, N 12, 1162-1168.
16. Reaven G.M. Insulin and hypertension // *Clin. Exper. Hypertension: Theory and Practice*. 1990, A12, N 5, 803-816.

17. Kriketos A. D., Greenfield J.R., Peake P.W. et al. Inflammation, insulin resistance, and adiposity // *Diabetes Care*. 2004, 27, 2033-2040.
18. Amery A., Birkenhager W., Brixho P. et al. Glucose intolerance during diuretic therapy in elderly hypertensive patients. A second report from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly (EWPHE) // *Postgrad. Med. J.* 1986, 62, 919-924.
19. Lithell H.O., Pollare T., Vessby B. Metabolic effects of pindolol and propranolol in double-blind crossover study in hypertensive patients // *Blood Pressure*. 1992, N 1, 92-102.

**Состояние чувствительности к инсулину у больных с нарушением углеводного обмена с артериальной гипертензией и без артериальной гипертензии**

И.Н. Кондрацкая, Б.Н. Маньковский, Н.С. Наумчук

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

Чтобы оценить состояние чувствительности тканей к инсулину у больных с нарушением углеводного обмена (НУО) и артериальной гипертензией (АГ), и без АГ, нами обследовано 105 человек в возрасте от 29 до 72 лет: 29 больных с НУО в сочетании с АГ; 15 лиц с НУО без АГ; 29 больных с АГ без НУО; 32 практически здоровых лица. У обследуемых определяли уровень глюкозы, инсулина (ИРИ), общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ) и липопротеидов высокой плотности в плазме венозной крови. Состояние чувствительности тканей к инсулину оценивали с помощью расчетных индексов: НОМА и QUICKI. Уровень ТГ и липопротеидов очень низкой плотности был достоверно выше в группе с НУО и АГ, НУО без АГ, АГ без НУО по сравнению с группой здоровых лиц. Мы наблюдали повышение ИРИ и индекса НОМА в группе с НУО и АГ по отношению к группе с НУО без АГ, к группе с АГ без НУО и к группе здоровых лиц. В группе НУО с АГ индекс QUICKI был сниженным по отношению к группе с АГ без НУО и группе здоровых лиц. Также индекс QUICKI был сниженным у больных с НУО без АГ по сравнению со здоровыми лицами; определялось снижение чувствительности тканей к инсулину в группе больных с АГ без НУО по сравнению со здоровыми лицами. При сочетании нарушений углеводного обмена и артериальной гипертензии установлено наиболее выраженное снижение чувствительности тканей к инсулину, изменение липидного обмена, что ухудшает прогноз течения данных патологий и повышает риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

**Ключевые слова:** инсулинорезистентность, нарушение углеводного обмена, артериальная гипертензия.

**Insulin sensitivity in subjects with impaired glucose metabolism with and without arterial hypertension**

I.M. Kondratska, B.N. Mankovsky, N.S. Naumchuk

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

The aim of this study was to evaluate the insulin sensitivity in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes mellitus with and without arterial hypertension. We studied 105 persons aged 29-75 year old – 29 patients with impaired glucose tolerance or diabetes complicated by arterial hypertension, 15 persons with impaired glucose metabolism and no hypertension, 29 patients with hypertension and normal glucose metabolism and 32 healthy persons. We measured plasma levels of glucose, lipids, insulin and calculated the indexes of insulin resistance. We found that plasma levels of triglycerides and very low density lipoproteins were significantly increased in subjects with impaired glucose metabolism and arterial hypertension, impaired glucose metabolism and no hypertension, and arterial hypertension with normal glucose levels compared to control group. Insulin levels and HOMA indexes were significantly increased in the group of patients with impaired glucose metabolism and arterial hypertension compared to three other groups of subjects studied. Moreover, the QUICKI was the lowest in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes mellitus and arterial hypertension compared to other groups. We may conclude that impaired glucose metabolism and arterial hypertension are associated with most pronounced insulin resistance, disturbances of lipid metabolism which could play a role in the predisposition of these subjects to the risk of cardiovascular diseases.

**Key words:** insulin resistance, impaired glucose metabolism, arterial hypertension.

(Надійшла 5.01.2005)

## ДОСЛІДЖЕННЯ ПАРАДОНТОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ НОВОГО ІНСУЛІН-ВМІСНОГО БУКАЛЬНОГО ПРЕПАРАТУ

П.Л. Старокадомський\*, В.А. Кордюм

Інститут молекулярної біології і генетики НАН України, 03143 Київ, Україна

Проведені доклінічні дослідження нового інсулін-вмісного букального препарату для хворих на діабет 1 типу. Досліджена парадонтопротекторна дія препарату на щурах зі стрептозотоциновим діабетом. Результати наших досліджень свідчать, що локальний ефект від введення композиції аналогічний ефекту від ін'єкційного інсуліну і знижує ступінь атрофії альвеолярних відростків у щурів із стрептозотоциновим діабетом до рівня недіабетичних тварин. Введення препарату діабетичним щурам протягом 70 днів вірогідно знижувало на 27 % відносну величину індукованої діабетом атрофії альвеолярних відростків. Отримані дані дозволяють припустити, що парадонтопротекторна дія препарату забезпечується за рахунок проникнення інсуліну з препарату у тканини слизової оболонки порожнини рота. Це свідчить про те, що розроблений ефективний носій для інсуліну, який стимулює всмоктування гормону у слизову оболонку рота.

**Ключові слова:** інсулін, діабет 1 типу, атрофія альвеолярних відростків, парадонтоз, слизова оболонка порожнини рота, букальне введення.

При діабеті 1 типу відбуваються численні зміни у процесах метаболізму, механізм та взаємозв'язок яких з порушенням секреції інсуліну ще до кінця не з'ясовані. Зокрема, при діабеті підсилюються резорбтивні процеси в кісткових тканинах парадонту, зменшується загальна маса кісткових тканин парадонту, зменшується пул остеобластів [1, 2], порушується капілярний кровообіг у кістках та слизових оболонках [3], що може призвести до розвитку парадонтозу. Крім того, внаслідок порушень метаболізму, при діабеті звичайно виникає цілий спектр захворювань на слизових рота, лікування яких забирає багато часу та сил. На сьогоднішній день більшість ліків, які використовуються для лікування або профілактики хвороб парадонту, базуються на використанні низькомолекулярних діючих речовин. Це пояснюється тим, що низькомолекулярні сполуки легко проникають у ефективних кількостях вглиб слизової оболонки порожнини рота [4]. Але всмоктування у слизову оболонку рота високомолекулярних речовин, таких як інсулін, відбувається у мізерних кількостях [4]. За даними літератури, інсулін у розчиненому стані проходить крізь слизову порожнину рота у слідових кількостях, більша частина інсуліну затримується шаром слизу та коагулюється. Відомі однак стимулятори всмоктування (солі жовчних кислот, ліпіди тощо), які значно підсилюють всмоктування інсуліну у слизову ротову порожнину, і багато робіт сьогодні присвячено розробці букальних способів введення інсуліну в організм [5-7]. І хоча поки що букальне введення інсуліну за ефективністю не може конкурувати з ін'єкційним способом, але для локального використання, наприклад у стоматології, цей шлях введення здається оптимальним. Тому актуальною стає задача розробити ефективний носій для інсуліну, який би стимулював всмоктування гормону у слизову оболонку рота.

Авторами розроблений інсулін-вмісний букальний препарат, очікуваний терапевтичний ефект якого полягає в нормалізуючому впливі на метаболічні

\* Адреса для листування (Correspondence): Інститут молекулярної біології і генетики НАН України, вул. Заболотного, 150, 03143 Київ, Україна; E-mail: [pedro77@ukr.net](mailto:pedro77@ukr.net)

процеси у тканинах порожнини рота хворих на діабет 1 типу. Метою роботи є дослідження парадонтопротекторної дії препарату у щурів із стрептозотоциновою моделлю діабету.

## Матеріали та методи дослідження

Авторами був розроблений та запатентований препарат, умовно позначений як „Препарат інс” („ $\Pi_{\text{інс}}$ ”) [8]. „ $\Pi_{\text{інс}}$ ” являє собою багатокомпонентну композицію, діючою речовиною якої є інсулін людини (виробництва ЗАТ „Індар”). До складу композиції входить розроблений і виготовлений нами комплекс стимуляторів всмоктування, що підсилюють транспорт інсуліну вглиб тканини.

У зв'язку з тим, що цукровий діабет супроводжується глибокими деструктивними змінами у тканинах парадонту [9, 10] і, в першу чергу, прогресуючою остеорезорбцією альвеолярної кістки [11-13], за об'єкт дослідження була обрана альвеолярна кістка. Досліджувалася вираженість резорбтивних процесів альвеолярного відростка відповідно до методики, прийнятої Державним Фармакологічним центром МОЗ України для проведення випробувань з вивчення препаратів для лікування захворювань слизової оболонки порожнини рота [14]. Експеримент був здійснений на 65 щурах 2-місячного віку лінії Вістар розведення Інституту стоматології АМН України, кожна дослідна група складалася з 8-11 тварин. Діабет моделювали одноразовим парентеральним введенням стрептозотоцину („Sigma”), з розрахунку 60 мг/кг за методикою, наведеною у роботі [15]. Вміст глюкози у крові контролювали перед початком експерименту і через 4 дні після введення стрептозотоцину за допомогою глюкозооксидазного методу на апараті Ассу-Chek Complete фірми „Roche”. Кров відбирали із хвостової вени. Концентрація глюкози у крові недіабетичних тварин на початку експерименту складала  $5 \pm 1,4$  ммоль/л, у діабетичних тварин –  $13 \pm 5,1$  ммоль/л.

Обробку порожнини рота щурів препаратом „ $\Pi_{\text{інс}}$ ” проводили 1 та 3 рази на добу протягом 70 днів. Разова доза препарату – 50 мкл (2 МО інсуліну/тварину, або 12-18 МО інсуліну/кг) наносилась на слизову поверхню за допомогою лабораторного дозатора („Labpipette”). На слизову рота контрольних недіабетичних та діабетичних щурів 1 раз на добу наносили 50 мкл дистильованої води, щури у контрольній інтактній групі не оброблялись взагалі. Після закінчення експерименту всі тварини були забиті під ефірним наркозом шляхом тотального кровопускання. Виділені нижні щелепи відмивали від тканин у 10 % перекисі водню та висушували. Величину атрофії альвеолярних відростків обчислювали за допомогою бінокулярної лупи, в окулярі якої була шкала з ціною поділки 0,05 мм. Визначали наступні величини:

M – відстань від краю альвеоли до верхівки зуба, мм;

L – відстань від краю альвеоли до анатомічної шийки зуба, мм.

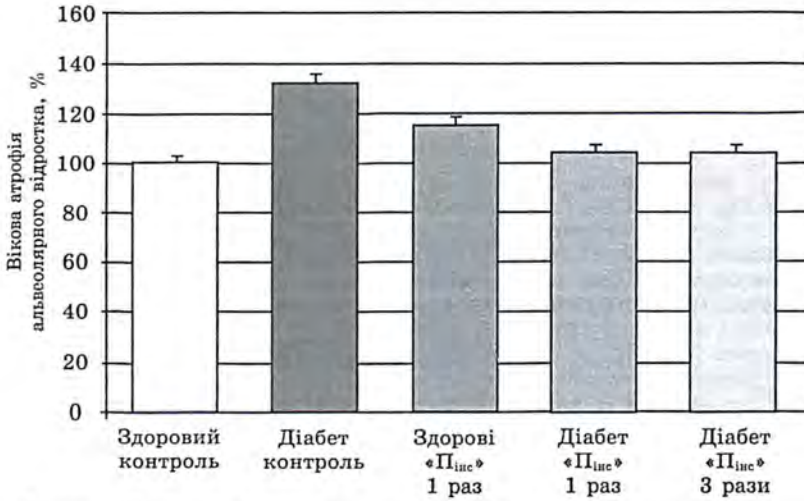
Обчислення атрофії проводили за морфометричним методом А.В.Ніколаєвої [16]. Величину відносної атрофії (K) обчислювали за наступною формулою і виражали у %:

$$K = (L / M) \times 100 \%$$

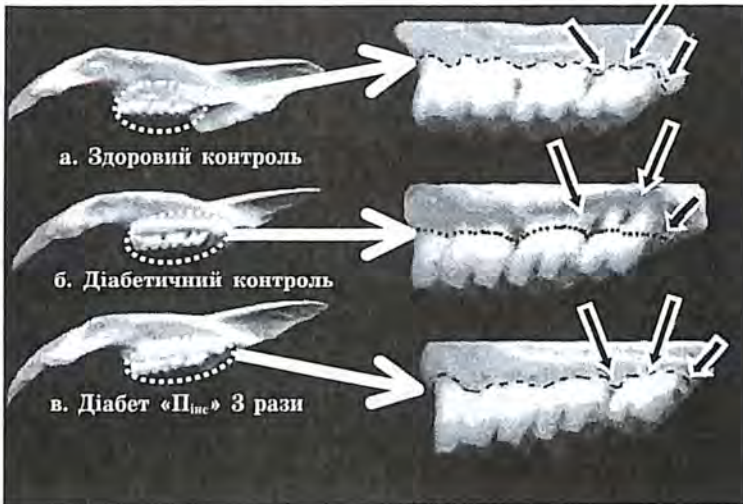
Результати опрацьовували математично за методиками, наведеними у роботі [17].

## Результати

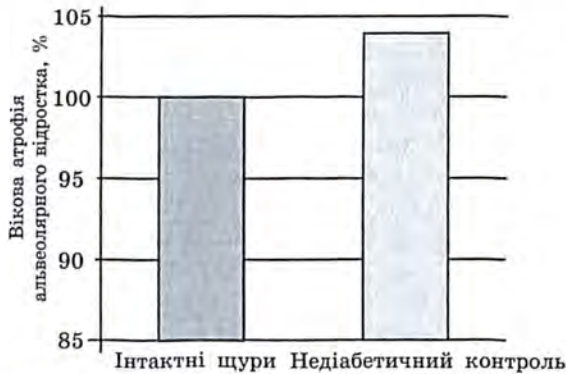
Результати дослідів подані на мал. 1-3. Для коректного порівняння результатів ми прийняли за 100 % величину атрофії альвеолярних відростків (надалі – „атрофія”) у здорових контрольних щурів. Отримані результати демонструють, що відносні величини атрофії контрольних здорових та контрольних діабетичних тварин різняться більш ніж на 30 % (мал. 1). Обробка діабетичних щурів препаратом „ $\Pi_{\text{інс}}$ ” протягом 70 днів вірогідно ( $P < 0,05$ ) зменшувала цю різницю. Внаслідок обробки препаратом показники атрофії у діабетичних щурів вірогідно ( $P < 0,05$ ) знижувались і не відрізнялись від здорового контролю більше ніж на 4-5 % (мал. 1). Це свідчить про безумовно позитивний вплив препарату на тканини парадонту діабетичних тварин. Візуально вплив „ $\Pi_{\text{інс}}$ ” на стан тканин парадонту діабетичних та недіабетичних щурів можна побачити на фотографіях (мал. 2). Вплив діабету на стан тканин парадонту показаний на мал. 2б, де пунктирна лінія відмічає уявну межу, до якої в нормі мала б доходити кісткова тканина, а стрілки – дійсну межу. Оголені корені зубів свідчать про сильні резорбтивні процеси, які протікають у діабетичних тварин. Стан кісткових тканин парадонту діабетичних щурів, оброблених „ $\Pi_{\text{інс}}$ ”, не виходить за



Мал.1. Вплив „І<sub>інс</sub>” на відносний ступінь вікової атрофії альвеолярного відростка у здорових щурів та щурів зі стрептозотоциновим діабетом.



Мал. 2. Вираженість процесів парадонтозу у щурів з різних експериментальних груп.



Мал. 3. Вплив стресу від щоденних операцій у недіабетичних щурів на відносний ступінь вікової атрофії альвеолярного відростка порівняно з інтактними тваринами (див. пояснення в тексті).

межі норми (мал. 2в, стрілки та пунктирна лінія показують межу кісткової тканини) і якісно подібний до стану тканин парадонту недіабетичних тварин (мал. 2а, стрілки та пунктирна лінія показують межу кісткової тканини). Експериментальні дані таким чином доводять, що введення препарату сповільнює атрофію альвеолярного відростка у діабетичних щурів.

## Обговорення

У ряді робіт [2, 3] повідомлялося, що ін'єкційне введення інсуліну щурам із стрептозотоциновим діабетом сповільнює розвиток вікової атрофії альвеолярного відростка до рівня здорових тварин. Тому слід вважати, що парадонтопротекторна дія препарату „П<sub>інс</sub>” забезпечується саме ефективним проникненням інсуліну у тканини слизової оболонки рота. Одержані результати є новим підтвердженням висновку про ефективність букального використання інсуліну для локальної терапії, одержаного нами в попередній роботі [7], присвяченій дослідженню впливу „П<sub>інс</sub>” на процеси загоєння ран слизової оболонки рота у діабетичних щурів.

Цікаво відмітити, що введення „П<sub>інс</sub>” вірогідно ( $P < 0,05$ ) викликало слабкий негативний вплив на величину атрофії у недіабетичних тварин (мал. 1). Цей результат також добре узгоджується з результатами нашої попередньої роботи [7], у якій був відзначений слабкий (але вірогідний) негативний вплив „П<sub>інс</sub>” на процеси загоєння ран слизової оболонки рота у недіабетичних щурів. Аналогічні дані про негативний вплив інсуліну на метаболізм недіабетичних клітин і тканин вже відмічалися дослідниками [див. напр. 18, 19]. Так, у роботі [18], при вивченні впливу інсуліну на ріст епітеліальних клітин у середовищі без сироватки, був показаний слабкий негативний вплив окремих доз інсуліну на проліферацію клітин. Було відзначено, що при введенні у середовище 20 мкг/мл інсуліну приріст клітинної маси був вірогідно меншим на 4-6 %, ніж при введенні 10 мкг/мл гормону, хоча при дозах 0,1-10 мкг/мл збільшення кількості гормону пропорційно посилювало проліферацію клітин [18].

Неоднозначний вплив інсуліну на здорових і діабетичних тварин вимагає наукового аналізу. Негативний вплив окремих доз інсуліну на процеси метаболізму у недіабетичних тварин, на наш погляд, можна пояснити наступним чином.

Наші попередні дослідження показали, що відносні величини атрофії у інтактних недіабетичних щурів, яких не обробляли, та недіабетичних контрольних щурів, яким протягом 22 діб 1 раз на день наносили на слизову 50 мкл дистильованої води, різняться приблизно на 4 % (мал. 3). Цю різницю можна пояснити лише стресом, що виникає внаслідок операцій, які ми щоденно проводили з тваринами, оскільки інші умови для обох груп були однаковими. Стресіндукована активація метаболізму, зокрема окиснення глюкози, як відомо призводить до підвищення імовірності генерації у клітинах надлишкової кількості вільних радикалів [20]. При стресі антиоксидантні системи за короткий строк не встигають каталізувати розщеплення всіх утворених радикалів, що спричиняє їх незначне накопичення в тканинах. Але потужності антиоксидантних систем вистачає для їх поступової дезактивації протягом певного часу. У тканинах парадонту щурів вільні радикали здатні порушувати метаболічні процеси, що незначно підсилює атрофію альвеолярних відростків [21-24].

Введення певних доз інсуліну може потенціювати негативний ефект від стресу. Інсулін індукує цілу низку окисних процесів, при чому з підвищенням дози гормону значно збільшується ймовірність утворення вільних радикалів, зокрема, супероксид-аніону та перекису водню [25, 26]. Об'єднаний вплив стресу та інсуліну на метаболічні ланки клітин призводить до накопичення вільних радикалів у кількостях, які вже можуть значно перевищувати потужність систем антиоксидантного захисту. І хоча інсулін також стимулює експресію антиоксидантних ферментів [26, 27], для відновлення ушкоджень, спричинених

підвищеною концентрацією радикалів, потрібен час. А протягом цього часу вільні радикали та окиснені компоненти клітин (ферменти, надмолекулярні комплекси тощо) здатні значно порушити роботу ряду систем, зокрема, систем клітинної проліферації та репарації. Вільні радикали значно підсилюють процеси атрофії у щурів [21-24], що і спостерігалось у наших експериментах. При тому необхідно відмітити, що дози інсуліну, які викликають подібні порушення у недіабетичних тварин, ще не здатні викликати загальну гіпоглікемію, тому його негативний вплив є відносно незначним.

Щодо діабетичних тварин, то тут картина зовсім інша. Позитивний вплив інсуліну при введенні композиції діабетичним щурам пояснюється в першу чергу тим, що у діабетичних тканинах інсулін значно посилює в першу чергу експресію антиоксидантних ферментів, зокрема каталазу, супероксид-дисмутазу та глутатіон-пероксидазу [27]. По-друге, сигнал від рецептора запускає цілу низку "down-stream" процесів, які на відміну від здорових тканин, у діабетичних майже не протікали внаслідок дефіциту інсуліну. Тому на тлі загальної дії інсуліну у діабетичних тканинах частка окисних процесів, які здатні індукувати утворення вільних радикалів, є меншою, ніж у здорових тканинах.

Підсумовуючи, можна стверджувати, що для діабетичних тварин метаболічні процеси у слизовій рота при букальному введенні інсуліну стають більш збалансовані на відміну від процесів у слизових тканинах недіабетичних тварин.

## Висновки

Отримані дані дозволяють припустити, що при використанні „ $P_{ins}$ ” інсулін всмоктується і накопичується у слизовій оболонці рота у кількостях, достатніх для місцевого впливу на процеси метаболізму. Вибіркова позитивна дія препарату лише на діабетичних тварин дає підставу думати, що введення екзогенного інсуліну локально нормалізує процеси метаболізму, порушені при діабеті 1 типу внаслідок нестачі ендогенного інсуліну. Про це свідчить позитивний вплив препарату на тканини парадонту діабетичних тварин – букальне введення „ $P_{ins}$ ” діабетичним щурам протягом 70 днів вірогідно знижувало відносну величину індукованої діабетом атрофії альвеолярних відростків на 27 %. Це обґрунтовує можливість використання препарату „ $P_{ins}$ ” для локальної корекції стоматологічних ускладнень у хворих на діабет 1 типу. Показано і пояснено відносно слабкий негативний вплив інсуліну на метаболічні процеси недіабетичних тварин.

Подяка. Автори виражають подяку спеціалістам відділу гігієни Інституту стоматології АМН України, зокрема Терешиній Т.Г., Мозговій Н.В., Близнюк А.А., за допомогу у проведенні дослідів.

## Література

1. Ефимов А.С. Актуальные проблемы клинической диабетологии // Медич. всесвіт. 2001, 1, № 1, 44-49.
2. Mishima N., Sahara N., Shirakawa M., Ozawa H. Effect of streptozotocin-induced diabetes mellitus on alveolar bone deposition in the rat // Arch. Oral. Biol. 2002, 47, 843-849.
3. Shyng YC., Devlin H., Sloan P. The effect of streptozotocin-induced experimental diabetes mellitus on calvarial defect healing and bone turnover in the rat // Int. J. Oral Maxillofac. Surg. 2001, 30, 70-74.
4. Старокадомский П.Л., Скиба О.И. Проницаемость слизистой оболочки полости рта для некоторых неорганических и органических молекул // Вісн. стомат. 2003, № 3, 2-9.
5. Tian-Zhi Y., Xiang-Tao W., Xue-Ying Y., Qiang Z. Phospholipid deformable vesicles for buccal delivery of insulin // Chem. Pharm. Bull. 2002, 50, N 6, 749-753.
6. Xu H., Huang K., Zhu Y. et al. Hypoglycaemic effect of a novel insulin buccal formulation on rabbits // Pharm. Res. 2002, 46, N 5, 459-467.

7. Старокадомський П.Л., Кордюм В.А. Дослідження ранозагоювальної активності нового інсулін-вмісного букального препарату // *Ендокринологія*. 2004, 9, № 2, 155-161.
8. Деклараційний патент № 60703 А, МПК: А 61 К 9/68. Україна. Жувальний носій для лікарського засобу/ Кордюм В.А., Старокадомський П.Л., Возіанов А.Ф. (Україна). Заявка № 2003020995; Опубл. 15.10.2003, Бюл. № 10. 3 с.
9. Беляков Ю.А. Зубочелюстная система при эндокринных заболеваниях. М.: Медицина, 1983. 267 с.
10. Оганян Э.С. Состояние парадонта у больных инсулинзависимым сахарным диабетом (клинико-лабораторное исследование): Автореф. дис. канд. мед. наук. Санкт-Петербург. мед. ун-т. СПб., 2001. 18 с.
11. Данилевский Н.Ф., Борисенко А.В., Городенко А.В., Захарова С.М. Особенности развития заболеваний парадонта у больных инсулин-зависимым сахарным диабетом // *Вестник стомат.* 1996, № 2, 115-120.
12. Aleo J. Diabetes and periodontal disease. Possible role vitamin C deficiency an hypothesis // *J. Period.* 1991, 66, N 5, 251-225.
13. Goottsegen R. Diabetes and periodontal disease // *J. Period.* 1991, 62, N 1, 161-163.
14. Доклінічне вивчення засобів для лікування та профілактики захворювань слизової оболонки порожнини рота: Метод. рекомендац. / Скиба В.Я., Косенко К.М., Левицький А.П. К.: Держ. Фарм. центр МОЗ України, 2002. 23 с.
15. Тигок Т.Г., Евсеенко А.А., Аджамиян Ф., Кордюм В.А. Модели сахарного диабета, их выбор и использование в экспериментальных исследованиях // *Биоп. и клетка*. 1999, 15, № 2, 103-108.
16. Николаева А.В. Влияние некоторых нейротропных средств на состояние тканей парадонта при раздражении верхнего шейного симпатического узла: Автореф. дис. канд. мед. наук. Харьков. мед. ин-т. Харьков, 1967. 28 с.
17. Монцевичуте-Эрингене Е.В. Упрощенные математико-статистические методы в медицинской исследовательской работе // *Патол. физиол. эксперим. терап.* 1964, 4, 71-78.
18. Imagawa W., Tomooka Y., Nandi S. Serum-free growth of normal and tumor mouse mammary epithelial cells in primary culture // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1982, 79, 4074-4077.
19. Кусень С.И., Стойка Р.С. Молекулярные механизмы в действии полипептидных факторов роста. М.: Наука, 1985. 240 с.
20. Meerson F.Z. Disturbances of metabolism and cardiac function under the action of emotional painful stress and their prophylaxis // *Basic Res. Cardiol.* 1980, 75, N 4, 479-500.
21. Junod A.F. Oxygen free radicals and lungs // *Intensive Care Med.* 1989, 15, 21-23.
22. Schins R.P., Knaapen A.M., Cakmak G.D. et al. Oxidant-induced DNA damage by quartz in alveolar epithelial cells // *Mutat. Res.* 2002, 517, N 1-2, 77-86.
23. Royack G.A., Nguyen M.P., Tong D.C. et al. Response of human oral epithelial cells to oxidative damage and the effect of vitamin E // *Oral Oncol.* 2000, 36, N 1, 37-41.
24. Oda D., Nguyen M.P., Royack G.A., Tong D.C. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> oxidative damage in cultured oral epithelial cells: the effect of short-term vitamin C exposure // *Anticancer Res.* 2001, 21, N 4, 2719-2724.
25. Yang M., Yang Y., Zhang S., Kahn A.M. Insulin-stimulated hydrogen peroxide increases guanylate cyclase activity in vascular smooth muscle // *Hypertension*. 2003, 42, N 4, 569-573.
26. Tagami S., Kondo T., Yoshida K. et al. Effect of insulin on impaired antioxidant activities in aortic endothelial cells from diabetic rabbits // *Metabolism*. 1992, 41, N 10, 1053-1058.
27. Sindhu R.K., Koo J.R., Roberts C.K., Vaziri N.D. Dysregulation of hepatic superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase in diabetes: response to insulin and antioxidant therapies // *Clin. Exp. Hypertens.* 2004, 26, N 1, 43-53.

**Исследование парадонтопротекторного действия нового инсулин-содержащего буккального препарата**

П.Л.Старокадомский, В.А.Кордюм

*Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины, 03143 Киев, Украина*

Проведены доклинические испытания нового инсулин-содержащего буккального препарата для больных диабетом 1 типа. Было проведено исследование парадонтопротекторного действия препарата на слизистую оболочку полости рта крыс со стрептозотоциновым диабетом. Результаты исследований показали, что локальный эффект от препарата аналогичен действию инъекционного инсулина и замедляет атрофию альвеолярного отростка у диабетических крыс до уровня здоровых животных. Введение препарата диабетическим животным на протяжении 70 суток достоверно понижало относительную величину индуцированной диабетом атрофии альвеолярных отростков на 27 %. Полученные данные позволяют предположить, что парадонтопротекторное действие препарата обеспечивается за счет проникновения инсулина из препарата внутрь тканей слизистой оболочки. Это свидетельствует о том, что нами разработан эффективный носитель для инсулина, который стимулирует всасывание гормона слизистой оболочкой полости рта.

**Ключевые слова:** инсулин, диабет 1 типа, атрофия альвеолярных отростков, парадонтоз, слизистая оболочка полости рта, буккальное введение.

**Investigation of paradontosis-protective activity of new insulin-containing buccal preparation**

P. L. Starokadomskij, V.A. Kordium

*Institute of Molecular Biology and Genetics of NAS, 03143 Kyiv, Ukraine*

A new insulin-containing buccal preparation has been developed and tested. The effect of our preparation on processes of resorption of the alveolar bone was studied in healthy and diabetic animals. We obtained results on paradontosis-protective activity of our preparation in diabetic animals. The obtained results suggested that the preparation has the effect on the mucous membrane of the oral cavity of diabetic rats similar to the injection of insulin due to the presence of insulin in composition. Buccal administration of the preparation during 70 days decreases the resorption of the alveolar bone by 27 %. Pays attention those non-diabetic rats, which were treatment by preparation, is constant showed parameters worse than intact control animals. The obtained results suggest that the drug has the effect on the mucous membrane of the oral cavity of diabetic rats due to the transfer of insulin from the composition to the mucous shell of the cavity. It shows, that we have developed an effective carrier for insulin, which stimulated insulin absorption in buccal tissues.

**Key words:** insulin, diabetes mellitus, paradontosis, mucous membrane of the oral cavity, buccal administration.

(Надійшла 23.09.2004)

## РОЛЬ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ В РАЗВИТИИ АЛЛОКСАН-ИНДУЦИРОВАННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА У КРЫС

И.И. Зинкович\*, И.А. Хрипаченко, Л.А. Кеденко, А.В. Савустьяненко

ЦНИЛ Донецкого государственного медицинского университета им. М. Горького,  
83003 Донецк, Украина

Описано влияние вегетативной регуляции на устойчивость белых крыс к аллоксану. Крысы, имеющие в покое более высокий тонус парасимпатической регуляции и отвечающие меньшим его изменением в ответ на введение фенилэфрина, характеризуются большей летальностью. Показано наличие связи между характером вегетативных реакций крыс и тяжестью аллоксан-индуцированного сахарного диабета.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, аллоксан, вегетативная регуляция, вариабельность сердечного ритма.

Аллоксановая модель сахарного диабета используется в экспериментальной медицине с середины XX века. Однако несмотря на столь давнюю историю остаются до конца не изученными механизмы патогенного действия аллоксана на  $\beta$ -клетки поджелудочной железы. Представляет интерес тот факт, что у 20-25 % животных сахарный диабет не развивается вообще, около 40 % животных гибнет в ранние сроки после введения аллоксана от токсического действия препарата или острых осложнений сахарного диабета, а у выживших животных развивается сахарный диабет различной степени тяжести [1-4].

Не вызывает сомнения роль вегетативной регуляции в определении чувствительности животных к нагрузке диабетогенным фактором [5-9]. Вместе с тем последнее утверждение не имеет достаточной доказательной базы из-за технических сложностей при количественной оценке вегетативного регуляторного контура. Внедрение в патофизиологическую практику новой неинвазивной технологии оценки вегетативной регуляции на основе спектрального анализа вариабельности сердечного ритма может восполнить этот пробел в знаниях [10-13].

Целью настоящей работы было установить роль вегетативной регуляции в особенностях ответа белых крыс на интраперитонеальное введение аллоксана.

### Материал и методы

Эксперименты выполнены на 25 крысах-самцах линии Вистар массой тела от 175 до 290 г. Сахарный диабет моделировали по стандартной методике интраперитонеальным введением аллоксана в дозе 125 мг/кг массы тела [14]. Тяжесть развившегося диабета определяли на 10 сутки после введения аллоксана по уровню тощачковой глюкозы в периферической крови.

До введения аллоксана оценивали состояние вегетативной регуляции у животных по описанной ранее технологии на основании спектрального анализа вариабельности сердечного ритма [13]. ЭКГ регистрировали у кетамин-анестезированных крыс (75 мг/кг внутримышечно) во II стандартном отведении непрерывно с 15 по 40 мин наркоза. На 23 минуте записи внутривенно болюсно вводили фенилэфрин в дозе 0,01 мг/кг массы тела. Спектральный анализ вариабельности сердечного ритма выполняли ауто-регрессионным методом с последующим расчётом показателей спектральной мощности

\* Адреса для листування (Correspondence): Центральна науково-дослідницька лабораторія Донецького державного медичного університету ім. М. Горького, пр-кт Ілліча, 16, 83003 Донецьк, Україна; E-mail: Igor.Zinkovych@dsmu.edu.ua

регуляции сердечного ритма в диапазонах очень низких (от 0,008 до 0,2 Гц –  $P_{VLF}$ ), низких (от 0,2 до 1,0 Гц –  $P_{LF}$ ) и высоких частот (от 1,0 до 3,0 Гц –  $P_{HF}$ ).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием параметрических и непараметрических методов [15]. Данные в таблицах и по тексту представлены в виде средних арифметических ( $\bar{X}$ ) и их стандартных отклонений ( $\delta$ ).

## Результаты

Летальность животных после введения аллоксана составила 48 %, причём 3/4 из них погибали на 3-4 день, остальные – на 6 день после введения аллоксана. Учитывая сроки гибели животных и имеющиеся в литературе данные [4], основной причиной гибели мы считали тяжелые формы развившегося сахарного диабета. Выжившие крысы различались по уровню гликемии на 10 сутки эксперимента – среднее значение составило  $13,2 \pm 11,2$  ммоль/л, медиана – 8,6 ммоль/л с минимумом в 1,4 ммоль/л и максимумом – 32,8 ммоль/л (рис. 1). У 6 животных уровень тощачковой глюкозы в крови не превышал значения нормы, у 3 – выявлен сахарный диабет средней степени тяжести – уровень глюкозы в крови колебался от 12 до 20 ммоль/л. У оставшихся 4 крыс зарегистрирована выраженная гипергликемия.

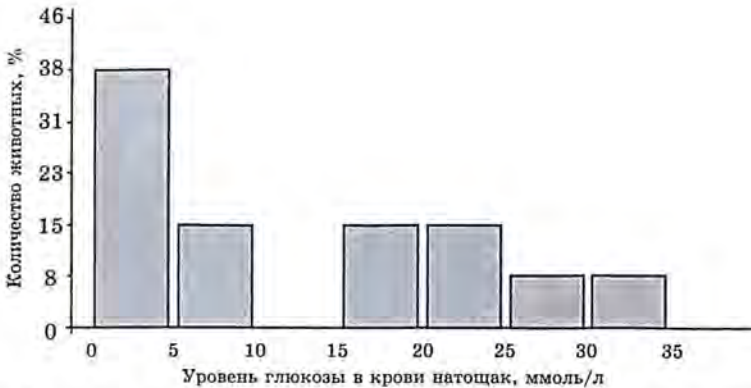


Рис. 1. Распределение выживших крыс по выраженности гипергликемии.

Значительные межиндивидуальные различия отмечены и для спектральных показателей мощности регуляции сердечного ритма крыс. До введения аллоксана коэффициенты вариации этих показателей составили 48,6 %, 69,4 % и 85,9 %, соответственно для высоко-, низко- и очень низкочастотных диапазонов. Для сравнения, межиндивидуальная вариабельность средней продолжительности сердечного цикла у животных равнялась всего 8,4 %. При этом у каждого конкретного животного абсолютные значения перечисленных показателей достаточно тесно и положительно коррелировали друг с другом: коэффициенты корреляции Пирсона (Спирмана) между мощностью в диапазоне высоких частот ( $P_{HF}$ ), с одной стороны, и показателями среднего значения интервалов R-R,  $P_{VLF}$  и  $P_{LF}$ , с другой стороны, составили соответственно 0,52 (0,58), 0,51 (0,50) и 0,48 (0,52), ( $P < 0,05$ ).

Животные различались и по характеру изменений изученных показателей сердечного ритма в ответ на внутривенную однократную инфузию фенилэфрина. Причем, если средние значения интервалов R-R увеличивались у всех крыс (прирост в среднем составил  $50,7 \pm 20,7$  %), то изменения спектральных показателей различались как по выраженности, так и по направленности (рис. 2). В целом же по группе, после инфузии фенилэфрина преобладал рост значений спектральных показателей:  $P_{VLF}$  увеличивался на  $121,8 \pm 14,3$  %,  $P_{LF}$  – на  $145,6 \pm 48,7$  %,  $P_{HF}$  – на  $64,3 \pm 63,6$  % по сравнению с исходными значениями.

Выраженность изменений показателей была обратно пропорциональной их абсолютным значениям в покое. Для показателя мощности регуляции в очень низкочастотном диапазоне связь была статистически значима и составляла 0,50 (корреляция Пирсона) и 0,54 (корреляция Спирмана).

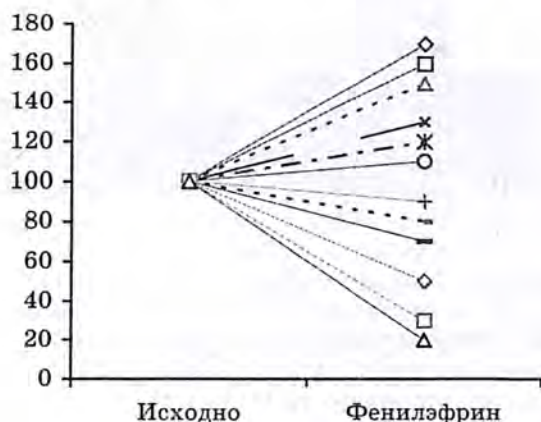


Рис. 2. Направленность и выраженность изменений после болюсной инфузии фенилэфрина показателей спектральной мощности регуляции сердечного ритма в диапазоне высоких частот у крыс (n=25).

Сравнительный анализ в подгруппах выживших (n=13) и погибших (n=12) крыс показал отсутствие статистически значимых различий изучаемых спектральных характеристик до нагрузки аллоксаном.

При сопоставлении изменений спектральных показателей в ответ на фармакологическую стимуляцию  $\alpha$ -адренорецепторов обнаружены более выраженные различия между подгруппами (таблица). Погибшие после введения аллоксана крысы отвечали на нагрузку фенилэфрином значительно меньшим приростом спектральной мощности регуляции во всех изученных диапазонах частот. Межгрупповые различия статистически достоверны для диапазонов низких ( $P = 0,015$ ) и, особенно, высоких ( $P = 0,0001$ ) частот.

Таблица. Изменения спектральных показателей вариабельности сердечного ритма после нагрузки фенилэфрином в сравниваемых подгруппах крыс ( $X \pm \delta$ )

Степень изменения спектральной мощности в диапазонах	Подгруппы крыс	
	Погибшие (n=12)	Выжившие (n=13)
Очень низких частот	1,87±0,72	2,54±1,38
Низких частот	1,74±1,09 *	3,13±1,51
Высоких частот	1,18±0,44 *	2,07±0,45

\* – различия между подгруппами достоверны ( $P < 0,05$ ).

Анализ связи между степенью изменения показателя  $P_{HF}$  в ответ на внутривенное введение фенилэфрина у каждой конкретной крысы и ее устойчивостью к аллоксану или тяжестью сахарного диабета, развившегося к 10-м суткам эксперимента, выявил следующие закономерности. В исходном (до моделирования сахарного диабета) состоянии распределение животных по степени фенилэфрин-индуцированного изменения показателей спектральной мощности в высокочастотном диапазоне носит явный бимодальный характер, что указывает на неоднородность крыс по устойчивости к аллоксану (рис. 3). Степень

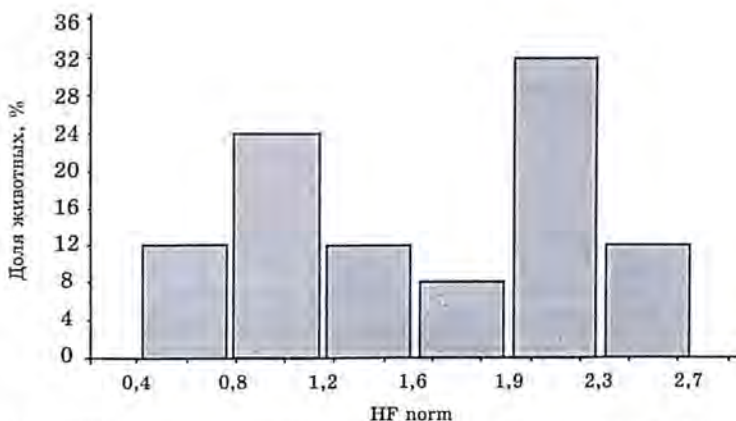


Рис. 3. Распределение 25 крыс в исходном состоянии по степени изменения показателя  $P_{HF}$  в ответ на внутривенное болюсное введение фенилэфрина; по оси абсцисс – отношения значений показателя после нагрузки фенилэфрином к таковому до нагрузки.

изменения  $P_{HF}$  имела отрицательную корреляцию с временем жизни крыс в условиях модели: коэффициент корреляции Пирсона составил  $-0,49$  ( $P > 0,05$ ).

После проведения кластеризации 25 крыс на две подгруппы, различающихся выраженностью фенилэфрин-индуцированного изменения показателя мощности в высокочастотном диапазоне, оказалось, что в 1-й подгруппе (изменения показателя  $P_{HF}$  менее, чем на 50 % от исходных) летальность после введения аллоксана составила 75 %. Среди крыс 2-й подгруппы, у которых прирост  $P_{HF}$  превышал исходный уровень более, чем на 50 %, смерть в модели аллоксанового диабета наступила всего в 28,7 % случаев. Различия показателей летальности статистически достоверны ( $P = 0,048$ ).

В группе выживших крыс выявлены связи между характером вегетативных реакций на стимуляцию  $\alpha$ -адренорецепторов и тяжестью аллоксан-индуцированного диабета. Чем более выраженным был рост этих показателей после введения фенилэфрина, тем более высокие значения уровня глюкозы крови имели место. Теснота обнаруженных связей примерно одинакова для обоих диапазонов частот. Коэффициенты парной корреляции Пирсона статистически достоверны и составили для низкочастотного диапазона  $+0,62$ , для высокочастотного –  $+0,65$ .

## Обсуждение

Обнаруженные зависимости особенностей вегетативной регуляции могут быть объяснены с учетом последних сведений о влиянии парасимпатической иннервации на течение воспалительных реакций. Показано, что блокада Н-холинорецепторов интенсифицирует, а не прямое холиномиметическое действие неостигмина, напротив, предотвращает развитие анафилактического шока у морских свинок [16]. Несколько ранее убедительно доказано существование так называемого “холинергического противовоспалительного механизма”, заключающегося в подавлении ацетилхолином высвобождения макрофагами провоспалительного цитокина – фактора некроза опухоли [17]. Примечательно, что этот эффект, равно как и ингибирование синтеза провоспалительных интерлейкинов-6 и 12, реализуется также через Н-холинорецепторы. При этом не затрагиваются механизмы синтеза противовоспалительного интерлейкина-10 [18, 19].

С учетом приведенных данных литературы, можно предположить, что по-

казанная в настоящей работе высокая активность парасимпатических центров сдерживает выброс провоспалительных цитокинов, что ограничивает системные и местные воспалительные реакции в ответ на аллоксан-индуцированные повреждения тканей и, следовательно, предотвращает гибель животных в острый период эксперимента. В пользу высказанного предположения свидетельствует и показанный выше у погибших крыс более высокий тонус парасимпатической регуляции до нагрузки фенилэфрином. Последнее может отражать наличие у этих животных гено- или фенотипически предопределенной относительной недостаточности экспрессии холинорецепторов [7]. Понятно, такая ситуация не способствует эффективности работы "холинергического противовоспалительного механизма". Выявленные нами после нагрузки аллоксаном зависимости между уровнем глюкозы и показателями спектральных мощностей регуляции в диапазонах низких и высоких частот можно интерпретировать с учетом знаний о роли и механизмах симпатической и парасимпатической регуляции углеводного обмена в условиях токсического повреждения островкового аппарата аллоксаном [6, 20-22].

Таким образом, проведенное исследование показало, что различная устойчивость животных к нагрузке аллоксаном, а также различная у выживших крыс степень тяжести индуцированного сахарного диабета, свидетельствуют об индивидуальных особенностях чувствительности животных к аллоксану.

Крысы, отвечающие на нагрузку фенилэфрина меньшим приростом спектральной мощности в высокочастотном диапазоне, характеризуются достоверно более высокой летальностью в модели аллоксанового диабета.

Установлена прямая связь между степенью фенилэфрин-индуцированного прироста в покое показателей спектральной мощности в диапазонах высоких частот и тяжестью сахарного диабета на 10-е сутки после введения аллоксана.

## Литература

1. Devi M.M., Das U.N. Effect of prostaglandins against alloxan-induced cytotoxicity to insulin secreting insulinoma RIN cells in vitro // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*. 2004, 71, N 5, 309-318.
2. Julien S., Laine J., Morisset J. Regulation of rat pancreatic CCKB receptor and somatostatin expression by insulin // *Diabetes*. 2004, 53, N 6, 1526-1534.
3. Moriguchi P., Sannomiya P., Lara P.F. et al. Lymphatic system changes in diabetes mellitus: role of insulin and hyperglycemia // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2004, 23, N 2, 876-880.
4. Szkudelski T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas // *Physiol. Res.* 2001, 50, 536-546.
5. Karavanaki-Karanassiou K. Autonomic neuropathy in children and adolescents with diabetes mellitus // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2001, 14, Suppl. 5, 1379-1386.
6. Pliquett R.U., Fasshauer M., Bluher M., Paschke R. Neurohumoral stimulation in type-2-diabetes as an emerging disease concept // *BMC Cardiovascular Diabetology*. 2004, 3, N 4, 45-56.
7. Richardson M.D., Kiltz J.D., Kwatra M.M. Increased expression of gi-coupled muscarinic acetylcholine receptor and gi in atrium of elderly diabetic subjects // *Diabetes*. 2004, 53, N 9, 2392-2396.
8. Takebayashi K., Aso Y., Sugita R. et al. Relationship between sympathetic skin response and power spectral analysis of heart rate variation in patients with type 2 diabetes // *J. Diabetes Complications*. 2004, 18, N 4, 224-228.
9. Central nervous system-mediated hyperglycemic effects of NIK-247, a cholinesterase inhibitor, and MKC-231, a choline uptake enhancer, in rats // *Jpn. J. Pharmacol.* 1999, 79, N 1, 113-115.
10. Aubert A.E., Ramaekers D., Beckers F. et al. The analysis of heart rate variability in unrestrained rats. Validation of method and results // *Comput. Methods Programs Biomed.* 1999, 60, N 3, 197-213.

11. Mansier P., Chevalier B., Vicuna R. et al. Heart rate variability in two models of cardiac hypertrophy in rats in relation to the new molecular phenotype // *Am. J. Physiol.* 2003, 266, N 5 Pt 2, H1872-H1878.
12. Fazan R.Jr., Dias da Silva V.J., Ballejo G., Salgado H.C. Power spectra of arterial pressure and heart rate in streptozotocin-induced diabetes in rats // *J. Hypertens.* 1999, 17, N 4, 489-495.
13. Савустьяненко А.В., Хрипаченко И.А., Зинкович И.И. и др. Влияние общей анестезии на вариабельность сердечного ритма в эксперименте // *Український журнал екстремальної медицини ім. Г.О. Можаяєва.* 2004, 5, N 1 (Д), 100-104.
14. Zhong X.Y., Zhang H., Zhang X. et al. Hypoglycemic effects of bis (maltolato)oxovanadium administered by different routes upon diabetic rats // *Beijing Da. Xue. Xue. Bao.* 2004, 36, N 3, 313-318.
15. Применение математических методов в исследованиях по физиологии человека. Под ред. В.Н.Казакова. Донецк, 2000. 84 с.
16. Нежинская Г.И., Назаров П.Г., Евдокимова Н.Р. и др. Холинергическая регуляция анафилактического шока. Влияние С-реактивного белка // *Цитокины и воспаление.* 2004, 3, № 1, 44-48.
17. Wang H., Yu M., Ochani M. et al. Nicotinic acetylcholine receptor 7 subunit is an essential regulator of inflammation // *Nature.* 2003, 421, 384-388.
18. Yang H., Botchkina G.I., Watkins L.R. et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin // *Nature.* 2000, 405, N 6785, 458-462.
19. Matsunaga K., Klein T.W., Friedman H., Yamamoto Y. Involvement of nicotinic acetylcholine receptors in suppression of antimicrobial activity and cytokine responses of alveolar macrophages to *Legionella pneumophila* infection by nicotine // *J. Immunol.* 2001, 167, N 11, 6518-6524.
20. la Fleur S.E., Kalsbeek A., Wortel J. et al. A daily rhythm in glucose tolerance: a role for the suprachiasmatic nucleus // *Diabetes.* 2001, 50, N 6, 1237-1243.
21. Takahashi A., Kishi E., Ishimaru H. et al. Stimulation of rat hypothalamus by microdialysis with K<sup>+</sup>: increase of ACh release elevates plasma glucose // *Am. J. Physiol.* 1998, 275, N 5, Pt. 2, R1647-R1653.
22. Неццерет А.П., Хомазюк В.И. Изменения регионарных и системных депрессорных и прессорных реакций кровообращения при экспериментальном сахарном диабете // *Укр. кардіол. журн.* 2002, № 1-2, 78-82.

**Роль вегетативної регуляції в розвитку алоксан-індукованого цукрового діабету у щурів**  
 І.І.Зинкович, І.А.Хрипаченко, Л.А.Кеденко, А.В.Савустьяненко  
*ЦНДЛ Донецького державного медичного університету ім. М. Горького, 83003 Донецьк, Україна*

Описано вплив вегетативної регуляції на стійкість білих щурів до алоксану. Щури, які мали вищий тонус парасимпатичної регуляції та відповідали меншою його зміною на введення фенілефрину, характеризувалися більшою летальністю. Показана наявність зв'язку між характером вегетативних реакцій щурів та тяжкістю алоксан-індукованого цукрового діабету.

**Ключові слова:** цукровий діабет, алоксан, вегетативна регуляція, вариабельність серцевого ритму.

**The role of autonomic regulation in the development of alloxan-induced diabetes mellitus in rats**

I.I. Zinkovych, I.A. Khripachenko, L.A. Kedenko, A.V. Savustyanenko  
*CSRL of M.Gorky Donetsk State Medical University, 83003 Donetsk, Ukraine*

The influence of vegetative regulation on the resistance of white rats to alloxan was described. Rats with a higher base level of parasympathetic regulation and a lower response to phenylephrine are characterized by a higher lethal outcome. The connection between the vegetative reactions of rats and severity of alloxan-induced diabetes mellitus has been demonstrated.

**Key words:** diabetes mellitus, alloxan, autonomic regulation, heart rate variability.

(Надійшла 17.01.2005)

## ЕКОЛОГО-ГІГІЄНИЧНІ АСПЕКТИ ПОШИРЕННЯ ЕНДЕМІЧНОГО ЗОБА В РІЗНИХ БІОГЕОХІМІЧНИХ ЗОНАХ ЗАКАРПАТТЯ

А. З. Фабрі\*

Ужгородський національний університет, 88000 Ужгород, Україна

Досліджено вплив деяких екологічних і гігієнічних чинників на поширення ендемічного зоба I, II, III ступеня та гіпотиреозу у низинній зоні (легкий ступінь дефіциту йоду) і у передгірській та гірській зонах (помірний ступінь йодної недостатності у довкіллі) Закарпаття. Встановлено дефіцит мінеральних сполук, макро- та мікроелементів у гірських регіонах порівняно з районами низинної зони. Еколого-гігієнічний стан довкілля (чистота повітря і питної води, якість харчових продуктів, контакт з шкідливими речовинами, забруднення ґрунту отрутохімікатами тощо) значно гірший у низинній зоні. Розповсюдження тиреоїдної патології в області нерівномірне і не корелює з вмістом йоду у довкіллі. Результати досліджень свідчать про виражений вплив еколого-гігієнічних чинників на захворюваність і поширеність хвороб щитоподібної залози, що дає підставу говорити про зобну ендемію змішаного генезу, яка може бути проявом цілого комплексу екологічного дисбалансу у даному регіоні.

**Ключові слова:** екологічні, гігієнічні чинники; ендемічний зоб, епідеміологія, щитоподібна залоза.

На основі досліджень останніх років можна вважати, що йодна теорія в епідеміології ендемічного зоба займає провідне місце [1-4]. Однак, незважаючи на профілактичні та лікувальні заходи щодо йододефіцитних захворювань, в окремих регіонах кількість хворих на ендемічний зоб зменшується незначно.

З іншого боку, наводяться дані, коли в місцевостях з поганою за йодом біогеохімічною ситуацією захворюваність на ендемічний зоб не набуває масового характеру, як слід було б передбачити, і навпаки, в регіонах з достатньою йодною забезпеченістю ґрунту, води, харчових продуктів та кормів відмічається виражена ендемія зоба [5-6]. Це наводить на думку про можливу роль інших чинників етіології ендемічних захворювань щитоподібної залози. Дійсно, на сьогоднішній день фахівцями встановлено, що цілий ряд екологічних, гігієнічних, медико-соціальних чинників здатні посилювати йодний дефіцит в організмі і таким чином сприяти виникненню та розвитку ендемічного зоба [7-11].

Закарпатська область України належить до регіонів з дефіцитом йоду у довкіллі. За вмістом йоду в біооб'єктах та рівнем йодурії територію краю можна розділити на три біогеохімічні зони: низинна – з помірною тяжкістю йодної недостатності і передгірська та гірська зони – з легким ступенем йодного дефіциту [12-13]. Враховуючи те, що за останні роки значно змінилась екологічна ситуація в області, що призвело до різкого підвищення поширеності та захворюваності на тиреоїдну патологію у низинних районах, ми вважаємо за доцільне проаналізувати вплив регіональних екологічних чинників на особливості розповсюдження ендемічного зоба, що є своєчасною і актуальною проблемою для Закарпатського регіону.

У зв'язку з цим, метою нашого дослідження було вивчення екологічної ситуації і умов місцезпроживання мешканців області та їх впливу на епідеміологію ендемічного зоба і гіпотиреозу у трьох біогеохімічних зонах – низинній, передгірській та гірській.

\* Адреса для листування (Correspondence): Ужгородський національний університет, вул. М.Горького, 4, 88000 Ужгород, Україна

## Матеріали та методи

Зібрано та проведено аналіз анкетних даних, усного опитування населення, а також даних районних санепідстанцій у низинній зоні (Ужгородський, Мукачівський, Берегівський, Виноградівський райони), передгірській (Іршавський, Перечинський, Свалявський, Хустський, Тячівський райони) та гірській зонах (В.Березнянський, Міжгірський, Воловецький, Рахівський райони) області. Вивчали чистоту повітря та питної води, якість харчування, контакти з шкідливими та токсичними речовинами, застосування отрутохімікатів, мінеральних добрив та пестицидів у сільському господарстві. Всього опитано: у низинній – 4 196, у передгірській – 3 912 та у гірській зонах – 4 590 чоловік. Проаналізували дані щодо вмісту важливих макро- та мікроелементів у харчових продуктах та ґрунті у трьох біогеохімічних зонах (дані обласної та районних санепідстанцій). Проведено епідеміологічний аналіз статистичних звітів ендокринологічної служби області за 1999-2003 рр., встановлено розповсюдження дифузного зоба I ст., дифузного зоба II-III ст., вузлового зоба та гіпотиреозу окремо у трьох зонах області. Для оцінки хворих з патологією щитоподібної залози використовували пальпаторне обстеження з оцінкою розмірів залози за класифікацією ВООЗ [1], ультразвукове дослідження з визначенням об'єму та структури залози традиційною методикою за допомогою апарата УЗД "RT-200" з датчиком 0,5 МГц. Вміст гормонів у крові (ТТГ, Т<sub>4</sub>, Т<sub>3</sub>) досліджували методом імуноферментного аналізу на приладі "Humanreader" з використанням наборів фірми "ЗАО Алкор Био" (Санкт-Петербург), а також визначали екскрецію йоду з сечею церій-арсенітним методом. Аналіз поширеності та захворюваності на тиреоїдну патологію проведено серед дорослого населення (з 18 років) трьох біогеохімічних зон.

Статистична обробка отриманих результатів проводилася на комп'ютері за допомогою статистичної програми Ексел. Вірогідність різниці середніх величин визначали за критерієм t Стьюдента; різницю вважали вірогідною при  $P < 0,05$ .

## Результати та їх обговорення

В результаті проведених досліджень встановлено, що у біогеохімічних регіонах області, ендемічних за зобом, спостерігається як високий, так і низький вміст у ґрунті, питній воді, кормах та харчових продуктах цілого ряду макро- та мікроелементів. Враховуючи ці дані, ми провели аналіз концентрації окремих мінеральних компонентів (нітрати, нітроти, сульфати, аміак, хлориди, фосфати), макро- (Ca, Mg) та мікроелементів (Mn, Br, F, Cu, Cr, I, B, Co, Mo, Ni, Zn) у ґрунті та важливих продуктах харчування низинної, передгірської та гірської зон області.

Встановлено, що вміст всіх перерахованих мінеральних речовин та макро- і мікроелементів у ґрунті значно нижчий у передгірській та гірській зонах, ніж у низинних районах. Особливо низькі показники були відмічені у випадку хлоридів, сульфатів, аміаку, нітритів, нітратів, магнію, марганцю, фтору, йоду, міді, нікелю та молібдену. Щодо фосфатів, кальцію, бромю, кобальту, бору, хрому, то зниження їх концентрації у передгірських районах було менш виражено.

У передгірській та гірській зонах спостерігали нерівномірне зниження макро- та мікроелементів у досліджуваних місцевих харчових продуктах порівняно з показниками низинної зони (табл. 1, 2, 3). Причому, найвищі показники встановлені у низинній зоні, нижчі – у передгірській і найнижчі – у гірській зоні.

Так, вміст кальцію був вірогідно нижчий у картоплі, капусті, ягодах, м'ясі та молоці; магнію – у всіх продуктах, крім молока; марганцю – у картоплі, ягодах і м'ясі; бромю – у всіх продуктах, крім квасолі і молока; фтору – лише у квасолі та ягодах; міді – у ягодах, м'ясі та молоці; хрому – у картоплі, капусті, молоці та м'ясі; йоду – у всіх продуктах, крім яєць; бору – у всіх продуктах, крім яєць; кобальту – у всіх, крім молока; молібдену – у картоплі, капусті, квасолі і яйцях; нікелю – у всіх продуктах, крім м'яса і яєць; цинку – у всіх продуктах.

Ці матеріали свідчать про суттєвий дефіцит важливих макро- та мікроелементів у харчових продуктах гірської зони області по відношенню до низинної

Таблиця 1. Вміст деяких макро- та мікроелементів ( $M \pm m$ ) в основних продуктах харчування населення низинної зони Закарпаття [14]

Елементи	Продукти низинної зони						
	Картопля	Капуста	Квасоля	Ягоди	Молоко	М'ясо	Яйця
Кальцій, г/кг	0,26±0,04	0,60±0,07	0,97±0,09	0,82±0,07	1,62±0,09	0,25±0,01	0,71±0,07
Магній, г/кг	0,40±0,07	0,27±0,04	0,27±0,01	0,05±0,02	0,10±0,03	0,21±0,01	0,19±0,02
Марганець, мг/кг	0,88±0,07	7,97±1,13	9,30±1,15	0,74±0,02	0,11±0,01	0,20±0,02	0,15±0,02
Бром, мг/кг	1,72±0,10	0,31±0,07	8,30±2,05	0,44±0,07	0,88±0,09	1,45±0,11	1,39±0,09
Фтор, мг/кг	0,08±0,01	0,11±0,02	0,19±0,05	0,19±0,03	0,88±0,09	0,25±0,04	0,11±0,03
Мідь, мг/кг	1,31±0,06	0,95±0,3	7,55±1,41	1,66±0,06	0,37±0,02	2,59±0,09	5,82±1,25
Хром, мг/кг	5,9±0,20	4,9±0,20	8,0±2,30	7,3±1,95	0,40±0,03	0,30±0,03	0,12±0,04
Йод, мкг/кг	68,0±6,80	86,5±8,10	35,5±1,40	50,0±3,17	35,9±2,90	14,0±1,11	74,0±4,75
Бор, мкг/кг	0,10±0,02	0,06±0,01	0,21±0,03	0,03±0,01	0,88±0,04	1,47±0,08	4,19±1,37
Кобальт, мкг/кг	13,5±2,30	41,7±3,85	29,5±2,61	4,0±0,50	7,2±1,35	8,3±1,25	20,4±1,50
Молібден, мкг/кг	38,0±2,47	61,0±2,57	723,0±23,0	86,0±3,40	51,0±4,21	1,5±0,05	4,3±0,75
Нікель, мкг/кг	73,0±3,00	111,0±6,1	57,0±3,71	67,0±6,55	8,0±0,32	1,30±0,30	3,60±0,74
Цинк, мкг/кг	4,30±0,95	9,95±1,15	27,50±3,10	1,90±0,11	4,37±0,90	57,30±3,05	1,95±0,10

Таблиця 2. Вміст деяких макро- та мікроелементів ( $M \pm m$ ) в основних продуктах харчування населення передгірської зони Закарпаття [14]

Елементи	Продукти передгірської зони						
	Картопля	Капуста	Квасоля	Ягоди	Молоко	М'ясо	Яйця
Кальцій, г/кг	0,15±0,01	0,39±0,02	0,74±0,05	0,67±0,05	1,53±0,09	0,19±0,08	0,55±0,03
P	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05
Магній, г/кг	0,32±0,03	0,22±0,02	0,22±0,03	0,03±0,01	0,07±0,01	0,07±0,01	0,14±0,01
P	>0,05	>0,05	p>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05
Марганець, мг/кг	0,65±0,02	5,78±1,25	8,40±1,03	0,56±0,02	0,10±0,001	0,14±0,02	0,10±0,01
P	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05
Бром, мг/кг	1,18±0,12	0,19±0,02	5,85±1,22	0,30±0,03	0,62±0,07	0,83±0,07	1,18±0,05
P	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Фтор, мг/кг	0,06±0,009	0,10±0,01	0,13±0,03	0,15±0,03	0,79±0,04	0,21±0,02	0,08±0,001
P	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Мідь, мг/кг	1,10±0,03	0,72±0,02	7,22±1,41	1,11±0,03	0,22±0,01	2,20±0,09	4,90±0,20
P	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05
Хром, мг/кг	5,4±0,20	4,3±0,10	7,7±0,13	6,1±0,11	0,30±0,04	0,20±0,02	0,10±0,001
P	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05
Йод, Мкг/кг	45,0±3,00	49,0±3,19	27,0±3,27	37,0±2,87	23,5±1,70	9,0±2,10	69,5±4,77
P	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05
Бор, Мкг/кг	0,05±0,001	0,04±0,001	0,16±0,009	0,01±0,001	0,74±0,03	1,30±0,08	1,09±0,03
P	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05
Кобальт, Мкг/кг	9,4±1,77	32,6±3,15	21,1±2,10	2,9±0,12	5,5±0,71	6,7±0,83	17,8±1,10
P	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Молибден, мкг/кг	27,0±3,21	53,0±3,27	638,0±33,30	72,0±4,43	34,0±2,17	0,90±0,1	2,5±0,3
P	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Нікель, мкг/кг	65,0±2,25	93,0±3,21	40,0±2,80	50,0±2,20	4,3±0,7	1,0±0,1	3,0±0,12
P	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05

Таблиця 3. Вміст деяких макро- та мікроелементів ( $M \pm m$ ) в основних продуктах харчування населення гірської зони Закарпаття [14]

Елементи	Продукти гірської зони						
	Картопля	Капуста	Квасоля	Ягоди	Молоко	М'ясо	Яйця
Кальцій, г/кг	$0,14 \pm 0,01$	$0,36 \pm 0,02$	$0,70 \pm 0,03$	$0,50 \pm 0,03$	$1,48 \pm 0,05$	$0,17 \pm 0,01$	$0,52 \pm 0,03$
P	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05
Магній, г/кг	$0,21 \pm 0,02$	$0,15 \pm 0,01$	$0,15 \pm 0,03$	$0,01 \pm 0,001$	$0,04 \pm 0,001$	$0,04 \pm 0,01$	$0,11 \pm 0,02$
P	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05
Марганець, мг/кг	$0,57 \pm 0,02$	$5,85 \pm 1,17$	$7,60 \pm 1,19$	$0,52 \pm 0,02$	$0,09 \pm 0,002$	$0,12 \pm 0,01$	$0,12 \pm 0,02$
P	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05
Бром, мг/кг	$1,05 \pm 0,03$	$0,10 \pm 0,001$	$4,87 \pm 0,95$	$0,21 \pm 0,08$	$0,51 \pm 0,07$	$0,57 \pm 0,08$	$0,98 \pm 0,09$
P	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05
Фтор, мг/кг	$0,07 \pm 0,01$	$0,08 \pm 0,02$	$0,10 \pm 0,01$	$0,11 \pm 0,01$	$0,80 \pm 0,07$	$0,23 \pm 0,7$	$0,9 \pm 0,01$
P	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Мідь, мг/кг	$0,93 \pm 0,2$	$0,67 \pm 0,03$	$6,68 \pm 1,25$	$0,87 \pm 0,02$	$0,17 \pm 0,09$	$1,72 \pm 0,07$	$4,08 \pm 0,85$
P	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05
Хром, мг/кг	$4,1 \pm 0,5$	$3,7 \pm 0,20$	$6,0 \pm 0,30$	$5,3 \pm 0,20$	$0,10 \pm 0,001$	$0,10 \pm 0,01$	$0,08 \pm 0,006$
P	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05
Йод, мкг/кг	$44,7 \pm 5,60$	$51,0 \pm 1,09$	$25,2 \pm 1,10$	$33,0 \pm 1,30$	$19,8 \pm 1,17$	$7,0 \pm 0,90$	$67,5 \pm 3,71$
P	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05
Бор, мкг/кг	$0,04 \pm 0,002$	$0,02 \pm 0,001$	$0,14 \pm 0,02$	$0,02 \pm 0,01$	$0,68 \pm 0,07$	$1,17 \pm 0,09$	$1,11 \pm 0,3$
P	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Кобальт, мкг/кг	$7,1 \pm 1,05$	$30,9 \pm 3,15$	$18,4 \pm 1,10$	$2,1 \pm 0,13$	$5,3 \pm 0,93$	$6,0 \pm 0,69$	$16,0 \pm 1,15$
P	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05
Молибден, мкг/кг	$25,0 \pm 3,00$	$51,0 \pm 2,78$	$621,0 \pm 21,70$	$70,0 \pm 4,97$	$29,0 \pm 2,07$	$0,80 \pm 0,1$	$2,2 \pm 0,20$
P	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05
Нікель, мкг/кг	$60,0 \pm 3,65$	$90,0 \pm 3,75$	$30,0 \pm 5,50$	$39,0 \pm 5,70$	$1,90 \pm 0,18$	$0,90 \pm 0,02$	$2,80 \pm 0,11$
P	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05
Цинк, мкг/кг	$1,17 \pm 0,05$	$6,15 \pm 1,25$	$16,30 \pm 1,11$	$0,43 \pm 0,04$	$2,05 \pm 0,09$	$31,50 \pm 2,57$	$0,60 \pm 0,06$
P	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

зони. Такі ж особливості характерні і для питної води трьох ландшафтних зон області [14].

У табл. 4 наведені дані анкетування та усного опитування населення регіону щодо стану екології їх місця проживання. Аналіз отриманих результатів свідчить про суттєві особливості стану довкілля трьох ландшафтних зон області. Так, значна частина опитаних людей низинної зони не задоволена чистотою повітря (83,3 %), у той же час цей показник був дещо нижчим у передгірських і суттєво нижчим у гірських районах. Отже, у низинних регіонах, де більша густина населення, більш розвинута промисловість та транспортні магістралі, повітря більше забруднене, ніж у гірських місцевостях з менш розвинутою економікою.

Таблиця 4. Ставлення опитаного населення (у %) різних біогеохімічних зон Закарпаття до екологічного стану їх місця проживання

Довкілля	Закарпаття загалом	Біогеохімічні зони		
		Низинна	Передгірська	Гірська
Чистота повітря				
Задоволені:	27,4	16,7	25,3	40,1
Незадоволені:	72,6	83,3	74,7	59,9
Чистота питної води				
Задоволені:	63,0	50,2	63,3	75,5
Незадоволені:	37,0	49,8	36,7	24,5
Якість харчових продуктів				
Задоволені:	71,0	66,8	72,9	73,3
Незадоволені:	29,0	33,2	27,1	26,7
Контакт з шкідливими і токсичними речовинами				
Задоволені:	18,5	21,7	18,8	15,0
Незадоволені:	81,5	78,3	81,2	85,0
Застосування отрутохімікатів, мінеральних добрив, пестицидів				
Так:	22,0	25,4	21,7	19,1
Ні:	16,3	14,1	15,6	19,0
Не знаю:	61,7	60,5	62,7	61,9

Цікаво, що близько половини опитаних незадоволені якістю питної води у низинній зоні (49,8 % опитаних), і цей показник нижчий у передгірській та особливо у гірській зонах (у два рази).

Аналогічні дані отримано при аналізі результатів опитування щодо якості харчових продуктів, хоча різниця у відповідях серед незадоволених у трьох зонах була менш вираженою.

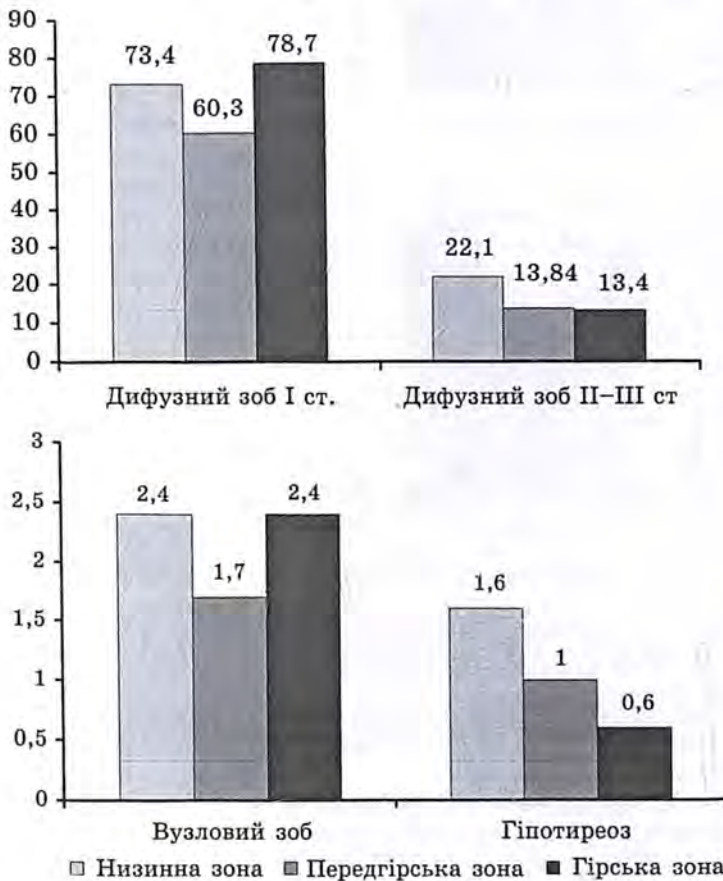
Встановлено, що у низинних районах більше людей мають контакт з шкідливими і токсичними речовинами, ніж у передгірській та гірській зонах. В результаті анкетування також виявлено, що у низинних районах частіше застосовують різні мінеральні добрива, отрутохімікати та пестициди, ніж у гірських районах, що вказує на більшу забрудненість ґрунту у низині.

Отже, в результаті проведених досліджень встановлено, що екологічний стан довкілля у низинній зоні області значно гірший, ніж у передгірських та особливо гірських районах, для яких характерні більш сприятливі екологічні умови. Безперечно, це може впливати на стан здоров'я мешканців цього регіону, у тому числі на ендокринну систему, зокрема, на щитоподібну залозу.

Слід додати, що наші результати підтверджені також статистичними даними обласних та районних санітарно-епідеміологічних станцій.

Враховуючи той факт, що за останні роки в області різко змінилися еколо-

гічна ситуація та умови життя населення, ми провели порівняльний аналіз середніх показників поширеності та захворюваності (на 1000 жителів) на тиреоїдну патологію за останні 5 років у трьох біогеохімічних зонах області. Дослідженнями встановлено, що поширеність дифузного зоба I ст. була найбільшою у гірських районах, трохи меншою – у низинних, а сама низька поширеність цієї патології відмічалась у передгірській зоні (мал. 1). У той же час поширеність дифузного зоба II-III ст. була найвищою у низинній зоні, дещо меншою і приблизно однаковою – у передгірській та гірській зонах.



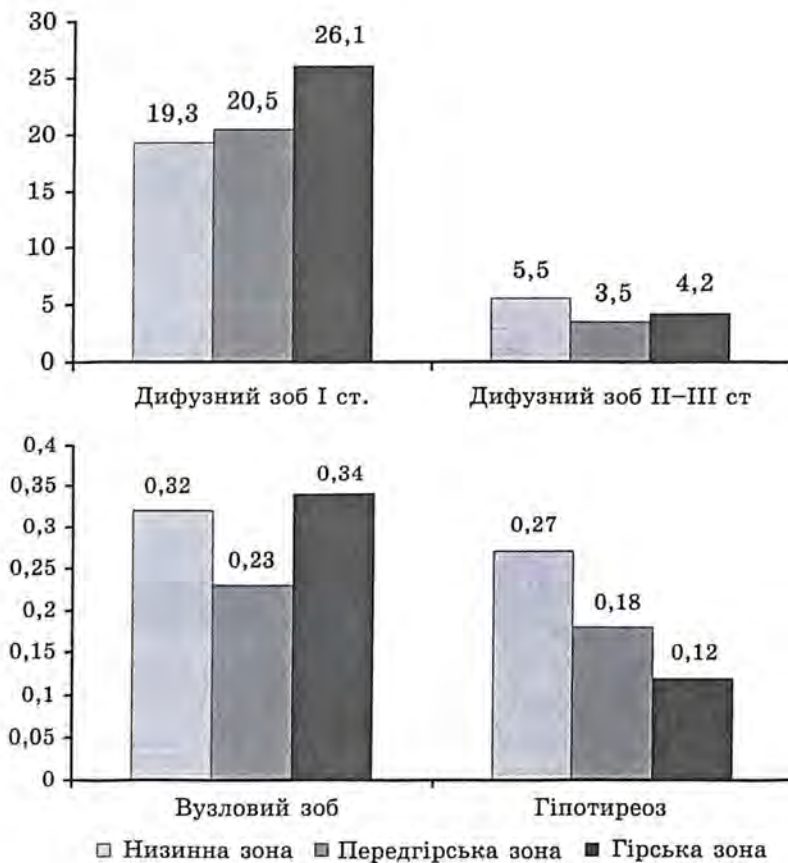
Мал. 1 Середні показники поширеності тиреоїдної патології серед дорослого населення Закарпаття з 1999 по 2003 р. (на 1000 жителів).

Поширеність вузлового ендемічного нетоксичного зоба була приблизно однаковою у низинній та гірській зонах і нижча – у передгірській зоні.

Гіпотиреоз був найбільш поширений у низинних районах, менший цей показник був у передгірській та гірській зонах області.

Отже, аналіз середніх показників поширеності трьох нозологічних форм захворювань щитоподібної залози не дозволив нам встановити чіткі закономірності їх біогеохімічного розподілу, в залежності від вмісту йоду у навколишньому середовищі. Лише у випадку дифузного зоба I ст. мала місце його висока поширеність у гірській зоні області.

Аналогічна картина спостерігалася при порівняльному аналізі середніх показників захворюваності на тиреоїдну патологію. Із даних мал. 2 видно, що захворюваність на дифузний зоб I ст. була найвищою також у гірській зоні, на



Мал. 2. Середні показники захворюваності на тиреоїдну патологію серед дорослого населення Закарпаття з 1999 по 2003 р. (на 1000 жителів).

дифузний зоб II-III ст. – у низинній зоні. Захворюваність на вузловий зоб була приблизно однаковою у гірській і низинній зонах області, а на гіпотиреоз – найвищою у низинних районах.

Таким чином, проведений епідеміологічний аналіз в трьох біогеохімічних зонах Закарпаття свідчить про нерівномірне розповсюдження захворювань цитоподібної залози за період від 1999 по 2003 рік, що не корелює з вмістом йоду в навколишньому середовищі.

У зв'язку з цим ми поставили за мету вивчити, які ж інші екологічні чинники можуть вплинути на специфіку розповсюдження ендемічного зоба в Закарпатті. Перш за все ми проаналізували забезпеченість населення трьох біогеохімічних зон макро- та мікроелементами, нестача, надлишок чи дисбаланс яких має пряме відношення до посилення чи зниження проявів йодного дефіциту. Тим паче, що йодні добавки не завжди призводять до повної ліквідації ендемічного зоба [8, 10].

Слід відмітити, що вміст мінеральних компонентів (хлоридів, фосфатів, сульфатів, аміаку, нітритів, нітратів) у ґрунті вищий в низинній зоні, порівняно з передгірськими та гірськими місцевостями, що свідчить про значне забруднення ґрунту у цьому регіоні. Вміст всіх макро- та мікроелементів був значно вищим у низинних районах, дещо меншим – у передгірській та суттєво нижчим – у гірській зоні. Аналогічну картину спостерігали при аналізі вказаних елементів у харчових продуктах.

Тут же слід зазначити, що високий вміст кальцію, нікелю та фтору, що

спостерігається у низинній зоні, гальмує включення йоду у щитоподібну залозу. Посилює йодний дефіцит також надлишок хрому і бору. У той же час дефіцит молібдену, броду, міді, марганцю, селену та цинку у гірських районах сприяє розвитку ендемічного зоба. Цікаво, що дефіцит або надлишок магнію, марганцю та кобальту, тобто дисбаланс цих елементів, також вважається струмогенним чинником. Отже, порівняно високе розповсюдження зоба II-III ступеня та гіпотиреозу у низинних районах частково можна пояснити особливостями вмісту макро- та мікроелементів у доквіллі, а також забрудненням ґрунту хімікатами у цьому регіоні.

Щодо еколого-гігієнічного стану доквілля, то можна констатувати більш високий ступінь забруднення повітря та питної води, порівняно низьку якість харчових продуктів у низинних районах по відношенню до передгірської та, особливо, гірської зони. Важливо відмітити, що у низинних районах більше людей мають контакт з шкідливими і токсичними речовинами, частіше застосовують мінеральні добрива та пестициди також у низинній зоні області.

Безперечно, погіршення екологічної ситуації у більш густо населених, промислово більш розвинутих низинних районах не може не впливати на стан здоров'я, у тому числі і на функціональний стан щитоподібної залози, і це можна вважати суттєвим струмогенним чинником. Очевидно, це і призвело до зростання поширеності деяких форм патології (дифузний зоб II-III ст. та гіпотиреоз) у низинних районах, незважаючи на більший вміст йоду в доквіллі порівняно з гірськими районами. Що стосується дифузного зоба I ст. та вузлового зоба, то тут найвищі показники їх розповсюдження спостерігаються у гірській, дещо менші – у низинній і найнижчі – у передгірській зоні області. При цьому, поширеність та захворюваність на ці дві патології нижчі у передгірській зоні (з відносним дефіцитом йоду у доквіллі), порівняно з низинними районами з більш високим вмістом йоду в біооб'єктах. Тобто, і в цьому випадку немає чіткої залежності між розповсюдженням захворювань і вмістом йоду в навколишньому середовищі.

Таким чином, у регіоні можемо говорити про зобну ендемію змішаного генезу. Як популяційні, так і індивідуальні прояви її можуть бути результатом складних взаємовідносин різних екзогенних чинників і є проявом цілого комплексу екологічного дисбалансу. Це вказує на необхідність враховувати екологічні і гігієнічні чинники та обґрунтувати і розробити заходи системної профілактики зобної ендемії з врахуванням мультівзаємодії різних еколого-гігієнічних чинників.

## Література

1. Касаткина Э.П., Шилин Д.Е., Ибрагимова Г.В. Анализ современных рекомендаций и критериев ВОЗ по оценке йоддефицитных состояний // Пробл. эндокринол. 1997, 43, № 4, 3-6.
2. Боднар П. М. Йоддефіцитні розлади – актуальна медико-соціальна проблема // Лікарська справа. 2001, № 3, 8-10.
3. Олійник В. А. Патологія щитовидної залози в Україні (епідеміологія та регіональні особливості) // Журнал практичного лікаря. 2001, № 2, 5-7.
4. Laurberg P., Nohr S., Pedersen K. et al. Thyroid disorders in mild iodine deficiency // Thyroid. 2000, 10, N 11, 951-963.
5. Покатилів Ю. Г. Биохимия микроэлементов и эндемические болезни в Баргузинской котловине (Забайкалье). Новосибирск: Наука, Сибирское отделение, 1983. 164 с.
6. Evans T. C. Thyroid disease // Primary Care. 2003, 30, N 4, 625- 629.
7. Николаева В. М., Жемерова И. К. Влияние экологических факторов на распространение эндокринных заболеваний // Эндокринология. 1999, 4, №2, 265.
8. Hedinger C. Geographic pathology of thyroid diseases // Pathol. Research and Practice. 1981, 171, N 3-4, 285-292.
9. Ozata M., Salk M., Aydin A. et al. Iodine and tin, but not selenium and copper, deficiency exists in a male Turkish population with endemic goiter // Biol. Trace: Elem Res. 1999, 69, 211-216.

10. Vanderpump M. P. J., Tumbridge W. M. G. The epidemiology of thyroid diseases // The thyroid. A fundamental and clinical text. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996, 474-482.
11. Фабри А. З., Фера А. В. Экологические проблемы населения в регионах с различной йодной обеспеченностью // Эколого-профилактические проблемы здоровья населения: Матер. междуна. науч.-практ. конф. Гродно, 2002, 171-171.
12. Туряница И. М., Фабри З. Й., Пащенко А. Е. Йодно-тиреоидный статус организма в условиях йодного дефицита. Ужгород: Патент, 1996. 143 с.
13. Мещенко В. М. Связь зобной эндемии в Закарпатской области с содержанием йода в объектах внешней среды // Врач. дело. 1957, №7, 739-744.
14. Фера А.В. Гигиеническая диагностика йод-фторной обеспеченности в Закарпатье. Ужгород: Закарпаття, 2000. 141 с.

**Еколого-гігієнічні аспекти розповсюдження ендемічного зоба в різних біогеохімічних зонах Закарпаття**

**А.З.Фабри**

*Ужгородський національний університет, 88000 Ужгород, Україна*

Изучено влияние некоторых экологических и гигиенических факторов на распространение эндемического зоба I, II, III степени и гипотиреоза в низинной зоне (легкая степень дефицита йода) и предгорных и горных зонах (умеренная степень йодной недостаточности в окружающей среде) Закарпаття. Установлен дефицит минеральных компонентов, макро- и микроэлементов в горных районах по сравнению с районами низинной зоны. Эколого-гигиеническое состояние внешней среды (чистота воздуха и воды, качество продуктов питания, контакт с токсическими веществами, загрязнение почвы ядохимикатами) значительно хуже в низинной зоне. Распространение тиреоидной патологии в области неравномерное и не коррелирует с содержанием йода в окружающей среде. Результаты исследований свидетельствуют о выраженном влиянии эколого-гигиенических факторов на заболеваемость и распространение болезней щитовидной железы, что дает основание говорить о зобной эндемии смешанного генеза, которая может быть проявлением целого комплекса экологического дисбаланса в данном регионе.

**Ключевые слова:** экологические, гигиенические факторы, эндемический зоб, эпидемиология, щитовидная железа.

**Ecological and hygienic aspects of endemic goiter distribution in different biogeochemical zones of Transcarpathia**

**A.Z.Fabry**

*Uzhhorod National University, 8800 Uzhhorod, Ukraine*

The influence of some ecological and hygienic factors on the distribution of endemic goiter (I, II, III stages) and hypothyrosis in the zone of valleys (mild iodine deficiency) and in the zone of foothills and mountains (moderate level of iodine deficiency in the environment) in Transcarpathia (Ukraine) was studied.

The mineral components deficiency and trace elements shortage were estimated in mountains, but not in valleys. The quality of the environment (air, drinking water, food) is much more poor in valleys.

The thyroid pathology distribution in Transcarpathia was estimated as unequal for different regions and not correlated with iodine content in the environment.

The results of the study suggest that distribution of thyroid pathology in the region is influenced by ecology and hygiene. This supports the idea about thyroid endemia of mixed origin. It could be regarded as a reflection of ecological imbalance in the region.

The direct relationship between iodine content in the environment and prevalence of thyroid pathology was not established. Only in case of the first stage of diffuse goiter and nodular goiter an increase in the prevalence of thyroid pathology was noted in the mountainous zone.

**Key words:** ecological and hygienic factors, endemic goiter, epidemiology, thyroid gland.

(Надійшла 20.10.2004)

## ОРГАНОЗБЕРІГАЮЧІ ОПЕРАЦІЇ У ЛІКУВАННІ ПАПІЛЯРНОГО І ФОЛІКУЛЯРНОГО РАКУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

О.В.Люткевич\*, І.В.Комісаренко, С.Й.Рибаков, А.Є.Коваленко,  
Г.М.Кулініченко

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

Основною причиною виконання органозберігаючих операцій при високодиференційованому раку щитоподібної залози є складна цитологічна та морфологічна діагностика пухлин фолікулярної будови. Виконану в цих випадках екстрафасціальну гемітиреоїдектомію варто вважати онкологічно адекватною операцією при мінімальноінвазивній карциномі категорії T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>.

**Ключові слова:** органозберігаючі операції, карцинома, щитоподібна залоза, мінімальноінвазивний рак.

Відношення хірургів до вибору об'єму оперативного втручання на щитоподібній залозі (ЩЗ) при високодиференційованому раку за останні роки значно змінилося [1, 2].

Упродовж багатьох років рак ЩЗ розглядався як рідкісне, прогностично сприятливе захворювання, яке незначно впливає на показники онкологічної летальності [3, 4]. У той же час проблема медикаментозної замісної терапії втраченої функції ЩЗ була гострою у зв'язку із побічними ефектами і низькою якістю тиреоїдних препаратів. Ці чинники впливали на те, що у попередні десятиліття при лікуванні хворих з високодиференційованим раком ЩЗ пріоритет віддавався операціям органозберігаючого характеру [5].

Погляд на вибір об'єму оперативного втручання на ЩЗ при її злоякісному ураженні змінився в Україні після аварії на Чорнобильській АЕС у квітні 1986 року. Високий біологічний потенціал злоякісності радіаційноіндукованого раку ЩЗ, особливо у тих людей, які постраждали у дитинстві або у підлітковому віці, примусив хірургів перейти до виконання тиреоїдектомії з метою забезпечення максимальної радикальності операції і можливого застосування радіоактивного йоду [6, 7].

Поряд з розробленою новою тактикою, в клініці інституту у певній частині хворих виконувались операції органозберігаючого характеру. В останні роки їх доля дорівнює 10-15 % від усіх оперативних втручань при папілярній і фолікулярній карциномі ЩЗ.

Завданням цієї роботи було вивчення причин виконання операцій органозберігаючого характеру і формування показань для проведення кінцевої тиреоїдектомії.

### Матеріали та методи дослідження

Протягом 1980-2003 рр. у клініці виконано 793 органозберігаючих операцій з приводу різних видів карцином ЩЗ. Аналіз результатів лікування проведений у 509 хворих, котрим виконані операції органозберігаючого характеру при папілярному та фолікулярному раку ЩЗ. У цю групу входило 414 жінок і 95 чоловіків у віці від 7 до 78 років. До аварії в цій групі було прооперовано 46 чоловік, після – 463.

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

## Результати та їх обговорення

Еволюція хірургічних підходів до виконання операцій органозберігаючого характеру при папілярному і фолікулярному раку ЩЗ наведена у табл.1.

Таблиця 1. Органозберігаючі операції при папілярному і фолікулярному раку щитоподібної залози, виконані у 1980-2003 рр.

Хірургічні втручання		Період часу			
		1980-1985	1986-1991	1992-1997	1998-2003
Всього операцій		56	152	537	1123
З них операцій органозберігаючого характеру	абс. число	45	111	194	174
	%	80,7	74,2	37,3	15,8

У доаварійному періоді з 1980 по 1985 р. частка органозберігаючих операцій при папілярній і фолікулярній карциномі дорівнювала 80,7 %. Тотальне видалення ЩЗ виконувалось при розповсюдженій формі раку. У наступні 6 років (1986-1991 рр.) кількість подібних операцій практично не змінилась. Вони були проведені у 74,2 % хворих. Це був період, коли ще чітко не проявились тенденції до росту частоти радіаційноіндукованого раку ЩЗ після аварії на ЧАЕС.

Починаючи з 1990-1992 рр. відмічається збільшення частоти раку ЩЗ серед дітей і підлітків, особливо в регіонах, що постраждали від аварії на ЧАЕС. У той же час у клініці була введена доопераційна цитологічна діагностика – тонкоіголова аспіраційна пункційна біопсія (ТАПБ) та інтраопераційне експрес-гістологічне дослідження (ЕГД), що дозволило підвищити якість діагностики і більш чітко планувати об'єм операцій при встановленні діагнозу раку ЩЗ. Була переглянута тактика лікування диференційованого раку ЩЗ у бік тиреоїдектомії. У результаті з 1992 по 1997 роки кількість операцій органозберігаючого характеру зменшилась у порівнянні з доаварійним і раннім післяаварійним періодами удвоє і дорівнювала 37,3 % від усіх оперативних втручань з приводу раку ЩЗ.

Ця тенденція зберігалася і надалі. За останні 6 років (1998-2003 рр.) кількість органозберігаючих операцій продовжувала знижуватись і становила вже 15,8 %. У більшості випадків такі операції виконувались при мінімальноінвазивних карциномах (T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>), у випадках складної цитоморфологічної діагностики, за наявності тяжкої соматичної патології. Спостереження мінімальноінвазивних карцином і питання вибору хірургічної тактики їх лікування є предметом постійних і тривалих дискусій.

У цілому, причини, завдяки яким виконувались органозберігаючі операції, можна представити наступним чином.

1. Цілеспрямоване виконання органозберігаючої операції:

- загальноприйнятий у минулі роки погляд на особливості протікання “ендокринного” раку ЩЗ, що дозволяє виконання операцій обмеженого об'єму;
- відсутність можливості проведення ТАПБ і ЕГД, що значно обмежувало можливості до- та інтраопераційної діагностики раку ЩЗ;
- категоричне наполягання хворого на проведенні органозберігаючої операції;
- наявність супутньої патології, що не дозволяла виконати тиреоїдектомію (тяжка серцево-судинна патологія, полімедикаментозна алергія, у тому числі на тироксин).

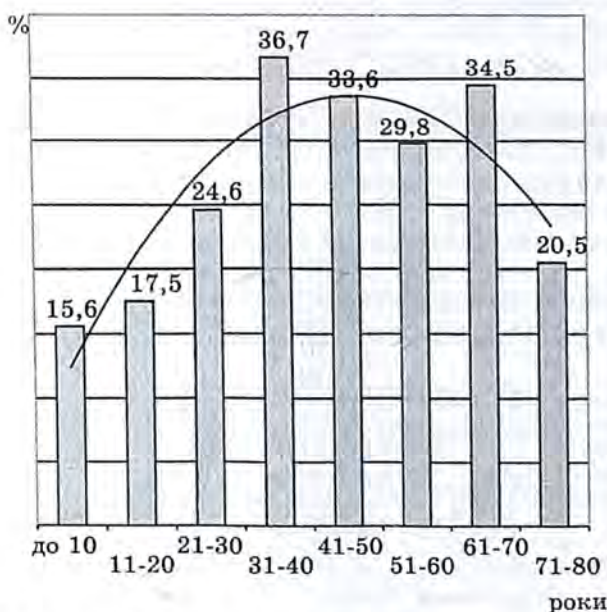
2. Вимушене виконання органозберігаючої операції:

- недостатня інформативність ТАПБ і ЕГД (висновки типу: “проліферація і

атипія тиреоїдного епітелію”, “підозра на карциному”, “мікрофолікулярна аденома”, “В-клітинна аденома, фолікулярна неоплазія”);

- проведення операції без ТАПБ і ЕГД внаслідок технічних причин.

З нашої точки зору, дуже цікавим є розподіл кількості органозберігаючих операцій у різних вікових групах. Серед хворих 31-70 років вони розподілялись більш-менш рівномірно і коливались у межах 29,8-36,7% від загальної кількості операцій, виконаних у цих групах. Але у групі хворих до 20 і більше 70 років ці показники були практично вдвоє нижчими і дорівнювали 16,5 % і 20,5 % (мал. 1). Це можна пояснити тим фактом, що у дитячому, підлітковому та похилому віці значно вищим є ризик розвитку рецидиву захворювання і гіршим є віддалений прогноз лікування, тому у цієї групи пацієнтів частіше виконували тиреоїдектомію з подальшою терапією радіоактивним йодом.



Мал.1 Частка органозберігаючих операцій при раку щитоподібної залози у різних вікових групах.

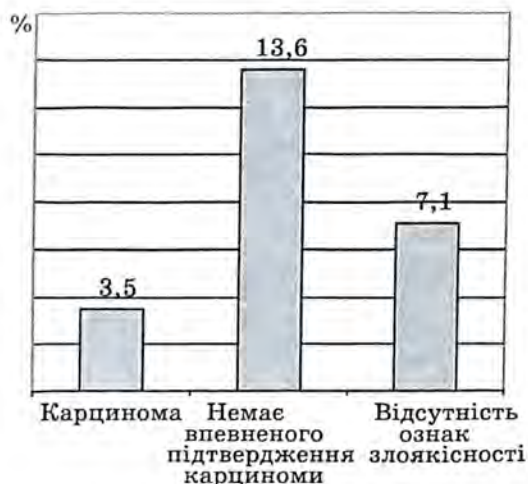
В той же час серед людей у віці 21-60 років летальність від раку ЩЗ є значно нижчою. Саме тому у цій віковій групі органозберігаючі операції становили 1/3 від усіх оперативних втручань (32,7 %).

Використання цитологічної діагностики пухлин ЩЗ дозволяє у більшості випадків поставити діагноз до операції і цілеспрямовано планувати об'єм втручання. Результати аналізу причин виконання органозберігаючих операцій при високодиференційованому раку ЩЗ в залежності від результатів ТАПБ і ЕГД представлені на мал. 2 і 3.

ТАПБ щитоподібної залози почала широко впроваджуватись у клініці, починаючи з 1992-1993 рр. Інформація про злоякісний процес у ЩЗ примушувала хірургів виконувати тиреоїдектомію. Однак у 12 хворих протягом 1993-2003 рр. були проведені операції органозберігаючого характеру при підтвердженому доопераційному діагнозі диференційованого раку ЩЗ. По відношенню до загальної кількості хворих, яким виконана органозберігаюча операція, за даний проміжок часу ця група хворих становила 3,2 %. У всіх пацієнтів був папілярний або фолікулярний рак ЩЗ категорії  $T_1N_0M_0$ . Причиною виконання органозберігаючих операцій був похилий вік пацієнтів, часто з супутньою соматичною патологією.



Мал. 2. Розподіл результатів ТАПБ при органозберігаючих операціях, виконаних з приводу вискокодиференційованого раку щитоподібної залози.



Мал. 3. Розподіл результатів експрес-гістології при органозберігаючих операціях, виконаних з приводу вискокодиференційованого раку щитоподібної залози.

Групі із 47 пацієнтів (13,9 %) операції органозберігаючого об'єму були виконані при висновку ТАПБ – підозра на карциному (19) або атипія фолікулярного епітелія, фолікулярна неоплазія (28). У подібних ситуаціях гемітиреоїдектомію з перешийком звично доповнювали резекцією 1/3-1/2 контрлатеральної частки.

У 36 (10,7 %) хворих ознак злоякісності за даними ТАПБ не виявлено. Їм були встановлені діагнози: вузловий зоб, хронічний тиреоїдит, кістоаденома і проводилась гемітиреоїдектомія. Діагноз раку ЩЗ поставили за даними кінцевого патогістологічного висновку. І, накінець, у 7 (2,08 %) хворих у зв'язку з недостатньою кількістю пункційного матеріалу діагноз раку до операції не був встановлений.

Таким чином, ґрунтуючись на результатах ТАПБ, в групі, яка аналізується, у 3,2 % випадків органозберігаючі операції носили характер цілеспрямованих і у 26,7 % – вимушених.

Проведення інтраопераційного гістологічного дослідження видалених вог-

нищевих утворень ЩЗ в більшості випадків сприяло встановленню діагнозу раку ЩЗ і відповідно обумовлювало виконання тиреоїдектомії. Ця методика також почала впроваджуватись у 1992-1993 рр. Аналіз результатів ЕГД показав, що у 12 (3,5 %) хворих були виконані органозберігаючі операції у зв'язку з похилим віком хворих, тяжкою супутньою патологією.

Найбільш значною була група хворих (46 чоловік – 13,6 %), у котрих при ЕГД був отриманий висновок – фолікулярна неоплазія, а при кінцевому патогістологічному дослідженні був встановлений діагноз – рак. Цим хворим була виконана органозберігаюча операція. З подібною ситуацією зустрічаються практично всі хірурги, які оперують на ЩЗ, так як діагностика фолікулярного раку в більшості випадків можлива тільки при кінцевому патогістологічному дослідженні, завдяки ознакам інвазії пухлини у капсулу та судини.

У 24 випадках (7,1 %) мало місце розходження діагнозів ЕГД і кінцевого патогістологічного висновку. За даними ЕГД був встановлений діагноз доброякісного новоутворення, що виявилось злоякісним при кінцевому патогістологічному дослідженні. В останніх двох групах хворих органозберігаючі операції були вимушені.

Збереження частини ЩЗ при виконанні органозберігаючої операції з приводу злоякісної пухлини, безумовно, підвищує ризик розвитку рецидиву захворювання за рахунок внутрішньогландулярної дисемінації процесу.

У 45 хворих групи високого ризику (діти і підлітки на момент аварії) органозберігаюча операція була доведена до тиреоїдектомії на другому етапі і, таким чином, виконана кінцева тиреоїдектомія.

Цікавим є аналіз морфологічного дослідження залишеної тканини ЩЗ, видаленої на другому етапі операції, результати якого представлені у табл. 2.

Таблиця 2. Кінцеві тиреоїдектомії у хворих дитячого та підліткового віку

Група хворих	Кількість кінцевих тиреоїдектомій, виконаних після первинної органозберігаючої операції (n=45)	В залишеній тканині щитоподібної залози виявлені вогнища росту карциноми (n=16)	
		абс. число	%
Пацієнти, які проживають у регіонах, забруднених радіацією після аварії на ЧАЕС	30	12	40,0
Пацієнти, які проживають в інших регіонах України	15	4	26,6

Усього було виконано 45 кінцевих тиреоїдектомій. З них у 16 хворих (35,5 %) у залишеній тканині ЩЗ були виявлені осередки раку. Показовим є той факт, що у дітей із постраждалих регіонів України (Київська, Чернігівська, Житомирська, Рівненська області) осередки внутрішньозалозної дисемінації карциноми в протилежній частці, видаленій при кінцевій тиреоїдектомії, були виявлені в 1,5 рази частіше (12 осіб – 40 %), ніж у дітей з радіаційно більш сприятливих областей (4 особи – 26,6 %). Це підтверджує той факт, що проживання пацієнта на забрудненій радіацією території є чинником ризику, який впливає на вибір об'єму оперативного втручання.

## Висновки

1. Дотепер частка органозберігаючих операцій при високодиференційованому раку щитоподібної залози складає 10-14 % від усіх оперативних втру-

чань, що зв'язано, насамперед, зі складностями цитологічної і експрес-гістологічної діагностики пухлин фолікулярної будови. Виходячи з цього, певна кількість органозберігаючих операцій, які виконуються при високодиференційованих карциномах щитоподібної залози, буде залишатися і в майбутньому.

2. Органозберігаючу операцію у вигляді гемитиреоїдектомії з резекцією частини контрлатеральної частки при високодиференційованому раку категорії  $T_1N_0M_0$ , виконану вимушено, можна вважати онкологічно адекватною за відсутності додаткових чинників високого ризику.

3. Показання до виконання кінцевої тиреоїдектомії у випадках первинного здійснення операції органозберігаючого характеру повинні ґрунтуватися на комплексній оцінці клініко-морфологічних чинників, що визначають онкологічний ризик захворювання.

## Литература

1. Tronko M.D., Bogdanova T.I., Komisarenko I.V. et al. Thyroid carcinoma in children and adolescents in Ukraine after the Chernobyl nuclear accident: statistical data and clinicomorphologic characteristics // *Cancer*. 1999, 86, N 1, 149-156.
2. Калинин А.П., Майстренко Н.А., Ветшев П.С. Хирургическая эндокринология. СПб: Питер, 2004. 941 с.
3. Пачес А.И., Пропп Р.М. Рак щитовидной железы. М.: Медицина, Центр внедрения достижений науки и техники, 1995. 370 с.
4. Ольшанский В.О., Сергеев С.А., Голубцов А.К. Функционально-щадящее лечение больных с опухолями щитовидной железы // *Функционально-щадящее лечение больных со злокачественными опухолями*. М.: Медицина, 1991, 49-54.
5. Комиссаренко И.В., Рыбаков С.И., Коваленко А.Е. Хирургическое лечение рака щитовидной железы // *Клин. хирургия*. 1993, № 12, 40-43.
6. Rybakov S.J., Komisarenko I.V., Tronko M.D. et al. Thyroid cancer in children of Ukraine after the Chernobyl accident // *World J. Surg.* 2000, 24, N 11, 1446-1449.
7. Olynyk V., Epshtein O., Sovenko T. et al. Post-surgical ablation of thyroid residues with radioiodine in Ukrainian children and adolescents affected by post-Chernobyl differentiated thyroid cancer // *J. Endocrinol. Invest.* 2001, 24, N 6, 445-447.

### Органосохраняющие операции в лечении папиллярного и фолликулярного рака щитовидной железы

А.В.Люткевич, И.В.Комиссаренко, С.И.Рыбаков, А.Е.Коваленко, Г.Н.Кулиниченко  
*Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П.Комиссаренко АМН Украины, 04114 Киев, Украина*

Основной причиной выполнения органосохраняющих операций при высокодифференцированном раке щитовидной железы является сложная цитологическая и морфологическая диагностика опухолей фолликулярного строения. Выполненную в этих случаях экстрафасциальную гемитиреоидэктомию следует считать онкологически адекватной операцией при минимальноинвазивной карциноме категории  $T_1N_0M_0$ .

**Ключевые слова:** органосохраняющие операции, карцинома, щитовидная железа, минимальноинвазивный рак.

### Organ saving operation in treatment of papillary and follicular thyroid cancer

O.V.Lutkevich, I.V.Komisarenko, S.I.Rybakov, A.Ye.Kovalenko, G.M.Kulinichenko  
*V.P.Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of AMS, 04114 Kyiv, Ukraine*

Complicated cytologic and morphologic diagnosis of follicular tumors is the main cause of performing the organ saving operation for high-differentiated thyroid cancer. Extrafascial hemithyroidectomy is the radical operation for minimum invasive cancer rated  $T_1N_0M_0$ .

**Key words:** organ saving operation, carcinoma, thyroid gland, minimal-invasive cancer.

(Надійшла 21.12.2004)

## ВПЛИВ $K^+$ НА АПОПТИЧНІ ПРОЦЕСИ В УМОВНО НОРМАЛЬНІЙ ТА ПУХЛИННІЙ ТКАНИНАХ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ ЛЮДИНИ

В.М.Пушкар'юв\*

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

Вивчали вплив різних концентрацій іонів калію на інтенсивність фрагментації ДНК в умовно нормальній та пухлинній тканинах кори надниркових залоз людини. Проаналізовано післяопераційну тканину 7 типів пухлин надниркових залоз. Встановлено, що підвищення концентрації  $K^+$  до 5,5-11 мМ призводить до посилення апоптозу в умовно нормальній тканині надниркових залоз. В пухлинній тканині, навпаки,  $K^+$  (8,5-11,5 мМ) знижує інтенсивність фрагментації ДНК. Обговорюються можливі причини різного впливу іонів калію на швидкість апоптичних процесів в пухлинах та умовно нормальній тканині кори надниркових залоз людини.

**Ключові слова:** іони калію, апоптоз, фрагментація ДНК, пухлини надниркових залоз людини.

Апоптоз, на відміну від інших видів клітинної смерті, є найбільш впорядкованим видом загибелі клітини, який дозволяє зберегти для організму її основні матеріальні та енергетичні ресурси і не допустити пошкодження сусідніх тканин гідролітичними ферментами, що звільняються при деструкції клітинних органел, як це має місце у випадку некрозу.

Вивчення умов виникнення апоптозу в пухлинній тканині, механізмів дії та взаємодії різноманітних чинників, що його стимулюють, дозволить в майбутньому розробляти підходи для провокування масованого апоптозу за допомогою впливу на ендогенні чинники та застосування терапевтичних засобів. Важливим завданням, яке стоїть перед науковцями, є пошук способів вибіркового ураження пухлинної тканини, не завдаючи шкоди нормальній.

Іони калію є важливим регулятором стероїдогенезу в клітинах надниркових залоз. Ми показали, що підвищення концентрації іона в середовищі інкубації призводить до значного посилення біосинтезу як мінералокортикоїдів, так і глюкокортикоїдів [1]. Калій також посилює трансляцію, транскрипцію та реплікацію [2-4], що свідчить про можливість трофічних, проліферативних ефектів іона в корі надниркових залоз. Крім процесів, що ведуть до трофічних змін в адренкортикоцитах, проліферації клітин, іони калію впливають і на процеси протилежного спрямування, зокрема, апоптоз. Зараз роль калію в апоптичних процесах інтенсивно досліджується. Припускають, що зміни концентрації  $K^+$  в клітині є одним з перших проявів її програмованої смерті [5]. Автори вважають, що втрата калію клітинами і є тим первинним механізмом, який запускає апоптоз. Витік калію з клітини передуює активації каспаз [6] – стадії, що вважається точкою перелому, незворотності апоптозу.

Метою даної роботи було порівняльне дослідження залежності інтенсивності фрагментації ДНК, як однієї з прикінцевих стадій апоптозу, від часу інкубації та впливу  $K^+$  в умовно нормальній та пухлинній тканинах надниркових залоз людини.

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

## Матеріали та методи

### 1. Умови інкубації

У роботі використовували післяопераційну тканину надниркових залоз людини, яку одержували з хірургічного відділення інституту. Досліджували пухлини та тканини, що межують з ними. Такі ділянки тканини, що зберігають візуально нормальну будову, позначені в роботі як „умовно нормальна тканина”.

Тканину надниркових залоз людини швидко переносили на лід, очищували від жиру та сполучної тканини, відділяли пухлинну тканину від умовно нормальної та інкубували зрізи протягом 3 год при 37 °С в 1 мл буфера наступного складу: 10 мМ Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 1 мМ Na<sub>2</sub>H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 130 мМ NaCl, 1,27 мМ MgSO<sub>4</sub>, 2 мМ CaCl<sub>2</sub>, 20 мМ HEPES (pH 7,4), 2 мг/мл BSA. У проби додавали KCl до 3,5 мМ (контроль), 0,5 мМ, 5,5 мМ, 8,5 мМ та 11 мМ K<sup>+</sup>. Після інкубації проби швидко охолоджували, гомогенізували і виділяли ДНК.

### 2. Виділення ДНК

Тканину гомогенізували на холоді у скляному гомогенізаторі в буфері, що містив 10 мМ трис-HCl (pH 7,5), 10 мМ EDTA, 0,1 М NaCl (TE-буфер). Співвідношення тканина:буфер становило приблизно 1:5. До гомогенату додавали свіжоприготовану протеїназу К до концентрації 200 мкг/мл і додецил-сульфат натрію до 1 %. Інкубували при 60 °С 15-20 хв, потім при 45 °С – протягом ночі. Розчин РНКазі в концентрації 10 мг/мл, приготований заздалегідь і проінкубований протягом 15 хв при 90 °С для інактивації ДНКаз, вносили в гомогенат до концентрації 100-200 мкг/мл та інкубували протягом 1 год при 37 °С. Потім додавали 5 М розчин NaCl до концентрації 0,5 М і препарат депротеїнізували 2 об'ємами суміші хлороформ : ізоаміловий спирт (24 : 1). Депротеїнізацію повторювали до зникнення інтерфази. ДНК осаджували з водної фази 3 об'ємами холодного етанолу протягом ночі при -18 °С. Високомолекулярну ДНК, яка утворює гелеподібну речовину, що спливає, скляною паличкою переносили в окрему пробірку, підсушували протягом 10 хв і розчиняли в буфері для гомогенізації без NaCl. Залишок центрифугували при 30 000 г у роторі SW-55Ti (Spinco L5-50), при 2 °С, протягом 15 хв. Осад промивали 80 % етанолом і ще раз центрифугували. Осад підсушували на повітрі протягом 10 хв і розчиняли в TE-буфері. Концентрацію та ступінь очистки ДНК визначали за допомогою спектрофотометра при довжині хвилі 254 нм проти TE-буфера.

### 3. Електрофорез ДНК в агарозному гелі та аналіз фрагментів

Використовували агарозу з низьким електроендоосмосом у концентрації 2,25 %, яку готували на буфері, що містив: 89 мМ трис, 89 мМ борної кислоти, 2 мМ EDTA, pH 8,0 (TBE-буфер). У гель та буфер додавали бромистий етидид до концентрації 1 мкг/мл. Проби готували змішуючи розчин ДНК з розчином бромфенолового синього та сахарози (відповідно 0,025 % та 45 %) на TBE-буфері. Загальний об'єм проби не перевищував 20 мкл. В роботі використовували маркер ДНК широкого діапазону – 50-10 000 пар основ (п.о.). Тривалість електрофорезу становила 3 год при напрузі 100 мВ.

Гелі після електрофорезу в агарозі фотографували цифровою відеокамерою в транслюмінаторі, сканували за допомогою програм “Scion Image” та “Photo Capt Mw” і порівнювали інтенсивність фрагментації ДНК, виходячи з сумарної площі її фрагментів на сканограмі. За 100 % в окремому експерименті приймали сумарний об'єм фрагментів ДНК контролю.

Наведені результати дослідження 17 умовно нормальних та пухлинних тканин надниркової залози людини.

### 4. Реактиви

Усі солі, HCl, NaOH кваліфікації о.с.ч. та ч.д.а. фірми “Merck” (ФРН); HEPES, EDTA, протеїназа К, BSA (V фракція, вміст жирних кислот менше 0,1 %) – фірми “Serva” (ФРН). Агароза, борат, трис – фірми “Sigma”. Решта реактивів вітчизняного виробництва. Усі розчинники додатково очищували перегонкою.

## Результати та їх обговорення

Апоптичні процеси в клітині можна визначати на кількох рівнях: 1) аналіз змін клітинної мембрани (інверсія фосфатидил-серину); 2) визначення активності каспаз; 3) вивчення змін співвідношення інтактних та розщеплених субстратів каспаз. Проте найбільш надійною і остаточною оцінкою повноти апоптичних змін в клітині є визначення фрагментації ДНК, яка свідчить про перехід до завершальних стадій апоптозу. Перетворення хроматину є одним з важливих етапів програмованої смерті клітини. При цьому ДНК спеціальними ендонуклеазами фрагментується на відрізки фіксованого розміру, на відміну від некрозу, коли ДНК просто деградує, розпадаючись на низькомолекулярні продукти. Ми використали процес фрагмен-

тації ДНК, як тестову систему для визначення інтенсивності апоптичних процесів в клітинах надниркових залоз умовно нормальної та пухлинної тканини людини.

Попереднім етапом нашої роботи було визначення залежності ступеня фрагментації ДНК в післяопераційній тканині надниркових залоз людини від тривалості інкубації. При тривалості інкубації 1 та 2 год фрагменти ДНК в агарозному гелі не утворюють характерну "драбинку" (не показано). Починаючи з 3 год інкубації спостерігається чітка фрагментація ДНК, як в умовно нормальній, так і у пухлинній тканині. При подальшому зростанні часу інкубації (4 та 5 год) спостерігалось незначне посилення фрагментації ДНК, тому ми зупинилися на тривалості інкубації 3 год.

Оскільки в процесі апоптозу відбуваються зміни концентрації калію в клітині, одним з питань наших досліджень стало вивчення ефекту підвищених та знижених, порівняно з фізіологічною, концентрацій калію на швидкість та інтенсивність апоптичних механізмів в пухлинних і умовно нормальних тканинах.

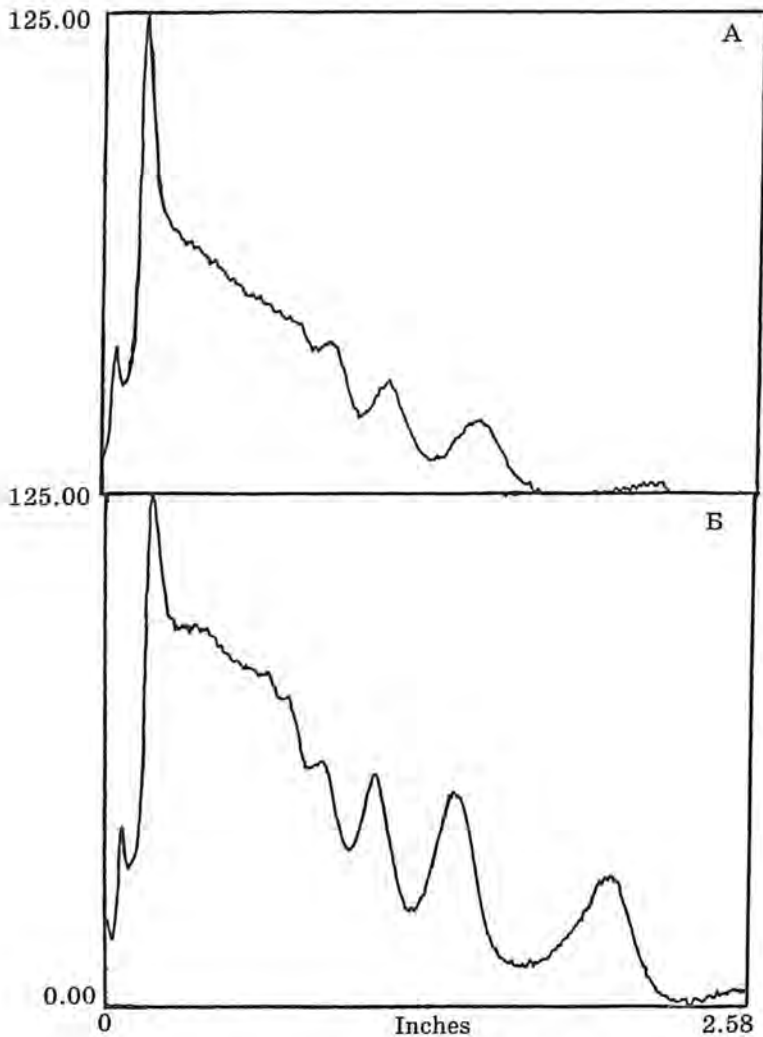
Як видно з наведених даних (малюнок), підвищення концентрації іонів калію в інкубаційному середовищі з 3,5 до 8,5 мМ призводить до значного посилення фрагментації ДНК в умовно нормальній тканині. Таке посилення фрагментації (іноді в 2-2,5 рази) спостерігається в умовно нормальній тканині всіх типів пухлин (таблиця). В той же час в таких пухлинних тканинах, як альдостерома, феохромоцитома, парагангліома та кортикостерома, підвищення концентрації калію спричиняє гальмування, часто досить значне, апоптозу в цих тканинах. За хвороби Іценка-Кушинга і в деяких негормональних пухлинах при 5,5 мМ калію спостерігалось незначне посилення фрагментації ДНК, та при подальшому підвищенні концентрації іона рівень фрагментації знижувався і в цих пухлинах (таблиця). Найбільш помітне уповільнення фрагментації ДНК при підвищенні концентрації іонів калію в інкубаційному середовищі спостерігалось у феохромоцитомах.

Стосовно ефекту знижених концентрацій калію (0,5 мМ), відмічалось помітне зниження фрагментації ДНК в умовно нормальній тканині від хворих з феохромоцитомою та в гормонально неактивній пухлинній тканині (таблиця).

Таким чином, проведені нами дослідження показали, що підвищення концентрації іонів калію в інкубаційному середовищі помітно прискорює апоптичні процеси в умовно нормальній тканині надниркових залоз людини. Це може пояснюватися тим, що калій активує не тільки специфічні біохімічні процеси, що ведуть до інтенсифікації стероїдогенезу, а й весь метаболізм адренкортикоцитів в цілому. Так, ми показали, що іони калію стимулюють біосинтез білків та синтез РНК [4]. Тому додавання калію в інкубаційне середовище в момент, коли в клітині почався процес апоптозу, можливо спричиняє прискорення саме цього процесу.

Дані літератури свідчать, що позаклітинний рівень калію може мати суттєве значення для ініціації та перебігу процесів апоптозу. Зниження концентрації іонів калію в середовищі до критичної межі призводить до ініціації апоптозу в нейронах [7, 8]. В надниркових залозах, однак, механізм впливу калію на апоптичні процеси, мабуть, інший. В хромафінних клітинах тривала дія калію призводить до клітинної смерті, можливо, шляхом підвищення концентрації  $Ca^{2+}$ , який поступає в клітини через канали L-типу [9]. Цікаво, що найвищі темпи апоптозу спостерігаються саме в зовнішній зоні кори надниркових залоз, де в основному синтезуються мінералокортикоїди і яка є найчутливішою до  $K^+$  [5].

Оскільки іони калію є важливим чинником, що впливає на апоптоз в нормальних клітинах [5, 9], відмінність між умовно нормальною та пухлин-



Малюнок. Сканограма агарозного геля з фрагментованою ДНК після інкубації тканини кори надниркових залоз з 3,5 мМ (А) та 8,5 мМ (Б)  $K^+$ . Абсциса – відстань від старту в дюймах; ордината – оптична густина смуг фрагментованої ДНК в умовних одиницях.

ними тканинами щодо ступеня фрагментації ДНК, а отже, швидкості апоптичних явищ в клітині, при підвищенні концентрації калію в середовищі може пояснюватися серйозною перебудовою генетично детермінованих процесів в клітинах пухлин порівняно з нормальною тканиною. Відомо, що пухлинні клітини значною мірою захищені від апоптозу, внаслідок мутацій в генах, що кодують продукти, які беруть участь в сигнальних каскадах проапоптичного спрямування [10-12]. Недавно були продемонстровані значні відмінності у експресії генів p53, bcl-2 та MIB-1 у нормальних та пухлинних тканинах надниркових залоз людини [13]. Гальмування апоптозу в пухлинній тканині при підвищенні  $K^+$  мабуть можна пояснити стабілізацією концентрації іона в клітинах, втрата якого, як вже згадувалось, призводить до ініціації програмованої смерті.

Таким чином, підвищення концентрації іонів калію викликає вибіркоче посилення апоптозу в умовно нормальній тканині поряд з пригніченням фраг-

Таблиця. Залежність інтенсивності фрагментації ДНК від типу пухлини, виду тканини в межах окремої залози та концентрації іонів калію в інкубаційному середовищі (%)

Тип пухлини	Кількість випадків	Вид тканини	Концентрація калію в середовищі, мМ				
			0,5	3,5	5,5	8,5	11,5
Альдостерома	2	пухлинна тканина	89	100	84	91	86
Феохромоцитома	5	пухлинна тканина	102	100	65	73	82
	2	умовно нормальна тканина	66	100	168	200	157
Гормонально неактивна пухлина	1	пухлинна тканина	52	100	133	67	94
	1	умовно нормальна тканина	107	100	208	164	155
Аденома	1	умовно нормальна тканина	н.в.	100	н.в.	151	н.в.
Парагангліома	1	пухлинна тканина	н.в.	100	н.в.	77	н.в.
	1	умовно нормальна тканина	н.в.	100	н.в.	256	н.в.
Кортикостерома	1	пухлинна тканина	н.в.	100	н.в.	75	н.в.
	1	умовно нормальна тканина	н.в.	100	н.в.	120	н.в.
Хвороба Іценка-Кушинга	1	пухлинна тканина	95	100	115	80	н.в.

*Примітки.* За 100 % приймали ступінь фрагментації ДНК при 3,5 мМ калію у кожному досліді.

Для альдостероми та феохромоцитом наведені усереднені дані. Н.в. – інтенсивність фрагментації ДНК не визначалась із-за недостатньої кількості тканини.

ментації ДНК в пухлинній тканині. Цей факт може бути врахований при лікуванні пухлин надниркових залоз хіміотерапевтичними методами.

## Висновки

1. Підвищення концентрації іонів калію в інкубаційному середовищі посилює фрагментацію ДНК в умовно нормальній тканині кори надниркових залоз.
2.  $K^+$  у високих концентраціях гальмує апоптоз в пухлинах кори надниркових залоз людини.

## Література

1. Pushkarev V.M., Tronko N.D., Kostyuchenko N.N. et al. Modulation by *N*-stearoylethanolamine of  $K^+$  and mitotane effects on steroid hormones labeling in human adrenocortical tissue // Biomed. Res. 2001, 22, 191-195.
2. Lauber M., Boni-Schnetzler M., Muller J. Potassium raises cytochrome P-450 mRNA level in zona glomerulosa of rat adrenals // Mol. Cell Endocrinol. 1990, 72, 159-166.
3. Muller J. Aldosterone: The minority hormone of adrenal cortex // Steroids. 1995, 60, 2-9.

4. Пушкарьов В.М. Вплив різних концентрацій  $K^+$  на синтез білка та РНК у корі надниркових залоз морських свинок. Ефект низьких концентрацій // *Ендокринологія*. 1999, 4, № 1, 55-60.
5. Bortner C.D., Hughes F.M., Cidlowski J.A. A primary role for  $K^+$  and  $Na^+$  efflux in the activation of apoptosis // *J. Biol. Chem.* 1997, 272, 32436-32442.
6. Wible B.A., Wang L., Kuryshev Y.A. et al. Increased  $K^+$  efflux and apoptosis induced by the potassium channel modulatory protein KChAP/PIAS3 $\alpha$  in prostate cancer cells // *J. Biol. Chem.* 2002, 277, 17852-17862.
7. Cavallaro S., D'Agata V., Alessi E. et al. Gene expression profiles of apoptotic neurons // *Genomics*. 2004, 84, 485-496.
8. Schneider D., Gerhardt E., Bock J. et al. Intracellular acidification by inhibition of the  $Na^+/H^+$ -exchanger leads to caspase-independent death of cerebellar granule neurons resembling paraptosis // *Cell Death Differ.* 2004, 11, 760-770.
9. Cano-Abad M.F., Villarroya M., Garcia A.G. et al. Calcium entry through L-type calcium channels causes mitochondrial disruption and chromaffin cell death // *J. Biol. Chem.* 2001, 276, 39695-39704.
10. Копнин Б.П. Мишени действия онкогенов и опухолевых супрессоров: ключ к пониманию базовых механизмов канцерогенеза // *Биохимия*. 2000, 65, 5-33.
11. Zornig M., Hueber A.-O., Baum W., Evan G. Apoptosis regulators and their role in tumorigenesis // *Biochim. Biophys. Acta.* 2001, 1551, F1-F37.
12. Hickman J.A. Apoptosis and tumorigenesis // *Curr. Opin. Gen. Dev.* 2002, 12, 67-72.
13. Bernini G.P., Moretti A., Viacava P. et al. Apoptosis control and proliferation marker in human normal and neoplastic adrenocortical tissues // *Br. J. Cancer.* 2002, 86, 1561-1565.

**Влияние  $K^+$  на апоптические процессы в условно нормальной и опухолевой ткани надпочечников человека**

В.М.Пушкарев

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

Изучали влияние различных концентраций ионов калия на скорость фрагментации ДНК в условно нормальной и опухолевой ткани коры надпочечников человека. Проанализировано послеоперационную ткань 7 типов опухолей надпочечников. Установлено, что повышение концентрации  $K^+$  до 5,5-11 мМ приводит к усилению апоптоза в условно нормальной ткани надпочечников. В опухолевой ткани, напротив,  $K^+$  (8,5-11,5 мМ) снижает интенсивность фрагментации ДНК. Обсуждаются возможные причины различного влияния ионов калия на скорость апоптических процессов в опухолях и условно нормальной ткани коры надпочечников человека.

**Ключевые слова:** ионы калия, апоптоз, фрагментация ДНК, опухоли надпочечников человека.

**Effect of  $K^+$  on the apoptotic processes in conventionally normal and tumor tissue of human adrenals**

V.M.Pushkarev

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

The effect of different potassium concentrations on the rate of DNA laddering in conventionally normal and tumor tissue of human adrenal cortex was studied. Seven types of adrenal tumors were investigated post-operatively. It was established that the rise of  $K^+$  concentration to 5,5-11 mM caused intensification of apoptosis in conventionally normal adrenal tissue. In tumor tissue, on the contrary, high  $K^+$  decreases the intensity of DNA laddering.

Possible reasons for different effects of potassium ions on the rate of apoptotic processes in conventionally normal and tumor tissue of human adrenal cortex are discussed.

**Key words:** potassium ions, apoptosis, DNA laddering, human adrenal tumors.

(Надійшла 1.11.2004)

## ШЛЯХИ ВПЛИВУ N-АЦИЛЕТАНОЛАМІНІВ НА ФУНКЦІЮ КОРИ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ У ЩУРІВ

Л.М.Сторожук\*, О.Д.Жуков<sup>1</sup>, М.В.Артамонов<sup>1</sup>, Н.М.Гула<sup>1</sup>,  
О.С.Микоша

Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка АМН  
України, 04114 Київ; <sup>1</sup>Інститут біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України,  
01601 Київ, Україна

Вивчали вплив N-ацилетаноламінів (NAE) на функцію кори надниркових залоз щурів. *In vitro* досліджено безпосередній вплив насиченого NAE N-стеароїлетаноламіна (NSE) та суміші ненасичених NAE на синтез 11-ОКС зрізами кори надниркових залоз. Присутність NAE не призводила до суттєвих змін стероїдогенезу. Внесення NAE сумісно з АКТГ викликало вірогідне зниження ефекту АКТГ. *In vivo* виявлено, що введення ненасичених NAE сумісно з АКТГ тваринам, в яких синтез власного АКТГ було заблоковано дексаметазоном, призводило до підвищення рівня 11-ОКС у плазмі крові. У тварин, підданих стресу, введення ненасичених NAE знижувало рівень 11-ОКС, а також АКТГ в крові, тобто зменшувало стресову реакцію. Зроблено висновок, що NAE можуть впливати на функціонування усіх ланок гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової вісі; ефекти NAE значною мірою залежать від умов та вихідного стану організму.

**Ключові слова:** N-ацилетаноламіни, гіпоталамо-гіпофізарно-адреналова вісь, стрес, кортикостероїди.

N-ацилетаноламіни (NAE), ацильовані похідні етаноламіну, викликають інтерес як природні модулятори та регулятори клітинних і системних процесів. З'ясування їх біологічної ролі та розкриття механізмів здійснення ними регуляторних впливів є предметом активних пошуків. Відомо, що ендогенні NAE швидко з'являються та накопичуються в тканинах у відповідь на ураження [1, 2]. Їх рееструють у зонах інфаркту, ішемії, запалення. Один з представників NAE N-арахідоноїлетаноламін (анандамід) в тваринних організмах здатний зв'язуватись з центральними або периферичними канабіноїдними рецепторами СВ1 та СВ2, властивості та функції яких докладно наведені в огляді [3]. Анандамід впливає на функціонування ендокринної системи, підвищуючи рівень кортизолу в крові кастрованих бичків [4]. Встановлено, що в надниркових залозах наявні і периферичні, і центральні (або нейрональні) канабіноїдні рецептори, а також показано, що накопичення N-пальмітоїлетаноламіна корковою тканиною наднирників щурів на 1 г тканини значно перевищує вбирання міченої сполуки іншими органами і тканинами [5]. Все це свідчить про те, що надниркові залози є потенційною мішенню для дії N-ацилетаноламінів.

Є підстави вважати, що NAE відіграють важливу роль у роботі кори надниркових залоз. Попередніми дослідженнями у наших лабораторіях виявлено, що NAE, як насичені, так і ненасичені, мають властивість модулювати стероїдогенез у корі надниркових залоз [5, 6]. Проте отримані дані мали суперечливий вигляд і потребували подальшого з'ясування. За умов *in vitro* NAE викликали в одному випадку збільшення [6], а в іншому – зменшення синтезу 11-ОКС наднирковими залозам [7]. Відмінність відповідей кори надниркових залоз на NAE може бути пов'язана із вихідним станом залози та рівнем АКТГ в крові тварин

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

перед забоем. Було також встановлено активацію включення мітки  $^3\text{H}$ -холестерину в присутності NAE [6]. *In vivo* виявлено, що введення NAE щурам перед стресом призводило до значного підвищення рівня кортикостероїдів у порівнянні із лише стресованими тваринами [7]. Метою цього дослідження було уточнення характеру впливу N-ацилетаноламінів безпосередньо на кору наднирників, а також з'ясування місць впливу NAE на функцію цих залоз.

## Матеріали і методи

*Досліди in vitro.* Вплив NAE *in vitro* на утворення 11-ОКС корою надниркових залоз вивчався на щурах-самцях лінії Вістар вагою 180-250 г. Тварин декапітували під етаміналовим наркозом (4 мг/100 г маси тіла), наднирники кожного з трьох щурів (6 залоз) нарізали на зрізи і розподіляли частини кожної залози у 6 інкубаційних пробірок, утворюючи 6 зразків однорідної тканини вагою 15-20 мг у кожній. Інкубаційне середовище складалось із 500 мкл живильного середовища 199 М (державний завод медичних препаратів, Україна) і містило 10 мМ НЕРЕС (рН 7,4) ("Calbiochem", США). NAE вносили в концентраціях  $10^{-6}$ ,  $10^{-5}$ ,  $10^{-4}$  М у вигляді спиртового розчину. Використовували N-стеароїлетаноламін (NSE) та суміш ненасичених N-ацилетаноламінів, отримані в Інституті біохімії НАН України. Контрольні проби містили розчинник у відповідній концентрації. АКТГ ("Sigma", США) в інкубаційне середовище вносили із розрахунку 2 Од/100 мг тканини. Проби інкубували при 37 °С та постійному струванні. З метою звільнення рецепторів АКТГ від ендogenousного кортикотропіну застосовувалась попередня інкубація (із внесеним NAE) тривалістю 15 хв. Подальша інкубація (вносились NAE і АКТГ) тривала протягом 120 хв. Інкубацію припиняли, видаляючи зрізи із середовища. В інкубаційному середовищі визначали вміст 11-ОКС флюориметричним методом [8]. В кожному досліді на однотипній тканині вміст 11-ОКС в контрольній пробі (без NAE і АКТГ) приймали за 100 % і відносили до нього вміст 11-ОКС у пробах, що містили АКТГ і NAE. Дані кількох дослідів усереднювали і обробляли статистично.

*Досліди in vivo.* Ефекти АКТГ і NAE було досліджено на щурах-самцях лінії Вістар вагою 180-250 г. Тварин розподіляли на 6 експериментальних груп. Тривалість експерименту складала 4 год. Дексаметазон (дексаметазон фосфат "KRKA", Югославія) вводили за 3 год до введення АКТГ, внутрішньом'язово, із розрахунку 160 мкг/100 г маси тіла тварин. Через 2 год після введення дексаметазону, з метою усунення стресуючого впливу подальших маніпуляцій, тварин усіх груп наркотизували введенням підшкірно барбаміду по 10 мг/100 г маси в 0,5 мл фізіологічного розчину. АКТГ вводили внутрішньом'язово в дозі 2 Од/100 г маси в 0,5 мл фізіологічного розчину. NAE, диспергований у воді за допомогою ультразвуку, вводили із розрахунку 500 мкг/100 г маси в об'ємі 1 мл внутрішньочеревно двічі: за одну годину до та відразу після введення АКТГ. Через 1 годину після ін'єкції АКТГ тварин декапітували, кров збирали в пробірки з гепарином.

Для з'ясування впливу NAE на секрецію АКТГ було проведено експеримент на щурах-самцях лінії Вістар вагою 250-350 г. Тварин піддавали іммобілізаційному стресу (прив'язування на спині) протягом 45 хв. Дексаметазон вводили за 3 год до початку стресування, внутрішньом'язово, із розрахунку 160 мкг/100 г маси тіла тварин. NAE, диспергований у воді із розрахунку 1 мг/1 мл за допомогою ультразвуку, вводили по 500 мкг/100 г маси тіла внутрішньочеревно двічі: за 45 хв до та відразу після прив'язування. Використовуваний препарат NAE – суміш, головним чином, ненасичених N-ацилетаноламінів, синтезований в Інституті біохімії НАН України з рослинної сировини. Основними складниками цього препарату є похідні таких жирних кислот: 18:1 $\omega$ 9 (24,41 %), 18:2 $\omega$ 6 (25,13 %), 18:3 $\omega$ 3 (10,36 %), 20:1 $\omega$ 9 (10,08 %), 22:1 $\omega$ 9 (19,94 %). Вміст анандаміду в цьому препараті не перевищував 0,3 %. Через 45 хв від початку стресування тварин декапітували під етаміналовим наркозом (4 мг/100 г ваги тіла). Кров збирали в пробірки з 60 мкл 10 % розчину ЕДТА як антикоагулянта.

Кількісний вміст 11-ОКС в плазмі визначали спектрофлюориметричним методом [8]. АКТГ в плазмі визначали імунорадіометричним методом за допомогою набору Immunotech "Becton coulter company" (Франція).

Статистична обробка даних здійснена із застосуванням t-критерію Стьюдента, критерію знаків для парних порівнянь [9] та непараметричного критерію U Уїлкоксона-Манна-Уїтні [10].

## Результати та їх обговорення

Результати дослідження впливу NSE та ненасичених NAE на ефект АКТГ *in vitro* наведено в табл. 1 та 2. Отримані дані свідчать, що внесення цих NAE в інкубаційне середовище в досліджуваних концентраціях призводило до не-

ликих коливань синтезу 11-ОКС, здебільшого в сторону його підвищення, але статистично незначущих. Кортикотропін *in vitro*, як добре відомо, суттєво збільшував утворення гормонів.

Таблиця 1. Вміст 11-ОКС в інкубаційному середовищі при інкубації тканини з додаванням NSE та АКТГ (% до контролю без NSE)

Група	Без NSE	NSE $10^{-6}$ М	NSE $10^{-5}$ М	NSE $10^{-4}$ М
Контроль	100 n=12	96,96±7,36 n=6	128,8±9,31 n=12	124,79±13 n=6
АКТГ	265,62±26,3 n=12	262,91±38,75 n=6	233,57±31,62 § n=12	216,28±55,32* n=6

Примітки. У табл. 1 і 2:

1. \* –  $P < 0,05$  для груп АКТГ–АКТГ+NAE за критерієм Стьюдента для парних порівнянь;
2. § –  $P = 0,05$  для груп АКТГ–АКТГ+NAE за критерієм знаків для парних порівнянь.

Таблиця 2. Вміст 11-ОКС в інкубаційному середовищі при інкубації тканин з додаванням суміші ненасичених NAE та АКТГ (% до контролю без NAE)

Група	Без NAE	NAE $10^{-6}$ М	NAE $10^{-5}$ М	NAE $10^{-4}$ М
Контроль	100±0 n=6	113,76±7,15 n=6	120,22±8,56 n=6	106,91±8,24 n=6
АКТГ	185,52±14,58 n=6	149,22±10,36* n=6	180,57±11,49 n=6	161,29±10,18 n=6

При додаванні NAE у проби сумісно з АКТГ виявлено вірогідне зниження кількості 11-ОКС в інкубаційному середовищі при концентрації  $10^{-6}$  М для ненасичених NAE, та в концентрації  $10^{-5}$  М і  $10^{-4}$  М – для насиченого NSE. Насичений NSE, доданий у концентрації  $10^{-6}$  М сумісно з АКТГ, а також ненасичені NAE в концентрації  $10^{-4}$  М та  $10^{-5}$  М сумісно з АКТГ, не викликали суттєвих змін рівня синтезованих 11-ОКС.

В дослідженнях *in vivo* (табл. 3) було виявлено, що введення як насичених, так і ненасичених NAE при попередньому гальмуванні секреції АКТГ застосуванням дексаметазону не призводило до змін рівня 11-ОКС в плазмі крові у порівнянні із тваринами, що отримали лише дексаметазон. Це свідчить, що самі по собі NAE не змінюють секреції кортикостероїдів в організмі, якщо секрецію кортикотропіну загальмовано дексаметазоном. При застосуванні NAE у тварин, яким після пригнічення дексаметазоном синтезу власного АКТГ вводили екзогенний АКТГ, спостерігалось підвищення кількості 11-ОКС у плазмі крові, для ненасичених NAE вірогідне. Це спостереження узгоджується з результатами попередніх досліджень [7], якими було виявлено, що введення NAE *in vivo* при стресуванні тварин призводило до збільшення рівня 11-ОКС в крові більш ніж у 1,5 рази порівняно із лише стресуванням. В даному дослідженні при сумісному застосуванні АКТГ і NAE підвищення 11-ОКС становить 1,69 рази. Це може свідчити про те, що модулювання дії АКТГ це, певно не єдина, але вагома точка впливу NAE на функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-адrenalової вісі.

Звертає увагу також той факт, що в дослідях *in vitro* біологічно активною для ненасичених NAE була концентрація  $10^{-6}$  М, в той час, як для N-стеароїлетаноламіну більш висока –  $10^{-5}$  М та  $10^{-4}$  М. З цим збігаються і результати

Таблиця 3. Вміст 11-ОКС у плазмі крові щурів (мкг/л)

№	Група тварин	Експеримент з NSE	Експеримент з ненасиченими NAE
1	Контроль	109,57±28,65	101,45±11,26
2	Дексаметазон	31,06±5,48* P <sub>1.2</sub> <0,05	50,89±1,93* P <sub>1.2</sub> <0,01
3	Дексаметазон+NAE	25,04±3,21	54,79±9,59
4	Дексаметазон+АКТГ	114,08±25,04* P <sub>2.4</sub> <0,01	93,92±15,48* P <sub>2.4</sub> <0,05
5	Дексаметазон+АКТГ+NAE	133,67±16,15	159,03±23,51* P <sub>4.5</sub> <0,05

Примітка. \* – вірогідність відмінностей визначена за критерієм t Стьюдента;

експериментів *in vivo*, де вплив ненасичених NAE, на відміну від N-стеароїлетаноламіну, був вірогідним. Можливо, це свідчить про потужнішу біологічну активність ненасичених N-ацилетаноламінів, або про відмінний механізм їхньої дії. Тому дослідження впливу NAE на рівень АКТГ було проведено тільки з ненасиченими NAE.

Наявність канабіноїдних рецепторів в деяких ядрах гіпоталамуса та факт надходження міченого NAE до мозку [5, 11] вказує на можливість змінення секреції АКТГ під впливом NAE. Ця можливість вивчена нами у спеціальних дослідженнях з визначенням АКТГ в крові щурів.

Результати досліджень, в яких визначали вплив NAE на рівень АКТГ в крові за умов стресу і гальмування адренкортикальної функції гіпофіза представлені в табл. 4. Стрес викликав майже 5-кратне збільшення 11-ОКС та близько 50-кратне збільшення АКТГ. У тварин, що отримали тільки NAE, спостерігалось підвищення рівня 11-ОКС, як це вже було зазначено нами при введенні N-стеароїлетаноламіну [7]. Рівень АКТГ при цьому не змінювався. Введення NAE тваринам, що піддавалися стресу, в даному дослідженні призводило до паралельного зниження рівнів АКТГ та 11-ОКС. У щурів, що отримали дексаметазон із наступним стресуванням, NAE не викликав змін у рівні даних гормонів. Отже, в даному експерименті спостерігається здатність ненасичених NAE зменшувати стресову реакцію організму. Цей результат є протилежним

Таблиця 4. Рівні 11-ОКС (мкг/л) та АКТГ (пг/л) в плазмі крові щурів

№	Група тварин	11-ОКС (n=14)	АКТГ (n=6-7)
1	Контроль	119,31±17,36	11,53±4,33
2	NAE	174,69±19,71 P <sub>1.2</sub> <0,05*	9,26±4,81
3	Стрес	482,29±28,72 P <sub>1.3</sub> <0,001*	493,45±153,41 P <sub>1.3</sub> <0,001*
4	Стрес + NAE	406,93±16,57 P <sub>3.4</sub> <0,05*	132,90±77,21 P <sub>3.4</sub> =0,05§
5	Дексаметазон+стрес	182,27±30,18 P <sub>3.5</sub> <0,001*	50,99±23,06 P <sub>3.5</sub> <0,01*
6	Дексаметазон+стрес+NAE	182,74±21,88	43,81±13,47

Примітки:

\* – вірогідність відмінностей визначена за критерієм t Стьюдента;

§ – вірогідність відмінностей визначена за критерієм U Уїлкоксона-Манна-Уїтні.

отриманому раніше, коли стеароїлетаноламін підвищував зростання 11-ОКС при стресі [7], а також отриманому нами в попередньому експерименті (табл. 3).

Зіставлення і аналіз даних про вплив NAE на утворення кортикостероїдів, отриманих за різних умов, в даних дослідженнях показали, що ефекти NAE значною мірою залежать від умов та вихідного стану організму. Очевидно, що NAE можуть впливати на функцію кори надниркових залоз як безпосередньо, так і опосередковано через вплив на функцію гіпоталамо-гіпофізарної системи.

При додаванні NSE і ненасичених NAE в середовище інкубації (табл. 1 і 2) не відмічено значущих змін в контрольних умовах. Однак якщо стероїдогенез активувався АКТГ, то NSE в концентрації  $10^{-5}$  М та  $10^{-4}$  М гальмував утворення 11-ОКС. Схоже гальмування відмічено при додаванні ненасичених NAE ( $10^{-6}$  М). Раніше ми також спостерігали пригнічення стероїдогенезу *in vitro* у присутності NAE [7].

Можливість опосередковування ефектів NAE гіпоталамо-гіпофізарною системою оцінена в досліджах *in vivo*. Стрес (прив'язування) в 4 рази збільшував вміст 11-ОКС в крові і ще більш виражено підвищував вміст АКТГ. Двократне введення ненасичених NAE суттєво знижувало рівень АКТГ в крові і відповідно кортикостероїдів. Гальмування гіпоталамо-гіпофізарної системи дексаметазоном різко пригнічувало відповідь на стрес при оцінці як рівня АКТГ, так і рівня 11-ОКС. NAE за цих умов був неефективним. Цей факт не узгоджується на перший погляд із посиленням ненасиченими NAE відповіді надниркових залоз на АКТГ, що вводився на тлі дексаметазону (табл. 3, групи 4 та 6). Однак це протиріччя легко пояснити подовженням часу існування АКТГ, що вводився, у крові тварин, які отримували NAE.

Стрес, викликаний на мишах знерухомлюванням, також викликав підвищення рівня АКТГ в крові [12]. При цьому відмічено зниження вмісту в гіпоталамусі 2-арахідоноілгліцеролу і тенденцію до зниження вмісту анандаміду – ендогенних канабіноїдів. Автори вважають, що ендогенні канабіноїди знижують активність гіпоталамо-гіпофізарно-адrenalової системи. Схожий висновок дозволяють зробити результати наших досліджень.

Робота була частково підтримана грантом Міністерства Освіти і Науки України № 05.07/00017.

## Література

1. Schmid H.H.O., Schmid P.C., Natarajan V. N-acylated glycerophospholipids and their derivatives // *Progr. Lipid Res.* 1990, 29, 1-43.
2. De Petrocellis L., Cascio M.G., Di Marzo V. The endocannabinoid system: a general view and latest additions // *Br. J. Pharmacol.* 2004, 143, N 2, 251-256.
3. Felder C.C., Glass M. Cannabinoid receptors and their endogenous agonists // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1998, 38, 179-200.
4. Zenor B.N., Weesner G.D., Malven P.V. Endocrine and other responses to acute administrations of cannabinoid compounds to non-stressed male calves // *Life Sci.* 1999, 65, N 2, 125-133.
5. Жуков О.Д., Артамонов М.В., Клімашевський В.М. та ін. N-ацилетаноламіни – новий клас природних адренотропних модуляторів // *Укр. біохім. журн.* 2000, 72, № 2, 24-27.
6. Mikosha A., Kovzun O., Zhukov A., Gulaya N. Effect of dopamine and long-chain N-acylethanolamines on steroidogenesis in rat adrenal gland *in vitro*// *Medical Science Researchs.* 1998, 26, 85-88.
7. Гула Н.М., Мікоша О.С., Жуков О.Д., Челнакова І.С. Дія N-ацилетаноламінів на функцію кори надниркових залоз // *Укр. біохім. журн.* 2000, 72, № 3, 82-86.
8. Балашов Ю.Г. Флюориметрический микрометод определения кортикостероидов: сравнение с другими методами // *Физиол. журн. СССР.* 1990, 76, № 2, 280-283.

9. Рокицкий П.Ф. Биологическая статистика. Минск: Высшая школа, 1973. 318 с.
10. Гублер Е.В., Генкин А.А. Применение критериев непараметрической статистики для оценки различий двух групп наблюдений в медико-биологических исследованиях. М.: Медицина, 1969. 30 с.
11. Willoughby K.A., Moor S.F., Martin B.R., Ellis E.F. The biodisposition and metabolism of anandamide in mice // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1997, 282, N 1, 243-247.
12. Patel S., Roelke C.T., Rademacher D.J. et al. Endocannabinoid signaling negatively modulates stress-induced activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis // *Endocrinology.* 2004, 145, N 12, 5431-5438.

**Пути влияния N-ацилэтанололаминов на функцию коры надпочечных желез у крыс**  
 Л.М. Сторожук, А.Д. Жуков<sup>1</sup>, М.В. Артамонов<sup>1</sup>, Н.М. Гулая<sup>1</sup>, А.С. Микоша  
*Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко АМН Украины, 04114 Киев; <sup>1</sup>Институт биохимии им. А. В. Палладина НАН Украины, 01601 Киев, Украина*

Изучали влияние N-ацилэтанололаминов (NAE) на функцию коры надпочечных желез крыс. *In vitro* исследовано непосредственное влияние насыщенного NAE N-стеароилэтанололамина (NSE) и смеси ненасыщенных NAE на синтез 11-ОКС срезами коры надпочечных желез. Присутствие NAE не приводило к существенным изменениям стероидогенеза. Внесение NAE совместно с АКТГ вызывало достоверное снижение эффекта АКТГ. *In vivo* выявлено, что введение ненасыщенных NAE совместно с АКТГ животным, у которых синтез собственного АКТГ был заблокирован дексаметазоном, приводило к повышению уровня 11-ОКС в плазме крови. У животных, подвергшихся стрессу, введение ненасыщенных NAE снижало уровень 11-ОКС, а также АКТГ в крови, то есть уменьшало стрессовую реакцию. Сделан вывод, что NAE могут влиять на функционирование всех звеньев гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси; эффекты NAE в значительной мере зависят от условий и исходного состояния организма.

**Ключевые слова:** N-ацилэтанололамины, гипоталамо-гипофизарно-адrenalовая ось, стресс, кортикостероиды.

#### **Pathways of N-acylethanolamine action on the rat adrenal cortex function.**

L.M. Storozhuk, O.D. Zhukov<sup>1</sup>, M.N. Artamonov<sup>1</sup>, N.M. Gula<sup>1</sup>, O.S. Mikosha  
*V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of AMS, 04114 Kyiv; <sup>1</sup>O.V. Palladin Institute of Biochemistry of NAS, 01601 Kyiv, Ukraine*

The N-acylethanolamine (NAE) action on the rat adrenal cortex function was studied. Direct influence of one of the saturated NAE N-stearoylethanolamine (NSE) and the mixture of unsaturated NAE on the rat adrenal tissue was investigated *in vitro*. The presence of NAE did not change the steroidogenesis. The adding of NAE simultaneously with adrenocorticotrophic hormone (ACTH) led to the reducing of its effect. It was established *in vivo* that the injection of the unsaturated NAE raised 11-hydroxycorticosteroids (11-HCS) level in the blood of animals whose hypophysis had been previously blocked by dexamethasone. But administration of a mixture of unsaturated NAE to animals which were under immobilization stress reduced 11-HCS level as well as that of ACTH. So, it led to decreasing of the stress reaction. As a conclusion we suggested that NAE can affect every link of hypothalamo-pituitary-adrenal axis and their effects depend on conditions and initial state of the organism.

**Key words:** N-acylethanolamine, hypothalamo-pituitary-adrenal axis, stress, corticosteroids.

(Надійшла 9.02.2005)

**СТВОРЕННЯ ПОСТІЙНО ДІЮЧОГО ДЕРЖАВНОГО РЕЄСТРУ “СИСТЕМА НАГЛЯДУ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ (СИНАДІАБ) В УКРАЇНІ”: ПРОБЛЕМИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ І ВЛАСНІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ)**

*В.М. Кравченко, М.Д.Халангот<sup>1\*</sup>, Я.Б. Кульчинська<sup>1</sup>*

*Відділ стаціонарної медичної допомоги МОЗ України;*

*<sup>1</sup>Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України, 04114 Київ, Україна*

В огляді наведено стислий аналіз зарубіжного і власного досвіду використання електронних популяційних реєстрів як нового інструменту клінічної епідеміології цукрового діабету (ЦД). Зазначено, що централізований характер вітчизняної охорони здоров'я сприяв відносно швидкому створенню державного реєстру хворих на ЦД, які отримують лікування інсуліном. В процесі створення та верифікації реєстру знайдено, що дані офіційної звітності про кількість хворих на ЦД 1 типу значно завищені, оскільки включали усіх хворих, котрим призначався інсулін. Аналіз популяційного реєстру СИНАДІАБ дав змогу визначити частку хворих на ЦД 2 типу, які лікуються інсуліном, та вивчити зв'язок між судинною патологією та деякими чинниками її ризику у цієї групи хворих. Наведено огляд вже отриманих нових даних про поширеність деяких ускладнень ЦД, що підтверджує цінність СИНАДІАБ як інструменту для вивчення клінічної епідеміології. Описані структура СИНАДІАБ на 3-х рівнях та умови, що необхідні для її успішної роботи.

**Ключові слова:** цукровий діабет, клінічна епідеміологія, популяційний підхід, електронні бази даних.

Клінічна епідеміологія, що є основою “доказової медицини” [1], належить до найактуальніших напрямів розвитку медичної науки та практики. Діабетичні популяційні електронні реєстри, які за допомогою інформаційних технологій поєднують необхідний ступінь деталізації індивідуальної клінічної інформації та можливість компактного її зберігання і аналізу на популяційному рівні (тобто, відносно усіх хворих, що живуть на тій чи іншій території), визнані Європейським товариством дослідників цукрового діабету (EASD) новим інструментом клінічної епідеміології цукрового діабету [2, 3]. На останньому конгресі EASD (Мюнхен, 2004) представлена інформація про Шведський державний діабетичний реєстр (75 551 пацієнт, у тому числі, 54 213 хворих на ЦД 2 типу) [4, 5]. Досить плідно працюють деякі регіональні реєстри, зокрема, DARTS [6], що інтегрував інформацію про всіх відомих хворих на ЦД у Тайсайді, Велика Британія (у 2001 р. 1 055 хворих на ЦД 1 типу та 7 378 хворих на ЦД 2 типу; [www.diabetes-healthnet.ac.uk/report01/](http://www.diabetes-healthnet.ac.uk/report01/)). Він став основою науково-практичної діяльності щодо поліпшення якості лікування хворих на ЦД у регіоні. У деяких країнах швидкому створенню та стабільному функціонуванню великих діабетичних реєстрів може перешкоджати децентралізований характер допомоги хворим на ЦД [7], або невирішені юридичні, етичні та технічні проблеми захисту приватної інформації [8]. Державний реєстр

\* Адреса для листування (Correspondence): Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України, вул. Вишгородська, 69, 04114 Київ, Україна; тел.: (380 44) 431-02-42; E-mail: [endocrinolog@ukr.net](mailto:endocrinolog@ukr.net)

СИНАДІАБ створений в Україні у 2002 р., згідно з окремим пунктом державної комплексної програми “Цукровий діабет”, що доручає цю роботу АМН України, МОЗ та обласним державним адміністраціям. Відповідно до наказу АМН та МОЗ України 77/422 від 23 жовтня 2001 р. розробка концепції, введення загальнодержавного рівня реєстру, його керівництво та експлуатація, керівництво регіональними реєстрами покладаються на Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка (ІЕОР) [9].

**Етапи створення СИНАДІАБ, структура системи нагляду хворих на ЦД та деякі попередні результати вивчення епідеміології захворювання, отримані завдяки аналізу на популяційному рівні**

Збереження в Україні централізованої системи медичної допомоги сприяло відносно швидкому створенню загальнодержавної бази даних про хворих на ЦД, що потребують лікування інсуліном. На сьогодні в Україні допомогу цій категорії хворих надають 959 районних ендокринологів. Створивши власне програмне забезпечення (програма СИНАДІАБ), клінічна основа якого базувалася на переліку важливих для оцінки хворого на ЦД полів, визнаних на міжнародному рівні, ІЕОР у 2001 р. очолив створення реєстру хворих на ЦД, які потребують лікування інсуліном (первісна назва – „Реєстр хворих на ЦД 1 типу”). Під час розробки клінічної частини програмного забезпечення враховувався досвід розробки міжнародної діабетичної програми BSTD, що була створена у 2000 р. за участю України [10,11]. На початок 2003 р. до реєстру СИНАДІАБ було занесено близько 124 000 осіб, тобто це майже 100 % внесення відомих хворих, що лікуються інсуліном. У 2003 р. ІЕОР розробив програмне забезпечення, що враховує потреби хворих на ЦД 2 типу, та почав створювати реєстр хворих на ЦД всіх типів, спираючись на співпрацю з окремими районами та областями України. На 30 жовтня 2004 р. накопичена інформація про 166 734 хворих на ЦД.

Перші наукові результати аналізу популяційного реєстру СИНАДІАБ можна поділити на такі групи: 1) оцінка якості поточної практики клінічної класифікації хворих, що отримують лікування інсуліном, за типом ЦД [12-14]; 2) епідеміологічна характеристика хворих на ЦД 2 типу, що отримують інсулін (відносна кількість цих хворих, розповсюдженість гострої цереброваскулярної та кардіоваскулярної патології, вплив на неї деяких відомих чинників ризику) [14, 16, 17]; 3) попередній аналіз національних даних про розповсюдженість деяких хронічних ускладнень ЦД [18, 19]. Зараз у Європі діє небагато великих діабетичних реєстрів, але деякі з них вже стали джерелом сенсаційної інформації. Згідно з популяційними дослідженнями шведських епідеміологів, виявлено зростання смертності від інфарктів та інсультів у хворих на ЦД 2 типу, що отримують комбіноване лікування похідними сульфанілсечовини та метформіну [20]. Такі результати потребують перевірки саме тими методами, якими вони були отримані, тобто, необхідний аналіз популяційного реєстру. Перед тим, як аналізувати залежність специфічних причин смертності від типу лікування, треба перевірити тотожність тлумачення базової діабетологічної термінології з міжнародними стандартами.

Останнє стало можливим тому, що у програмному забезпеченні СИНАДІАБ використаний перелік клінічних даних за форматом, розробленим Європейським бюро ВООЗ щодо перевірки виконання Сент-Вінцентської декларації. Зокрема, зберігається інформація про рік захворювання та рік призначення інсуліну. Тобто, була можливість встановити, наскільки довго триває період між виявленням діабету та початком інсулінотерапії у кожного хворого. Ми провели аналіз відповідності діагнозу “Інсулінозалежний ЦД” (ЦД 1 типу), що його позначали лікарі, надаючи дані до СИНАДІАБ, рекомендаціям ВООЗ 1999

р., згідно з якими хворі на ЦД 1 типу потребують інсулін для виживання, тобто, тривалий період їх лікування без інсуліну є неможливим. Максимально можливий період лікування більшої частини хворих на ЦД 1 типу без інсуліну був прийнятий нами за 3 роки [12]. Протягом 2002 р. проводили консультації з лікарями щодо уточнення типу ЦД, у більшості випадків відбулося "повернення" діагнозу ЦД 2 типу, який ці хворі мали до призначення інсуліну. Виявилось, що у Донецькій області не менше ніж 3 725 із 12 573 хворих на ЦД, які потребують лікування інсуліном, є хворими на ЦД 2 типу, що становить майже 30 %. Вперше з'явилася можливість оцінити не тільки реальну кількість хворих на ЦД 1 та 2 типів (ЦД-1, ЦД-2), а й частку хворих на ЦД 2 типу, що отримують інсулін. Вона становить для м. Донецька 3,8 % [15], тоді як у Швеції ця частка дорівнює 35,1% [4]. Відомо про неоднакову поширеність вживання інсуліну у розвинених країнах та країнах, що розвиваються: 55 мільйонів хворих на діабет з розвинених країн використовують 70 % світового виробництва інсуліну, тоді як у країнах, що розвиваються, 100 мільйонів хворих лікуються лише 30 % продукowanego інсуліну [21].

Якщо дбати про дотримання сучасних цільових параметрів глікемії, треба передбачати значне збільшення частки хворих на цукровий діабет 2 типу, що лікуються інсуліном. В Україні ця проблема була виявлена саме завдяки аналізу реєстру СИНАДІАБ. Після закінчення триваючої верифікації даних про тип ЦД в усіх областях України, будуть суттєво змінені уявлення про дійсне розподілення типів цього захворювання в Україні. Вже тепер зрозуміло, що дані „офіційної” статистичної звітності щодо кількості хворих на ЦД 1 типу значно завищені, оскільки до цих пір до цієї когорти помилково зачисляють майже усіх хворих, яким на різних етапах захворювання призначався інсулін. Причиною такого становища може бути як проблема із забезпеченням безкоштовним інсуліном у попередні роки, так і інші соціальні чинники (наприклад, неоднакове „ставлення” комісії медико-соціальної експертизи до хворих із ЦД 1 та 2 типів).

#### **Епідеміологічний аналіз судинної патології та її зв'язок із чинниками ризику у хворих на ЦД за даними СИНАДІАБ**

Аналіз популяційного реєстру в Донецькій області виявив, що серед хворих на ЦД-2, які одержують інсулін, поширеність і захворюваність на інсульт була значно вищою в групі з рівнем холестерину  $> 6,5$  ммоль/л у порівнянні з групою, що має холестерин  $< 5,2$  ммоль/л. Зафіксована пряма залежність між рівнем холестерину та віком у хворих на ЦД 1 та 2 типів, що не мали інсульту. У хворих на ЦД-2 з інсультом виявлена зворотна залежність між рівнем холестерину і віком (тобто, в осіб з підвищеним холестерином інсульт спостерігався у більш молодому віці), тоді як у хворих на ЦД 1 типу, що перенесли інсульт, вікова різниця в залежності від рівня холестерину не зафіксована. Таким чином, інсулін можливо запобігав атерогенному ефекту високого рівня холестерину у хворих на ЦД-1, але не міг зменшити частоту інсульту у хворих на ЦД-2 [16]. Поширеність і захворюваність на інсульт була значно вищою в групі з рівнем діастолічного артеріального тиску (ДАТ)  $> 90$  мм Hg, порівняно з групою, що має ДАТ  $< 90$  мм Hg [17]. Поширеність і захворюваність на інфаркт міокарда (ІМ) не залежала від рівня ДАТ [17], що може бути наслідком недостатньої діагностики ІМ. Причини цього феномену потребують подальшого вивчення. Встановлено новий феномен гендерних відмінностей у хворих на ЦД, що полягає у збільшенні кількості випадків низького зору та проліферативної ретинопатії серед жінок. Найвірогіднішим поясненням цього явища може бути більша смертність чоловіків з низьким зором [18,19].

Таким чином, популяційний діабетичний реєстр СИНАДІАБ може бути джерелом нових знань у галузі епідеміології ЦД. На жаль, велика кількість

вже відомих в Україні хворих на ЦД 2 типу (приблизно 800 тис.) не дає змоги розраховувати на створення реєстру та, головне, його постійне функціонування, без належного фінансування. Вже за 2003 р. лише половина областей надала інформацію про оновлення даних у щойно створеному реєстрі хворих на ЦД, які лікуються інсуліном. Другим важливим чинником успіху діабетичного реєстру є комп'ютеризація робочих місць лікарів. Саме до такого висновку дійшли й австралійські лікарі, котрі намагалися впровадити аналогічну систему контролю якості діабетичної допомоги з первинним накопиченням даних на паперових носіях [22]. Наш власний прогноз полягає у тому, що без негайної фінансової та технічної підтримки на районному, обласному і центральному рівнях, реєстр швидко застаріє та втратить своє надзвичайне наукове і практичне значення.

#### **Використання системи СИНАДІАБ на різних рівнях допомоги хворим на ЦД**

Набутий досвід роботи з реєстром дозволив окреслити схему його використання на 3-х рівнях:

##### **а) первинний рівень (районний ендокринолог)**

- оцінка якості власної роботи щодо профілактики та лікування ускладнень ЦД за загальноновизнаними показниками та стандартами;
- практична допомога у складанні звітів, заявок на постачання інсуліну та ін.;
- можливість оперативно знайти поточну клінічну інформацію про конкретного хворого на ЦД;

б) обласний рівень (обласний ендокринолог, фахівці обласного управління охорони здоров'я, вищих медичних закладів регіону та інші медичні фахівці, що створюють затверджену групу адміністрування реєстру СИНАДІАБ на обласному рівні)

- аналіз якості допомоги хворим на ЦД в окремих районах області за об'єктивними показниками, до яких належать не тільки кінцеві (рівень смертності або інвалідизації), а й деякі важливі проміжні клінічні показники (наявність контролю і рівні АТ, НВА1с та ін.);

- використання отриманих аналітичних даних про якість діабетологічної допомоги в окремих районах під час планування вдосконалення ендокринологічної служби області та при проведенні атестації фахівців системи охорони здоров'я;

- використання оперативних даних з реєстру СИНАДІАБ під час планування потреби хворих на ЦД в інсуліні та інших лікарських засобах на обласному рівні;

в) центральний рівень (Інститут ендокринології та обміну речовин АМН України, фахівці МОЗ та АМН України, що відповідальні за розробку стратегії медичної допомоги хворим на ЦД, профілактику цього захворювання та його ускладнень)

- моніторинг епідеміологічних даних про ЦД і його ускладнення в Україні і її регіонах;

- отримання об'єктивної інформації про потребу в інсуліні та інших цукрознижувальних засобах в Україні та її регіонах;

- оцінка якості лікування хворих на ЦД і профілактики його ускладнень в регіонах України та епідеміологічна об'єктивізація ефективності запроваджуваних програм поліпшення діагностики та лікування хворих на ЦД;

- використання популяційного клінічного реєстру хворих на ЦД під час післядипломної освіти фахівців, що будуть надавати допомогу хворим на ЦД.

#### **Питання збереження приватної інформації та захисту інтересів держави**

- Невтручання у приватне життя та перозголошення персональної інфор-

мації про захворювання може бути забезпечене лише за умов використання державного постійно діючого реєстру хворих на ЦД, який матиме відповідну систему захисту персональної інформації.

- Захист інтересів держави у галузі постачання життєво необхідних ліків і лікарських засобів, що мають значну вартість, може бути забезпечений лише за умов функціонування саме державного реєстру хворих на ЦД та відсутності доступу до відповідної інформації корпоративних структур.

Вважаємо, що подальша діяльність відповідних фахівців МОЗ, наукових установ АМН, керівників закладів охорони здоров'я та лікарів-ендокринологів має бути спрямована на вирішення наступних завдань:

1. Розробка та удосконалення реєстру СИНАДІАБ, що урахує потреби контролю лікування хворих на ЦД 2 типу.

2. З метою своєчасного виконання (до 2007 р.) п. 4 Указу Президента щодо створення реєстру хворих на ЦД, необхідно оснастити кабінети районних ендокринологів персональними комп'ютерами з відповідним програмним забезпеченням.

3. При проведенні підготовки та перепідготовки лікарів на кафедрах удосконалення лікарів необхідно передбачити цикл лекцій та практичних занять з основ клінічної епідеміології ЦД і практичної роботи з національним реєстром СИНАДІАБ.

## Література

1. Губенко А.В., Бабич П.М. Доказова медицина та сучасні інформаційні технології // Ліки та життя: Матер. міжнар. медико-фармацевтичного конгресу, К., 2004, с. 50.
2. Green A. Epidemiology and Registers // Seventh Workshop of the DOIT EASD Study Group. Gubbio, (PG-Italy), 12th-14th May 2000. [www.doit-easd.org/en/meetings/gubbio00/g00ab-ag.html](http://www.doit-easd.org/en/meetings/gubbio00/g00ab-ag.html)
3. Vaughan N.J., Massi Benedetti M. A review of European experience with aggregated diabetes databases in the delivery of quality care to establish a future vision of their structure and role // Diabetes Nutr. Metab. 2001, 14, N 2, 86-87.
4. Gubjornsdottir S., Cederholm J., Nilsson P., Eliasson B. Type 2 diabetes 1996-2003: Results from the Swedish national diabetes register // Diabetologia. 2004, 47, Suppl.1, Abstr. 271.
5. Gudbjornsdottir S., Cederholm J., Nilsson P.M., Eliasson B. The National Diabetes Register in Sweden: An implementation of the St. Vincent Declaration for Quality Improvement in Diabetes Care // Diabetes Care. 2003, 26, 1270-1276.
6. Morris A.D., Boyle D.I., MacAlpine R. et al. The diabetes audit and research in Tayside Scotland (DARTS) study: electronic record linkage to create a diabetes register // DARTS/MEMO Collaboration // BMJ. 1997, 315, 524-528.
7. Tabak A.G., Tamas G., Zgibor J. et al. Targets and reality: a comparison of health care indicators in the U.S. (Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study) and Hungary (DiabCare Hungary) // Diabetes Care. 2000, 23, N 9, 1284-1289.
8. Vaughan N.J. Confidentiality and diabetes registers // Diabetes Nutr. Metab. 2001, 14, N 2, 114-117.
9. Наказ МОЗ України про створення реєстру хворих на цукровий діабет // Ендокринологія. 2001, 6, № 2, 246-251.
10. Харрис Н., Диксон Р., Пруна С. и др. Программная компьютерная система BLACKSEATELEDIAB: потенциальная основа клинико-эпидемиологического регистра сахарного диабета // Матер. VI з'їзду ендокринологів України (Київ, 23-25 травня 2001) // Ендокринологія. 2001, 6, додаток, с. 316.
11. Harris N.D., Raptis A., Raptis S. et al. Black Sea tele-diab: development and implementation of an electronic patient record for patients with diabetes // Health Informatics Journal. 2001, 7, N 2, 108-111.
12. Халангот М.Д., Пруна С., Кравченко В.І., Харрис Н. Проблема визначення типу цукрового діабету за даними аналізу деяких реєстрів хворих на діабет // Ендокринологія. 2003, 8, №1,12-17.

13. Халангот Н.Д., Дегонский А.И., Книшевицкая Л.А., Харрис Н. Применение новой классификации сахарного диабета и проблемы, возникающие при создании электронных баз данных о сахарном диабете // Вестник гигиены и эпидемиологии // 2002, 6, №1, 78-86.
14. Халангот Н.Д., Дегонский А.И., Книшевицкая Л.А. К анализу регистра сахарного диабета // Вісник Вінницького держ. мед. ун-ту. 2003, 1, №2, 350-352.
15. Халангот Н.Д., Книшевицкая Л.А., Дегонский А.И. Прогноз потребности в инсулине для больных сахарным диабетом 2-го типа по данным анализа регистра сахарного диабета // Проблеми ендокринної патології. 2003, 1, 24 -28.
16. Халангот Н.Д. Связь инсульта с уровнем холестерина крови у больных сахарным диабетом 2-го типа, получающих инсулин (по данным анализа популяционного регистра) // Журн. АМН України. 2003, 9, №3, 572-578.
17. Khalangot N.D, Tronko N.D. Stroke or myocardial infarction incidence and prevalence of type 2 insulin treated diabetic patients: strong positive connection between blood pressure, cholesterol level, and stroke history // Building for the future: 6<sup>th</sup> Int. Conf. of Primary Care Diabetes Europe Group, Paris. 2003, Abstractbook, 18. <http://www.pcdeurope.org/en/meetings/paris03/paris-abs.htm>
18. Халангот Н.Д., Храмова О.А.. Распространенность диабетических поражений глаз и снижения зрения у больных сахарным диабетом, получающих лечение инсулином (по данным анализа популяционного регистра сахарного диабета) // Офтальмологический журнал. 2004, №3, 8-11.
19. Khalangot M.D. Visual impairment, retinopathy prevalence and mortality in a population-based sample of insulin-treated diabetics: gender differences // Diabetologia. 2004, 47, Suppl.1, Abstr.326.
20. Olsson J., Lindberg G., Gottsater M. et al. Increased mortality in type 2 diabetic patients using sulphonurea and metformin in combination: a population-based study // Diabetologia. 2000, 43, 558-560.
21. King H. Insulin: availability, affordability, and harmonization // WHO Drug. 1998, 4, 219-223.
22. Burns J.R., Bonney M.-A., Davies G.P., Harris M.F. Utilisation of the CARDIAB ®<sup>TM</sup> database system to promote quality of care in Australian general practice // Health Informatics Journal. 2004, 10, N 3, 177-184.

**Создание постоянно действующего государственного регистра “Система наблюдения за больными сахарным диабетом (СИНАДИАБ) в Украине”: проблемы и перспективы (обзор литературы и собственные наблюдения)**

В.Н. Кравченко, Н.Д.Халангот<sup>1</sup>, Я.Б. Кульчинская<sup>1</sup>

*Отдел стационарной медицинской помощи МЗ Украины, 01021 Киев;*

*<sup>1</sup>Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко АМН Украины, 04114 Киев, Украина*

В обзоре представлен краткий анализ зарубежного и собственного опыта использования электронных популяционных регистров в качестве нового инструмента клинической эпидемиологии сахарного диабета (СД). Отмечено, что централизованный характер отечественного здравоохранения способствовал относительно быстрому созданию государственного регистра больных СД, получающих лечение инсулином. В процессе создания и верификации этого регистра обнаружено, что данные официальной отчетности о количестве больных СД 1 типа значительно завышены, поскольку включают всех больных, которым назначался инсулин. Анализ популяционного регистра СИНАДИАБ позволил определить долю больных СД 2 типа, получающих инсулин, и изучить связь между острой сосудистой патологией и некоторыми факторами её риска у этой группы больных. Приведен обзор уже полученных новых данных о распространенности некоторых осложнений СД, подтверждающий ценность СИНАДИАБ как инструмента для изучения клинической эпидемиологии. Описаны 3-х уровневая структура СИНАДИАБ и условия, необходимые для ее успешного функционирования.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, клиническая эпидемиология, популяционный подход, электронные базы данных.

**Creation of permanently-functioning national register "Supervision system of diabetes mellitus patients (SINADIAB) in Ukraine": problems and future prospects (review of literature and own observations)**

V. N. Kravchenko, N. D. Khalangot<sup>1</sup>, Y.B. Kulchinskaya<sup>1</sup>

*Department of hospital medical assistance, Health Ministry of Ukraine, 01021 Kyiv;*

*<sup>1</sup>V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of AMS, 04114 Kyiv, Ukraine*

An experience of own and foreign use of electronic population register, as a new tool in clinical epidemiology of Diabetes Mellitus (DM) is briefly reviewed. It is noted, that the centralized type of Ukrainian healthcare induced a comparatively fast creation of national DM insulin treated patients register. During the creation and verification of this register it was discovered, that the official report data on the number of type 1 DM patients is significantly overestimated, as it includes all patients receiving insulin. The analysis of population register SINADIAB allowed us to determine the amount of type 2 DM patients, who are insulin treated, and to investigate the connection between acute vascular pathology and some of its risk factors in this patient group. A review of obtained data on prevalence of some DM complications proves the value of SINADIAB, as a research tool for clinical epidemiology. The 3-level structure of SINADIAB was presented, as well as required conditions for its successful activity.

**Key words:** diabetes mellitus, clinical epidemiology, population-based approach, electronic healthcare databases.

(Надійшла 8.12.2004)

## АНДРОГЕНИ І ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВЛАСНІ ДАНІ)

О.В. Корпачева-Зінич\*

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

В огляді представлені результати багаторічних проспективних мультицентричних рандомізованих досліджень, в яких встановлено, що існує взаємозв'язок між показниками андрогенної забезпеченості організму чоловіків і жінок та розвитком цукрового діабету 2 типу. Зокрема було продемонстровано, що низький рівень загального тестостерону в крові чоловіків і високий рівень біодоступного тестостерону та естрадіолу у жінок провіщає розвиток інсулінорезистентності і цукрового діабету 2 типу. Власними дослідженнями встановлено, що показник вільного тестостерону знижується з роками, що особливо виражено у групах хворих з інсулінорезистентністю.

**Ключові слова:** цукровий діабет 2 типу, інсулінорезистентність, тестостерон, індекс вільного тестостерону.

В останні роки відмічається суттєве зростання інтересу до проблеми вікових гормональних змін у репродуктивній системі чоловіків. Питання про можливий зв'язок між вмістом статевих гормонів і інсуліном, інсулінорезистентністю, а також розвитком цукрового діабету 2 типу (ЦД-2) епізодично вивчалось багатьма дослідниками. При цьому одержані суперечливі дані, які не давали можливості скласти чіткого єдиного уявлення. Для того, щоб з'ясувати існуючий взаємозв'язок, було проведено цілий ряд широкомасштабних довготривалих рандомізованих досліджень, які дозволили зробити певні висновки на основі вірогідних даних. Зважаючи на те, що у вітчизняній літературі аналіз результатів опублікованих робіт, присвячених вивченню взаємозв'язку статевих стероїдних гормонів з розвитком цукрового діабету, не висвітлювався, в даній статті представлені відомості про дослідження, які проведені із застосуванням методів доказової медицини. У широкому розумінні доказова медицина використовує найбільш вірогідні дані, які на сьогодні має клінічна медицина. Провідним елементом доказової медицини є практика проведення широкомасштабних багатоцентричних досліджень із залученням великої кількості людей. Результати таких досліджень є "золотим стандартом", на підставі якого відбувається формування сучасних офіційних рекомендацій з лікування.

Враховуючи, що цукровий діабет 2 типу є захворюванням людей переважно похилого віку, при оцінці андрогенного забезпечення організму слід враховувати вікові особливості. Тому, перш за все, ми вважаємо за доцільне висвітлити результати досліджень, присвячених з'ясуванню вікових особливостей порушень у андрогенному забезпеченні організму.

Одним з найбільш вагомих досліджень, присвячених вивченню зміни рівня тестостерону з віком, є Massachusetts Male Aging Study (MMAS) – проспективне дослідження чоловіків, довільно відібраних із списку мешканців міста Масачусетс [1]. Критеріями участі в MMAS були: вік 40-70 років під час опитування і проживання за вказаною адресою. Середній інтервал між двома дослідженнями – 8,9 років (перше між 1987 і 1989 роками, друге – 1995-1997). Основний відсоток популяції Масачусетса становили головним чином білі,

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

невелика кількість афроамериканців (3 %), особи азіатського походження (1 %) і представники інших рас (1 %). Інтерв'ю складалося з відповідей на питання про здоров'я (наявність гіпертензії, серцевих захворювань), призначені ліки і сексуальну активність. Проводилося вимірювання параметрів тіла і взяття крові не натще. Для виключення добових коливань вмісту гормонів кров брали не пізніше ніж через 4 год після пробудження. При аналізі отриманих результатів перш за все звертали увагу на рівні тестостерону (Т) і тестостерон-естрадіол-зв'язуючого глобуліну (ТЕЗГ). З 1 156 обстежених в групі спостереження виключили 61 чоловіка ( 59 хворих на діабет, 2 – на рак передміхурової залози ). У групі, що залишилася, з 1 196 чоловіків лише у 1 030 були всі дані для використання в аналізі множинної регресії. Проведене дослідження дозволило з'ясувати закономірності зміни в статевій сфері та андрогенному забезпеченні організму в залежності від віку.

При вивченні еректильної функції були отримані наступні результати: мінімальні порушення ерекції, які в принципі не заважали жити більш-менш повноцінним статевим життям, виявилися у 17 % опитаних, помірні порушення, які вже істотно впливали на якість статевого життя – у 25 % і повна імпотенція – у 10 %. Таким чином, розлади ерекції різного ступеня вираженості були виявлені у 52 % анкетованих чоловіків (30 мільйонів чоловіків в США). Необхідно відзначити, що в інших дослідженнях стану здоров'я поширеність еректильної дисфункції становила 39 % у Сполученому Королівстві, Німеччині, Франції, Канаді, Італії та Іспанії.

Після проведення аналізу одержаних результатів методом “поперечного зрізу” (великої кількості обстежуваних одномоментно), було встановлено, що в процесі старіння рівень вільного Т знижується на 1,2 % кожного року, а альбумін-зв'язаного тестостерону – на 1 %, тоді як ТЕЗГ збільшується на 1,2 % за рік, що призводить до зниження загального рівня Т на 0,4 % за рік. Не дивлячись на те, що рівень Т у здорових осіб був на 10-15 % вищим, ніж у людей із захворюваннями, тенденція в обох групах не мала значної різниці.

Аналогічні висновки були одержані в перехресному дослідженні популяції афроамериканців США [2], європейських кавказців [3] та японців [4]. Встановлено, що рівень загального Т знижується на 1-2 % за рік, тоді як спад рівня біодоступного Т складав 2-3 % за рік.

Зниження концентрації Т крові було також підтверджено методом “поперечного зрізу” в тривалих дослідженнях людей літнього віку. Виявлений процес супроводжувався підвищенням рівнів ТЕЗГ, фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) і лютеїнізуючого гормону (ЛГ). До початку дослідження всі чоловіки мали нормальний рівень Т, проте через 15 років приблизно у одній третини обстежених він був нижчий від нормального рівня молодих дорослих чоловіків [5].

В іншому тривалому дослідженні Baltimor Longitudinal Study of Aging, в якому брали участь 890 здорових чоловіків, було підтверджено, що рівень загального Т дійсно прогресивно знижується починаючи з 30 років, тоді як ТЕЗГ з роками підвищується. Крім того, кількість випадків гіпогонадізму (загальний тестостерон < 11,3 нмоль/л) збільшується з 12 % у чоловіків в 50 років до 19 %, 28 % і 49 % у віці 60, 70 і 80 років, відповідно. При використанні індексу вільного тестостерону (ІВТ) вказані відсоткові співвідношення були ще вищими [6]. У зв'язку із збільшенням рівня ТЕЗГ було висловлене припущення, що домінуючого значення з роками набуває концентрація естрогенів у крові (рівень Т знижується, тоді як концентрація естрадіолу підвищується шляхом ароматизації Т в естрадіол у жировій тканині). Підвищення ТЕЗГ призводить до ще більшого зв'язування Т і зниження рівня біодоступного гормону по відношенню до загального Т.

Ця думка була підтверджена у багатоступеневому дослідженні з вивчення змін рівня біодоступного Т у 810 чоловіків у віці 24-90 років [7]. Встановлено,

що концентрація загального Т знижується на 3,5 нмоль/л кожних 10 років [8]. Виходячи з цього, рівень загального Т у 80 років складав 50 % від рівня гормону у віці 30 років, а концентрація біодоступного тестостерону у 80 років дорівнювала тільки 50 % від вмісту його у 20 років [9].

Є повідомлення, що у половини здорових чоловіків у віці 50-70 років рівень біодоступного Т нижчий, ніж у здорових чоловіків у віці 20-24 років. У 85 % здорових чоловіків літнього віку рівень загального Т нижчий від нормального рівня (12-16 нмоль/л) і може визначатися як граничний до гіпогонадізму [10]. Інші дослідження продемонстрували, що вміст біодоступного Т починає знижуватися раніше від вмісту загального Т. Факт зниження рівня тестостерону підтверджується мета-аналізом 44 самостійно проведених досліджень [11].

Щодо питання про взаємозв'язок цукрового діабету зі статевими гормонами, необхідно розглянути результати вищезазначеного дослідження MMAS, в якому продемонстровано, що середні рівні загального Т, вільного Т і ТЕЗГ були значно нижчими у чоловіків, у яких в подальшому розвинувся діабет. Іншими змінними чинниками, надалі вірогідно пов'язаними з розвитком діабету, були гіпертензія, захворювання серця, підвищений індекс маси тіла (ІМТ) і депресія [12]. Проведений аналіз підтвердив результати попередніх досліджень, згідно з якими низькі рівні Т і ТЕЗГ є сукупними і незалежними провісниками розвитку ЦД-2 у чоловіків середнього віку. В рамках цього дослідження шляхом одномоментного поперечного поглибленого аналізу 1 241 довільно відібраного американця середнього віку вивчали зв'язок куріння, віку, відносної ваги і дієти з рівнями дегідроепіандростерону (ДГЕА), дегідроепіандростерон-сульфату (ДГЕАС), андростендіону, кортизолу, 3-андростендіолу, загального і вільного Т, 3-андростендіол-глюкуроніду, альбумін-зв'язаного тестостерону, дигідротестостерону (ДГТ) і ТЕЗГ. При цьому було встановлено, що порівняно з особами, які не курять (незалежно від ІМТ і віку), у курців в сироватці крові були суттєво підвищені рівні ДГЕА (на 18 %), ДГЕАС (на 13 %), кортизолу (на 5 %), андростендіону (на 33 %), Т (на 9 %), ДГТ (на 14 %) і ТЕЗГ (на 8 %). Рівні андростендіону, загального тестостерону, альбумін-зв'язаного тестостерону, ДГТ і ТЕЗГ знижувалися із збільшенням відносної ваги. Вік був позитивно пов'язаний з ТЕЗГ у сироватці і негативно – з альбумін-зв'язаним тестостероном, ДГЕА і ДГЕАС. Відмічений зв'язок між вживанням алкоголю і вмістом ДГЕА, кортизолу і 3-андростендіол-глюкуроніду. З усіх досліджених гормонів лише кортизол був зв'язаний із споживанням вуглеводів. Гормони, вміст яких корелював із споживанням ліпідів в їжі, були: ДГТ (рослинні жири), кортизол (загальний жир) і ТЕЗГ (тваринний жир). Крім того, вміст у крові ТЕЗГ позитивно корелював із споживанням клітковини і грубих волокон. Одержані дані вказують, що у чоловіків середнього віку на концентрацію стероїдів надниркових і статевих залоз у сироватці крові більшою мірою впливають куріння, вік та ожиріння, ніж характер харчування. Проте вживання алкоголю впливає на вміст стероїдів надниркового походження [13].

Відомо, що низькі рівні стероїдів надниркових залоз, ДГЕА і ДГЕАС асоціюються з підвищеним ризиком виникнення серцево-судинних захворювань у чоловіків. У дослідженні Massachusetts Women's Study (1986-1995) вивчали характер цього зв'язку у 236 жінок віком 50-60 років. Вивчали взаємозв'язок між вмістом ДГЕА, ДГЕАС у сироватці крові, значеннями систолічного і діастолічного кров'яного тиску, загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів високої щільності та аполіпопротеїдів А і В у сироватці, а також ряд інших чинників, пов'язаних з розвитком серцево-судинних захворювань. Встановлено, що рівні ДГЕА і ДГЕАС позитивно корелювали з систолічним і діастолічним тиском, курінням, вживанням алкоголю, рівнем естрогену та естрадіолу і були обернено пропорційно пов'язані з віком. Крім того, вміст ДГЕАС мав негативний зв'язок із вмістом аполіпопротеїдів А. На думку дослідників, підви-

щені рівні ДГЕА і ДГЕАС у жінок середнього віку свідчили про збільшення ризику розвитку серцево-судинних захворювань [14].

У місті Гетеборг (Швеція) проводилося проспективне дослідження, яке ґрунтувалось на довільній вибірці жінок із загальної популяції мешканців з подальшим їх обстеженням в кожному наступному десятилітті. Досліджували 1 462 жінки, які народилися в 1930, 1922, 1918, 1914 і 1908 рр. (коефіцієнт участі 90,1 %) і які представляли жінок того ж віку в загальній популяції. Метод систематичного відбору, який базується на даті народження, і високий відсоток участі гарантували репрезентативний поперечний зріз обстежених кожного досліджуваного віку. Багатьох жінок, які не брали участі в дослідженні, опитували про випадки інфаркту міокарда, інсульту або цукрового діабету. У 97,4 % жінок через 12 років після початку аналізували зміни концентрації ТЕЗГ і кортикостероїд-зв'язуючого глобуліну (КЗГ) у сироватці крові та оцінювали ці дані як чинники ризику розвитку ЦД-2, інфаркту міокарда, інсульту і передчасної смерті [15-19]. При багатомірному аналізі, взявши за чинник впливу лише вік, низька початкова концентрація ТЕЗГ вірогідно корелювала з виникненням ЦД-2 та інсульту, а висока початкова концентрація КЗГ корелювала з появою ЦД-2. Спостерігалася також значуща кореляція між концентраціями ТЕЗГ і КЗГ, з одного боку, і можливими чинниками ризику вказаних захворювань, такими як вміст тригліцеридів, рівень холестерину, концентрація глюкози натще, ІМТ, відношення обводу талії та стегон (ОТ/ОС), куріння і систолічний кров'яний тиск, з іншого боку. Коли при багатомірному аналізі брали до уваги додатково до віку перераховані можливі чинники впливу, виявлялася лише вірогідна зворотна кореляція між ТЕЗГ і ЦД-2. Автори дійшли висновку, що низька концентрація ТЕЗГ є унікальним вагомим незалежним чинником ризику розвитку цукрового діабету 2 типу у жінок.

В рамках проведеного дослідження також було встановлено, що жінки з абдомінальним ожирінням (за чоловічим типом) і гіперандрогенією схильні до розвитку ЦД-2 [20-21]. При цьому вдалося довести, що абдомінальне ожиріння супроводжується підвищенням рівня вільного Т і низькими концентраціями ТЕЗГ, а також є чинником ризику розвитку серцево-судинних захворювань і підвищення смертності [22-24].

У Гетеборзі (Швеція) з 1967 року також проводилося проспективне дослідження 792 чоловіків у віці 54 років, які народилися в 1913 році. Обстежувані погодилися відповісти на питання і зробити деякі антропометричні та інші дослідження. Через 13,5 років було проаналізовано можливий взаємозв'язок цих початкових даних з розвитком цукрового діабету, зокрема, значення абдомінального розподілу жирової тканини (відношення ОТ/ОС), як можливого прогностичного чинника розвитку діабету. При цьому встановлено, що відношення ОТ/ОС позитивно і вірогідно асоціювалося з ризиком розвитку ЦД-2. Ці результати підтвердили дані попередніх перехресних досліджень, які показали, що не тільки ступінь ожиріння, але також і локалізація жиру є чинником ризику розвитку діабету [25-27]. Крім того, у чоловіків досліджували можливі причини виникнення інсульту, ішемічної хвороби серця і смерті від усіх причин. У результаті встановлені статистично значущі кореляції між відношенням ОТ/ОС і частотою інсультів ( $P = 0,002$ ) та ішемічної хвороби серця ( $P = 0,04$ ). Коли було враховано вплив показників ІМТ або суми трьох вимірювань товщини шкіри, то відношення ОТ/ОС вірогідно корелювало з усіма трьома чинниками. Коли брали до уваги куріння, кров'яний систолічний тиск і концентрацію холестерину у сироватці, відношення ОТ/ОС не виявлялось як незалежний довгостроковий прогностичний чинник для трьох параметрів, що вивчалися.

У рамках цього дослідження у 659 чоловіків у віці 67 років визначали загальний і вільний Т, лютеїнізуючий гормон і ТЕЗГ. Методом "поперечного зрізу" аналізували взаємозв'язок перерахованих показників із вмістом глюко-

зи та інсуліну в крові натще і після перорального тесту на толерантність до глюкози, а також із рівнем ліпідів плазми і кров'яним тиском. Додатково було проведено аналіз взаємозв'язку з порушеною толерантністю до глюкози (ПТГ) і цукровим діабетом, що були виявлені при обстеженні або діагностовані раніше. Чинники ризику розвитку ЦД-2 у віці до 80 років аналізували за допомогою одновимірної і багатовимірної статистики. Встановлено, що концентрації загального і вільного Т, а також ТЕЗГ негативно корелювали з показниками глюкози та інсуліну; вміст загального Т і ТЕЗГ – з тригліцеридами; а концентрація ТЕЗГ – з кров'яним тиском (від  $P < 0,05$  до  $P < 0,01$ ). У чоловіків з ПТГ або нещодавно виявленим цукровим діабетом були зафіксовані вищі показники ІМТ та обводу талії, ніж у чоловіків без діабету, вказуючи на роль абдомінального ожиріння. У цих чоловіків і в осіб з раніше діагностованим ЦД-2 рівні загального і вільного Т, а також ТЕЗГ були в цілому нижчі, а рівні ЛГ не відрізнялися. Стосовно ж чоловіків, не хворих на діабет, співвідношення ризику смерті, інфаркту міокарда та інсульту збільшувалося поступово і суттєво у чоловіків з ПТГ, нещодавно виявленим і раніше діагностованим цукровим діабетом. Зроблено висновок, що низькі концентрації Т і ТЕЗГ у чоловіків літнього віку асоціюються з відомими чинниками ризику розвитку діабету і з показниками діагностованого діабету. Більше того, низькі рівні Т незалежно прогнозували розвиток ЦД-2. При різному ступені вираженості цукровий діабет значною мірою прогнозує виникнення інфаркту міокарда, інсульту і смерті. На підставі цього висловлене припущення, що відносний гіпогонадізм може бути первинною подією, оскільки в інших роботах було показано, що нестача Т передувє виникненню інсулінорезистентності, яка знижується при замісній терапії тестостероном. Дані вказують, що відносний гіпогонадізм може бути як центрального, так і периферичного походження [28-30]. У дослідженні Telesome Study методом "поперечного зрізу" вивчали взаємозв'язок між Т і інсуліном плазми крові у 1 292 здорових дорослих чоловіків-кавказців у віці 20-60 років, службовців компанії, що проживають в окрузі Парижа. Вони проходили безкоштовне медичне обстеження один раз кожних 5 років до 40-літнього віку і один раз в 2 роки – після 40-літнього віку. При цьому вдалося виявити такі закономірності:

1. Вміст загального Т знижувався, а концентрація інсуліну підвищувалася кожних десять років.
2. Взаємовідношення між Т та інсуліном не залежало від віку обстежуваних.
3. Взаємовідношення змінювалося при додатковому ожирінні.
4. Звичка вживати алкоголь і курити, а також вміст глюкози в плазмі крові не впливали на встановлені взаємозв'язки.

Показники концентрації інсуліну натще, окрім значної негативної кореляції з Т, позитивно асоціювалися з віком, рівнем глюкози натще і через 2 год після навантаження, ІМТ, а також величиною підлопаткової шкірної складки [31].

У цьому дослідженні вивчали також зв'язок між концентрацією загального Т в плазмі крові і чинниками ризику серцево-судинних захворювань у здорових дорослих чоловіків [32]. Обстежували 50 здорових чоловіків: 25 (1 група) з нормальним рівнем загального Т (в середньому – 19,8 нмоль/л) і 25 (2 група) із зниженим рівнем Т (в середньому 10,1 нмоль/л). У другій групі спостерігалися значно вищі показники ІМТ, відношення ОТ/ОС, рівня глюкози та інсуліну натще та через 2 год після навантаження. Спостерігалося підвищення вмісту тригліцеридів, загального холестерину, холестерину ЛПНЩ і аполіпропротеїну В. Рівні холестерину ЛПВЩ і апоЛП А-1 у осіб 2 групи були нижчими, ніж в осіб 1 групи. Концентрація ТЕЗГ в плазмі крові людей 2 групи була значно нижчою, ніж у 1 групі. Одержані дані продемонстрували, що є зворотна кореляція між вмістом Т і рівнем інсуліну в плазмі крові у чоловіків. Висловлено припущення про зв'язок між низьким рівнем Т і резистентністю до інсуліну, що обґрунтовує можливість

застосування лікування андрогенами здорових чоловіків, які мають низький рівень Т, для корекції метаболізму і стану серцево-судинної системи.

У рамках дослідження Telecome Study обстежували також 1 398 жінок кавказької національності у віці 20-70 років. При аналізі результатів не враховували жінок з виявленим ЦД-2, гіпертензією, гіпертиреозом та тих, що вживали контрацептиви і естрогени (замісна терапія). Остаточо в дослідження включено 786 здорових жінок (523 в пременопаузі і 263 – в постменопаузі). При цьому в обох групах було встановлено, що, на відміну від чоловіків, існує позитивний взаємозв'язок між андрогенами та інсуліном. Крім того, виявлено вірогідний негативний взаємозв'язок між ТЕЗГ і вмістом інсуліну в плазмі крові натще, який не залежав від віку, ІМТ, товщини складки шкіри під лопаткою, концентрації глюкози в плазмі крові натще і через 2 год після навантаження [33].

Такий же взаємозв'язок було виявлено в іншому дослідженні невеликої групи мексикано-американців [34], а також у 12-річному проспективному дослідженні 1 462 жінок. В останньому було встановлено, що низький рівень ТЕЗГ у плазмі передуює подальшому розвитку діабету. Цей взаємозв'язок залишався значним, коли розглядалися всі можливі показники, зокрема інсулін [35].

Цінні результати вдалося отримати в широкомасштабному дослідженні Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT), яке проводилося на базі 20 центрів в 1973-1975 роках і в якому брали участь 361 662 обстежуваних у віці 35-57 років [36, 37]. Препарати для лікування діабету отримували 5 163 людини. Ті, що не одержували протидіабетичної фармакотерапії, були ідентифіковані, як не хворі на діабет (342 815 осіб). Протягом 12 років серед хворих, які лікувалися антидіабетичними препаратами, було зареєстровано 1 092 смертельні випадки (603 пов'язані з серцево-судинною системою). Серед чоловіків, які не отримували лікування, спостерігалось 20 867 випадків смерті (8 965 пов'язаних з серцево-судинною системою). З цих даних видно, що абсолютний ризик смерті від кардіоваскулярних захворювань у хворих на діабет набагато вищий, ніж у чоловіків без діабету в кожній віковій групі, а вплив чинників ризику більш ніж в три рази вищий при врахуванні віку, раси, вмісту холестерину у сироватці, ТЕЗГ ( $P < 0,0001$ ) і кількості сигарет, які палять щодня. У людей без діабету рівень холестерину, ТЕЗГ ( $P < 0,001$ ) і паління були виразними передвісниками смерті від кардіоваскулярної патології [38].

Методом "випадок-контроль" проводилося також вивчення впливу змін концентрації Т і ТЕЗГ на розвиток ЦД-2. З цією метою аналізували проби сироватки крові учасників дослідження MRFIT, що зберігалися у 22 центрах США. Для 176 чоловіків, спочатку без діабету (але у яких протягом 5 років спостереження розвинувся діабет), відбирали 2 контролі: один – за датою рандомізації, групою лікування і клінікою ("вільний" контроль), а другий – за рівнем глюкози натще та ІМТ ("жорсткий" контроль). Коли проводили порівняння з вільним контролем, було виявлено, що вищі рівні інсуліну натще і більш низькі рівні загального і вільного Т суттєво пов'язані з підвищенням розвитку ЦД-2. Проте, коли випадки пов'язували з жорстко підібраним контролем, ці зв'язки значно слабшали. Низькі рівні ТЕЗГ і Т можуть становити частину переддіабетичного стану у чоловіків разом з такими показниками як підвищені рівні глюкози, інсуліну та ожиріння. Зроблено висновок – зниження ТЕЗГ і Т є провісником розвитку ЦД-2 [39]. Виявили також нестабільну слабку зворотну залежність між концентрацією дигідроепіандростерон сульфату і розвитком діабету. Вірогідного зв'язку між естрадіолом і розвитком діабету не виявлялось. Необхідно відзначити, що в більшості попередніх досліджень також не вдалося виявити кореляцію між концентрацією естрадіолу і рівнем глюкози або інсуліну [40-44], або резистентністю до інсуліну [45]. У той же час M.Small et al. [46] спостерігали високі рівні естрадіолу у хворих на ЦД-2 порівняно зі здоровими людьми.

Автори проведеного дослідження MRFIT відмічали деякі його обмеження. Так, не було інформації про стан ожиріння у верхній частині тулуба, яке пов'язане з розвитком цукрового діабету, а використовували ІМТ, як показник загального ожиріння. Крім того, проводили визначення вмісту інсуліну і не досліджували резистентності до інсуліну. І нарешті, це дослідження проводилося не в популяційній когорті, а в групі чоловіків з підвищеним ризиком коронарної хвороби серця [39].

У наступному дослідженні San Antonio Heart Study брало участь 4 875 обстежуваних (65 % мексикано-американців), серед яких було 2 775 жінок (281 хвора на ЦД-2) і 2 100 чоловіків (190 хворих на ЦД-2). Учасники мали середній вік 25-64 роки. Діагноз діабету ставили згідно з критеріями ВООЗ. Протягом 7,5 років спостерігалось 162 смертельні випадки, 51 з яких був від кардіоваскулярної патології. Цукровий діабет асоціювався із збільшенням кількості всіх випадків смертності. Доведено, що ЦД-2 підвищував ризик кардіоваскулярної патології у жінок більшою мірою, ніж у чоловіків [47].

У цьому дослідженні вивчали також взаємозв'язок між зміною вмісту ТЕЗГ в крові і розвитком діабету у 1 288 мексикано-американців, 927 білих чоловіків і невагітних жінок неіспанського походження віком 25-64 роки [48]. Через 8 років провели обстеження 58 чоловік, у яких розвинувся ЦД-2 і 107 чоловік з нормоглікемією. При цьому встановлено, що серед жінок в менопаузі концентрація ТЕЗГ була значно нижчою серед тих, у кого розвинувся діабет, ніж у жінок з нормоглікемією ( $41,6 \pm 12,4$  нмоль/л у порівнянні з  $74,4 \pm 10,0$  нмоль/л;  $P=0,004$ ). Проте відповідних відмінностей не спостерігали у жінок в постменопаузі або у чоловіків. Оскільки дисперсійний аналіз не виявляв вираженого взаємозв'язку між станом менопаузи і розвитком ЦД-2, проведено групування жінок в пренопаузі і постменопаузі. Після цього вдалось показати, що зміни концентрації ТЕЗГ передують розвитку цукрового діабету у жінок незалежно від вмісту глюкози та інсуліну. Зроблено висновок, що підвищена андрогенність, яка встановлювалась за зниженням концентрації ТЕЗГ, є важливим незалежним чинником ризику розвитку ЦД-2 у жінок, але не у чоловіків [49].

У дослідженні San Antonio Heart Study також встановлено, що рівень інсуліну натще і після навантаження глюкозою підвищувався із збільшенням ІМТ, досягаючи плато при значному ожирінні [34, 48]. Підвищення Т і зниження вмісту ТЕЗГ в крові чітко асоціювалося з розподілом жиру, а також підвищенням рівня глюкози, інсуліну та інсулінорезистентності у пре- і постменопаузальних жінок [50]. Крім того, в сателітному дослідженні San Antonio Family Heart Study (SAFHS) вивчали взаємозв'язок спадковості з рівнем ТЕЗГ у 717 родичів обстежуваних мексикано-американців. При цьому був зафіксований значний вплив спадковості ( $h^2$ ),  $P < 0,001$ ) на цей показник. ТЕЗГ мав виразну асоціацію з віком, екзогенними гормонами, палінням, діабетом, ожирінням. Спадковість визначалась як у чоловіків, так і у жінок. Дослідники зробили висновок, що на рівень ТЕЗГ генетичні чинники мають значний вплив. Цей показник можна вважати важливим генетичним ризик-чинником розвитку серцево-судинних та інших захворювань у популяції [51].

У 1984-1987 роках було розпочато дослідження Rancho Bernardo Study and Chronic Disease Study, в якому на початку брали участь 1094 чоловіків і 1385 жінок [52]. Потім відібрали 687 чоловіків і 589 жінок, яким протягом 1984-1987 років було проведено пероральний глюкозо-толерантний тест. Через вісім років тест повторили. Всього обстежено 533 особи у віці 55-89 років, які не хворіли на цукровий діабет, а жінки в постменопаузі не одержували естрогени, як замісну терапію. Внаслідок здійсненого аналізу встановлено, що є статеві відмінності впливу статевих гормонів на метаболічні процеси. Низький рівень загального Т у старих чоловіків і високий рівень біоактивного Т у ста-

рих жінок є провісниками розвитку ЦД-2. Крім того, низький вміст загального Т у чоловіків і висока концентрація біоактивного Т і естрадіолу у жінок асоціюються з розвитком інсулінорезистентності, яку визначали за індексом НОМА-IR [53].

При проведенні аналізу з врахуванням віку, статі та ІМТ у чоловіків з ПТГ виявлено, що рівні Т були значно нижчі, ніж в осіб з нормальними показниками. У жінок з ПТГ або ЦД-2 спостерігалися набагато вищі рівні біодоступного Т, а також загального і біодоступного естрадіолу, ніж у жінок з нормальною толерантністю до глюкози. Показники загального Т і вмісту глюкози в плазмі крові натще продемонстрували зворотний взаємозв'язок у чоловіків ( $P = 0,0001$ ), тоді як біодоступні Т і естрадіол були позитивно пов'язані з рівнем глюкози в плазмі крові натще у жінок ( $P = 0,0001$  і  $P = 0,001$ , відповідно) [54].

Необхідно відзначити, що ще у 1972-1974 рр. у місті Rancho Bernardo було проведене подібне дослідження, результати якого опубліковані в 1990 році [55]. При цьому встановлено, що в когорті з 985 чоловіків у віці 40-79 років у 110 осіб з діабетом були значно нижчі середні рівні ендogenous Т і ТЕЗГ в плазмі крові, ніж у 875 чоловіків без діабету. Середні рівні андростендіону, естрогену та естрадіолу не дуже відрізнялися з врахуванням діабетичного статусу. Відмінності у вмісті Т і ТЕЗГ зменшувалися, але не зникали після корекції з урахуванням віку та ІМТ. У 21 % чоловіків, хворих на ЦД-2, у порівнянні з 13 % чоловіків без діабету, показники Т були нижчі за нормальний рівень. У всій когорті Т обернено пропорційно пов'язаний із ступенем глікемії. У всьому діапазоні рівнів глюкози плазми крові спостерігалось поступове зменшення середніх рівнів Т за явного зростання глюкози у плазмі натще. Подібну закономірність відмічали як в осіб, хворих на діабет, так і без діабету.

У рамках цього дослідження вивчали також взаємозв'язок між вмістом дегідроепіандростерону, дегідроепіандростерон-сульфату, ожирінням, відношенням ОТ/ОС і ЦД-2 у жінок в постменопаузі. Було встановлено, що ДГЕА слабо асоціюється з ІМТ, але не з ОТ/ОС або глюкозо-толерантним станом. ДГЕАС не корелював з ІМТ, але позитивно асоціювався з ОТ/ОС, цукровим діабетом і ПТГ. Одержані дані суперечили результатам досліджень на тваринах, коли ДГЕАС виявляв протекторну дію в розвитку діабету [56].

Крім того, при обстеженні 657 жінок в постменопаузі (вік >50 років), які не вживали гормональних препаратів, було встановлено взаємозв'язок між ТЕЗГ (або андрогенністю) і розвитком діабету. Виявлено, що ТЕЗГ чітко і незалежно обернено пропорційно асоціювався з ІМТ і ЦД-2. Крім того, цей показник значною мірою корелював з віком, ІМТ та ОТ/ОС і не мав взаємозв'язку з палінням, фізичною активністю і вживанням алкоголю [57].

У цей же період в Rancho Bernardo проводилось проспективне популяційне дослідження, присвячене вивченню взаємозв'язку виникнення серцево-судинних захворювань із вмістом статевих гормонів [58]. При цьому було показано, що зниження рівня андрогенів гонадних і надниркових залоз асоціюється з підвищенням показника відношення ОТ /ОС.

Вивчення взаємозв'язку між інсулінорезистентністю, розподілом жиру і статевими гормонами у 87 чоловіків проводилось в дослідженні Куоріо (Фінляндія). Одержані результати дозволили встановити, що ТЕЗГ, загальний і вільний Т негативно асоціювалися з концентрацією інсуліну натще і з рівнем С-пептиду, тоді як ДГЕАС і естрадіол не виявили взаємозв'язків з досліджуваними гормонами [59].

У рамках проспективного популяційного дослідження Kuorpio Ischemic Heart Disease Study (KIND) вивчали взаємозв'язок між статевими гормонами, запаленням та проявами метаболічного синдрому у 345 чоловіків. Здійснений популяційний аналіз дозволив дійти до висновку, що низький рівень Т та ТЕЗГ чітко асоціюється не тільки з окремими компонентами метаболічного синдрому

му, але і з самим синдромом, незалежно від ІМТ. Крім того, статеві гормони асоціюються з запаленням та накопиченням заліза в організмі. Встановлено, що навіть за відсутності кінцевих проявів метаболічного синдрому, таких як цукровий діабет та кардіоваскулярні захворювання, спостерігається порушення в андрогенному забезпеченні, що відіграє певну роль у патогенезі цього стану [60].

Слід навести результати досліджень, проведених у відділенні ендокринології університетського госпіталю Гхент (Бельгія) у 1996 р. [61], в яких вивчали вплив віку, паління, ІМТ, сироваткових рівнів альбуміну, інсуліну, соматотропного гормону (СТГ) та інсуліноподібного фактора росту 1 (ІФР-1) на вміст андрогенів і ТЕЗГ-зв'язуючу здатність у здоровій популяції без ожиріння ( $n=250$ ), а також у популяції з ожирінням ( $n=50$ ) до і після втрати ваги. Вплив введення СТГ на рівні ТЕЗГ, ДГЕА, ДГЕАС і інсуліну вивчали в невеликій групі чоловіків ( $n=8$ ) з дефіцитом СТГ. При цьому встановлено, що у здорових чоловіків без ожиріння вік обернено пропорційно корелював з вмістом у сироватці всіх досліджуваних андрогенів (хоча рівні загального Т залишалися відносно стабільними до 55-річного віку), а також з рівнями альбуміну, СТГ і ІФР-1, та позитивно корелював з ІМТ, рівнем інсуліну і зв'язуючою здатністю ТЕЗГ. Проте рівні ТЕЗГ вірогідно негативно корелювали із вмістом інсуліну ( $<0,001$ ), а також з середньодобовими рівнями СТГ і ІФР-1. Встановлено, що паління супроводжувалося вищими рівнями вільного Т у порівнянні з особами, які не палять.

У чоловіків з ожирінням рівні Т, вільного Т і ТЕЗГ були істотно нижчими, ніж у чоловіків без ожиріння, і обернено пропорційно корелювали з ІМТ; рівні ДГЕАС були дещо нижчі, ніж у контрольній групі без ожиріння, проте суттєвої кореляції між ДГЕА або ДГЕАС і рівнями інсуліну не відмічалось. Після застосування багатобілкової дієти і зниження ваги в середньому на 15 кг, ТЕЗГ-зв'язуюча здатність підвищувалася до нормальних показників, не дивлячись на те, що зберігалось ожиріння і рівні інсуліну залишалися вищими, ніж в контрольній групі без ожиріння. Беручи до уваги, що після зниження ваги рівні СТГ і ІФР-1 залишалися нижчими, ніж в контрольній групі без ожиріння, а також те, що у дорослих чоловіків з ізольованим дефіцитом СТГ виявилися вищі рівні ТЕЗГ, ніж у здорових осіб контрольної групи, які знижувалися до нормальних величин після проведення замісної терапії СТГ, а також те, що у чоловіків літнього віку спостерігалися підвищені рівні ТЕЗГ, незважаючи на високий вміст інсуліну, висловлено припущення, що зниження рівня СТГ та/або ІФР-1 може відігравати певну роль у підвищенні рівня ТЕЗГ, яке зафіксоване в осіб літнього віку і у чоловіків з ожирінням після дієти, спрямованої на зниження ваги. Оскільки зниження ваги не впливало на рівні ДГЕАС, незважаючи на суттєве зниження вмісту інсуліну, зроблено висновок, що не вдалося підтвердити роль інсуліну в регуляції рівня ДГЕАС у плазмі.

В останні роки проведено також ряд досліджень, які певним чином підтверджували або доповнювали одержані раніше дані. Так, у 2000 році [62] опубліковані результати вивчення взаємозв'язку між ТЕЗГ та інсулінорезистентністю серед американців японського походження. При обстеженні 483 осіб встановлено, що рівень ТЕЗГ був значно вищий у жінок (68,8 нмоль/л), ніж у чоловіків (45,1 нмоль/л). Ця різниця не залежала від віку, ІМТ, ОТ/ОС і НОМА. У жінок ТЕЗГ незначною мірою корелював з НОМА після коректування за віком і ОТ/ОС. Протягом 3-річного проспективного аналізу показник НОМА був значно вищим у чоловіків і жінок з розвинутим цукровим діабетом, незалежно від ІМТ, ОТ/ОС. Проте після коректування цієї варіабельності, ТЕЗГ не був значним чинником ризику у жінок і чоловіків. Ці дані свідчать про те, що ТЕЗГ може бути пов'язаний з інсулінорезистентністю вторинно через ІМТ і/або ОТ/ОС як у чоловіків, так і у жінок.

Слід згадати про результати досліджень випадок-контроль CALDIA в європейській і меланезійській популяції у Новій Каледонії [63]. Обстежували 186 чоловіків (77 меланезійців і 16 європейців) і 104 меланезійських жінки (69 в пременопаузі і 35 в постменопаузі). У контрольній і обстежуваній групах була однакова кількість людей. Встановлено, що в обох етнічних групах чоловіків з ЦД-2 виявлено нижчий рівень Т, ніж у контрольній групі. Він негативно корелював з ІМТ ( $r=-0,35$ ,  $P<0,01$ ) і рівнем інсуліну натще ( $r=-0,37$ ,  $P<0,001$ ) тільки в контрольній групі меланезійців. У меланезійських жінок, хворих на ЦД-2, в пре- і постменопаузі був нижчий вміст ТЕЗГ. У протилежність білій популяції, меланезійські жінки мали більш андрогенний профіль, незалежний від їх менопаузального статусу.

У 2002 році опубліковані результати досліджень, проведених в Університетському госпіталі Гетеборга і присвячених вивченню ендокринних порушень у здорових родичів першої лінії хворих на ЦД-2, а також потенційної ролі стероїдних гормонів і лептину в розвитку інсулінорезистентності [64]. Обстежували 33 родича хворих на цукровий діабет і 33 людини, не обтяжених такими родичами. Виявлено, що вранці у чоловіків рівень кортизолу і тестостерону був нижчий, а лептину вищий, ніж в контрольній групі ( $P=0,018$ ,  $0,008$  і  $0,063$ , відповідно). У чоловіків, родичів хворих на цукровий діабет, вміст Т плазми крові виразно асоціювався з чутливістю до інсуліну ( $r=0,48$ ,  $P=0,040$ ). Вміст циркулюючого лептину обернено пропорційно корелював з чутливістю до інсуліну у всіх обстежених, за винятком жінок контрольної групи. Зроблено висновок, що у чоловіків, генетично схильних до ЦД-2, існує порушення в регуляції рівня лептину, кортизолу і Т, що може мати важливе значення в розвитку інсулінорезистентності та цукрового діабету.

Нещодавно стали відомими результати досліджень, проведених у Діабетично-ендокринологічному центрі Західного Нью-Йорка. Метою дослідження було з'ясувати – первинна чи вторинна природа зниження загального Т при ЦД-2. Для цього у 103 хворих на цукровий діабет досліджували ознаки гіпогонадізму шляхом визначення загального Т, вільного Т, ТЕЗГ, ЛГ та ФСГ. Середній вік хворих становив  $54,7 \pm 1,1$  рік, ІМТ –  $33,4 \pm 0,8$  кг/м<sup>2</sup>,  $\text{HbA}_{1c}$  –  $8,4 \pm 0,2$  %, Т –  $12,9 \pm 0,50$  нмоль/л, вільний Т –  $0,250 \pm 0,014$  нмоль/л. Встановлено, що 33 % хворих страждали гіпогонадізмом. Рівень ЛГ та ФСГ був значно нижчим, ніж у хворих з нормальним рівнем вільного Т ( $P<0,05$ ). Виявлялась інверсивна кореляція ІМТ з вільним Т ( $r=-0,328$ ;  $P<0,01$ ) та Т ( $r=-0,327$ ;  $P<0,01$ ). ТЕЗГ мав інверсивну кореляцію з ІМТ, а позитивну – з віком хворих. Рівень ЛГ позитивно корелював з вільним Т ( $r=0,287$ ;  $P<0,05$ ). Дослідники висловили думку, що у хворих на ЦД-2 звичайно зустрічається гіпогонадотропний гіпогонадізм [65].

В минулому році опубліковані висновки дослідження Tromso Study (Норвегія), в якому вивчали взаємозв'язок між віком, статтю, чинниками стилю життя і хронічними захворюваннями у загальній популяції та рівнем ендогенних статевих гормонів. Досліджували плазму крові від 1 555 чоловіків та 1 952 жінок у віці 25-84 років. Встановлено, що рівень загального Т збільшується у чоловіків з віком ( $P<0,01$ ); ФСГ підвищується, а ДГЕАС знижується як у чоловіків ( $P<0,001$ ), так і у пре- та постменопаузальних жінок ( $P=0,01$ ). При збільшенні ІМТ спостерігається зростання вмісту вільного естрадіолу у чоловіків ( $P=0,004$ ), а у постменопаузальних жінок – загального та вільного естрадіолу ( $P<0,001$ ). Збільшення ІМТ супроводжувалось зниженням ФСГ у чоловіків ( $P=0,03$ ) та у постменопаузальних жінок ( $P<0,001$ ). У чоловіків з хронічними захворюваннями рівень ДГЕАС був нижчим у порівнянні зі здоровими особами ( $P<0,001$ ). У курців цей показник був вищим, ніж у тих, що не палили [66].

Слід зазначити, що проблема вивчення взаємозв'язку між статевими гормонами, з одного боку, і порушеною чутливістю до інсуліну і ЦД-2, з іншого

боку, залишається актуальною і сьогодні, оскільки багато моментів цих взаємозв'язків ще не вивчено, а механізми практично невідомі.

У даний час в Європі проходить мультицентричне, мультинаціональне популяційне проспективне дослідження European Male Ageing Study (EMAS) – “Вивчення старіючих чоловіків Європи” [67]. Для цього у 8 Європейських центрах рандомізовано 3 200 чоловіків у віці 40-79 років, кожний з яких обстежуватиметься за стандартною методикою кожних 5 років. Організатори цього дослідження сподіваються, що отримані результати нададуть додаткову інформацію про взаємозв'язок ендокринних порушень старіючих чоловіків з розвитком захворювань, які впливають на якість життя та її тривалість.

В наших дослідженнях ми поставили за мету вивчити у чоловіків, хворих на ЦД-2, вікові особливості взаємозв'язку порушень чутливості до інсуліну з індексом вільного тестостерону, як показником андрогенної забезпеченості організму. Для цього обстежено 44 чоловіка, хворих на ЦД-2. Діагноз цукрового діабету 2 типу встановлювали згідно з критеріями ВОЗ 1999 року за рівнем глюкози крові натще вищим за 7,0 ммоль/л та/або 11,1 ммоль/л – при випадковому визначенні її на тлі прийому їжі. В якості стандартів лабораторних показників глікемічного контролю використовували критерії European Diabetes Policy Group (1999). Тривалість захворювання становила від 3-4 місяців до 10-12 років. Із 44 хворих на ЦД-2 у 15 осіб діагностовано надлишок ваги тіла, у 11 – ожиріння 1 ступеня, у 5 – 2 ступеня, у 2 – 3 ступеня. Артеріальна гіпертензія 1 ступеня встановлена у 10 осіб, 2 ступеня – у 26, 3 ступеня – у 2.

Всіх обстежених було розподілено на 4 вікові групи: 1 група – 36-45 років, 2 – 46-55 років, 3 – 56-65 років, 4 – 65-75 років. Кожну вікову групу розподілено ще на 2 підгрупи: інсулінорезистентні та інсуліночутливі.

Дослідження проводились у хворих в стані суб- та декомпенсації цукрового діабету в перші дні перебування у стаціонарі. Проби крові (10-15 мл) брали натще о 9 год ранку і зберігали при  $-20^{\circ}\text{C}$ .

Вміст загального імунореактивного інсуліну визначали за допомогою наборів “Insulin IRMA kit”, в яких виключена можливість перехресної реакції з проінсуліном і С-пептидом, а також можливість визначення комплексу інсулін-антитіло.

Концентрацію Т у плазмі крові досліджували радіоімунологічним методом за допомогою наборів. Рівень ТЕЗГ у плазмі крові визначали шляхом радіонуклідного сатураційного аналізу з використанням  $^3\text{H}$ -5 $\alpha$ -дигідротестостерону ( $^3\text{H}$ -ДГТ) в насичуючих ( $2 \times 10^{-8}\text{M}$ , 1,4кБ/мл) концентраціях за відсутності або присутності 220-кратного надлишку неміченого гормону.

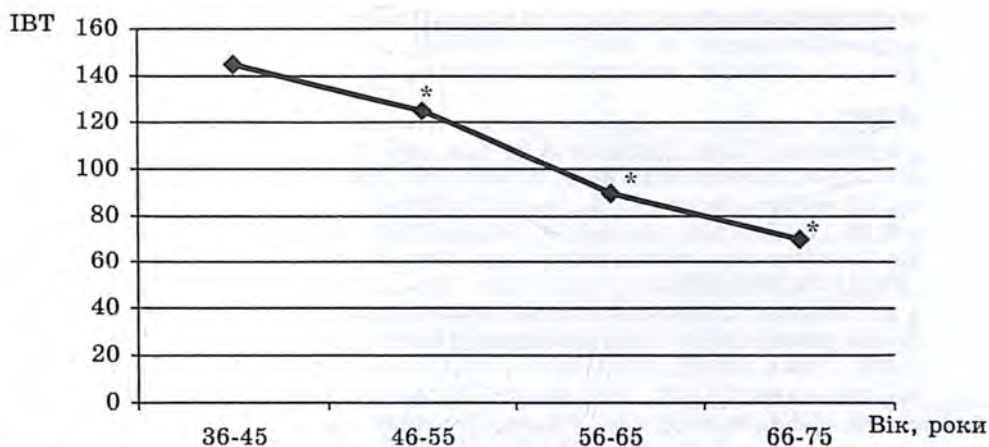
ІВТ обчислювали як відношення вмісту загального Т до ТЕЗГ, помножене на 100.

Для оцінки інсулінорезистентності використовували показники HOMA-IR (Homeostasis model assessment), FIRI (Fasting insulin resistance index), QUICKI (Quantitative insulin sensitivity check index) та індекс Рейнауда.

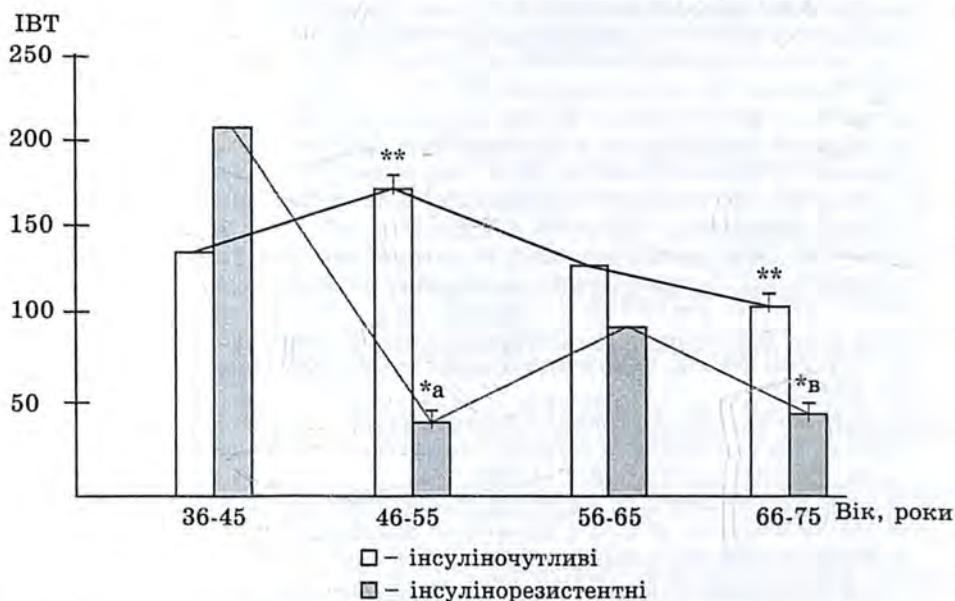
Статистичний аналіз здійснювали за допомогою програми Microsoft Excel на комп'ютері Pentium III з використанням t критерію Стьюдента та визначенням показника вірогідності різниці “P”. Різниця вважалась вірогідною при  $P < 0,05$ .

Аналіз змін ІВТ показав, що спостерігається певна тенденція до його зниження з роками, яка була статистично підтверджена ( $P < 0,05$ ) при порівнянні показників групи 36-45 років з іншими віковими групами (мал. 1).

Встановлено, що у хворих на ЦД-2 з інсулінорезистентністю у вікових групах 46-55 та 66-75 років ІВТ був нижчим, ніж у віковій групі 36-45 років ( $39 \pm 10,9$  та  $218 \pm 78$ ,  $P = 0,02$ ;  $34,4 \pm 10,9$  та  $218 \pm 78$ ,  $P = 0,05$ , відповідно) (мал. 2). У хворих з інсуліночутливістю найбільш низьким цей показник був у віковій групі 66-75 років, але вірогідних змін при порівнянні з іншими віковими гру-



Мал. 1. Зміна індексу вільного тестостерону з віком у хворих на ЦД-2.



Мал. 2. Зміна показників індексу вільного тестостерону у чоловіків, хворих на цукровий діабет 2 типу, в залежності від віку і чутливості до інсуліну.

Примітка: \* –  $P < 0,05$  – при порівнянні груп інсулінорезистентних хворих на ЦД-2: а – 46-55 та 36-45 років, в – 66-75 та 36-45 років; \*\* –  $P < 0,05$  – при порівнянні груп інсуліночутливих та інсулінорезистентних хворих на ЦД-2.

пами виявити не вдалося. При зіставленні інсуліночутливих та інсулінорезистентних осіб вікових груп 46-55 та 66-75 років виявлено, що ІВТ був значно нижчим у останніх ( $39,0 \pm 10,9$  та  $170 \pm 37,54$ ,  $P = 0,04$ ;  $34,3 \pm 11,25$  та  $98,8 \pm 19,8$ ,  $P = 0,03$ , відповідно).

Таким чином, підсумовуючи вищенаведені дані, можна стверджувати, що вивчення взаємовідносин між інсуліном та статевими гормонами дозволить виявити ту провідну ланку, яка допоможе визначити їх значення у розвитку та перебігу основних патологічних процесів цукрового діабету 2 типу і зро-

бать можливим розробити більш цілеспрямовані схеми їх фармакологічної корекції.

## Література

1. Gray A., Feldman H.A., McKinlay J.B., Longcope C. Age, disease, and changing sex hormone levels in middle-aged men: results of the Massachusetts Male Aging Study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1991, **73**, 1016-1025.
2. Perry H.M., Miller D.K., Patrick P., Morley J.E. Testosterone and leptin in older African-American men: relationship to age, strength, function, and season // *Metabolism.* 2000, **49**, 1085-1091.
3. Leifke E., Gorenoi V., Wichers C. et al. Age-related changes of serum sex hormones, insulin-like growth factor-1 and sex-hormone binding globulin levels in men: cross-sectional data from a healthy male cohort // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2000, **53**, 689-695.
4. Haji M., Tanaka S., Nishi Y. et al. Sertoli cell function declines earlier than Leydig cell function in aging Japanese men // *Maturitas.* 1994, **18**, 143-153.
5. Morley J.E., Kaiser F.E., Perry H.M. et al. Longitudinal changes in testosterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone in healthy older men // *Metabolism.* 1997, **46**, 410-413.
6. Harman S.M., Metter E.J., Tobin J.D. et al. Baltimore Longitudinal Study of Aging. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001, **86**, 724-731.
7. Ferrini R.L., Barrett-Connor E. Sex hormones and age: a cross-sectional study of testosterone and estradiol and their bioavailable fractions in community-dwelling men // *Am. J. Epidemiol.* 1998, **147**, 750-754.
8. Sternbach H. Age-associated testosterone decline in men: clinical issues for psychiatry // *Am. J. Psychiatry.* 1998, **155**, 1310-1318.
9. Snyder P.J., Peachey H., Hannoush P. et al. Effect of testosterone treatment on body composition and muscle strength in men over 65 years of age // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999, **84**, 2647-2653.
10. Urban R.J., Bodenbun Y.H., Gilkison C. et al. Testosterone administration to elderly men increases skeletal muscle strength and protein synthesis // *Am. J. Physiol.* 1995, **269**, E820-826.
11. Gray A., Berlin J.A., McKinlay J.B., Longcope C. An examination of research design effects on the association of testosterone and male aging: results of a meta-analysis // *J. Clin. Epidemiol.* 1991, **44**, 671-684.
12. Stellato R.K., Feldman H.A., Hamdy O. et al. Testosterone, sex hormone-binding globulin, and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts male aging study // *Diabetes Care.* 2000, **23**, 490-494.
13. Field A.E., Colditz G.A., Willett W.C. et al. The relation of smoking, age, relative weight, and dietary intake to serum adrenal steroids, sex hormones, and sex hormone-binding globulin in middle-aged men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994, **79**, 1310-1316.
14. Johannes C.B., Stellato R.K., Feldman H.A. et al. Relation of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate with cardiovascular disease risk factors in women: longitudinal results from the Massachusetts Women's Health Study // *J. Clin. Epidemiol.* 1999, **52**, 95-103.
15. Bengtsson C., Blohme G., Hallberg L. et al. The study of women in Gothenburg 1968-1969 - a population study. General design, purpose and sampling results // *Acta. Med. Scand.* 1973, **193**, 311-318.
16. Bengtsson C. Ischaemic heart disease in women. A study based on a randomized population sample of women and women with myocardial infarction in Goteborg, Sweden // *Acta. Med. Scand.* 1973, **549**, 1-128.
17. Bengtsson C., Lindquist O., Redvall L. Menstrual status and menopausal age of middle-aged Swedish women. A population study of women in Goteborg 1968-69 and 1974-75 // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1981, **60**, 269-275.
18. Bengtsson C., Gredmark T., Hallberg L. et al. The population study of women in Gothenburg 1980-81 - the third phase of a longitudinal study. Comparison between participants and non-participants // *Scand. J. Soc. Med.* 1989, **17**, 141-145.

19. Bengtsson C., Ahlqwist M., Andersson K. et al. The Prospective Population Study of Women in Gothenburg, Sweden, 1968-69 to 1992-93. A 24-year follow-up study with special reference to participation, representativeness, and mortality // *Scand. J. Prim. Health Care*. 1997, **15**, 214-219.
20. Lundgren H., Bengtsson C., Blohme G. et al. Adiposity and adipose tissue distribution in relation to incidence of diabetes in women: results from a prospective population study in Gothenburg, Sweden // *Int. J. Obes*. 1989, **13**, 413-423.
21. Lundgren H., Bengtsson C., Blohme G. et al. Fasting serum insulin concentration and early insulin response as risk determinants for developing diabetes // *Diabet. Med*. 1990, **7**, 407-413.
22. Lapidus L., Bengtsson C., Larsson B. et al. Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12 year follow up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden // *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)* 1984, **289**, 1257-1261.
23. Rodstrom K., Bengtsson C., Lissner L., Bjorkelund C. Pre-existing risk factor profiles in users and non-users of hormone replacement therapy: prospective cohort study in Gothenburg, Sweden // *BMJ*. 1999, **N2**, 890-893.
24. Rodstrom K., Bengtsson C., Milsom I. et al. Evidence for a secular trend in menopausal age: a population study of women in Gothenburg // *Menopause*. 2003, **10**, 538-543.
25. Ohlson L.O., Larsson B., Svardsudd K. et al. The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus. 13.5 years of follow-up of the participants in the study of men born in 1913 // *Diabetes*. 1985, **34**, 1055-1058.
26. Larsson B., Bjorntorp P., Tibblin G. The health consequences of moderate obesity // *Int. J. Obes*. 1981, **5**, 97-116.
27. Larsson B., Svardsudd K., Welin L. et al. Abdominal adipose tissue distribution, obesity, and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow up of participants in the study of men born in 1913 // *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)* 1984, **288**, 1401-1404.
28. Tibblin G., Adlerberth A., Lindstedt G., Bjorntorp P. The pituitary-gonadal axis and health in elderly men: a study of men born in 1913 // *Diabetes*. 1996, **45**, 1605-1609.
29. Tibblin G. A population study of 50-year-old men. An analysis of the non-participation group // *Acta. Med. Scand*. 1965, **178**, 453-459.
30. Tibblin G. High blood pressure in men aged 50 - a population study of men born in 1913 // *Acta. Med. Scand*. 1967, **470**, 1-84.
31. Simon D., Preziosi P., Barrett-Connor E. et al. Interrelation between plasma testosterone and plasma insulin in healthy adult men: The Telecom Study // *Diabetologia*. 1992, **35**, 173-177.
32. Simon D., Charles M.A., Nahoul K. et al. Association between plasma total testosterone and cardiovascular risk factors in healthy adult men: The Telecom Study // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1997, **82**, 682-685.
33. Preziosi P., Barrett-Connor E., Papoz L. et al. Interrelation between plasma sex hormone-binding globulin and plasma insulin in healthy adult women: The Telecom Study // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1993, **76**, 283-287.
34. Haffner S.M., Katz M.S., Stern M.P., Dunn J.F. The relationship of sex hormones to hyperinsulinemia and hyperglycemia // *Metabolism*. 1988, **37**, 683-688.
35. Lindstedt G., Lundberg P.A., Lapidus L. et al. Low sex-hormone-binding globulin concentration as independent risk factor for development of NIDDM. 12-yr follow-up of population study of women in Gothenburg, Sweden // *Diabetes*. 1991, **40**, 123-128.
36. Shaten B.J., Smith G.D., Kuller L.H., Neaton J.D. Risk factors for the development of type II diabetes among men enrolled in the usual care group of the Multiple Risk Factor Intervention Trial // *Diabetes Care*. 1993, **16**, 1331-1339.
37. Sherwin R., Kaelber C.T., Kezdi P. et al. The multiple risk factor intervention trial (MRFIT) II. The development of the protocol // *Prev. Med*. 1981, **10**, 402-425.
38. Stamler J., Vaccaro O., Neaton J.D., Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial // *Diabetes Care*. 1993, **16**, 434-444.
39. Haffner S.M., Shaten J., Stern M.P. et al. Low levels of sex hormone-binding globulin and testosterone predict the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in men. MRFIT Research Group. Multiple Risk Factor Intervention Trial // *Am. J. Epidemiol*. 1996, **143**, 889-897.

40. Lichtenstein M.J., Yarnell J.W., Elwood P.C. et al. Sex hormones, insulin, lipids, and prevalent ischemic heart disease // *Am. J. Epidemiol.* 1987, **126**, 647-657.
41. Phillips G.B. Relationship between serum sex hormones and the glucose-insulin-lipid defect in men with obesity // *Metabolism.* 1993, **42**, 116-120.
42. Haffner S.M., Valdez R.A., Mykkanen L. et al. Decreased testosterone and dehydroepiandrosterone sulfate concentrations are associated with increased insulin and glucose concentrations in nondiabetic men // *Metabolism.* 1994, **43**, 599-603.
43. Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group // *JAMA.* 1982, **248**, 1465-1477.
44. Widdowson G.M., Kuehneman M., DuChene A.G. et al. Quality control of biochemical data in the Multiple Risk Factor Intervention Trial: Central Laboratory // *Control. Clin. Trials.* 1986, **7**, 17S-33S.
45. Haffner S.M., Valdez R.A., Morales P.A. et al. Decreased sex hormone-binding globulin predicts noninsulin-dependent diabetes mellitus in women but not in men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993, **77**, 56-60.
46. Small M., MacRury S., Beastall G.H., MacCuish A.C. Oestradiol levels in diabetic men with and without a previous myocardial infarction // *Q. J. Med.* 1987, **64**, 617-623.
47. Wei M., Gaskill S.P., Haffner S.M., Stern M.P. Effects of diabetes and level of glycaemia on all-cause and cardiovascular mortality. The San Antonio Heart Study // *Diabetes Care.* 1998, **21**, 1167-1172.
48. Haffner S.M., Hazuda H.P., Mitchell B.D. et al. Increased incidence of type II diabetes mellitus in Mexican Americans // *Diabetes Care.* 1991, **14**, 102-108.
49. Haffner S.M. Sex hormone-binding protein, hyperinsulinemia, insulin resistance and noninsulin-dependent diabetes // *Horm Res.* 1996, **45**, 233-237.
50. Haffner S.M. Sex hormones, obesity, fat distribution, type 2 diabetes and insulin resistance: epidemiological and clinical correlation // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2000, **24**, Suppl. 2, S56-58.
51. Jaquish C.E., Blangero J., Haffner S.M. et al. Quantitative genetics of serum sex hormone-binding globulin levels in participants in the San Antonio Family Heart Study // *Metabolism.* 1997, **46**, 988-991.
52. Ferrara A., Barrett-Connor E., Wingard D.L., Edelstein S.L. Sex differences in insulin levels in older adults and the effect of body size, estrogen replacement therapy, and glucose tolerance status. The Rancho Bernardo Study, 1984-1987 // *Diabetes Care.* 1995, **18**, 220-225.
53. Oh J.Y., Barrett-Connor E., Wedick N.M. Endogenous sex hormones and the development of type 2 diabetes in older men and women: the Rancho Bernardo study // *Diabetes Care.* 2002, **25**, 55-60.
54. Goodman-Gruen D., Barrett-Connor E. Sex differences in the association of endogenous sex hormone levels and glucose tolerance status in older men and women // *Diabetes Care.* 2000, **23**, 912-918.
55. Barrett-Connor E., Khaw K.T., Yen S.S. Endogenous sex hormone levels in older adult men with diabetes mellitus // *Am. J. Epidemiol.* 1990, **132**, 895-901.
56. Barrett-Connor E., Ferrara A. Dehydroepiandrosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, obesity, waist-hip ratio, and noninsulin-dependent diabetes in postmenopausal women: the Rancho Bernardo Study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996, **81**, 59-64.
57. Goodman-Gruen D., Barrett-Connor E. Sex hormone-binding globulin and glucose tolerance in postmenopausal women. The Rancho Bernardo Study // *Diabetes Care.* 1997, **20**, 645-649.
58. Barrett-Connor E., Khaw K.T. Endogenous sex hormones and cardiovascular disease in men. A prospective population-based study // *Circulation.* 1988, **78**, 539-545.
59. Haffner S.M., Karhapaa P., Mykkanen L., Laakso M. Insulin resistance, body fat distribution, and sex hormones in men // *Diabetes.* 1994, **43**, 212-219.
60. Laaksonen D.E., Niskanen L., Punnonen K. et al. Sex hormones, inflammation and the metabolic syndrome: a population-based study // *Eur. J. Endocrinol.* 2003, **149**, 601-608.
61. Vermeulen A., Kaufman J.M., Giagulli V.A. Influence of some biological indexes on sex hormone-binding globulin and androgen levels in aging or obese males // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996, **81**, 1821-1826.
62. Okubo M., Tokui M., Egusa G., Yamakido M. Association of sex hormone-binding

- globulin and insulin resistance among Japanese-American subjects // *Diabetes. Res. Clin. Pract.* 2000, 47, 71-75.
63. Defay R., Papoz L., Barny S. et al. Hormonal status and NIDDM in the European and Melanesian populations of New Caledonia: a case-control study. The CALedonia DIAbetes Mellitus (CALDIA) Study Group // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1998, 22, 927-934.
  64. Jansson P.A., Eliasson B., Lindmark S., Eriksson J.W. Endocrine abnormalities in healthy first-degree relatives of type 2 diabetes patients – potential role of steroid hormones and leptin in the development of insulin resistance // *Eur. J. Clin. Invest.* 2002, 32, 172-178.
  65. Dhindsa S., Prabhakar S., Sethi M. et al. Frequent occurrence of hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004, 89, 5462-5468.
  66. Bjornerem A., Straume B., Midtby M. et al. Endogenous sex hormones in relation to age, sex, lifestyle factors, and chronic diseases in a general population: the Tromso Study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004, 89, 6039-6047.
  67. Finn J.D., Wu F.C.W., Bartfai G. et al. The European Male Ageing Study (EMAS): methodological overview of a multi-centre, multi-national population-based prospective cohort study of endocrine ageing in men // 12th Int.Congress Endocrinol., Lisbon (Portugal), 2004, p.687.

#### **Андрогены и сахарный диабет 2 типа (обзор литературы и собственные данные)**

О.В. Корпачёва-Зинич

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

В обзоре представлены результаты многолетних проспективных мультицентрических рандомизированных исследований, в которых установлено, что существует взаимосвязь между показателями андрогенной обеспеченности организма мужчин и женщин и развитием сахарного диабета 2 типа. В частности было продемонстрировано, что низкий уровень общего тестостерона в крови у мужчин и высокий уровень биодоступного тестостерона и эстрадиола у женщин предвещают развитие инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа.

В проведенных собственных исследованиях установлено, что показатель свободного тестостерона снижается с годами, что особенно выражено в группах больных с инсулинорезистентностью.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, инсулинорезистентность, тестостерон, индекс свободного тестостерона.

#### **Androgens and type 2 diabetes mellitus (review of literature and own data)**

O.V. Korpacheva-Zinich

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

This work is devoted to analysis of results of long-term prospective multicentric randomized studies that lasted for many years and showed relationship between levels of androgen sufficiency in men and women and the development of type 2 diabetes mellitus. In particular, it has been shown that low level of blood total testosterone in men and a high level of bioavailable testosterone and estradiol in women are prognostic factors of the development of insulin resistance and type 2 diabetes mellitus.

Results of investigations allowed the conclusion that index of free testosterone decreases with age, especially in insulin resistant patients.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, testosterone, index of free testosterone.

(Надійшла 11.03.2005)

## ОСНОВНЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОФИЗИОЛОГИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ И ЕЕ СЛЕДСТВИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Ю.В. Цисельский\*

Одесская областная клиническая больница, 65025 Одесса, Украина

Представлены современные данные о механизмах развития диабетической ретинопатии. Соблюдена последовательность появления основных нарушений и пути прогрессирования заболевания. Приведена авторская схема главных аспектов патофизиологии диабетической ретинопатии и ее следствий.

**Ключевые слова:** диабетическая ретинопатия, патофизиология, сахарный диабет.

Около 60 лет назад Митчельсон предложил патофизиологическую цепь развития пролиферативной диабетической ретинопатии (ПДР), согласно которой метаболические нарушения приводят к закупорке сосудов сетчатки, гипоксии, выделению цитокинов и развитию новообразованных сосудов. Однако патогенез диабетической ретинопатии (ДР) более убедительно выглядит, если он отображает интеграцию и совместное представление множества видов нарушений, при условии соблюдения временной последовательности этого процесса [1-6].

### Начальные биохимические звенья патогенеза микрососудистых нарушений при сахарном диабете

Определяющий признак сахарного диабета (СД) – гипергликемия – возникает в силу различных причин: дефицит инсулина вследствие недостаточности поджелудочной железы [7]; дефект инсулинового рецептора, обусловленный генетическими причинами либо возникающий в результате метаболических расстройств [8, 9]; усиленный глюконеогенез, являющийся следствием действия глюкокортикоидов [10, 11]; наконец, чрезмерное поступление легкоусвояемых углеводов (глюкоза, сахар и т. д.) [12, 13].

Все последующие процессы, развивающиеся при СД, являются следствием гипергликемии и обусловлены токсическими свойствами глюкозы в повышенных концентрациях [14].

Глюкозотоксичность проявляется, прежде всего, в таком процессе как гликирование белков, среди которых первой жертвой становится коллаген, находящийся в организме в наибольшем количестве во внеклеточном пространстве [15, 16]. Гликированный коллаген существенно изменяет свои физико-химические свойства (становится менее растворимым, более устойчивым к протеолиту, более ригидным, легко сорбирует липопротеиды низкой плотности) и это определяет последующее утолщение мембраны и нарушение сосудистой проницаемости [17].

Гликированию подвергаются и другие белки: гемоглобин, фибриноген, альбумин, антитромбин III (АТ III) и др. Гликированный АТ III изменяет свои свойства таким образом, что это способствует гиперкоагуляции [18].

Вторым важным биохимическим проявлением глюкозотоксичности является активация фермента альдозоредуктазы и значительное увеличение обра-

---

\* Адреса для листування (Correspondence): Одеська обласна лікарня, вул. Акад. Заболотного, 26, 65025 Одеса, Україна

зования сорбитола [19]. Последний, в силу своей метаболической инертности, накапливается в клетках, создает гиперосмотические условия, которые в конечном итоге могут закончиться гибелью клеток [18, 20]. Кроме того, для действия альдозоредуктазы требуется никотинамиддинуклеотидфосфат (НАДФ), что истощает клеточные запасы этого кофермента и тем самым нарушает многие ферментные реакции, идущие с его участием (образование NO, восстановление глутатиона и др.) [19].

Третьим биохимическим проявлением глюкозотоксичности является активация свободнорадикального окисления (СРО) глюкозы, белков и липидов [21].

Образующиеся при этом свободные радикалы и различные перекиси вызывают повреждение мембран, инактивируют ряд ферментов, оказывают повреждающее действие на нуклеиновые кислоты, стимулируют образование эйкозаноидов, модифицируют липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) [22, 23].

Наконец, четвертым очень важным следствием гипергликемии является активация нейтрофилов [24]. Последние секретируют большие количества перекиси водорода, эластазы и мизолопероксидазы, совокупное действие которых приводит к инактивации АТ III, повышенному образованию тромбксана А и ряда простагландинов [25]. Кроме того, активация макрофагов, возникающая при гипергликемии [10], приводит к усилению синтеза и секреции ряда цитокинов: фактора некроза опухоли, интерлейкина 1 (ИЛ-1), которые, в свою очередь, стимулируют пролиферацию гладкомышечных клеток, фибробластов, увеличивают образование эндотелина-1, тромбксана А<sub>2</sub> и тромбоцитарного фактора роста [26].

#### Нарушение реологических свойств крови

Характерное гликирование белков, повышение содержания в крови фибриногена, гаптоглобина и других глобулинов в результате гипергликемии у больных сахарным диабетом приводит к увеличению вязкости плазмы на 10-15 % и нарушению текучести крови [27-30].

Снижение эластичности и биопотенциала эритроцитарных мембран в результате изменения структуры липидного бислоя приводит к развитию агрегации, адгезии, повышению вязкости крови и затруднению прохождения эритроцитов через более узкие капилляры [31-33].

Активация и деформация полиморфноядерных лейкоцитов и микроцитов, измененные структуры мембран тромбоцитов усиливают адгезию и приводят в начале к закупорке бифуркаций, а в дальнейшем и всего просвета капилляров. Кровоток в соответствующих участках сетчатки нарушается, развивается тканевая гипоксия [34].

#### Нарушение гемодинамики в сосудах сетчатки

На фоне гипергликемии, в результате избыточного образования гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) и снижения концентрации DPG (2-3 diphosphoglycerate), понижается потребление кислорода тканями. Однако гипергликемия и последующая гиперосмия способствуют расширению сосудов, повышению кровотока в сетчатке в среднем на 15 %, а повышенная оксигенация внутренних слоев сетчатки, за счет собственно сосудистой оболочки глаза, приводит к сужению сосудов и снижению кровотока в локальных отделах сетчатки. Изменение просвета сосуда всего на 5 % вызывает изменение величины кровотока на 20 % [10, 35, 36].

С помощью лазерной доплерографии установлено снижение скорости артерио-венозного кровотока в сетчатке на 18 % у больных непролиферативной ДР (НДР), возникающее в результате повышения вязкости крови. Сброс крови с артериальной в венозную систему, минуя капилляры, в результате открытия

артерио-венозных шунтов, приводит к увеличению артерио-венозного кровотока в сетчатке на 35 % у больных ПДР, по сравнению с больными НДР. Нарушения в автономной системе управления сосудами и нестабильность перфузионного давления приводят к сбою кровоснабжения и гипоксии в сетчатке при СД [35, 37, 38].

Повреждение и разрушение части эндотелиальных клеток под воздействием патологически измененных клеток крови, активных радикалов и снижение выделения ими в стенку микрососуда вазорелаксантов у больных СД приводит к нарушению вазорелаксации в сторону увеличения выделения вазоконстрикторных веществ и повышению артериального давления [39].

Ускоренное склерозирование стенок микрососудов при СД сопровождается сужением просвета артерий, снижением кровяного давления в артериолах и замедлением или полным прекращением поступления крови в капилляры сетчатки. Повышенное внутрисосудистое давление в суженных артериях может привести к кровоизлияниям в сетчатку в виде "языков пламени" [40].

Автономная ауторегуляция сосудов сетчатки, в том числе и в парамакулярной зоне, обеспечивает стабильное поступление крови к тканям при изменении перфузионного давления. В результате увеличения кровотока, метаболических нарушений и образования свободных радикалов в капиллярах парамакулярной области, независимо от изменений перфузии, у больных СД наблюдается кистозное перерождение макулы [41].

С увеличением уровня глюкозы крови на 100 мг % (5,55 ммоль/л) осмолярность крови увеличивается приблизительно на 5,5 мосм/л, что соответствует 86 мм рт. ст. Разница коллоидно-осмотического давления по обе стороны капиллярной мембраны, зависящая в основном от концентрации глюкозы, белков, частично определяет движение жидкости через капиллярную сеть [42].

Строгий контроль и нормализация уровня глюкозы крови у больных СД приводят к улучшению реологических свойств крови, значительному увеличению кровотока в капиллярах и венах сетчатки, результатом которого является временное дальнейшее прогрессирование ДР. Постепенное снижение кровотока в сосудах сетчатки до прежнего уровня на протяжении 6-8 месяцев на фоне нормогликемии останавливает прогрессирование ДР [43].

Исследование лимфатических сосудов конъюнктивы с помощью поляризационной лимфоангиографии позволили обнаружить снижение линейной скорости лимфотока в 1,5 раза. Однако в результате увеличения количества и диаметра лимфатических сосудов у больных с НДР наблюдается нарастание объемной скорости лимфотока в 3,6 раза [44, 45].

#### Повреждение и разрушение эндотелиальных клеток сосудов сетчатки

Под действием гипергликемии утолщаются мембраны и изменяются рецепторы эндотелиальных клеток сосудов сетчатки, теряется их способность к распространению, миграции, снижается продолжительность жизни и возможность к возобновлению [5]. Эндотелиальные клетки капилляров становятся порозными и через цитоплазму трансэндотелиально легко проникают многие вещества [10]. Щелочная фосфатаза является маркером для эндотелиальных клеток. Снижение активности щелочной фосфатазы в хориокапиллярном слое указывает на потерю жизнедеятельности эндотелиальных клеток [46].

#### Повреждение и разрушение перицитов

Сетчатка, по сравнению с другими органами, имеет наибольшее количество перицитов по отношению к эндотелиальным клеткам. В норме соотношение перицит/эндотелиальная клетка в капиллярах сетчатки соответствует 1:1, а у больных СД оно может быть 1:4. Перициты подобно мышечным клеткам

имеют параллельно направленные актиновые волокна, обладающие сократительной способностью. Под действием различных внешних стимулов перicyты могут изменять диаметр сосуда через механизм сокращения и управлять капиллярным кровотоком. Рецепторы выделяемого эндотелиальными клетками сосудов сетчатки чрезвычайно мощного белкового вазоконстриктора эндотелина находятся на перicyтах сетчатки, что указывает на важную роль перicyтов в вазоконстрикторном процессе [10].

Перicyты и эндотелиальные клетки сообщаются между собой через “окошки” в общей мембране. Они несут контрольную функцию в отношении неоваскулогенеза, регулируют рост капилляров, подавляют рост эндотелиальных клеток. Нарушение контакта между перicyтами и эндотелиальными клетками приводит к увеличению активности продуцируемого перicyтами фактора роста (TGF- $\beta$ ). Доклинические начальные деструктивные процессы в перicyтах проявляются снижением интенсивности окрашивания ядра при использовании гематоксилина и не сопровождаются накоплением в клетках альдозоредуктазы. Дальнейшее усиление полиолового пути обмена глюкозы, накопление альдозоредуктазы в цитоплазме перicyтов и выборочное разрушение перicyтов, расположенных вокруг эндотелиальных клеток кровеносного сосуда, приводят к нарушению регуляции тонуса сосудов с последующим их расширением, образованием микроаневризм и усилением экссудации в глубокие и средние слои сетчатки. Разрушения перicyтов в капиллярах мозга и зрительного нерва при СД не наблюдается [1, 34, 47, 48].

#### Функциональные и структурные изменения, разрушение базальной мембраны

Базальная мембрана состоит из упорядочено расположенных информационно-сигнальных макромолекул. Она служит механическим барьером и барьером фильтрации, основой для эндотелиальных клеток, перicyтов и связана с факторами роста. Гепарин входит в состав гепаринсульфатпротогликана и участвует в формировании базальной мембраны. Овальные “окна” в базальной мембране, через которые осуществляются функциональные соединения между эндотелиальными клетками и перicyтами, обладают предположенностью к капиллярной неоваскуляризации. В результате окислительного напряжения, увеличения концентрации кислорода вблизи сосудов сетчатки, особенно вокруг артерий, избыточного накопления гликопротеидов и фибронектина в стенке сосудов, происходит значительное утолщение базальной мембраны капилляров сетчатки у больных СД. Метаболические нарушения способствуют увеличению или угнетению синтеза структурных компонентов базальной мембраны и ее разрушению. Увеличенная продукция коллагеназы приводит к разрушению базальной мембраны, создавая предпосылки для миграции эндотелиальных клеток. Расширение “окошек” в результате начального разрушения базальной мембраны и нарушение связи между эндотелиальными клетками и перicyтами является отправной точкой начала неоваскуляризации. Разрушение базальной мембраны усиливает функциональные и структурные нарушения эндотелиальных клеток и перicyтов, способствует повышению проницаемости капилляров, образованию экссудатов в сетчатке и появлению сигнала на микрососудистое увеличение [1, 3, 10, 49].

#### Закрывание капилляров

По мнению Нормана Аштона, первооткрывателя капиллярной окклюзии при ДР (1950), самым ранним проявлением этого нарушения является увеличение гиалинового материала, или так называемого коллагена IV, в стенках артериол [50]. Сосудообтурирующий процесс начинается в капиллярах с артериальной

стороны и распространяется на всю длину капилляров. В дальнейшем отрицательное гидростатическое давление приводит к закрытию венул [3].

В сформированных из базальной мембраны бесклеточных капиллярах наблюдается глиоз клеток. Капилляры закрываются, и дальнейшее их функциональное восстановление становится невозможным [1, 51].

#### Образование микроаневризм

Наличие микроаневризм сосудов сетчатки является одним из первых признаков ДР. Нарушение кровотока в капиллярной сети приводит к образованию микроаневризм сосудов сетчатки на их границе перехода в капилляры. Они бывают сферичные, мешкообразные, полиморфные, предпочтительно образуются в парамакулярной области, по ходу сосудистых аркад, и являются наиболее вероятными местами начала развития новообразованных сосудов. Наличие микроаневризм указывает на ишемические проблемы в сетчатке и нарушение кровообращения, ишемию в сосудистой оболочке глаза [34, 40].

Потеря перицитов, ослабление стенки сосудов, повышенное трансмуральное давление в капиллярах стимулируют образование микроаневризм. Наблюдается обратная зависимость между количеством микроаневризм и перицитов. Микроаневризмы располагаются в поверхностных и глубоких слоях капилляров, в наиболее вероятных зонах развития гипоксии. Стенка микроаневризмы образуется в результате быстрого роста, увеличения количества и растяжения эндотелиальных клеток. В то же время, вазодилатация является одним из стимулов вазопрлиферации. Микроаневризмы – одно из первоначальных мест пропотевания компонентов крови в сетчатку [10]. Развитие микроаневризм сосудов сетчатки может встречаться также при злокачественной гипертонии и тромбозе вен сетчатки [52].

#### Нарушение перфузии и гематоретинального барьера

Области с закрытыми капиллярами и нарушенной капиллярной перфузией определяются с помощью метода флуоресцентной ангиографии (ФАГ). Сосудистые русла в капиллярных системах этих областей лишены эндотелиальных клеток и предсталины бесклеточными стенками, состоящими из продуктов клеточных разрушений, или базальными мембранами [10].

Биохимические и реологические изменения крови в сосудах сетчатки, утолщение базальной мембраны, разрушение эндотелиальных клеток, перицитов и гладкомышечных клеток, непроходимость капилляров, нарушение перфузии областей сетчатки и хориоидеи, снижение сосудистой проходимости, разрыв капиллярной стенки приводят к нарушению гематоретинального барьера (ГРБ) у больных СД [34].

Эндотелиальные клетки являются главной составляющей ГРБ. Они выстилают внутреннюю поверхность кровеносных сосудов, располагаются в виде упругих, тесно соединенных между собой дуг, служат барьером между кровью и интратретинальным межклеточным пространством для многих веществ. Для прохождения через барьер веществам необходимо использовать активный транспорт, или проходить пассивно непосредственно через эндотелиальную клетку. Интратретинальные капилляры признано считать “внутренним гематоретинальным барьером”, а пигментный эпителий – “внешним гематоретинальным барьером” сетчатки. Наиболее частое нарушение ГРБ у больных СД определяется в местах расположения микроаневризм и подтверждается с помощью метода ФАГ, в виде пропотевания флуоресцеина. Длительное течение и плохое качество контроля СД приводят к быстрому развитию высокой проницаемости ГРБ, что указывает на плохой прогноз в отношении клинического проявления ДР. На-

рушение ГРБ приводит к формированию “твердых” и “мягких” экссудатов, кровоизлияний и диабетического макулярного отека (МО) [10].

Образование восковидных “твердых” экссудатов в виде аморфной глиальной массы в наружном плексиморфном слое, не связанных с сосудами и микроаневризмами при ДР, обусловлено накоплением липидов, липопротеидов и продуктов их распада. Высказывается предположение об образовании ватообразных белых “мягких” экссудатов вследствие дегенерации нервных волокон сетчатки [52].

Дисциркуляторная ишемия и тканевая гипоксия приводят к некротическим изменениям нейронов сетчатки вплоть до образования инфарктных очагов, нарушению трофики зрительного нерва и развитию диабетической нейроретинопатии [10, 17, 53, 54].

#### Диабетический макулярный отек

Удлинение, гидростатическое сдавление артериол и венул, ишемия, нарушенные перфузия и гематоретинальный барьер, более интенсивный кровоток в макулярной области сетчатки по сравнению с периферической сетчаткой, приводят к выраженному пропотеванию жидкой части крови из капилляров в сетчатку и развитию диабетического МО [1, 10, 55].

Площадь макулярной бессосудистой зоны сетчатки у больных ДР увеличивается на 40-115 %. В этих отделах сетчатки гистологически определяются единичные расширенные и многочисленные закрытые бесклеточные капилляры. В результате увеличения проницаемости капилляров и появления возможности выпота макромолекул липопротеидов формируются “твердые” экссудаты. Во время проведения ФАГ выпот флуоресцеина, обладающего меньшим молекулярным весом, не всегда указывает на утечку липопротеидов, и не дает право на установление диагноза диабетического МО без клинического определения утолщения сетчатки. Диффузный МО развивается в результате выпота со всей капиллярной системы макулярной зоны. Более высокая проницаемость капилляров при локальном МО, по сравнению с диффузным МО, чаще приводит к формированию “твердых” экссудатов [10].

У 1,5-2 % больных с МО развивается субретинальная неоваскуляризация и в последующем субретинальный фиброз (СРФ). СРФ часто может быть осложнением лазерной коагуляции сетчатки в макулярной области. Появление “твердых” экссудатов в большинстве случаев является самым убедительным косвенным признаком развития СРФ [56].

#### Ишемия сетчатки и высвобождение факторов роста

Ишемия в участках сетчатки с нарушенной перфузией у больных СД приводит к развитию, так называемого, ишемического ущерба и стимулирует образование факторов роста [34, 57, 58].

К известным медиаторам ангиогенеза относятся тромбоцит-активирующий фактор (ТАФ), тромбоцитарный ростовой фактор-бета (TGF-бета), фактор некроза опухолей (TNF-альфа), фактор роста фибробластов (FGF), эндотелий активирующий фактор (ESAF), инсулиноподобный ростовой фактор-1 (IGF-1), ретинальный ангиогенный фактор, фактор плазмы. Ангиогенными свойствами обладают простагландины групп E и F, гормон роста, воспалительные клетки, макрофаги. Вазопротеративные субстанции ишемически измененной сетчатки регулируют ретинальную неоваскуляризацию [59, 60].

Ангиогенные факторы в основном выделяются разрушенными эндотелиальными клетками, накапливаются в базальной мембране и контролируют дальнейший рост и деление клеток. Действие угнетающего рост фактора (TGF-C) активизируется только в результате появления молекулярного контакта между перицитами и эндотелиальными клетками [1].

### Неоваскуляризация

Неоангиогенез сопровождается локальной фрагментацией базальной мембраны сосудов и экстрацеллюлярного матрикса, окружающего капилляр в зоне образования нового сосуда. Через образовавшееся "окно" в базальной мембране происходит миграция эндотелиальных клеток материнского сосуда с последующим формированием капиллярной "почки" и пролиферацией эндотелиальных клеток, расположенных более проксимально по отношению к материнскому сосуду. Формируется просвет нового кровеносного сосуда. Вначале пролиферативный процесс при ДР чаще всего развивается в заднем полюсе глаза и наблюдается всего в 3,3 % случаев в экваториальной зоне [59, 61, 62].

Первоначально новообразованные сосуды преимущественно развиваются из вен, расположенных на границе с нарушенной капиллярной проходимостью, состоят из эндотелиальных клеток и перицитов. Они располагаются либо на поверхности сетчатки (эпиретинальная неоваскуляризация), либо прорастают в стекловидное тело (преретинальная неоваскуляризация) [1].

### Кровоизлияния в сетчатку, гемофтальм

Точечные множественные микрокровоизлияния в глубокие слои сетчатки у больных ДР напоминают микроаневризмы. Их множественные скопления могут создавать мнимую картину нормального глазного дна. Обычно сочетание СД с гипертонической болезнью сопровождается кровоизлияниями в средние слои сетчатки в виде языков пламени. Разрывы непрочных новообразованных сосудов, расположенных в поверхностных слоях сетчатки у больных ДР, приводят к обширным ретинальным, преретинальным кровоизлияниям и кровоизлияниям в стекловидное тело. Стекловидное тело у больных СД с гемофтальмом выступает в качестве депо токсических продуктов, которые вместе с излившейся кровью оказывают цитотоксическое действие на микроструктуру клеток стекловидного тела и внутренние оболочки глаза. При СД в стекловидном теле выявлено патологическое скопление и активацию иммунных клеток (Т-индукторов и Т-хелперов), высвобождение лимфокинов и цитокинов, нарушение структуры витреального геля, растворение молекул гиалуроновой кислоты, и как следствие этих нарушений, развитие витреальной дегенерации. На месте сгустка крови в большинстве случаев образуются пролиферативная ткань с еще более выраженным прорастанием новообразованных сосудов в стекловидное тело и формированием витреоретинальных соединительнотканых тяжелей. Наличие миофибробластов, обладающих постоянной сократительной способностью, обуславливает сократительную способность фиброваскулярной соединительной ткани [59, 63].

### Отслойка и структурные изменения задней гиалоидной мембраны стекловидного тела

В результате образования задней отслойки стекловидного тела у большинства людей в возрасте после 50 лет на ее ретинальной поверхности биомикроскопически определяется относительно плотная мембрана, которую в клинической литературе принято называть задней гиалоидной мембраной (ЗГМ). Она образована компактным слоем коллагеновых фибрилл и остатками расслоившейся внутренней пограничной мембраны сетчатой оболочки. Отсутствие задней отслойки стекловидного тела усугубляет течение диабетического макулярного отека, рецидивирующего гемофтальма, диабетической пролиферативной витреоретинопатии, эпиретинального и витреального фиброза, и тракционных отслоек сетчатки. ЗГМ несет ответственность за миграцию и распространение эндотелиальных клеток в стекловидное тело. У пациентов с ПДР рост новообразованных сосудов происходит преимущественно вдоль задней (ретинальной)

поверхности ЗГМ. Образование дефектов в ЗГМ способствует проникновению новообразованных сосудов и развитию пролиферативной ткани на передней (гиалоидной) поверхности ЗГМ. Метаболические нарушения, в частности активация перекисного окисления липидов, приводят к разрушению фибрилл стекловидного тела, нарушению их тесной непосредственной связи с мюллеровскими клетками базальной мембраны сетчатки и способствуют ускоренному развитию отслойки стекловидного тела у больных СД [1, 64, 65].

Из-за активной миграции клеточных элементов наблюдается значительное утолщение ЗГМ в заднем полюсе глаза у больных СД. Она состоит из фибробластов, макрофагов, глиальных клеток, клеток пигментного эпителия, лимфоцитов и коллагеновых волокон. Ее внутренний витреоретинальный слой образован матричными белками фибронектином и ламинином, которые заполняют пространства между стекловидным телом и углублениями мюллеровских клеток. Гликированные внеклеточные матричные белки препятствуют прохождению через ЗГМ макромолекул и способствуют скоплению факторов роста около поверхности сетчатки [66, 67].

Отсутствие отслойки стекловидного тела способствует росту новообразованных сосудов в плоскости между внутренней пограничной мембраной сетчатки и ЗГМ. Последняя служит “эшафотом” для быстрого роста новообразованных сосудов, которые полностью повторяют ее конфигурацию при отслойке стекловидного тела. Рост новообразованных сосудов по поверхности ЗГМ при высокой отслойке может имитировать прорастание их в стекловидное тело. Структурные изменения в ЗГМ при СД проявляются в виде глиальной, глиально-сосудистой, глиально-сосудисто-фиброзной, фиброваскулярной и фиброзной (рубцовой) стадий [68].

У больных ПДР со структурно измененной ЗГМ в 32 % случаев наблюдается ее расслоение (гиалолизис). Новообразованная ткань при гиалолизисе обычно распространяется по одной из поверхностей и реже – одновременно по нескольким ярусам ЗГМ. Удаление ЗГМ препятствует распространению пролиферативной ткани [68, 69].

#### Тракционная отслойка сетчатки

Сокращения фиброваскулярной ткани стекловидного тела, прикрепленной к наружной поверхности ЗГМ, а также самой ЗГМ, приводят к тракционному действию и формированию тракционной отслойки сетчатки, форма и размеры которой целиком зависят от конфигурации ЗГМ, распространенности фиброваскулярной ткани и площади сращения соединительной ткани с поверхностью сетчатки. Развитие тотальной тракции между сетчаткой и стекловидным телом приводит к ремантогенной отслойке сетчатки [59].

#### Неоваскуляризация в передних отделах глаза

Наблюдается прогрессивное развитие неоваскуляризации в передних отделах глаза в виде рубеоза радужной оболочки и одновременное торможение, в какой-то мере, неоваскуляризации в задних отделах. Развивается неоваскулярная глаукома [70].

Обоснованные нами временные, а точнее, причинно-следственные отношения между отдельными аспектами патофизиологического процесса развития ДР и ее следствий представлены на рисунке. Разработанная нами схема позволяет обозначить узловые точки патогенеза и тем самым определить стратегию целенаправленного воздействия на весь ход патологического процесса, приводящего к необратимым поражениям глаз больного СД.

Дальнейшее изучение основных аспектов патофизиологии развития и прогрессирования диабетической ретинопатии и ее следствий позволит определить новые пути поиска перспективных направлений в исследованиях и осу-

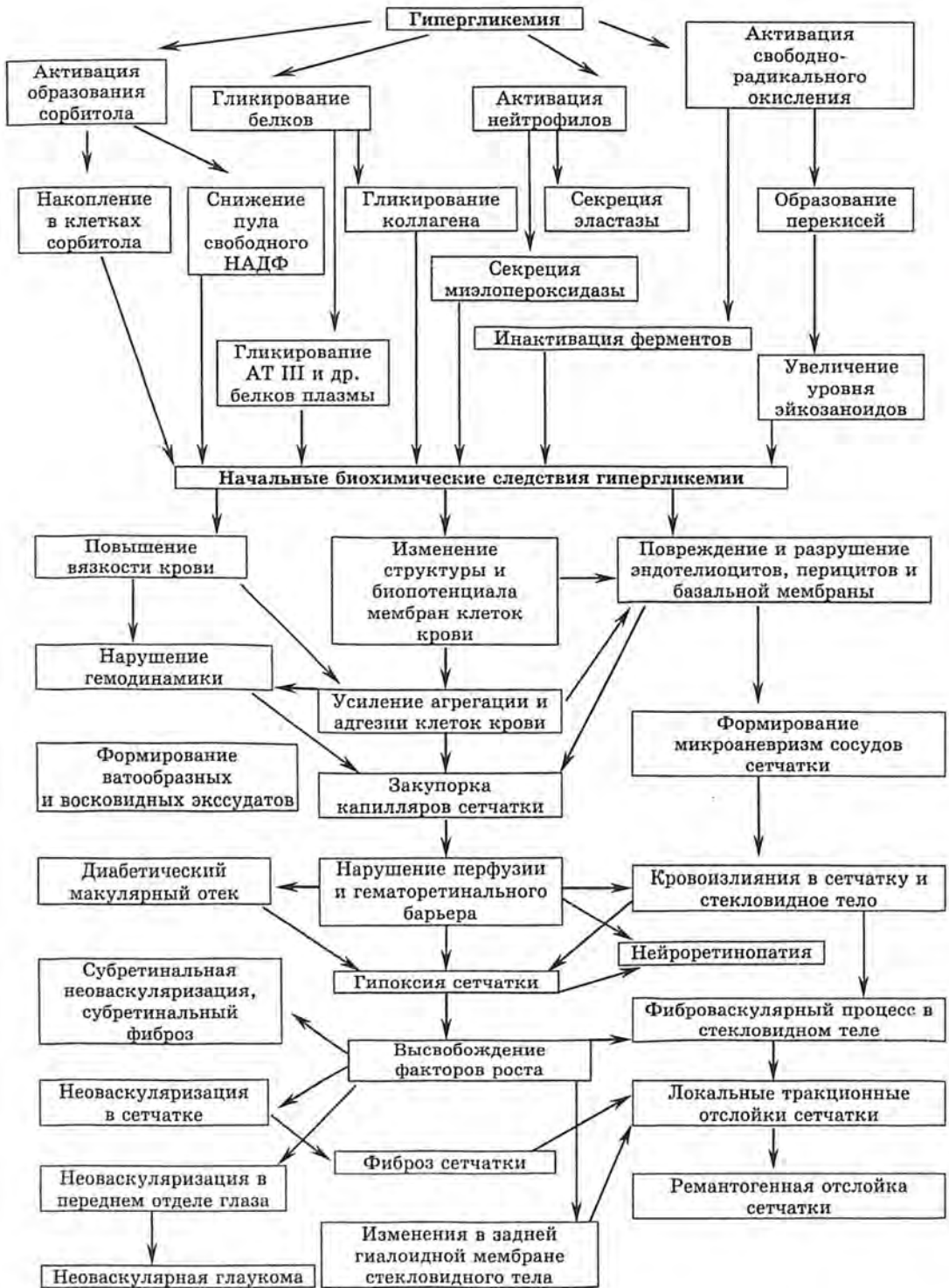


Рисунок. Схема основных аспектов патофизиологии диабетической ретинопатии и ее следствий.

пествить более эффективно лечение и профилактику глазных микрососудистых осложнений сахарного диабета.

## Литература

1. Wiedemann P. Wie entsteht die diabetische Retinopathie? // *Der Ophthalmologe*. 1993, 90, N 5, 426-433.
2. Zoukorian C. E., Wautier J. L. Cellular abnormalities in diabetes mellitus as factors in vascular complications // *Focus on Diabetic Retinopathy*. 1995, 2, N 5, 37-38.
3. Grunwald, J. E., Riva, C. E., Petrig, B. L. et al. Strict control of glycemia: effects on blood flow in the large retinal vessels and in the macular microcirculation // *Focus on Diabetic Retinopathy*. 1996, 3, N 11, p. 64.
4. Нестеров А. П. Диабетические поражения органов зрения // *Пробл. эндокринолог.* 1997, 43, № 3, 16-19.
5. Lorenzi M., Mizutani M. New insights into the pathogenesis of diabetic retinopathy // *Focus on Diabetic Retinopathy*. 1997, 4, N 3, 14-16.
6. Миленьякая Т., Бессмертная Е. Диабетическая ретинопатия // *Врач*. 2000, № 1, 8-11.
7. Ефимов А.С., Скробонская Н.А. Диагностика, лечение и профилактика сахарного диабета и диабетических ангионейропатий (часть I) // *Ліки України*. 2004, № 7-8, 41-45.
8. Мальцев С.В., Родин С.С., Черняева С.Н. и др. Диабетическая ретинопатия: механизмы развития // *Офтальмолог. журнал*. 2004, № 2, 82-88.
9. Шкволяк А.В., Поваюст Л.П. Іонні механізми регуляції деяких функцій бета-клітин підшлункової залози // *Експериментальна та клінічна діагностика і біохімія*. 2004, № 2, 20-27.
10. Ефимов А.С., Скробонская Н.А. Клиническая диабетология. К.: Здоров'я, 1998. 320 с.
11. Генделека Г.Ф., Павловская Е.Н. Стероидный диабет. Особенности диагностики и лечения // *Вісник морської медицини*. 2004, № 1(24), 85-87.
12. Маньковский Б.Н. Постпрандиальная гипергликемия и подходы к ее коррекции у больных сахарным диабетом // *Журн. практ. лікаря*. 2000, № 6, 34-39.
13. Diez Z., Wood I.S., Palejwola A. et al. Expression of monosaccharide transporters in intestine of diabetic humans // *Amer. J. Physiol.* 2002, 282, N 2, 241-248.
14. Лысенко В.С. Современные представления о патогенезе препролиферативной диабетической ретинопатии // *Вестник РАМН*. 2003, № 5, 44-47.
15. Приступок О.М. Оксидантный стресс за наявності цукрового діабету // *Український медичний часопис*. 2002, № 3(29), 23-25.
16. Miyata T. Alterations of non enzymatic biochemistry in uremia, diabetes, and atherosclerosis "Carbonyl stress" // *Bull. mim. Acad. roy med. Belg.* 2002, 157, N 3-4, 189-198.
17. Жабоедов Г.Д., Скрипник Р.Л., Сидорова М.В. Новое в диагностике и лечении диабетической оптической нейропатии // *Межд. мед. журнал*. 2002, № 1-2, 92-97.
18. Аминова Н.В., Сальцева М.Т., Занозина О.В. и др. Коагуляционные признаки эндотелиального стресса у больных сахарным диабетом типа II в сочетании с артериальной гипертензией // *Пробл. эндокринолог.* 2002, 48, № 4, 27-30.
19. Горбенко Н.И. Молекулярные механизмы развития диабетических микроангиопатий и их фармакологическая коррекция // *Вопр. биол. мед. фарм. химии*. 2000, № 2, 17-23.
20. Ishii N., Ikenaga H., Oginea Z. et al. Effects of renal sorbitol accumulation on uripaty excretion of enzymes in hyperglycaemic rats // *Ann. Clin. Biochem.* 2001, 38, N 4, 391-398.
21. Недосугова Л.В., Ланкин В.З., Балаболкин М.И. и др. Взаимосвязь между компенсацией углеводного обмена и возможностью проявления окислительного стресса при сахарном диабете II типа // *Бюлл. эксп. биол. мед.* 2003, 136, № 8, 152-155.
22. Малыжев В. Патогенез инсулиннезависимого сахарного диабета. Новый взгляд на проблему // *Диабетик*. 1999, № 3-4, 48-50.
23. Селиванова К.Ф., Ушаков А.В., Боуман И.В. и др. Оценка свободнорадикальной модификации белков крови при сахарном диабете в сочетании с ишемической болезнью сердца // *Эндокринология*. 2000, 5, № 2, 169-173.

24. Александровский Я.А. Молекулярные механизмы развития диабетических осложнений // Биохимия. 1998, 63, № 6, 1470-1479.
25. Гребень Н.К. Вплив антиоксидантної терапії на електрофізіологічні показники органа зору у хворих на ретинальні опіки // Ліки. 2004, № 1-2, 109-113.
26. Балаболкин М.И. Диабетология. М.: Медицина, 2000. 672 с.
27. McMillan D. E. Hemorheology and blood viscosity in the pathogenesis of diabetic retinopathy // Focus on Diabetic Retinopathy. 1995, 2, N 6, 62.
28. Бахритдинова Ф. А. Гемореологические нарушения у больных с диабетическими ретинопатиями // Вестник офтальмологии. 1996, № 2, 33-35.
29. Kristinsson Johannes Kari. Diabetic retinopathy screening and prevention of blindness. A doctoral thesis // Acta Ophthalmologica Scandinavica. 1997, 75, 223, 7-64.
30. Цисельский Ю.В., Левицкий А.П. Биохимия глазных осложнений сахарного диабета // Офтальмол. журнал. 2004, № 3, 11-16.
31. Debbia A., Torlai F., Bolzani R. et al. Intravascular red cell aggregation in diabetic conjunctival blood vessels: effect of chromocarb diethylamine // Chibret International Journal of Ophthalmology. 1990, 7, N 2, 1-8.
32. Соколов Е.И., Подачаина С.В., Заботнов В.И. и др. Применение плазмафереза в комплексной терапии больных сахарным диабетом // Пробл. эндокринологии. 1994, № 5, 13-16.
33. Ильенков С.С., Вайник Д.Е., Леонова Л.Л. Агрегационная активность тромбоцитов у больных диабетической ретинопатией // Вопросы офтальмологии: Сб. науч.-практ. конф. офтальмологов. Красноярск, 2001, с. 159.
34. Fryczkowski A.W., Marsico N.P., Whitaker T.E. et al. Geographic distribution and morphology of the diabetic retinal microvascular abnormalities: A trypsin digestion study // Annals of Ophthalmol. 1997, 29, N 6, 367-373.
35. Yoshida A., Feke G.T., Ogasawara H. Retinal blood flow in diabetes // Asia-pacific Journal of Ophthalmology. 1992, 4, N 1, 7-10.
36. Klein R., Klein B.E.K., Moss S.E. et al. The relation of retinal vessel caliber to the incidence and progression of diabetic retinopathy // Archives of Ophthalmology. 2004, 122, 76-83.
37. Alder V.A., Yu Dao-Yi, Cringle S.J. et al. Experimental approaches to diabetic retinopathy // Asia-pacific journal of Ophthalmology. 1992, 4, N 1, 20-25.
38. Балаболкин М. И., Мамаева Г. Г., Трошина Е. А. Использование лазерного доплеровского расходомера в целях ранней диагностики диабетических ангиопатий // Пробл. эндокринологии. 1994, № 6, 19-20.
39. Haller H. Endothelial cell function and cell adhesion in diabetic angiopathy // Focus on Diabetic Retinopathy. 1995, 2, N 6, 60-61.
40. McMillan D. E. Blood flow and the development of diabetic retinopathy // Focus on Diabetic Retinopathy. 1997, 4, N 3, 3-7.
41. Arend O., Remky A., Harris A. Macular microcirculation in cystoid maculopathy of diabetic patients // Focus on Diabetic Retinopathy. 1996, 3, N 11, 65-67.
42. Шилова О.Г. Оптимизация аргонлазеркоагуляции с учетом роли осмотического давления крови в развитии диабетической микроангиопатии сетчатки: Автореф. дис. канд. мед. наук. Красноярск, 1998. 23 с.
43. Grunwald J.E., Riva C.E., Petrig B.L. et al. Strict control of glycemia: effects on blood flow in the large retinal vessels and in the macular microcirculation // Focus on Diabetic Retinopathy. 1996, 3, N 11, 64.
44. Недзвецкая О.В. Коррекция лимфатического дренирования органа зрения при ювенильной диабетической ретинопатии // VII съезд офтальмологов России. М., 2000, 1, с. 468.
45. Имантаева М.В. Микролимфоциркуляция у больных диабетической ретинопатией // VII съезд офтальмологов России. М., 2000, 1, 442-443.
46. Cao Jingtai, Scott D., Merges C.A. Choriocapillaris degeneration and related pathologic changes in human diabetic eyes // Archives of Ophthalmology. 1998, 116, N 5, 589-597.
47. Kador P.F., Akagi Yoshio, Takahashi Yukio et al. Prevention of retinal vessel changes associated with diabetic retinopathy in galactose-fed dogs by aldose reductase inhibitors // Archives of Ophthalmology. 1990, 108, N 9, 1301-1309.

48. Астахов Ю.С., Лисочкина А.Б., Шадриев Ф.Е. Современные направления медикаментозного лечения непролиферативной диабетической ретинопатии (обзор данных литературы) // Русский медицинский журнал. 2003, 4, № 3.
49. Anderson H.R., Stitt A.W., Garginer T.A. et al. Diabetic retinopathy: analysis of basement membrane thickening of capillaries in different retinal layers within arterial and venous environments // Focus on Diabetic Retinopathy. 1996, 3, N 11, 67-68.
50. McMillan D.E. Hemorheology and blood viscosity in the pathogenesis of diabetic retinopathy // Focus on Diabetic Retinopathy. 1995, 2, N 6, p. 62.
51. Watkins P.J. Retinopathy // British Medical Journal. 2003, 326(7395), N 4, 924-926.
52. Сдобникова С.В., Столяренко Г.Е. Роль задней гиалоидной мембраны в патогенезе и трансклиарной хирургии пролиферативной диабетической ретинопатии // Вестник офтальмологии. 1999, № 1, 11-13.
53. Кащинцева Л. Т., Мальцев Э. В., Думброва Н. Е. и др. Изменения оболочек глаза при экспериментальном диабете и их фармакологическая коррекция // Офтальмологический журнал. 1997, № 5, 366-371.
54. Гогіна І.Ф., Плешанов Е.В., Л.В. Андріюк Л.В. та ін. Нові аспекти патогенетичного лікування діабетичних ангіо-, ретино-, нейропатій // Тез. докл. науч. конф. офтальмологов. Одесса, 2000, 206-208.
55. Пасечникова Н.В., Науменко В.А., Зборовская А.В. Ишемическая форма диабетической макулопатии // Физиол. журн. 2003, 49, № 3, 174-176.
56. Fong D.S., Segal P.P., Myers F. et al. Subretinal fibrosis in diabetic macular edema // Archives of Ophthalmology. 1997, 115, N 7, 873-877.
57. Sennlaub F., Valamanesh F., Vazquez-Tello A. et al. Cyclooxygenase-2 in human and experimental ischemic proliferative retinopathy // Amer. Heart Assoc. 2003, 108 (2), N 7, 198-204.
58. Wangsa-Wirawan N.D., Linsenmejer R.A. Retinal Oxygen // Archives of Ophthalmology. 2003, 121, 547-557.
59. Мазурина Н. К. Современные данные о пролиферативном процессе при диабетической ретинопатии // Вестник офтальмологии. 1999, № 3, 37-40.
60. Noma H., Funatsu H., Yamashita H. et al. Regulation of angiogenesis in diabetic retinopathy // Archives of Ophthalmology. 2002, 120, 1075-1080.
61. Grant M.B., Guay C. Plasminogen activator production by human retinal endothelial cells of nondiabetic and diabetic origin // Investigative Ophthalmology Visual Science. 1991, 32, N 1, 53-64.
62. Hofman P., van Blijswijk B.C., Gaillard P.J. et al. Endothelial cell hypertrophy induced by vascular endothelial growth factor in the retina // Archives of Ophthalmology. 2001, 119, 861-866.
63. Cunha-Vaz J. G. The alteration of the blood-retinal barriers in the initial stages of diabetic retinopathy: role of vitreous fluorometry // Focus on Diabetic Retinopathy. 1995, 2, N 6, 67.
64. Гаджиев Р.В. Отслойка стекловидного тела в патогенезе диабетической ретинопатии // Офтальмохирургия. 1992, № 2, 48-52.
65. Краснов М.М., Сдобникова С.В., Федоров А.А. Заднегиалоидная мембрана как структурная основа роста новообразованной ткани при пролиферативной диабетической ретинопатии // Вестник офтальмологии. 1998, № 3, 16-20.
66. Kroll P., Hesse L. The role of the posterior hyaloid membrane in the disease of diabetic vitreoretinopathy // Focus on Diabetic Retinopathy. 1995, 2, N 6, 63-64.
67. Запускалов И.В., Кривошеина О.И., Логвинов С.В. Морфологическая характеристика преретинальных мембран у больных пролиферативной витреоретинопатией различной этиологии // Вопросы офтальмологии: Сб. науч.-практ. конф. офтальмологов. Красноярск, 2001, 138-139.
68. Сдобникова С.В. Роль удаления заднегиалоидной мембраны в трансклитреальной хирургии пролиферативной диабетической ретинопатии: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 1997. 23 с.
69. Сдобникова С.В., Сдобникова Г.Е., Федоров А.А. и др. Особенности течения пролиферативного процесса при диабетической ретинопатии, осложненного гиалолизом // Тез. докл. межд. науч.-практ. конф. М., 2000, 17-18.
70. Tarun Sharma, Sunil Parikh, Lingam Gopal et al. Vitrectomy for diabetic retinal detachment // Asia-pacific Journal of Ophthalmology. 1994, 6, N 2, 2-7.

**Основні аспекти патофізіології діабетичної ретинопатії та її наслідків (огляд літератури)**  
Ю.В. Цісельський  
*Одеська обласна клінічна лікарня, 65025 Одеса, Україна*

Представлені сучасні дані про патофізіологію діабетичної ретинопатії. Дотримана послідовність появи основних порушень і шляхів прогресування захворювання. Наведена авторська схема головних аспектів патофізіології діабетичної ретинопатії та її наслідків.  
**Ключові слова:** діабетична ретинопатія, патофізіологія, цукровий діабет.

**The main aspects of pathophysiology of diabetic retinopathy and its consequences (review of literature)**

Y. V. Tsiselskiy  
*Odessa Regional clinical hospital, 65025 Odessa, Ukraine*

Modern data on mechanisms of developing diabetic retinopathy are presented. A sequence of main ways of disease development and progression is mentioned. The author's scheme of principal aspects of pathophysiology of diabetic retinopathy and its consequences is given.  
**Key words:** diabetic retinopathy, pathophysiology, diabetes mellitus.

(Надійшла 19.01.2005)

## ОКСИФИЛЬНОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, ПРОГНОЗ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Е.С. Куцаева\*, Н.Д. Тронько<sup>1</sup>, Н.В. Гульчий, А.Е. Коваленко<sup>1</sup>

Киевская клиническая городская больница №16, 03110 Киев;

<sup>1</sup>Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко АМН  
Украины, 04114, Киев, Украина

В обзоре проведен анализ литературы с 1951 по 2003 г. по проблеме оксифильноклеточного рака щитовидной железы. Отражены современные взгляды на вопросы диагностики, патогенеза заболевания, клинических проявлений и тактики лечения. Освещены результаты хирургического лечения, прогноз оксифильноклеточного рака щитовидной железы.

**Ключевые слова:** оксифильноклеточный рак щитовидной железы, оксифильноклеточный вариант фолликулярного рака, оксифильноклеточный вариант папиллярного рака щитовидной железы, клиника, тактика лечения, прогноз, факторы риска.

### Исторические сведения

Оксифильноклеточный рак, онкоцитарный рак, рак из клеток Гюртле, В-клеточный рак – синонимы одного типа злокачественного новообразования щитовидной железы (ЩЖ).

Почти столетие прошло с тех пор, как Т. Langhans впервые описал у 5 пациентов “small-alveolar, large-celled tumor” в 1907 г. Первым, кто применил название “Гюртлеклеточная опухоль”, был J.Ewing (1928), хотя К. Hurthle впервые описал интерфолликулярные клетки в щитовидной железе собаки еще в 1894 году. Первооткрывателем оксифильных клеток был М. Askinazy, описавший их в 1898 году, как функциональный вариант фолликулярного эпителия [1, 2]. Термин “онкоцит” был введен Н. Hamperl в 1937 году [3]. В 1948 г. R. Willis предлагает еще один синоним – “крупные эозинофильные клетки” (“eosinophilic large cell”) [4].

### Общие сведения

С 1935 года в литературе было описано около 400 случаев оксифильноклеточных раков (ОКР) [5]. Большинство авторов считает, что оксифильные клетки имеют фолликулярное происхождение [6, 7]. O.Clark и P.Gerald показали возможность трансформации фолликулярных клеток в оксифильные и их способность секретировать тиреоглобулин, а также доказали наличие неповрежденной аденилат-циклазной системы рецепторов к ТТГ на оксифильных клетках [8].

Присутствие оксифильных клеток отмечено в щитовидной железе при таких заболеваниях как тиреоидит Хашимото, Базедова болезнь, узловой и многоузловой зоб, опухоли ЩЖ; в паратиреоидной ткани, ткани поджелудочной железы, печени, почек, слюнных желез, гипофиза [9-11].

В соответствии с последней опубликованной классификацией ВОЗ (1988) ОКР не рассматривается как самостоятельный тип рака щитовидной железы,

\* Адреса для листування (Correspondence): Київська міська клінічна лікарня № 16, вул. Рейтарська 22, 03110 Київ, Україна; E-mail: [kushchayeva@hotmail.com](mailto:kushchayeva@hotmail.com)

а относится к группе фолликулярных опухолей, учитывая, что большинство оксифильноклеточных опухолей имеют фолликулярный, трабекулярный и/или солидный вариант роста. Достаточно редко оксифильноклеточные опухоли демонстрируют папиллярную архитектуру и специфические изменения ядер клеток. В таком случае они относятся к оксифильноклеточному варианту папиллярного рака ЩЖ (ОКПР).

Среди фолликулярного рака (ФР) оксифильноклеточный вариант занимает приблизительно 15-20 %. Оксифильноклеточный вариант папиллярного рака (ПР) встречается еще реже – в 1-11 % случаев [12]. Такая разница в частоте ОКПР, возможно, является результатом различий в применяемых диагностических критериях. F.Herrera и соавт. (1992), проанализировав все случаи папиллярного рака ЩЖ за 32 года, выявили среди них 2 % пациентов с ОКПР ЩЖ (22 случая) [12].

По данным авторов, рассматривающих оксифильноклеточный рак как отдельный тип опухоли, последний является достаточно редкой тиреоидной патологией и среди всех злокачественных опухолей ЩЖ встречается с частотой от 0,4 до 10 % [5, 13-15].

В 1998 году R.Katon и соавторы описали семейный ОКР с изменениями в хромосоме 19p13.2 [16]. O.Alsanea и O.Clark разделяют спорадический и семейный ОКР. Семейный ОКР описан как более агрессивный вариант и встречается лишь в 0,1 % случаев [17].

На сегодняшний день много авторов приводят доказательства отличия оксифильноклеточного варианта от неоксифильноклеточного ФР ЩЖ и считают первый отдельной нозологической единицей с более агрессивными свойствами [11, 15, 18-21]. Не все авторы разделяют эту точку зрения [22, 23]. Трудности в решении этой проблемы в основном связаны с изучением очень немногочисленных групп пациентов, что обосновано редкостью заболевания.

Различия в природе оксифильноклеточного варианта и неоксифильноклеточного ФР ЩЖ показаны в работе S.Masood (1993). Авторы описали ассоциацию оксифильноклеточных опухолей с высокой экспрессией *Ran-gas*, *N-мус* онкогенов, трансформирующего фактора роста- $\alpha$  и  $\beta$ , инсулиноподобного фактора роста-1 в отличие от неоксифильноклеточного ФР [24]. Описана экспрессия оксифильноклеточными опухолями рецепторов к соматостатину, которые до этого были найдены в клетках рака легких, лимфомы, аденомы гипофиза, медуллярного рака, феохромоцитомы, карциноида, параганглиомы [25].

Агрессивное поведение ОКР пытались объяснить его специфичным клеточным строением. ОКР представлен большими полигональными клетками с полиморфными гиперхроматическими ядрами и эозинофильной гранулярной цитоплазмой, которая содержит множество митохондрий. По данным F.Savagner и соавторов, в опухоли отмечается уменьшение синтеза АТФ, увеличение экспрессии гена UPT-2 и синтеза опухолевого белка UPT-2 (uncoupling protein tumor). Последний играет важную роль в энергетическом гомеостазе как альтернативный источник, независимый от синтеза АТФ. Уменьшение синтеза АТФ и переключение метаболизма на анаэробный путь, как более экономичный в условиях гипоксии, может быть фактором, влияющим на рост оксифильноклеточных опухолей. Резистентность к гипоксии оксифильных клеток может быть одной из причин агрессивного поведения опухоли [26, 27]. В оксифильноклеточных опухолях обнаружено увеличенное количество митохондрий и митохондриальных структурных аномалий, отмечающихся при других митохондриальных болезнях и миопатиях (митохондриальная энцефалопатия, митохондриальная миопатия, синдром Leigh и др.) [28]. Количество делеций митохондриальной ДНК (мтДНК) не зависит от того, является ли оксифильноклеточная опухоль доброкачественной или злокачественной. Причем делеции мтДНК обнаружены в нормальной ткани ЩЖ, окружающей опухоль, но в очень незначительных

количествах. Это может свидетельствовать о том, что делеции мтДНК могут предшествовать оксифильным клеточным изменениям [28].

Причины митохондриальной пролиферации в оксифильноклеточных опухолях, ассоциированные с повреждением ДНК, не известны. Возможно, что дефект продукции энергии в клетках приводит к компенсаторному увеличению количества митохондрий с помощью вовлечения ядерных генов, контролирующих число митохондрий, путем обратной связи [28].

По данным С. Scharк и соавторов, некоторые ОКР демонстрируют мутации N-ras протоонкогена, что встречается в 22 % случаев [29]. Авторами описаны только мутации N-ras протоонкогена; мутации Kirsten-ras и Harvey-ras онкогенов не были обнаружены. Вовлечение ras протоонкогенов характерно для фолликулярного рака ЩЖ и является ранним событием в многоступенчатом процессе онкогенеза ФР [30]. А. Lewinski и соавт. представили частоту активации ras протоонкогена при оксифильноклеточном ФР и неоксифильноклеточном ФР ЩЖ в 63 % и 60 % случаев [30].

При папиллярном раке отмечено возникновение структурных aberrаций RET и TRK протоонкогенов. Вовлечение в процесс RET протоонкогена описано и при оксифильноклеточном варианте ПР с частотой, подобной ПР ЩЖ без оксифилии [31]. Активация RET/PTC считается молекулярным маркером, определяющим более "спокойное" поведение опухоли, и предпочтительно лимфогенное, а не гематогенное распространение. Cheung и соавт. отметили, что при оксифильных опухолях с гематогенным распространением не было изменений RET/PTC [32].

Часть ОКР демонстрирует экспрессию супрессорного гена p53, который более характерен для недифференцированного и низко дифференцированного рака ЩЖ [33]. Опухоли с высоким уровнем потери аллелей имеют значительный риск анапластической трансформации, для которой необходимы дополнительные мутации. Для широкоинвазивного варианта (ШИ) оксифильноклеточного и неоксифильноклеточного ФР ЩЖ также характерна значительная частота потери аллелей [34]. Частота потери аллелей при ОКР в среднем составляет 45 %, в сравнении, к примеру, с 71 % – при анапластическом раке и с 25 % – при ПР щитовидной железы.

Большинство ОКР демонстрируют ДНК анеуплоидию [29]. Анеуплоидия считается ранним и генетически дестабилизирующим событием в развитии рака. По данным F. Неггега и соавт., только 17 % оксифильноклеточного варианта ФР и 29 % оксифильноклеточного варианта ПР имели диплоидный набор хромосом [12].

### Клинические данные

У большей части пациентов заболевание протекает бессимптомно и представлено солитарным узлом ЩЖ. ОКР может сочетаться с другими заболеваниями ЩЖ в 1/3 случаев [35]. Описано довольно частое сочетание ОКР с неоксифильноклеточным папиллярным раком ЩЖ (21 %) [5].

Средний возраст пациентов с ОКР выше по сравнению с пациентами с неоксифильноклеточным ПР и ФР ЩЖ и соответствует 5-7 декаде жизни [13, 36]. Соотношение частоты подобных опухолей среди мужчин и женщин в среднем составляет 1:2 [11, 23].

Оксифильноклеточные и неоксифильноклеточные фолликулярные опухоли обладают некоторыми общими свойствами. Это сходство клинических проявлений, сложность точного дооперационного диагноза, склонность к отдаленным метастазам. К отличиям ОКР от неоксифильноклеточного ФР относятся: частый наследственный вариант, многофокусный рост, склонность к распространению в регионарные лимфоузлы и низкая тропность к радиоактивному йоду. Кроме того, йодный дефицит стимулирует развитие неоксифильнокле-

точных фолликулярных опухолей, в сравнении с оксифильноклеточными, которые чаще встречаются при избытке йода в среде [13]. Последнее также свойственно папиллярному раку ЩЖ.

M. Sarcangi и соавторы, описывая агрессивность ОКР, приравнивают последний по степени злокачественности к инсулярному или медуллярному раку ЩЖ [37]. Метастатические свойства ОКР подобны свойствам ПР и ФР ЩЖ [38].

Подобно ПР ЩЖ, ОКР имеет тенденцию к многофокусному росту, который встречается в 6-10 % случаев ОКР [5, 35]. На сходство с ПР ЩЖ указывает склонность ОКР к распространению в лимфатические узлы. При ПР метастазы в лимфоузлы могут быть выявлены у 40 % больных во время первичной диагностики [12]. Для ОКР этот показатель соответствует 10-25 % [5, 7, 23, 39, 40]. В случае ФР лимфоузлы вовлекаются значительно реже – в 5 % наблюдений [6, 13]. Примечательно, что в случаях оксифильноклеточного варианта ПР ЩЖ частота метастазов в лимфатические узлы значительно меньше (7 %), чем при типичном варианте ПР [12].

S. Grebe и I. Нау описали частоту возникновения лимфогенных метастазов дифференцированного рака ЩЖ в различные промежутки времени. При ОКР частота метастазов в лимфатические узлы шеи на момент первичной диагностики составила 6 %, а через 10, 20 и 30 лет – 14 %, 18 %, и 24 %, соответственно. При ФР метастазы в лимфатические узлы шеи на момент установления диагноза были обнаружены у 4 % пациентов, через 10, 20 и 30 лет эти цифры были 1 %, 2 %, 2 %. При ПР ЩЖ с наиболее характерным свойством лимфогенного метастазирования (38 % на момент операции), динамика со временем была незначительной: 7 %, 9 %, и 10 %, соответственно [41].

Частота отдаленного метастазирования ОКР и неоксифильноклеточного ФР на момент операции составляет 9-29 % [5, 7, 14, 40, 42-44]. Отдаленные метастазы этих опухолей наиболее часто возникают в легких, костях, печени и центральной нервной системе, а также, казуистически, – в поджелудочной железе, сердце, надпочечниках, глазу, носовой полости [45, 46].

### Диагностика

На сегодняшний день наиболее информативным диагностическим методом является тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия (ТАПБ) щитовидной железы. Цитологическая диагностика высокоэффективна при всех видах опухолей ЩЖ за исключением оксифильноклеточного и неоксифильноклеточного ФР [6, 7, 9, 15]. В этих случаях возможна лишь верификация клеточного состава опухоли без разграничения доброкачественности и злокачественности процесса. Поэтому фолликулярные и оксифильноклеточные опухоли составляют “серую зону в диагностике” при ТАПБ. Цитологическое исследование позволяет дифференцировать опухоли от гиперпластических узлов, содержащих оксифильные клетки [7, 47]. Диагностика оксифильноклеточного рака на дооперационном этапе возможна при наличии несомненных признаков злокачественности: выраженного распространения за пределы ЩЖ или наличия метастазов [9]. Исследование таких признаков, как размер клеточных ядер, количество оксифильных клеток, наличие митозов, клеточного полиморфизма, некрозов, оказалось недостоверным для диагностики [37].

### Морфологические данные

Диагноз оксифильноклеточной опухоли может быть подтвержден, если онкоцитами представлены более 75 % клеток. Диагностика оксифильноклеточного и неоксифильноклеточного ФР основывается на выявлении несомненной капсулярной или васкулярной инвазии [48]. В соответствии со степенью инвазивности, как оксифильноклеточный, так и неоксифильноклеточный ва-

рианты ФР, могут быть представлены минимально- и широкоинвазивными формами (МИ, ШИ). Хотя четкие гистологические критерии между МИ и ШИ вариантами не определены. Существующими классификациями четко не регламентировано количество мест и степень инвазии опухоли (в капсулу или через капсулу) [49]. Поэтому граница между МИ и ШИ вариантами является довольно вариабельной. Например, некоторые исследователи описывают МИ вариант при наличии 1 очага капсулярной и/или васкулярной инвазии. Все остальные опухоли относятся к ШИ варианту с более плохим прогнозом [5]. Другие авторы считают МИ вариантом опухоль с наличием 3 или меньше очагов сосудистой инвазии [50].

J. Rosai и соавторы описывают ШИ вариант как карциному с "...выраженными полями инвазии на макро- и микроскопическом уровне; и дифференциальный диагноз с аденомой не представляет трудностей..." [48].

Отсутствие общепринятых морфологических критериев представляет проблему при проведении сравнительного анализа результатов лечения в различных клиниках [49].

### Хирургическое и постхирургическое лечение

По поводу объема оперативного вмешательства при ОКР существует несколько мнений. Причем судить об эффективности тотального удаления или органосохраняющей операции можно, основываясь на ограниченном количестве научных работ.

Подходы к хирургическому лечению ОКР и неоксифильноклеточного ФР сходны. Вопрос об объеме хирургического вмешательства решается на первом этапе во время операции после оценки результатов интраоперационной морфологической диагностики.

Инкапсулированный оксифильноклеточный рак, как и неоксифильноклеточный ФР, представляют значительные трудности при интраоперационной экспресс-диагностике. Как правило, диагноз основывается на данных планового гистологического исследования удаленной опухоли [51]. После результатов заключительного гистологического исследования, в случаях, когда установлен диагноз злокачественной опухоли, приходится прибегать к окончательной тиреоидэктомии. Поэтому рекомендуемый минимальный объем операции при интраоперационном диагнозе "оксифильноклеточная опухоль с неясным злокачественным потенциалом" – гемитиреоидэктомия. Такая оперативная тактика способствует уменьшению количества осложнений при повторном, технически более сложном оперативном вмешательстве.

Вопрос объема оперативного вмешательства при ОКР остается открытым, что связано с небольшим количеством пациентов и различиями в гистологической трактовке степени инвазивности. Необходимо отметить, что определение "групп риска" и выбор оптимального объема операции возможны при сопоставлении морфологических характеристик опухоли с отдаленными результатами наблюдений.

Некоторые авторы предлагают лобэктомиию с истмусэктомией в случаях наличия опухоли только с минимальной капсулярной инвазией или МИ варианта ОКР [5, 23, 52]. Большинство авторов настаивают на тотальном или около тотальном удалении ЩЖ при ОКР [13, 15, 44, 53, 54, 56]. Некоторые исследователи рекомендуют выполнение обязательной профилактической центральной диссекции шеи, обосновывая это ухудшением прогноза заболевания при появлении метастазов в регионарных лимфатических коллекторах [13, 53-55].

Выполнение тотальной тиреоидэктомии при ОКР обусловлено рядом факторов.

Во-первых, тотальное удаление ЩЖ у пациентов с ОКР уменьшает возможность локального рецидива и увеличивает длительность периода без метастазов [44, 54, 57]. M. Carcangiu и соавторы в своей работе описали 75 % ло-

кальных рецидивов в случае нодулярной, 40 % – при лобэктомии, и 15 % – после тотального удаления ЩЖ [37]. А. Khafif и соавторы указывают, что локальный рецидив возникает в 4,5 % случаев после тотального удаления ЩЖ и в 15 % – после операции меньшего объема [54]. S. Gundru и соавторы описали, что метастазы после тотального удаления ЩЖ возникают в 8 % наблюдений, а после операции органосохраняющего характера – в 39 % случаев [57].

Во-вторых, тотальное удаление ЩЖ позволяет проводить контроль появления метастазов путем анализа уровня тиреоглобулина в крови [13, 55].

В-третьих, тотальное удаление ЩЖ позволяет применять радиойод для абляции остатков здоровой ткани [9, 13, 55, 56].

В-четвертых, ни один из нехирургических методов (радиойодтерапия, химиотерапия, лучевая терапия) не предупреждает дальнейшего появления рецидивов в случаях ОКР, что ассоциируется с плохим прогнозом заболевания [15, 23, 43, 45, 52]. Последнее обстоятельство делает оперативное вмешательство единственным эффективным методом лечения.

Накопление  $^{131}\text{I}$  оксифильноклеточными метастазами встречается только в 10 % наблюдений, что значительно ниже, чем при других дифференцированных раках ЩЖ [13, 43, 57].

N. Basic и соавторы попытались улучшить накопление метастазами ОКР радиоактивного йода, применив рекомбинантный ТТГ [44]. Из 2 пациентов у 1 удалось получить хороший лечебный эффект. Принимая во внимание небольшое количество пациентов в исследуемой группе и то, что подобная работа является единственной, данное направление требует дальнейших исследований.

Другие дополнительные методы лечения, такие как лучевая и химиотерапия, являются паллиативными и рекомендуются только при неоперабельных формах ОКР [6, 7, 13, 15, 43, 52, 55, 57].

Некоторые авторы считают, что супрессивная терапия тиреоидными гормонами достоверно не улучшает прогноз заболевания [23], но широкомасштабных исследований по данному вопросу не проводилось.

Отмечено, что появление рецидива ОКР значительно ухудшает прогноз болезни. L. Sanders и M. Silverman сравнили эффективность лечения рецидива ФР и ОКР, описав полное выздоровление в 33 % случаев при ФР и ни в одном – при ОКР [22].

Необходимо сказать, что единственным эффективным методом лечения метастазов ОКР является хирургический. Поэтому радикальная операция – залог успешного лечения как ОКР, так и его метастазов [6, 45, 55].

Для уменьшения возможности рецидива и смертности от ОКР E. Kebebew и O. Clark предложили следующую схему лечения: тотальное или околототальное удаление ЩЖ с профилактической центральной диссекцией шеи и последующим  $^{131}\text{I}$ -лечением в дозе 3700-7400 МБк (100-200 mCi) для пациентов группы “высокого риска” и 1110-1850 МБк (30-50 mCi) – для пациентов группы “низкого риска” [53].

#### Методы диагностики рецидива и метастазов ОКР

Рецидивы при ОКР возникают, по данным разных авторов, в 31-47 % наблюдений по сравнению с 20-23 % – при наличии ФР ЩЖ [23, 58].

В случаях дифференцированного рака ЩЖ (ДРЩЖ) после тиреоидэктомии и  $^{131}\text{I}$ -абляции остаточной ткани наиболее эффективными методами диагностики метастатического процесса являются: определение базального и ТТГ-стимулированного уровня тиреоглобулина (Тг), скintiграфия всего тела с  $^{131}\text{I}$ , УЗИ шеи. Уровень Тг – наиболее чувствительный маркер диагностики метастазов ДРЩЖ, в том числе и ОКР [59].

УЗИ шеи и ТАПБ подозрительной ткани – наиболее точные методы диагностики локального рецидива и шейных метастатических лимфоузлов при раке

ЩЖ. Эффективность УЗИ для выявления метастазов в лимфоузлах шеи достигает 90 % [60]. Информативность КТ и МРТ для оценки состояния шейных лимфоузлов является довольно низкой (35,5 %). Для определения метастатически измененных медиастинальных лимфоузлов, когда невозможно использовать УЗИ, более эффективно применение КТ и/или МРТ. По данным литературы, чувствительность КТ/МРТ в этих случаях не превышает 50-60 %. Необходимо отметить, что все рентгенологические исследования, КТ, МРТ определяют только локализацию патологической ткани без функциональных характеристик последней. Для определения функциональных свойств патологической ткани применяются туморотропные радиофармпрепараты.

Для этой цели наиболее часто используется  $^{131}\text{I}$ , который может применяться как для диагностики, так и для лечения метастазов ДРЩЖ.

Диагностическая эффективность  $^{131}\text{I}$  резко снижается в случаях потери метастазами ДРЩЖ способности накапливать изотоп, а также при наличии рака ЩЖ с низкой степенью его аккумуляции (инсулярный рак или рак из оксифильных клеток).

Для диагностики метастазов ОКР описано применение  $^{18}\text{F}$ FDG-PET,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin и  $^{201}\text{Tl}$ .

Для определения метастазов рака ЩЖ в 1987 г. впервые был применен  $^{18}\text{F}$ FDG-PET. Применение 2-18-fluor-2-deoxy-glucose-PET основано на способности меченой глюкозы накапливаться в метаболически активной ткани. Известно, что метаболизм глюкозы коррелирует со степенью злокачественности опухоли, увеличиваясь в случае недифференцированного рака ЩЖ или дифференцированного рака, потерявшего способность накапливать радиойод. Метаболизм глюкозы особенно высок в низкодифференцированных опухолях. В этих случаях повышается эффективность применения  $^{18}\text{F}$ FDG и снижается чувствительность к  $^{131}\text{I}$ . Такое альтернирующее накопление  $^{18}\text{F}$ FDG и  $^{131}\text{I}$  опухолью получило название феномена "flipflop". Метастазы, которые демонстрируют интенсивное накопление  $^{18}\text{F}$ FDG и низкое накопление  $^{131}\text{I}$ , считаются более агрессивными [61]. Описано применение  $^{18}\text{F}$ FDG-PET при метастазах ОКР ЩЖ [62]. Чувствительность данного метода при метастазах ОКР составляет 94 % [63].

Проникновение  $^{201}\text{Tl}$  в клетку происходит активным путем и зависит от Na-K-АТФазы и мембранного потенциала.

В аккумуляции опухолью  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI и  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin, по данным одной из теорий, имеет значение именно специфическое строение оксифильных клеток, содержащих большое количество митохондрий, а также плазматический и митохондриальный мембранный потенциал [64, 65]. В накоплении опухолевыми клетками  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI, по мнению некоторых авторов, определенное значение имеют также десмоплазия, клеточная пролиферация, активные транспортные механизмы [64]. Хотя все причины накопления опухолью этих радиофармпрепаратов еще не известны.

Т. Уеп и соавторы описали эффективность диагностического применения  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI (925 МБк),  $^{131}\text{I}$  (111 МБк) и  $^{201}\text{Tl}$  (74 МБк) у 37 пациентов с метастазами ОКР, что составило 81,1 %, 18,1 % и 68,1 % [66]. Авторы отметили высокую эффективность применения  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI в случаях ОКР после тотального удаления ЩЖ, особенно при отсутствии накопления опухолью  $^{131}\text{I}$  и при повышенном уровне тиреоглобулина.

#### Факторы, влияющие на прогноз при ОКР ЩЖ

Выживаемость пациентов с ОКР напрямую зависит от степени инвазивности опухоли [48]. Разногласия существуют относительно прогностической значимости капсулярной инвазии против васкулярной. Первым, кто описал васкулярную инвазию как критерий дифференциальной диагностики аденомы от карциномы, был А. Graham в 1924 г. Для ОКР, как и для

неоксифильноклеточного ФР, более характерным является гематогенное метастазирование, поэтому значимость васкулярной инвазии в прогнозе заболевания может быть более существенной, чем капсулярной [13, 38, 48, 67, 68]. При наличии только капсулярной инвазии прогноз становится более благоприятным [67, 68].

Другие авторы описывают возникновение отдаленных метастазов даже при наличии только капсулярной инвазии [14, 37], уравнивая прогностическое значение васкулярной и капсулярной инвазий [14].

Отмечено значительное влияние возраста больных на прогноз заболевания. А. Khafif и соавторы указали на лучшую выживаемость у пациентов моложе 55 лет [54]. Некоторые авторы отмечают мужской пол, как негативный фактор в прогнозе заболевания [21, 37], другие исследователи не находят такой зависимости [54].

Размер опухоли более 4 см является прогностически неблагоприятным фактором [5, 54]. L. Erickson и соавторы в своей работе отметили, что пациенты с ОКР менее 3,5 см не имели метастазов [67]. ШИ вариант ОКР описывается как прогностический фактор зависимой от рака смерти [5, 69].

А. Stojadinovic и соавторы проанализировали выживаемость при МИ и ШИ варианте ОКР, которая за 8 лет наблюдения составила 100 % и 58 % [52].

Степень инвазивности опухоли, как определяющий фактор развития метастазов, описывают M. Decaussin и соавторы. По результатам этой работы, 7 из 10 пациентов с ОКР и метастазами были представлены ШИ опухолью, а все 7 больных с ОКР без метастазов – МИ вариантом [69].

Достоверно негативное влияние на прогноз ОКР оказывает распространение опухоли за пределы ЩЖ [5, 35, 42, 44, 52, 69]. Наличие экстрагиреоидной инвазии увеличивает частоту локальных рецидивов и отдаленных метастазов ОКР [42].

Н. Evans и R. Vassilopoulou-Selin описали 18 пациентов с ОКР, из которых 11 умерли от распространения болезни. Причем экстрагиреоидное распространение опухоли имели 10 больных, и 9 из них умерли непосредственно от рака [42]. Восьмилетняя выживаемость пациентов с ОКР с наличием распространения опухоли за пределы железы и без распространения составила 33 % и 100 %, соответственно [5].

Значительно ухудшает прогноз болезни наличие метастазов как во время первичной диагностики ОКР, так и появление их впоследствии [5, 15, 52, 70]. Главную роль в этом играет отсутствие эффективных нехирургических методов лечения метастатического процесса при оксифильноклеточном раке ЩЖ. Процент излечения от метастатического процесса низкий [15, 23, 52]. Это одно из существенных отличий клинического течения ОКР от других опухолей фолликулярного происхождения.

Больные ОКР имеют наименьшую длительность периода жизни без метастазов среди пациентов с карциномой из фолликулярного эпителия [21]. S. Gundry и соавторы описали 10-летнюю выживаемость 18 % пациентов с ОКР при наличии метастазов и 88 % – без метастазов в лимфатические узлы на момент операции [57].

По данным J. Ruegger и соавторов, смертность пациентов с ОКР в течение 5 лет при наличии отдаленных метастазов составляет 80 %. В случаях неоксифильноклеточного ФР выживаемость пациентов такой группы через 5 лет составляет 65 % [71].

Показатели выживаемости пациентов с ОКР по данным литературы приведены в таблице.

Большую роль в ухудшении прогноза играет наличие анеуплоидной ДНК [72]. Исследуя ядерный протеин Ki-67, который ассоциируется с клеточной пролиферацией, А. Ноос и соавторы отметили связь Ki-67-положительного фе-

Таблица. Выживаемость пациентов с ОКР (%) по данным литературы

Автор, год	Продолжительность наблюдения, лет			
	5	10	15	20
A.Stojadinovic и соавт., 2001 [5]	-	Общая 73 МИ 100 ШИ 48	-	-
J.Ryan и соавт., 1988 [72]	92	72	-	67
G.Har-El и соавт., 1985 [43]	-	63,7	25	-
N.Saaman и соавт., 1983 [21]	-	65	-	-
A.Shaha и соавт., 1995 [18]	-	69	-	65
J.van Heerden* [68]	93	83	-	41
Y.Kushchayeva и соавт., 2004 [70]	74	49	-	-
A.Khafif и соавт., 1999 [54]	90,5 (средний период наблюдения 7 лет)			-
L.Sanders, M.Silverman, 1998 [23]	высокий риск AMES-критерии: низкий риск			35 95
J.Ruegemer и соавт., 1988 [71]	20	-	Пациенты с отдаленными метастазами	
N.Bhattacharya, 2003 [22]	85,1	71,1	Пациенты с отдаленными метастазами были исключены	

\* Данные описаны в разделе “Дискуссия” ссылки 68.

нотипа с уменьшением длительности периода жизни без метастазов и высокую, зависимую от рака, смертность у пациентов с ОКР в сравнении с Ki-67-негативным фенотипом [73].

Отсутствие экспрессии Vcl-2 как антиапоптотического компонента в балансе регуляции запрограммированной клеточной смерти и высокое содержание Ki-67-антигена связаны с агрессивным поведением опухоли и встречаются при ШИ варианте ОКР [73].

M.Parotti и соавторы отмечают как отрицательный фактор не только Vcl-2-негативный фенотип, но и наличие экспрессии p53, что увеличивает агрессивные свойства опухоли [32].

Учитывая довольно небольшие группы исследованных пациентов с ОКР, выводы о влиянии тех или иных факторов на прогноз заболевания порой значительно отличаются. Но, суммируя данные литературы, наиболее существенными факторами, влияющими на агрессивность ОКР и прогноз заболевания, являются: ШИ вариант опухоли, распространение за пределы ЩЖ, наличие метастазов при первичной диагностике, возникновение рецидива заболевания, выполнение операций органосохраняющего характера, наличие анеуплоидной ДНК. Результаты влияния возраста, пола и размеров опухоли являются разногласными и требуют дальнейшего изучения.

### Заключение

ОКР является довольно редкой и недостаточно изученной опухолью ЩЖ. В соответствии с классификацией опухолей ЩЖ ВОЗ (1988), ОКР был отнесен к группе фолликулярных опухолей ЩЖ, что является предметом дискуссий.

Четкие группы риска при ОКР пока не определены, но, по данным различных исследователей, неблагоприятное значение в прогнозе заболевания имеют: наличие выраженной инвазии, распространение опухоли за пределы ЩЖ, наличие метастазов, рецидив заболевания, а также нерадикальное первичное хирургическое лечение.

Вопросы объема хирургического вмешательства при ОКР, варьирующего от гемитиреоидэктомии до экстрафасциальной тиреоидэктомии с профилактической диссекцией шеи, также как и вопросы тактики послеоперационного ведения больных, остаются открытыми на сегодняшний день.

Специфическое строение опухоли, ее биологическое поведение, высокая агрессивность требуют дальнейшего изучения вопросов диагностики и лечения больных оксифильноклеточным раком ЩЖ.

В нашей стране пока не проводились исследования в этом направлении, поэтому изучение свойств ОКР в сложившихся экологических условиях Украины, а также вопросов диагностики и тактики лечения является чрезвычайно актуальным.

### **Литература**

1. Miller R., Estrada R., Sneed W., Mace M. Hurthle cell tumor of the thyroid gland // *Laryngoscope*. 1983, 93, 884-888.
2. Wasvary H., Czako P., Poulik J., Lucas R. Unilateral lobectomy for Hurthle cell adenoma // *Am. Surg.* 1998, 64, 729-733.
3. Roediger W. The oxiphil and C cells of the human thyroid gland // *Cancer*. 1975, 36, 1758-1770.
4. Franssila K., Ackerman L., Brown C., Hedinger C. Session 2: Follicular carcinoma // *Seminars in Diagnostic Pathology*. 1985, 2, N 2, 101-122.
5. Stojadinovic A., Ghossein R., Hoos A. et al. Hurthle cell carcinoma: a critical histopathologic appraisal // *J. Clin. Oncol.* 2001, 19, N 10, 2616-2625.
6. Cooper S., Schneyer C. Follicular and Hurthle cell carcinoma of the thyroid // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 1990, 19, N 3, 577- 591.
7. Clark O., Duh Q.-Y. *Textbook of Endocrine Surgery*. W.B. Saunders Company. Philadelphia, Pennsylvania, 1997. 688 p.
8. Clark O., Gerald L. Thyrotropin receptor adenylate cyclase system in Hurthle cell neoplasms // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1985, 61, 775-779.
9. McHenry C., Sandoval B. Management of follicular and Hurthle cell neoplasms of the thyroid gland // *Surg. Oncol. Clin. North Am.* 1998, 7, N 4, 893-910.
10. McLeod M., Thompson N. Hurthle cell neoplasms of the thyroid // *Otolaryngol. Clin. North Am.* 1990, 23, 441-452.
11. Azadian A., Rosen I., Walfish P., Asa S. Management considerations in Hurthle cell carcinoma // *Surgery*. 1995, 118, 711-715.
12. Herrera F., Hay J., Wu P. et al. Hurthle cell (oxyphilic) papillary thyroid carcinoma: a variant with more aggressive biologic behavior // *World J. Surg.* 1992, 16, N 4, 669-675.
13. Yutan E., Clark O. Hurthle cell carcinoma // *Current Treatment Options in Oncology*. 2001, N 2, 331-335.
14. Goldstein N., Czako P., Neill J. Metastatic minimally invasive (encapsulated) follicular and Hurthle cell thyroid carcinoma: A Study of 34 Patients // *Modern Pathology*. 2001, 13, N 2, 123-130.
15. McDonald M., Sanders L., Silverman M. et al. Hurthle cell carcinoma of the thyroid gland: prognostic factors and results of surgical treatment // *Surgery*. 1996, 120, 1000-1005.

16. Katoh R., Harach H., Williams E. Solitary, multiple, and familial oxyphil tumours of the thyroid gland // *J. Pathol.* 1998, **186**, 292-299.
17. Alsanea O., Clark O. Familial thyroid cancer // *Current Opinion in Oncology.* 2001, N 13, 44-51.
18. Shaha A., Loree T., Shah J. Prognostic factors and risk group analysis in follicular carcinoma of the thyroid // *Surgery.* 1995, **118**, 1131-1138.
19. Grant C.S. Operative and postoperative management of the patients with follicular and Hurthle cell carcinoma: do they differ? // *Surg. Clin. North Am.* 1995, **75**, 395-403.
20. Van Heerden J.A., Hay I.D., Goellner J.R. et al. Follicular thyroid carcinoma with capsular invasion alone: a nonthreatening malignancy // *Surgery.* 1992, **112**, 1130-1138.
21. Samaan N., Maheshwari Y., Nader S. et al. Impact of therapy for differentiated carcinoma of the thyroid: an analysis of 706 cases // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1983, **56**, 1131-1138.
22. Bhattacharyya N. Survival and prognosis in Hurthle cell carcinoma of the thyroid gland // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2003, **129**, 207-210.
23. Sanders L., Silverman M. Follicular and Hurthle cell carcinoma: predicting outcome and directing therapy // *Surgery.* 1998, **124**, 967-974.
24. Masood S., Auguste L., Westwrband A. et al. Differential oncogenic expression in thyroid follicular and Hurthle cell carcinomas // *Am. J. Surg.* 1993, **166**, 366-368.
25. Tisell L., Ahlman H., Wangberg B. et al. Expression of somatostatin receptors in oncocytic (Hurthle cell) neoplasia of the thyroid // *Br. J. Cancer.* 1999, **79**, N 9-10, 1579-1582.
26. Savagner F., Franc B., Guyetant S. et al. Defective mitochondrial ATP synthesis in oxyphilic thyroid tumors // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001, **86**, N 10, 4920-4925.
27. Maximo V., Sobrincho-Simoes M. Hurthle cell tumor of the thyroid. A review with emphasis on mitochondrial abnormalities with clinical relevance // *Virchows Arch.* 2000, **437**, 107-115.
28. Maximo V., Soares P., Lima J. et al. Mitochondrial DNA somatic mutations (point mutations and large deletions) and mitochondrial DNA variants in human thyroid pathology. A study with emphasis on Hurthle cell tumors // *Am. J. Pathol.* 2002, **160**, N 5, 1857-1865.
29. Scharck C., Fulton N., Yashiro T. et al. The value of measurement of RAS oncogenes and nuclear DNA analysis in the diagnosis of Hurthle cell tumors of the thyroid // *World J. Surg.* 1992, N 16, 745-752.
30. Lewinski A., Ferenc T., Sporny S., Jarzab B. Thyroid carcinoma: diagnostic and therapeutic approach; genetic background (review) // *Endocrine Regulations.* 2000, **34**, 99-113.
31. Musholt B., Imkamp F., vonWaselewski R. et al. RET rearrangements in archival oxyphilic thyroid tumors: new insights in tumorigenesis and classification of Hurthle cell carcinoma? // *Surgery.* 2003, **132**, 881-889.
32. Cheung C., Ezzat S., Ranyar L. et al. Molecular basis of Hurthle cell papillary thyroid carcinoma // *J. Clin Endocrinol. Metab.* 2000, **85**, 878-882.
33. Papotti M., Torchio B., Grassi L. et al. Poorly differentiated oxyphilic (Hurthle cell) carcinomas of the thyroid // *Am. J. Surg. Pathol.* 1996, **20**, N 6, 686-694.
34. Hunt J.L., Tomesko M., Livolsi V.A. et al. Molecular evidence of anaplastic transformation in coexisting well-differentiated and anaplastic carcinoma of the thyroid // *Am. J. Surg. Pathol.* 2003, **27**, N 12, 1559-1564.
35. Watson R., Brennan M., Goellner J. et al. Invasive Hurthle cell carcinoma of the thyroid: history and management // *Mayo Clin. Proc.* 1984, **59**, 851-855.
36. Sherman S., Brierley J., Sperling M. et al. Prospective multicenter study of thyroid carcinoma treatment // *Cancer.* 1998, **83**, 1012-1021.
37. Carcangiu M., Bianchi S., Savino D. et al. Follicular Hurthle cell tumors of the thyroid gland // *Cancer.* 1991, **68**, 1944-1953.
38. Mai K., Khanna P., Yazdi H. et al. Differentiated thyroid carcinoma with vascular invasion: a comparative study of follicular, Hurthle cell and papillary thyroid carcinoma // *Pathology.* 2002, **34**, 239-244.
39. Lopez-Penabad L., Chiu A.C., Hoff A.O. et al. Prognostic factors in patients with Hurthle cell neoplasm of the thyroid // *Cancer.* 2003, **97**, 1186-1194.

40. Tollefsen H., Shah J., Huvos A. Hurthle cell carcinoma of the thyroid // *Am. J. Surg.* 1975, 130, 390-394.
41. Grebe S., Hay I. Follicular thyroid cancer // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 1995, 24, N 4, 761-801.
42. Evans H., Vassilopoulou-Sellin R. Follicular and Hurthle cell carcinoma of the thyroid. A comparative study // *Am. J. Surg. Pathol.* 1998, 22, N 12, 1512-1520.
43. Har-El G., Hadar T., Segal K. et al. Hurthle cell carcinoma of the thyroid gland. A tumor of moderate malignancy // *Cancer.* 1986, 57, 1613-1617.
44. Besic N., Hocevar M., Vidergar-Kralj B. Prognostic factors and therapy in Hurthle cell thyroid carcinoma: analysis of the disease-free interval // *Materials of 74<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Thyroid Association.* 2002, Oct. 10-13, p.176.
45. Frazzel E., Duffy B. Hurthle-Cell cancer of the thyroid // *Cancer.* 1951, N 4, 952-956.
46. Kim G., Fallon J., Batheja N. Hurthle cell carcinoma with cardiac metastasis // *Thyroid.* 2000, 10, N 5, 443-444.
47. McIvor N., Freeman J., Rosen I. et al. Value of fine needle aspiration in the diagnosis of Hurthle cell neoplasms // *Head Neck Surgery.* 1993, N 15, 335-341.
48. Rosai J., Carcangiu M., Dellelis R. Atlas of Tumor Pathology. Tumor of the Thyroid gland. Bethesda, Maryland, 1992. 343 p.
49. Perrier N., Ituarte P., Treseler P. et al. Classification and treatment of follicular thyroid neoplasm are discordant between and within medical specialties // *Surgery.* 1999, 126, 1063-1069.
50. Lang W., Choritz H., Hundeshagen H. Risk factors in follicular thyroid carcinomas // *Am. J. Surg. Pathol.* 1986, 10, N 4, 246-255.
51. Богданова Т.И., Козырицкий В.Г., Тронько Н.Д. Патология щитовидной железы у детей. К.: Чернобыльинтеринформ, 2000. 158 с.
52. Stojadinovic A., Hoos A., Ghossein R. et al. Hurthle cell carcinoma: a 60-years experience // *Annals of Surgical Oncology.* 2002, 9, N 2, 197-203.
53. Kebebew E., Clark O. Differentiated thyroid cancer: "complete" rational approach // *World J. Surg.* 2000, N 24, 942-951.
54. Khafif A., Khafif R., Attie J. Hurthle cell carcinoma: a malignancy of low-grade potential // *Head & Neck.* 1999, N 21, 506-511.
55. Grossman R., Clark O. Hurthle cell carcinoma // *Cancer Control.* 2001, 4, N 1, 13-16.
56. Arganini M., Behar R., Wu T. et al. Hurthle cell tumors: a twenty-five-year experience // *Surgery.* 1986, 100, 1108-1114.
57. Gundry S.R., Burney R.E., Thompson N.W., Lloyd R. Total thyroidectomy for Hurthle cell neoplasm of the thyroid // *Arch. Surg.* 1983, 118, 529-532.
58. Samaan N.A., Schulttz P.N., Hickey R.C. et al. The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinoma: a retrospective review of 1599 patients // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992, 75, 714-720.
59. Pacini F. Follow-up of differentiated thyroid cancer // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2002, 29, Suppl., S492.
60. Casara D., Rubello D., Saladini G. et al. Clinical approach in patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma and negative <sup>131</sup>I whole body scintigraphy: importance of <sup>99m</sup>Tc-MIBI scan combined with high resolution neck ultrasonography // *Tumori.* 1999, 85, N 2, 122-127.
61. Grunwald F., Scyomburg A., Bender H. et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the follow-up of differentiated thyroid cancer // *Eur. J. Nucl. Med.* 1996, N 23, 312-319.
62. Blount C.L., Dworkin H.J. F-18 FDG Uptake by recurrent Hurthle cell carcinoma of the thyroid using high-energy planar scintigraphy // *Clin. Nucl. Med.* 1996, 21, N 11, 831-833.
63. Plotkin M., Hautzel H., Krause B. et al. Implication of 2-18-fluor-2-deoxyglucose positron emission tomography in the follow-up of Hurthle cell thyroid cancer // *Thyroid.* 2002, 12, N 2, 155-162.
64. Sarikaya A., Huseyinova G., Irfanoglu M. et al. The relationship between <sup>99m</sup>Tc - sestamibi uptake and ultrastructural cell types of thyroid tumors // *Nuclear Medicine Communications.* 2001, N 22, 39-44.

65. Bomanji J., Gacinovic S., Gaze M. et al. Recurrent follicular carcinoma-oxyphilic cell type (Hurthle cell carcinoma) of the thyroid, imaging with iodine-131 and technetium - 99m-tetrofosmin before and after radiotherapy // *Br. J. Rad.* 1998, **71**, 87-89.
66. Yen T., Lin H., Lee C. et al. The role of technetium-99m sestamibi whole-body scan in the diagnosis of metastatic Hurthle cell carcinoma of the thyroid gland after total thyroidectomy: comparison with iodine-131 and thalium-201 whole-body scan // *Eur. J. Nucl. Med.* 1994, **N 21**, 980-983.
67. Erickson L., Jin L., Goellner J. et al. Pathologic features, proliferative activity, and cyclin D1 expression in Hurthle cell neoplasms of the thyroid // *Modern Pathology.* 2000, **13**, **N 2**, 186-192.
68. Van Heerden J., Hay I., Goellner J. et al. Follicular thyroid cancer with capsular invasion alone: a nonthreatening malignancy // *Surgery.* 1992, **112**, 1130-1138.
69. Decaussin M., Berhard M., Adeleine P. et al. Thyroid carcinoma with metastases // *Am. J. Surg. Pathol.* 2002, **26**, **N 8**, 1007-1015.
70. Kushchayeva Y.S., Duh Q.Y., Kebebew E., Clark O.H. Prognostic indications for Hurthle cell cancer // *World J. Surg.* 2004, **28**, **N 12**, 1266-1270.
71. Ruegger J., Hay I., Bergstrahl E. et al. Distant metastases in differentiated thyroid carcinoma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1988, **67**, 501-508.
72. Ryan J., Hay I., Grant C. et al. Flow cytometric DNA measurements in benign and malignant Hurthle cell tumors of the thyroid // *World J. Surg.* 1988, **N 12**, 482-487.
73. Hoos A., Stojadinovic A., Singh B. et al. Clinical significance of molecular expression profiles of Hurthle cell tumors of the thyroid gland analyzed via tissue microarrays // *Am. J. Pathol.* 2002, **160**, 175-183.

**Онкоцитарний рак щитоподібної залози: клініка, діагностика, лікування, прогноз (огляд літератури)**

Є.С. Кущаєва, М.Д. Тронько<sup>1</sup>, М.В. Гульчій, А.Є. Коваленко<sup>1</sup>

*Київська клінічна міська лікарня №16, 03110 Київ;*

*<sup>1</sup>Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України, 04114 Київ, Україна*

В огляді проведений аналіз літератури з 1951 до 2003 р. стосовно проблеми оксифільноклітинного раку щитоподібної залози. Відображені сучасні погляди на питання діагностики, патогенезу захворювання, клінічних проявів та тактику лікування. Висвітлені результати хірургічного лікування, прогноз оксифільного раку щитоподібної залози.

**Ключові слова:** онкоцитарний рак щитоподібної залози, оксифільноклітинний варіант фолікулярного раку, оксифільноклітинний варіант папілярного раку, клініка, тактика лікування, прогноз, фактори ризику.

**Oncocytic thyroid cancer: clinical characteristic, diagnosis, treatment, prognosis (review of literature)**

Y.S. Kushchayeva, N.D. Tronko<sup>1</sup>, N.V. Hulchiy, A.Y. Kovalenko<sup>1</sup>

*Kyiv City Hospital 16, 03110 Kyiv;*

*<sup>1</sup>V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of AMS, 04114 Kyiv, Ukraine*

The literature on Hurthle cell cancer for the period of 1951-2003 has been reviewed. Issues of diagnosis, pathogenesis, clinical characteristics, and treatment schemes are considered. The authors present the results of surgical treatment and prognosis of the oxyphil cell cancer.

**Key words:** oncocytic thyroid cancer, follicular cancer, oxyphil papillary cancer, clinical characteristics, treatment schemes, prognosis, risk factors.

(Надійшла 5.07.2004; надійшла в остаточній формі 20.01.2005)

## ЛЕПТИН: ПОХОДЖЕННЯ, РЕГУЛЯЦІЯ ПРОДУКЦІЇ, ЗВ'ЯЗОК З ІМУННОЮ СИСТЕМОЮ, ГЕМОПОЕТИЧНОЮ ТА КІСТКОВОЮ ТКАНИНАМИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Л.Н. Пашинян\*

Інститут геронтології АМН України, 04114 Київ, Україна

Лептин, продукт *ob* гена, плейотропна молекула, що регулює споживання їжі, метаболічні та ендокринні функції і секретується адипоцитами. Лептин також відіграє регуляторну роль в імунітеті, запаленні, гемопоезі і кістковому ремоделюванні, виявляє проліферативний та антиапоптозичний вплив на різні типи клітин, включаючи Т-лімфоцити, гемопоетичні й остеогенні попередники. Огляд фокусується на сучасних знаннях біології лептину і його ролі в модуляції природженої та набутої імунної відповіді, запаленні, гемопоезу, регуляції ремоделювання кістки у людей і гризунів.

**Ключові слова:** лептин, регуляція, імунітет, гемопоез, кістка.

Лептин – гормон, що секретується адипоцитами (жировими клітинами) і контролює масу жирової тканини, привертає увагу багатьох дослідників усього світу. За шість років, що пройшли з часу відкриття лептину, більш як 2000 опублікованих робіт з'явилися тільки в базі даних MEDLINE, присвячених ожирінню та пов'язаних з ним захворювань [1]. Показана роль гормону в регуляції споживання їжі шляхом стимулювання або пригнічення синтезу специфічних гіпоталамічних регуляторів харчової поведінки та енергетичного гомеостазу [2, 3]. Накопичені дані про те, що лептин включений в процес репродукції, ангіогенез, гемопоез та імунні функції, ендокринну регуляцію та розвиток мозку. Однак результати публікацій, присвячених дії гормону на клітини кісткової тканини та його впливу на імунну та гемопоетичну системи, часом суперечливі і потребують додаткових досліджень і доказів.

В даному огляді ми спробували викласти сучасні уявлення про роль лептину в фізіологічних та патофізіологічних процесах, що проходять в організмі, про його зв'язок з ендокринною, імунною, гемопоетичною та кістковою тканинами, оскільки вони нерозривно пов'язані між собою.

### Біологія лептину

Вперше згадка про лептин, як ліпостатичний фактор, з'явилась в 1953 році, коли G.C.Kennedy запропонував "теорію ліпостату", згідно якої гіпоталамус постійно сприймає сигнали про концентрацію циркулюючого в крові невідомого чинника, який постачає інформацію про кількість накопиченого в організмі жиру, регулює апетит, викликаючи зниження або збільшення споживання їжі, і таким чином, підтримуючи постійний вміст жиру в організмі [4]. Звідси і бере початок історія відкриття лептину.

Наступним важливим кроком в розвитку даного напрямку були дослідження, що проводились на парабіотичних тваринах конкретних мутантних ліній: *ob/ob* (лінія мишей з мутацією гена *ob* гормону лептину), *db/db* (лінія мишей з мутацією гена *db*, що кодує рецептор лептину). Зокрема, миші лінії *ob/ob* в парабіозі з нормальними мишами споживали менше кормів і втрачали жирові

\* Адреса для листування (Correspondence): Інститут геронтології АМН України, вул. Вишгородська, 67, 04114 Київ, Україна; тел.: (44) 431-05-60; (044) 250-01-42; E-mail: [pashinya@geront.kiev.ua](mailto:pashinya@geront.kiev.ua)

запаси, що й наштовхнуло дослідників на думку про наявність у крові нормальних мишей гуморального чинника (гормону) харчового насичення, що був відсутній у тварин лінії *ob/ob* [5].

На основі перших досліджень біологічної дії білка *Ob* були розглянуті різноманітні його назви і, очевидно, враховуючи вплив даного чинника на зниження маси тіла, перевага була віддана терміну “лептин”, від грецького слова “leptos” – тонкий [6].

В 1994 році Y. Zhang et al. ідентифікували ген ожиріння – *ob*, що відповідає за розвиток ожиріння у мишей *ob/ob*, гомозиготних по даному гену [7]. Використовуючи методи позиційного клонування, дослідники показали, що ген *ob* розташований в проксимальній частині 6 хромосоми мишей *ob/ob*. Пізніше в 1995 році була встановлена структура гена *ob* людини [8]. Існує тільки один ген *ob* людини довжиною 15 тисяч нуклеотидних пар і локалізується він на хромосомі 7q31,3 [9]. Подальші молекулярно-біологічні дослідження показали, що ген *ob* людини виявляє 84 % -гомологію з мишиним геном [10]. Завдяки новітнім досягненням молекулярної біології та інших дисциплін, лептин (leptin-E100) був синтезований генно-інженерним способом і є продуктом експресії гена ожиріння. Структура молекули представляла собою ланцюг, який має чотири спіральних ділянки, тому лептин був віднесений до родини довголанцюгових спіральних цитокинів [11].

Фізіологічна роль лептину в регуляції маси тіла реалізується, в основному, на рівні гіпоталамуса і полягає в зменшенні споживання їжі. Лептин проникає в мозок через гематоенцефалічний бар'єр і викликає в гіпоталамусі зміну експресії генів, що кодують синтез і секрецію специфічних гіпоталамічних регуляторів харчової поведінки та енергетичного гомеостазу: нейропептидів –  $\alpha$ -меланоцитостимулюючого гормону (MSH), проопіомеланокортину (POMC), кортиколиберину (CRH), нейропептиду Y (NPY), орексинів A і B (ORX), агуті – спорідненого протеїну (AGRP) [12].

Продуктом гену *ob* є білок *Ob*, що складається з 167 амінокислотних залишків. Лептин, що виділяється в кров, утворюється після відщеплення сигнальної послідовності з 21 амінокислоти від білка *Ob* і складається з 146 амінокислотних залишків. Лептин циркулює в крові як у вільній, так і в зв'язаній з білком формі. Цей лептин-зв'язуючий протеїн плазми крові, на жаль, не ідентифікований, але подібний до розчинної форми лептинового рецептора [13]. Значна кількість лептину циркулює у зв'язаній формі у худорлявих осіб, і у вільній формі – в осіб з надлишковою вагою [14].

Рівень сироваткового лептину збільшується в нічні години, а також залежить від характеру харчування [15].

При вивченні експресії лептину було з'ясовано, що гормон виявляється не тільки у великій кількості в жировій тканині, але й в значно менших кількостях в епітелії шлунка [16], плаценті та яєчниках [17].

Як відомо, старіння пов'язане зі змінами в ендокринній системі, які полягають в порушенні синтезу та виділення низки гормонів. Рівень гормону лептину також змінюється з віком. Як показали A.M. Isidori et al. [18], рівень сироваткового лептину повільно знижується при старінні. Таке падіння проходить швидше у жінок, ніж у чоловіків, і не залежить від індексу маси тіла та інших залежних від віку ендокринних змін в організмі.

#### Рецептори лептину: структура, локалізація

Якщо лептин є єдиним продуктом єдиного гена, то його рецептор представлений декількома різноманітними формами. Варіанти залежать від типу сплайсингу різних транскриптів, тобто куски (транскрипти) можуть бути по-різному розрізані і по-різному зшиті. Вперше лептиновий рецептор (*Ob-R*) був виділений з мишиного судинного сплетіння і був ідентифікований як представник

цитокінової родини рецепторів [19]. Рецептор лептину належить до родини класу цитокінових рецепторів I – родини, яка включає рецептори до інтерлейкінів (ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-11, ІЛ-12), рецептор інтерферону (ІНФ), рецептор гормону росту (ГР), рецептор онкостатину М та ін. [20].

Ген рецептора був досліджений невдовзі після відкриття самого гормону. У мишей він розташований на 4 хромосомі. При клонуванні гена *db*, *ob-R* гена, з'ясувалось, що в результаті альтернативного сплайсингу можуть бути отримані 5 форм рецептора (а – е): *Ob-Ra*, *Ob-Rb*, *Ob-Rc*, *Ob-Rd*, *Ob-Re*. *Ob-Rb* (також відомий, як *Ob-RL*) має довгий цитоплазматичний домен необхідний для здійснення сигнальної трансдукції. В інших форм відсутні ті або інші фрагменти повного рецептора [21]. Ген *Ob*-рецептора людини розташований на хромосомі 1q31 [10].

*Ob-R* буває двох видів – короткої форми *Ra* та довгої – *Rb*. *Rb*-рецептор має позаклітинну, трансмембранну та внутрішньоклітинну частину, яка відповідає за транскрипцію білка і, відповідно, обумовлює біологічний ефект лептину. Саме цей рецептор найбільш інтенсивно експресується в гіпоталамусі та меншою мірою в інших тканинах і є основним провідником біологічної дії лептину в клітинах. На думку N.Saton et al. [22], високий рівень *Ob-Rb* в гіпоталамусі може свідчити про те, що дана ділянка мозку є важливим місцем лептинового впливу.

*Ob-Ra* – ізоформа з коротким цитоплазматичним доменом – виявлена в судинному сплетінні та інших тканинах, але її роль невідома. Припускають, що короткі ізоформи рецептора можуть транспортувати лептин через гематоенцефалічний бар'єр або утворювати гетеродимери з іншими мембранними білками на поверхні клітини. Розчинний рецептор *Ob-Re*, що не має трансмембранного та цитоплазматичного регіону, у звичайних мишей може слугувати рецептором-“пасткою” (decoy receptor) для вільно циркулюючого лептину [21].

#### Регуляція продукції лептину

В плані усвідомлення регуляторної ролі лептину є важливим розуміння впливу генетичних чинників, що діють на експресію та концентрацію синтезованого лептину. Молекулярні механізми, що регулюють продукцію лептину, до кінця не вивчені. Встановлено, що експресія гена лептину регулюється PPAR $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor) і C/EBP $\alpha$  (CCAAT/enhancer binding protein), які контролюють диференціацію адипоцитів. Експресія гена лептину індукується C/EBP $\alpha$ , і навпаки, ліганди та активатори PPAR $\gamma$  знижують експресію лептину. Ділянка в локусі хромосоми 2p21 (D2S1788) також є визначним детермінуючим чинником для циркулюючого лептину. Хоча відповідальний ген досі не ідентифікований, кандидатом може бути ген проопіомеланокортину (POMC). Як відомо, POMC – попередник для адренокортикотропного гормону, а глюкокортикоїди регулюють експресію гена лептину, збільшуючи її [9].

Крім регуляції, що пов'язана з диференціацією адипоцитів жирової тканини, експресія гена лептину знаходиться під контролем чинників навколишнього середовища та гормональних факторів. Показано, що на експресію лептину впливає споживання їжі. У гризунів рівень гормону суттєво знижується в умовах недоїдання та збільшується після переїдання. Такі зміни в експресії лептину при годуванні у тварин пояснюються зміною рівня інсуліну, оскільки експресія гена лептину позитивно регулюється інсуліном, як *in vitro*, так *in vivo* [9].

Регуляторні механізми, що лежать в основі експресії лептину під час споживання їжі у людей менш зрозумілі у порівнянні з тваринами. Так, результати досліджень M.Wabitsch et al. [23] показали, що для індукції експресії гена лептину необхідне підвищення рівня інсуліну протягом довготривалого періоду

ду. Разом з тим відомо, що інсулін може збільшувати продукцію лептину *in vitro* в культурі клітин адипоцитів як щурів, так і людини. M. Rosenbaum et al. [24] встановили, що циркулюючі андрогени, але не естрогени, мають супресорний ефект на секрецію лептину, що вказує на участь статевих гормонів у регуляції рівня лептину. Результати експериментальних досліджень свідчать про те, що фактор некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) стимулює експресію мРНК і підвищує рівень циркулюючого гормону лептину в крові [25].

### Лептин та імунна система

Поряд з генетичними, ендокринними та чинниками навколишнього середовища система природженого імунітету також відіграє одну з основних ролей в регуляції лептинової продукції. Результати досліджень останніх років продемонстрували наявність лептину та його рецепторів в кістковому мозку – комплексному органі, відповідальному за гемопоез, імунну відповідь та остеогенез.

*In vivo* роль лептину в регуляції продукції цитокінів вивчена перш за все на лептиндефіцитних *ob/ob* та дефіцитних по лептиновому рецептору мишах *db/db* після ін'єкції ліпополісахариду (ЛПС). Так, в експериментах на тваринах рівень лептину різко збільшується при стимуляції ЛПС та при введенні прозапального цитокіну ІЛ-1 [25]. Виявлення деяких ефектів лептину на центральну нервову систему опосередковується через активацію системи ІЛ-1, типово характерних для запальної відповіді [26]. Відмічено різке підвищення рівня лептину протягом інфекції та під час кишкового запалення [27]. Лептин безпосередньо регулює продукцію цитокінів *in vitro*. Гормон збільшує продукцію ІЛ-2 та інтерферону, зменшуючи рівень ІЛ-4 в ході змішаної лімфоцитарної реакції, а також може відігравати важливу роль в регуляції Th1/Th2 балансу [28]. Показано, що лептин збільшує експресію рецептора, який посилює секрецію гормону росту (*growth hormone secretagogue receptor (GHS-R)*) на людських Т-лімфоцитах, в той час, як грелін (ендогенний ліганд для GHS-R, що секретується клітинами шлунка) призводить до гальмування лептин-індукованої експресії цитокінів [29].

Результати останніх досліджень свідчать про роль лептину в регуляції фагоцитозу. *In vitro* лептин підвищує фагоцитарну активність мишиних перитонеальних макрофагів та макрофагів кісткового мозку у відповідь на *Leishmania major* та *Candida parapsilopsis* [30].

Лептин проявляє проліферативний та антиапоптотичний вплив на різні типи клітин. Наївні та Т-клітини пам'яті по-різному піддаються його впливу, що переважно бере участь в регуляції первинної Т-клітинної відповіді [28]. Лептин збільшує експресію маркерів активації CD69, CD25 та CD71, як в CD4<sup>+</sup>, так і CD8<sup>+</sup>-клітинах [31]. Здатність гормону захищати лептиндефіцитних тварин від атрофії тимуса, можливо, включає прямий антиапоптотичний механізм лептину [32].

### Лептин в регуляції гемопоезу

Як відомо, розвиток гемопоетичних клітин регулюється виділенням різних гемопоетичних цитокінів, кожен з яких бере участь у певній стадії диференціації даних клітин. Цитокіни, в свою чергу, виявляють свою біологічну роль через специфічні рецептори на поверхні гемопоетичних клітин-попередників в кістковому мозку [33].

Дослідження останніх років свідчать про те, що поряд з відомими гормональними чинниками та цитокінами в регуляції гемопоезу бере участь й лептин. Структурна схожість лептину і його рецептора з родиною гемопоетичних цитокінових рецепторів спонукала дослідників вивчати потенціал його впливу на формування гемопоетичних клітин. Про роль лептину в гемопоезі свідчить

експресія Ob-Rb рецептора лептину на ембріональних клітинах печінки, кісткового мозку, CD34<sup>+</sup>-клітинах, а також на лімфогематопоетичних ембріональних стромальних клітинах та клітинах лінії мегакаріоцитів [34]. Про участь лептину в регуляції гемопоезу свідчать зміни, що спостерігаються в *ob/ob* та *db/db* мишей. При культивуванні клітин кісткового мозку відмічено порушення лімфопоезу у мишей *db/db*, які не здатні до повного їх відновлення після радіаційного опромінення. Знижена кількість циркулюючих лімфоцитів та збільшена кількість моноцитів спостерігається у мишей *ob/ob*. Крім того, позитивна кореляція між рівнем лептину та вмістом лейкоцитів показана у людей [35]. Однак дані про роль лептину в прямій регуляції проліферації гемопоетичних клітин часто суперечливі. Так, Y.Umemoto et al. [36] повідомляють, що лептин індукує формування гранулоцитарно-макрофагальних колоній кісткового мозку мишей та підвищує активність еритропоетину *in vitro*. З іншого боку, T. Gainsford et al. [30] не змогли продемонструвати стимулюючий вплив гормону в мишиних або людських клітинах кісткового мозку, навіть коли лептин був використаний в комбінації з GM-CSF, M-CSF, IL-3, IL-6, еритро- або тромбопоетинами. Тим часом, результати *in vivo* можуть свідчити про опосередковану роль лептину в регуляції гемопоезу.

Хоча існуючі факти підтверджують гемопоетичні ефекти лептину *in vitro*, фізіологічна роль його в гемопоезі досі невідома. Однак даний цитокін може бути важливим при культивуванні гемопоетичних клітин-попередників з метою їх клінічного застосування, включаючи й генну терапію.

#### Лептин і кісткова тканина

Оскільки остеобласти та адипоцити походять з спільного попередника в кістковому мозку – мультипотентної мезенхімальної стовбурової клітини, що входить до складу строми кісткового мозку, була висунута гіпотеза, що лептин, який синтезується адипоцитами, може брати участь у формуванні кісткової тканини [37]. Отримані результати останніх років підтвердили дане припущення. Однак дослідження впливу лептину на кісткову тканину в цілому суперечливі. Дані клінічних досліджень свідчать про те, що кісткова маса, як і лептин сироватки крові, позитивно корелюють з жировими масами тіла [38]. M.Yamauchi [39] повідомив, що рівень лептину у сироватці крові позитивно корелює з величиною мінеральної щільності кісткової тканини. До того ж, рівень сироваткового гормону, але не відсоток жирової маси (маса жирової тканини/загальної маси тіла), був значно нижчим у жінок з переломами хребців у порівнянні з жінками без переломів. T.Thomas показав, що сироватковий лептин корелював з мінеральною щільністю кісткової тканини у жінок, але не у чоловіків, в той час як M.Sato відмітив позитивну кореляцію між рівнем сироваткового лептину та щільністю кісткової тканини у чоловіків, однак без збільшення маси тіла [40, 41].

P.Ducy et al. [42] показали, що *ob/ob* та *db/db* миші мають вищу кісткову масу у порівнянні з нормальними мишами, не дивлячись на гіпогонадізм та гіперкортицизм, оскільки відомо, що гіпогонадізм призводить до резорбції кістки, а гіперкортицизм пригнічує її формування. Дослідники продемонстрували, що висока кісткова маса у мишей є наслідком збільшення кісткового утворення, яке само по собі є результатом відсутності лептинового сигнального шляху. Однак вони припустили, що ефект лептину на кістку був опосередкованим, оскільки інтрацеребровентрикулярна ін'єкція лептину нормальним та *ob/ob* мишам спричиняла зменшення кісткової маси.

На підвищення диференціації остеобластів та пригнічення диференціації адипоцитів під впливом лептину вказують T.Thomas et al. [43], що свідчить про локальний ефект гормону в збільшенні формування кісткової тканини. W.R.Holloway et al. [44] повідомили про іншу взаємодію між лептином та

кістковими клітинами – лептин гальмує генерацію остеокластів, можливо, шляхом збільшення остеопротегерину (OPG) мРНК.

Таким чином, результати досліджень як *in vitro*, так і *in vivo*, отриманих на гризунах і на людях, демонструють, що лептин сприяє проліферації клітин крові, макрофагальній активності, Т-клітинній відповіді, а також бере участь у формуванні кісткової тканини як безпосередньо, так і опосередкованими шляхами. Оскільки вплив лептину може бути змодульований не тільки циркулюючим рівнем у сироватці крові, але й його локальною концентрацією, відношенням між вільною та зв'язаною формами лептину, експресією різноманітних форм рецептора, відношенням між сигнальними і несигнальними рецепторами, наявністю специфічних інгібіторів, дані чинники повинні бути взяті до уваги з метою оцінки можливої ролі лептину у захворюваннях людини.

## Література

1. Janeczkova R. The role of leptin in human physiology and pathophysiology // *Physiol. Res.* 2001, 50, N 2, 443-459.
2. Панков Ю.А. Лептин – новый гормон в эндокринологии // *Успехи физиол. наук.* 2003, 34, N 2, 3-20.
3. Резников А.Г. Нейроэндокринные механизмы и экспериментальные модели ожирения // *Журн. АМН України.* 2003, N 3, 423-427.
4. Kennedy G.C. The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat // *Proc. Res. Soc. Med.* 1953, 140, N 5, 578-592.
5. Coleman D.L., Hummel K.P. Effects of parabiosis of normal with genetically diabetic mice // *Am. J. Physiol.* 1969, 217, N 7, 1298-1304.
6. Friedman J.M., Leibel R.L. Tackling a weighty problem // *Cell.* 1992, 69, N 2, 217-220.
7. Zhang Y., Proenca R., Maffei M. et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue // *Nature.* 1994, 372, N 6649, 425-432.
8. Considine R.V., Considine E.L., Williams C.J. et al. Evidence against either a premature stop codon or the absence of obese gene mRNA in human obesity // *J. Clin. Invest.* 1995, 95, N 11, 2986-2988.
9. Auwerx J., Staels B. Leptin // *Lancet.* 1998, 351, N 9104, 737-742.
10. Considine R.V., Caro J.F. Leptin and the regulation of body weight // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 1997, 29, N 4, 1255-1272.
11. Zhang F., Basinski M.B., Beals J.M. et al. Crystal structure of obese protein leptin-E100 // *Nature.* 1997, 387, N 6629, 206-209.
12. Резников А. Фармакотерапия ожирения: опыт прошлого и новые концепции // *Вісник фармакол. фармац.* 2004, N 3, 2-8.
13. Houseknecht K.L., Mantzoros C.S., Kuliawat R. et al. Evidence for leptin binding to proteins in serum of rodents and humans: modulation with obesity // *Diabetes.* 1996, 45, N 11, 1638-1643.
14. Sinha M.K., Opentova I., Kolaczynski J.W. et al. Evidence of free and bound leptin in human circulation. Studies in lean and obese subjects and during short-term fasting // *J. Clin. Invest.* 1996, 98, N 6, 1277-1282.
15. Bodosi B. Rhythms of ghrelin, leptin, and sleep in rats: effects of the normal diurnal cycle, restricted feeding, and sleep deprivation // *Am. J. Physiol. Integr. Comp. Physiol.* 2004, 287, N 2, R1071-R1079.
16. Bado A., Levasseur S., Attoub S. et al. The stomach is source of leptin // *Nature.* 1998, 394, N 6696, 790-793.
17. Hoggard N., Hunter L., Duncan J.S. et al. Leptin and leptin receptor RNA and protein expression in murine fetus and placenta // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1997, 94, N 9, 11073-11078.
18. Isidori A.M., Strollo F., More M. et al. Leptin and Aging: Correlation with Endocrine Changes in Male and Female Healthy Adult Populations of Different Body Weights // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000, 85, N 5, 1954-1962.
19. Tartaglia L.A., Dembski M., Weng X. et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R // *Cell.* 1995, 83, N 7, 1263-1271.

20. Ihle J. STATs: signal transducers and activators of transcription // *Cell*. 1996, 84, N 3, 331-334.
21. Lee G.H., Proenka P., Montez J.M. et al. Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice // *Nature*. 1996, 379, N 6637, 632-635.
22. Saton N., Ogawa Y., Katsuupa G. et al. Pathophysiological significance of the obese gene product, leptin, in ventromedial hypothalamus (VMH) – lesioned rats: evidence for loss of its satiety effect in VMH – lesioned rats // *Endocrinology*. 1997, 138, N 2, 947-954.
23. Wabitsch M., Jensen P.B., Considine R.V. et al. Insulin and cortisol promote leptin production in culture human fat cells // *Diabetes*. 1996, 45, N 10, 1453-1438.
24. Rosenbaum M., Nicolson M., Hirsch J. et al. Effects of gender, body composition, and menopause on plasma concentrations of leptin // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996, 81, N 6, 3424-3427.
25. Zurnbach M.S., Boehme M.V., Wahl P. et al. Tumor necrosis factor increases serum leptin levels in human // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997, 82, N 8, 4080-4042.
26. Luheshi G.N., Gardner J.D., Rushforth D.A. et al. Leptin actions on food intake and body temperature are mediated by IL-1 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1999, 96, N 8, 7047-7050.
27. Roberts H.C., Hardie L.J., Chappell L.H., Mercer J.G. Parasite-induced anorexia: leptin, insulin and corticosterone responses to infection with the nematode, *Nippostrongylus brasiliensis* // *Parasitology*. 1999, 118, N 1, 117-123.
28. Lord G. M., Matarese G., Howard J. K. et al. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression // *Nature*. 1998, 394, N 6696, 897-901.
29. Dixit V.D., Schaffer E.M., Pyle R.S. et al. Ghrelin inhibits leptin – and activation – induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T-cells // *J. Clin. Invest.* 2004, 114, N 1, 57-66.
30. Gainsford T., Alexander W.S. A role for leptin in hematopoiesis? // *Mol. Biotechnol.* 1999, 11, N 2, 149-158.
31. Martin-Romero C., Santos-Alvarez J., Goberna R. et al. Human leptin enhances activation and proliferation of human circulating T lymphocytes // *Cell. Immunol.* 2000, 199, N 1, 15-24.
32. Howard J. K., Lord G.M., Matarese G. et al. Leptin protects mice from starvation-induced lymphoid atrophy and increases thymic cellularity in *ob/ob* mice // *J. Clin. Invest.* 1999, 104, N 9, 1051-1059.
33. Kishimoto T., Taga T., Akira S. Cytokine signal transduction // *Cell*. 1994, 76, N 3, 253-255.
34. Bennett B.D., Solar G.P., Yuan J.Q. et al. A role for leptin and its cognate receptor in hematopoiesis // *Curr. Biol.* 1996, 6, N 9, 1170-1180.
35. Wilson C.A., Bekele G., Nicolson M. et al. Relationship of the white blood cell count to body fat: role of leptin // *Brit. J. Haematol.* 1997, 99, N 2, 447-451.
36. Umemoto Y., Tsuji K., Yang F.-C. et al. Leptin stimulates the proliferation of murine myelocytic and primitive hematopoietic cells // *Blood*. 1997, 90, N 9, 3438-3443.
37. Laharrague P., Larrouy D., Fontanilles A-M. High expression of leptin by human bone marrow adipocytes in primary culture // *FASEB J.* 1998, 12, 747-752.
38. Glauber H.S., Vollmer W.M., Nevitt M.C. et al. Body weight versus body fat distribution, adiposity, and frame size as predictors of bone density // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995, 80, N 4, 1118-1123.
39. Yamauchi M. Plasma leptin concentrations are associated with bone mineral density and the presence of vertebral fractures in postmenopausal women // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2001, 55, N 3, 341-347.
40. Sato M. Association between serum leptin concentrations and bone mineral density, and biochemical markers of bone turnover in adult men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001, 86, N 10, 5273-5276.
41. Thomas T. Is leptin the link between fat and bone mass? // *J. Bone Miner. Res.* 2002, 17, N 8, 1563-1569.
42. Ducy P., Amling M., Takeda S. et al. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass // *Cell*. 2000, 100, N 2, 197-207.

43. Thomas T., Gori F., Khosla S. et al. Leptin acts on human marrow stromal precursor cells to enhance osteoblast differentiation and to inhibit adipocyte differentiation: a potential mechanism for increased bone mass in obesity // *Endocrinology*. 1999, 140, N 4, 1630-1638.
44. Holloway W.R., Collier F. McL., Aitken C.J. et al. Leptin inhibits osteoclast generation // *J. Bone Miner. Res.* 2002, 17, N 2, 200-209.

**Лептин: происхождение, регуляция продукции, связь с иммунной системой, гемопоэтической и костной тканями (обзор литературы)**

Л.Н.Пашинян

*Институт геронтологии АМН Украины, 04114 Киев, Украина*

Лептин, продукт *ob* гена, плеiotропная молекула, регулирующая потребление пищи, метаболические и эндокринные функции, секретируется адипоцитами. Лептин также играет регуляторную роль в иммунитете, воспалении, гемопоэзе и костном ремоделировании, оказывает пролиферативное и антиапоптотическое влияние на разные типы клеток, включая Т-лимфоциты, гемопоэтические и остеогенные предшественники. Обзор фокусируется на современных знаниях биологии лептина и его роли в модуляции врожденного и приобретенного иммунного ответа, воспаления, гемопоэзе и регуляции ремоделирования кости у людей и грызунов.

**Ключевые слова:** лептин, регуляция, иммунитет, гемопоэз, кость.

**Leptin: origin, regulation of production, relationship with immunity, hematopoietic and bone tissues (review of literature)**

L.N.Pashinyan

*Institute of Gerontology of AMS, 04114 Kyiv, Ukraine*

Leptin, a hormone secreted by adipocytes, the product of the *ob* gene, is a pleiotropic molecule that regulates food intake as well as metabolic and endocrine functions. Leptin also plays a regulatory role in immunity, inflammation, hematopoiesis and bone remodelling, exerts proliferative and anti-apoptotic activities in a variety of cell types, including T-lymphocytes, hematopoietic and osteogenic progenitors. This review focuses on current knowledge of leptin biology and the role of leptin in the modulation of the innate and adaptive immune response, inflammation, hematopoiesis and regulation of bone remodelling in humans and rodents.

**Key words:** leptin, regulation, immunity, hematopoiesis, bone.

(Надійшла 14.02.2005)

## **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КАРДОНАТА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ**

*Т.В.Мироненко\*, Ф.Т.Соляник, М.О.Мироненко, Т.А.Чхетия*

*Луганский государственный медицинский университет МЗ Украины, 91045  
Луганск, Украина*

Рост заболеваемости сахарным диабетом (СД), сложность и недостаточная эффективность лечения его наиболее часто встречаемого осложнения – диабетической полинейропатии (ДПН) вызывают необходимость поиска новых методов терапии. Традиционно назначаемые патогенетические средства предусматривают использование производных липоевой кислоты, метаболических, вазоактивных препаратов и т. п. [1-5].

Известно, что при СД отмечается уменьшение факторов роста нервов, участвующих в контроле нормальной функции больших и мелких периферических нервных волокон [6-10]. В этой связи в нейротрофическом плане большой интерес представляет новый комбинированный препарат кардонат (СП "Сперко Украина", г. Винница), который содержит 1 мг кобамаида, 50 мг пиридоксаль-5-фосфата, 100 мг карнитина хлорида, 50 мг лизина гидрохлорида [11]. Его нейротрофическое действие обусловлено способностью регулировать активность нейротрансмиттеров, оказывая холиномиметическое действие на метаболизм пирувата, жирных кислот, "миелиновых липидов" [12], обмен которых существенно нарушен при ДПН.

Учитывая изложенное выше, целью настоящего исследования явилось изучение диапазона нейротрофического влияния кардоната у пациентов с ДПН.

### **Материалы и методы**

Было проведено клинко-неврологическое наблюдение за 35 больными в возрасте 38-77 лет (20 женщин и 15 мужчин), находившимися на лечении в эндокринологическом отделении Областной клинической больницы. У 26 пациентов диагностировался 1 тип СД и соответственно у 9 – СД 2 типа; средний уровень глюкозы в крови составил  $11,9 \pm 2,1$  ммоль/л, в моче –  $2,5 \pm 1,6$  ммоль/л.

ДПН имела место во всех наблюдениях и проявлялась дистальной формой поражения. У 9 больных отмечалось, наряду с симптомами ДПН, вовлечение краниальных нервов, в 6 случаях – признаки энцефалопатии и в 18 наблюдениях – диабетической автономной невропатии сердца (ДАНС) в виде безболевой стенокардии и дисритмической формы. Наряду с традиционным лечением, обследуемые больные принимали кардонат в дозе 3 капсулы в сутки в течение месяца (основная группа). Контрольную группу составили 20 пациентов с ДПН, принимавших только общепризнанное лечение – инсулин или таблетированные сахароснижающие средства (глибенкламид, метформин), вазоактивные препараты (инстенон, агапурин), препараты альфа-липоевой кислоты ("Берлитион", "Эспа-липон"), анальгезирующие препараты, физиотерапию.

В качестве контроля эффективности проводимого лечения, наряду с клинко-неврологическими методиками, были использованы нейрофизиологические (электромиография, электронейромиография) и биохимические (исследование показателей липидного обмена, уровня свободных жирных кислот). Электромио- и электронейромиография обследуемым пациентам проводилась с помощью регистрирующего устройства

\* Адреса для листування (Correspondence): Луганський державний медичний університет МОЗ України, кв. 50 років Оборони Луганська, 1, 91045 Луганськ, Україна

“Мебикор”. Этот вид диагностики выполнялся дважды в период наблюдения за больными.

Оценка электромиографии (ЭМГ) проводилась согласно классификации 4 типов ее. Для оценки функционального состояния периферических нервов применялась стимуляционная электронейромиография (ЭНМГ). Определялась скорость распространения возбуждения по моторным (СРВм) и сенсорным (СРВс) волокнам. Целенаправленно изучались миопотенциалы с мышц, имеющих одну топографическую иннервацию с миокардом (соответственно С8-Д2 сегментам спинного мозга) – большая грудная и трапециевидная мышцы. Регистрация нейропотенциалов проводилась в соответствии с этим с межреберных (Д2-Д6), а также со срединного и большеберцового нервов конечностей.

Для оценки влияния кардоната на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, наряду с электрокардиографией, изучали кардио-васкулярные тесты (глазо-сердечный рефлекс Ашнера-Даньини, сино-каротидный рефлекс, ортостатическую пробу Даниелополу, ортоклиностатическую пробу по методу Сервита).

Исследование липидного обмена включало в себя определение уровней холестерина,  $\beta$ -липопротеидов, свободных жирных кислот. Общий холестерин в плазме крови определяли унифицированным методом по реакции с уксусным ангидридом (метод Илька), фракции  $\beta$ -липопротеидов – методом дискэлектрофореза в полиакриламидном геле, свободные жирные кислоты – колориметрическим методом определения медных солей.

Полученные результаты были подвергнуты статистической обработке по Стьюденту.

## Результаты и их обсуждение

Установлено, что кардонат улучшал течение заболевания, уменьшая потребность в анальгетиках, способствовал увеличению силы в конечностях и восстановлению в них чувствительности, снижал проявления сердечной недостаточности, нарушений ритма у больных с ДАНС.

В группе больных, получающих кардонат, наступала позитивная динамика отдельных клинико-неврологических показателей. В сенсорной сфере наблюдалось уменьшение алгического синдрома (17 человек), восстановление преимущественно болевой и тактильной чувствительности (11 наблюдений). Также отмечалась тенденция к нормализации вегетативных расстройств – повышение кожной температуры (21 пациент), восстановление цвета кожных покровов (13 больных), стабилизация частоты пульса и артериального давления (30 случаев), уменьшение кардиалгий и сенсорных расстройств в области плечевого пояса (16 человек). Со стороны рефлекторно-двигательной сферы пациенты основной группы отмечали повышение мышечной силы в ногах (22 человека) и исчезновение в ряде случаев болезненных мышечных судорог икроножных мышц (13 случаев).

Проведенные электромиография и электронейромиография в определенной степени объективизировали положительную динамику нарушенного электромиогенеза и развития репаративных процессов в периферическом нейромоторном аппарате (табл. 1).

Как видно из данных, приведенных в табл. 1, прием кардоната способствует улучшению проведения возбуждения по периферическим нервам, повышению функциональной активности иннервируемых ими мышц. Стабилизация нейрофизиологических показателей, согласно данным табл. 1, наступила преимущественно в нервно-мышечном аппарате нижних конечностей, как наиболее чувствительных к метаболическим расстройствам при СД в силу их повышенных физиологических функций. Очевидно, препарат оказывает положительное действие на функциональное состояние вегетативных волокон периферических нервов, что, по-видимому, обусловлено разнонаправленным нормализующим влиянием на энергетический метаболизм и способностью усиливать репаративные процессы.

Проведенные биохимические исследования указали на высокую метаболическую активность кардоната (табл. 2).

Таблица 1. Данные электромиографии и электронеуромиографии у пациентов с ДПН в процессе лечения

Показатель	Традиционное лечение		Лечение кардонатом	
	В начале лечения	Через 1 месяц	В начале лечения	Через 1 месяц
Амплитуда М-ответа (мкВ)				
m. biceps	4852±199,0	5417±198,3	4913±211,0	5849±203,2*
m. soleus	6029±312,0	6824±291,0	6134±372,1	7422±415,3*
m. pectoralis	3112±180,0	4367±211,0	3092±191,0	4893±176,6*
СРВм (м/с)				
n. medianus	49,7±1,1	55,3±2,0	50,1±2,0	66,7±1,5*
n. tibialis	42,5±2,6	50,1±1,8	46,7±1,9	55,3±2,5
СРВс (м/с)				
n. medianus	52,3±1,1	57,1±1,0	52,0±1,2	61,0±1,5*
n. tibialis	41,4±1,7	43,8±1,2	40,7±2,0	49,6±2,1
Число ДЕ				
верхняя конечность	198±7,5	200±8,3	196±7,0	245±9,0*
нижняя конечность	245±26,7	311±27,4	269±32,6	360±46,1*

Примечание: \* –  $P < 0,05$  при сравнении с контролем.

Таблица 2. Влияние кардоната на показатели энергетического обмена в сыворотке крови у больных с ДПН

Показатели	Традиционное лечение		Лечение кардонатом	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Холестерин (ммоль/л)	8,3±0,6	6,1±0,5	8,7±1,1	5,2±1,0
Бета-липопротеиды (%)	96,1±1,8	65,0±0,7	91,3±5,0	62,3±4,6
Свободные жирные кислоты (мкмоль/л)	1500,0 ±0,6	800,1±0,5	1480,8±0,5	600,5±0,4*

Примечание: \* – достоверность различий между основной и контрольной группой ( $P < 0,05$ ).

Согласно данным, приведенным в табл. 2, можно сделать заключение о том, что кардонат регулирует липидный обмен, препятствует накоплению в крови свободных жирных кислот, вероятно, за счет их эффективной утилизации как субстратов окисления.

Использование кардоната в течение 2 мес способствовало повышению трудоспособности, уменьшению болей в сердце, урежению пароксизмальных состояний, тенденции к нормализации сердечного ритма.

По данным ЭКГ, у 11 пациентов восстановилась продолжительность сердечных комплексов (P-Q и QRS), у 9 больных интервал S-T занял положение выше изолинии и в 3 наблюдениях отмечалась положительная динамика зубца Т.

Курсовое лечение кардонатом больных с безболевогой формой ИБС приводило к уменьшению числа приступов стенокардии в сутки и в неделю, и к уменьшению числа потребляемых ими таблеток нитроглицерина в два раза.

Проведенные кардиоваскулярные тесты свидетельствовали в пользу определенного вегетотропного действия препарата. Так, если исходно на фоне ДПН регистрировались изменения вегетативной реактивности кардио-васкулярной системы, особенно у пациентов с дисритмической формой ДАНС и преобладанием симпатикотонических влияний, то под влиянием кардоната наблюдалась

нормализация сердечного ритма (12 больных) и сокращалось количество приступов пароксизмальной тахикардии (4 случая).

Следует также отметить, что кардонат не оказал существенного влияния на величину артериального давления. Аллергических реакций на прием препарата у пациентов основной группы не наблюдалось, в 2 наблюдениях имело место повышение массы тела.

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о том, что улучшение клинической симптоматики при ДПН в результате применения кардоната подтверждается уменьшением выраженности нейрофизиологических и метаболических нарушений, нивелированием сенсорных, вегето-трофических и двигательных симптомов заболевания.

Результаты данного наблюдения позволяют рекомендовать применение кардоната в комплексном лечении ДПН, особенно в сочетании с ДАНС.

## Литература

1. Аметов А.С., Строков И.А. Диабетическая невропатия: настоящее и будущее // Рос. мед. вести. 2001, 6, № 1, 35-40.
2. Балаболкин М.Н. Сахарный диабет. М.: Медицина, 1994, 67-190.
3. Ефимова О.В. Диабетическая дистальная полиневропатия (вопросы диагностики и лечения): Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 1993. 10 с.
4. Котов С.Б., Калинин А.П., Рудакова И.Г. Диабетическая невропатия. М.: Медицина, 2000. 232 с.
5. Яворская В.А. Механизмы формирования и современные подходы к лечению диабетической полинейропатии // Актуальні проблеми ендокринології: Матер. наук.-практ. конф. Харків, 2001, 45-47.
6. Богданович В.Л. Сахарный диабет. Н.-Новгород: НГМА, 1998. 192 с.
7. Галстян Г.Р., Анциферов М.Б. Лечение дистальной диабетической полинейропатии // Рус. мед. журн. 2000, № 4 (8), 201-203.
8. Зелинский В.А. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы при сахарном диабете. К.: Здоров'я, 1984. 144 с.
9. Чоповський І.М. Застосування кардонату для підвищення адаптивних можливостей серцево-судинної системи курсантів під час навчання та фізичної підготовки // Галицький лікарський вісник. 2003, 10, № 1, 33-34.
10. Bril V. Current treatment of diabetic neuropathy // Can. J. Diab. Care. 2000, 24, N 2, 67-75.
11. Кузин В.М., Колесникова Т.И. Нейротрофическое влияние аплегина (карнитина) при гипоксии головного мозга // Журн. неврологии и психиатрии. 1999, № 7, 27-32.
12. Жиронина Н.П. Полиневропатия // Междунар. мед. журнал. 1998, 4, № 2, 60-63.

(Надійшла 23.03.2004; надійшла в остаточній формі 6.12.2004)

## ТАКСОЛ ПОСИЛЮЄ ФОСФОРИЛЮВАННЯ ДВОХ ІЗОФОРМ ПРОТЕЇНКІНАЗИ С ТА І $\kappa$ В-КІНАЗИ (ІКК) У КЛІТИНАХ АНАПЛАСТИЧНОГО РАКУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

О.І. Ковзун\*, В.В. Пушкарьов

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

Протеїнкіназа С (ПКС) є інтегральним ядром у механізмах передачі регуляторних сигналів багатьох агоністів. Ці сигнали можуть реалізовуватись у клітині шляхом фосфорилювання численних білків і ферментів, зміни експресії певних генів і, як наслідок, призводити до диференціації та проліферації клітин, апоптозу, малігнізації.

На сьогоднішній день виявлено 12 ізоферментів родини ПКС, які розподіляються на три підгрупи в залежності від кофакторів, потрібних для їх активації [1]. Місце цих ферментів у внутрішньоклітинній сигнальній мережі обумовлює їх потенційну участь у пухлинній трансформації клітин, оскільки ПКС є важливою ланкою регуляторних механізмів, які призводять до ініціації та прогресії онкогенезу. Саме ця ланка сигнальних каскадів є мішенню для ряду потенційних протипухлинних препаратів [2, 3].

Для з'ясування механізмів участі ПКС у диференціації клітин та канцерогенезі досліджували активність ПКС та експресію окремих ізоформ ПКС *in vitro*. Збільшення активності ПКС та надекспресію її ізоформ продемонстровано на пухлинах молочної залози [3], пухлинах надниркових залоз [4], карциномах щитоподібної залози людини [5].

Активация ПКС в основному асоціюється з проліферативними, антиапоптичними механізмами, що зберігають пухлинну клітину від запрограмованої смерті [6, 7]. Одним з можливих шляхів розвитку антиапоптичного сигналу є активація І $\kappa$ В-кіназним комплексом (ІКК) ядерного чинника NF $\kappa$ B, який, в свою чергу, впливає на експресію білків-інгібіторів апоптозу сімейства IAP [6].

За останні роки одним з найбільш перспективних хіміотерапевтичних препаратів для лікування різних видів раку є таксол (інші назви – паклітаксель, доцетаксель), який екстрагується з деяких видів тису. Антипроліферативна дія таксолу на пухлинні клітини *in vivo* та *in vitro* добре відома [8, 9]. Однією з серйозних проблем, що виникають при використанні таксолу, є індукція, паралельно з апоптичними процесами, механізмів, що призводять до виживання пухлинної клітини [2, 7, 10]. Для розробки нових протипухлинних засобів та посилення ефекту тих засобів, що вже використовуються, необхідні дослідження можливих шляхів, що призводять до виживання клітини, з метою їх блокади додатковими терапевтичними агентами.

Метою роботи було з'ясування впливу таксолу на активацію деяких ізоформ ПКС та кіназного комплексу ІКК, які можуть опосередковувати в клітині проліферативні, антиапоптичні процеси.

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

## Матеріали та методи

### 1. Умови культивування клітин

Клітини анапластичного раку щитоподібної залози КТС-3, одержані від д-ра J. Kurebayashi (Kawasaki Medical School, Окайма, Японія), культивували у середовищі RPMI-1640, що містило 5 % бичачої сироватки, 1 % пеніциліну/стрептоміцину (Invitrogen Life Technologies, Paisley, UK) у вологій атмосфері з 5 % CO<sub>2</sub> при 37 °С протягом 2 днів до досягнення конфлюентності приблизно 80 %. Клітини промивали 2 рази PBS-буфером (80 мМ ортофосфат натрію однозаміщений, 20 мМ ортофосфат натрію двоаміщений, 100 мМ хлорид натрію, рН 7,4) при 37 °С, середовище змінювали на свіже. Клітини інкубували ще 24 год, після чого вносили розчинений у диметилсульфоксиді (ДМСО) таксол фірми „Wako Chemicals” (Японія) у концентрації 20 нМ і відбирали клітини через визначені проміжки часу. В контрольні проби вносили в такий же кількості ДМСО.

### 2. Приготування клітинних екстрактів

Клітини двічі промивали холодним (2 °С) буфером PBS, що містив пірофосфат та ортованадат натрію, зіскрібали гумовою скребачкою, збирали в 1 мл буфера PBS і центрифугували протягом 3 хв при 1000 об/хв і 4 °С. Осад ресуспендували в 200 мкл лізис-буфера (Cell Signaling Technology), що містив суміш інгібіторів протеаз та фосфатаз. Лізат витримували 15 хв на льоду, центрифугували при 15 000 g. Надосадову рідину зберігали при -80 °С до використання. Кількість білка визначали за методом [11].

### 3. Вестерн-блотинг

Клітинний лізат кип'ятили у буфері для зразків, що містив 100 мМ трис-НСl, 4 % додецилсульфат натрію, 0,2 % бромфенолової сині, 20 % гліцерин, 10 % дитіотреїтол. На гель наносили по 40 мкг білка на кожний трек і розділяли в поліакриламідному гелі. Після завершення електрофорезу білки переносили напівсухим способом на нітроцелюлозні мембрани (Millipore Corp., Bedford, США). Мембрани блокували буфером, що містив 20 мМ трис-НСl, 137 мМ хлориду натрію, 0,1 % твін 20 (рН 7,6) і 5 % обезжиреного сухого молока та інкубували з первинними антитілами до фосфоформ ПКС та ІКК (Cell Signaling Technology або Santa Cruz Biotechnology, США) протягом ночі при 4 °С. Після триразової промивки буфером мембрани інкубували з вторинними антитілами, сполученими з пероксидазою (Cell Signaling Technology) протягом 1 год при кімнатній температурі і знову тричі промивали. Комплекси білків з антитілами візуалізували за допомогою реагента ECL („Amersham Life Science”, Велика Британія) [4]. Для денситометрії використовували фотографії оброблених мембран. Результати обробляли у програмі Scion Image.

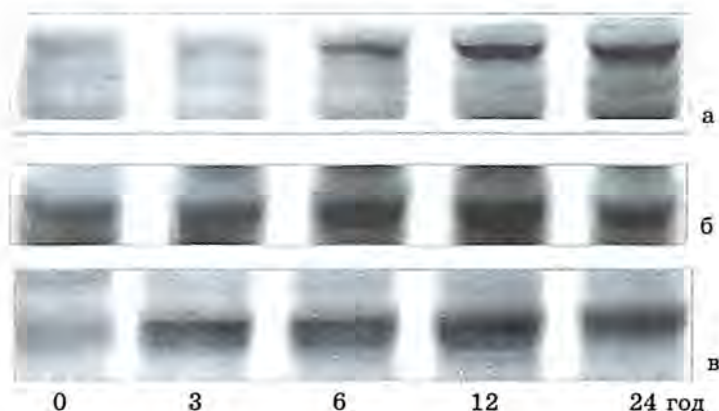
## Результати та їх обговорення

У клітинах анапластичного раку КТС-3 таксол індукує пропорційне часу інкубації збільшення фосфорильованої форми ПКС (мал., а). Збільшення кількості фосфоформи цієї кінази спостерігається вже через 3 год після початку інкубації клітин з таксолем і продовжує зростати протягом 24 год. В той же час кількість фосфоформи  $\theta$ -ізоформи ПКС є найбільшою через 12 год інкубації з таксолем і знижується через 24 год (мал., б).

За даними літератури, при стимуляції протипухлинними препаратами антимітотичної дії – таксолем, вінбластином та вінкристином, саме ПКС- $\delta$  активується і транслокується до клітинної мембрани [2]. За даними Клауф, у пухлинах щитоподібної залози превалюють посттранскрипційні зміни  $\epsilon$ -ізоформи ПКС [12].

Останнім часом в якості протипухлинних засобів все частіше намагаються використовувати препарати, здатні діяти на рівні месенджерних каскадів, які беруть участь у трансформації клітин, в тому числі і тих, що пов'язані з активацією ПКС (наприклад, вортманін, бріостатин). У ракових клітинах шлунка специфічний інгібітор ПКС вортманін зменшував з 33 до 9 % кількість клітин, що виживали [13]. РКС412, селективний інгібітор ПКС, виявляв дозозалежний антиметастатичний ефект у мишей, що були інфіковані клітинами меланоми [14]. Дефосфорильовання та інактивація ПКС- $\beta_1$  у клітинах U937 корелює зі збільшенням апоптозу [15].

Виходячи з наявних даних, поки що неможливо виділити якийсь один, головний механізм дії таксолу на клітини. Таксол накопичується в цитоп-



Малюнок. Виявлення методом імуноблотингу кіназ у клітинах анапластичного раку щитоподібної залози.  
а –  $\delta$ -ізоформа ПКС, б –  $\theta$ -ізоформа ПКС, в – кіназний комплекс ІКК.

лазмі, що, з одного боку, призводить до зупинки мітозу у фазі G2/M і, в подальшому, ініціації апоптозу або інших видів клітинної смерті [16]. З іншого боку, таксол посилює експресію кіназного комплексу ІКК [17], що призводить до активації чинника NF $\kappa$ B. NF $\kappa$ B задіяний здебільшого в антиапоптичних процесах [6, 8]. В досліджах *in vivo* показано, що комбінація таксолу та інгібітора фактора NF $\kappa$ B призводить до зменшення розміру пухлин [9].

В клітинах КТС-3 таксол також посилює збільшення фосфоформи ІКК з максимумом через 12 год від початку інкубації (мал., в), що практично співпадає з динамікою фосфорилування ПКС- $\theta$ . Не виключено, що ІКК фосфорилюється саме цією ізоформою ПКС.

Таким чином, таксол викликає збільшення кількості двох фосфорильованих ізоформ ПКС, що може бути пов'язано з трансактивацією ядерного транскрипційного чинника NF $\kappa$ B, який, в свою чергу, активує механізми, що забезпечують виживання пухлинних клітин при дії цієї сполуки.

Отримані факти можуть мати певне значення для планування нових хіміотерапевтичних підходів до корекції деяких патологій щитоподібної залози.

## Висновки

1. У клітинах анапластичного раку щитоподібної залози таксол викликає збільшення кількості фосфоформ ПКС- $\delta$  та  $\theta$ .

2. Дія таксолу супроводжується зростанням кількості фосфоформи кіназного комплексу ІКК, що може призводити до активації NF $\kappa$ B чинника.

3. Активовані таксолом ПКС та ІКК можуть бути ланками тих сигнальних шляхів, що ведуть до виживання клітини.

## Література

1. Nishizuka Y. Protein kinase C and lipid signaling for sustained cellular responses // *FASEB J.* 1995, 9, 484-496.
2. Das K.C., Guo X.-l., White C.W. Protein kinase C $\delta$ -dependent induction of manganese superoxide dismutase gene expression by microtubule-active anticancer drugs // *J. Biol. Chem.* 1998, 273, N 51, 34639-34645.
3. Schondorf T., Kurbacher C.M., Becker M. et al. Heterogeneity of proteinkinase C activity and PKC-zeta expression in clinical breast carcinomas // *Clin. Exp. Med.* 2001, 1, N 1, 1-8.
4. Tronko N.D., Kovzun O.I., Kovalenko A.E., Mikosha A.S. Subcellular distribution of protein kinase C isoforms in human conditionally normal and tumor adrenal tissues // *Ендокринологія.* 2004, 9, № 1, 9-15.

5. Hagiwara M., Hachiua T., Watanabe M. et al. Assessment of protein kinase C isoforms by enzyme immunoassay and overexpression of type 2 in thyroid adenocarcinoma // *Cancer Res.* 1990, **50**, 5515-5519.
6. Moscat J., Diaz-Meco M.T., Rennert P. NF- $\kappa$ B activation by protein kinase C isoforms and B-cell function // *EMBO reports.* 2003, **4**, 31-36.
7. Lu Y., Jamieson L., Brasier A.R., Fields A.P. NF- $\kappa$ B/RelA transactivation is required for atypical protein kinase C $\alpha$ -mediated cell survival // *Oncogene.* 2001, **20**, 4777-4792.
8. Huang Y., Johnson K.R., Norris J.S., Fan W. Nuclear factor-kappaB/ $\kappa$ B signaling pathway may contribute to the mediation of paclitaxel-induced apoptosis in solid tumor cells // *Cancer Res.* 2000, **60**, 4426-4432.
9. Pushkarev V.M., Starenki D.V., Saenko V.A. et al. Molecular mechanism of taxol action in thyroid cancer cells // *Molecular mechanisms of taxol action in thyroid cancer cells. Clinical and epidemiological approaches to radiation-associated thyroid and breast cancers. 21st Century COE Workshop. Nagasaki, Japan. 9-10 March 2004. Abst., 15-17.*
10. Le X.-F., Hittelman W.N., Liu J. et al. Paclitaxel induces inactivation of p70 S6 kinase and phosphorylation of Thr<sup>421</sup> and Ser<sup>424</sup> via multiple signaling pathways in mitosis // *Oncogene.* 2003, **22**, 484-497.
11. Bradford M. M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding // *Anal. Biochem.* 1976, **72**, N 1-2, 248-254.
12. Knauf J.A., Ward L.S., Nikiforov Y.E. et al. Isozyme-specific abnormalities of PKC in thyroid cancer: evidence for post-transcriptional changes in PKC epsilon // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002, **87**, N 5, 2150-2159.
13. Chen Y., Wu Q., Song S.Y., Su W.J. Activation of JNK by TPA promotes apoptosis via PKC pathway in gastric cancer cells // *World J. Gastroenterol.* 2002, **8**, N 6, 1014-1018.
14. Yoshikawa N., Nakamura K., Yamaguchi Y. et al. Effect of PKC412, a selective inhibitor of protein kinase C, on lung metastasis in mice injected with B16 melanoma cells // *Life Sci.* 2003, **72**, N 12, 1377-1387.
15. Whelan R.D.H., Parker P.J. Loss of protein kinase C function induces an apoptotic response // *Oncogene.* 1998, **16**, 1939-1944.
16. Rowinsky E.K., Donehower R.C. Paclitaxel (Taxol) // *N. Engl. J. Med.* 1995, **332**, 1004-1014.
17. Huang Y., Fan W. I $\kappa$ B kinase activation is involved in regulation of paclitaxel induced apoptosis in human tumor cell lines // *Mol. Pharmacol.* 2002, **61**, N 1, 105-113.

(Надійшла 14.01.2005)

## БОДНАР ПЕТРО МИКОЛАЙОВИЧ

(ДО 70-РІЧЧЯ ВІД ДНЯ НАРОДЖЕННЯ)



Народився у серпні 1935 року в сім'ї хліборобів на Вінниччині. Після закінчення середньої школи поступив у Вінницький медичний інститут ім. М.І.Пирогова, а в 1957 році був направлений в КНР для продовження навчання. В 1961 році закінчив Пекінський медичний інститут і повернувся з дипломом спеціаліста "Лікувальна справа" та вільним володінням китайською мовою. Потім були клінічна ординатура (1963), аспірантура (1965) зі спеціальності "терапія" при Київському інституті удосконалення лікарів та захист кандидатської дисертації з терапії бронхіальної астми за науковим керівництвом проф. І.М. Ганджі. Затим працював у клініці Київського інституту ендокринології та обміну речовин (1965-1968), доцентом з курсу ендокринології при кафедрі факультетської терапії Чернівецького медичного інституту (1968-1973).

З 1973 року трудова діяльність Боднара П.М. пов'язана з Національним медичним університетом

ім. О.О.Богомольця, де він став завідувачем курсу ендокринології кафедри госпітальної (відтак факультетської) терапії №2 (1973), реорганізованого в кафедру ендокринології (1994). Також він організував кафедру народної та нетрадиційної медицини (нині неврології і реабілітаційної медицини) університету (1993) і брав участь в організації медичного інституту Української асоціації народної медицини. У 1974 році Боднар П.М. захистив докторську дисертацію на тему "Роль порушень белкового обмену в патогенезі диабетических ангиопатий", науковим консультантом якої був академік А.С.Єфімов.

За роки роботи в університеті Боднар П.М. формувався як видатний вчений-ендокринолог. Основними напрямками його діяльності є вивчення патогенезу цукрового діабету і його ускладнень. Він вперше довів роль гіперінсулінемії в розвитку атерогенезу при цукровому діабеті, розробив методи діагностики діабету та його ускладнень, вперше використав методи ентросорбції та лазеротерапії для його лікування. Пріоритетними є дослідження патогенезу, діагностики та лікування метаболічного синдрому, поєднаних ендокринних синдромів, захворювань щитоподібної залози, фармакотерапії ендокринних захворювань.

Визначна його роль в організації викладання ендокринології в Україні. Він обґрунтував його методичні основи і нові технології навчального процесу в чисельних публікаціях, єдиному українському підручнику "Ендокринологія" (За ред. П.М.Боднара. К.: Здоров'я, 2000. 512 с.). В цілому Боднар П.М. є автором понад 300 друкованих наукових праць, 4 підручників, 11 навчальних посібників, 5 монографій, 6 винаходів, 4 програм з ендокринології для студентів медичних вузів. Має звання професора (1982), академіка АН вищої школи України (1994), заслуженого діяча науки і техніки України (2000). Під його керівництвом підготовлено 3 докторські та 12 кандидатських дисертацій.

Професор Боднар П.М. брав участь в роботі кількох конгресів Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету та світової діабетичної федерації, а також ендокринологічних форумів в Росії, Німеччині, Польщі, Угорщині, Чехії. Був делегатом і виступав на з'їздах ендокринологів України, чисельних конференціях. З науковими відрядженнями відвідав Китай та США.

Крім того, він проводить значну громадську роботу: є членом правління Асоціації ендокринологів України, членом Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету, членом Американської діабетологічної асоціації, експертом ВАК України, членом редколегії низки вітчизняних та зарубіжних журналів.

Редколегія журналу сердечно вітає ювіляра і зичить йому міцного здоров'я та подальших творчих успіхів.