

*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

---

2002

Том 7, №2  
Volume 7, No.2

Журнал заснований у 1996 р.

Founded in 1996

Київ  
Kyiv

*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., КОНОНЕНКО В.Я., КОРПАЧОВ В.В., КРАВЧЕНКО В.І., МАРКОВ В.В., МІКОША О.С. (заступник головного редактора з експериментальної ендокринології), ОЛІЙНИК 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), ДАНИЛОВСЬКА Н.П. (Івано-Франківськ), КОМІСАРЕНКО І.В. (Київ), МИРОНЕЦЬ Т.М. (Дніпропетровськ), ПАВЛОВСЬКИЙ М.П. (Львів), ПАВЛЮК П.М. (Київ), СЕЛІВАНОВА К.Ф. (Сімферополь), ТУРЧИН І.С. (Київ), ЧЕБАН А.К. (Київ)

Адреса редакції:

04114 Київ, вул. Вишгородська, 69.

Tel.: 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 15.10.2002. Підп. до друку 20.11.2002. Формат 70 x 108/16.  
Офсетний друк. Ум.-друк. арк. 13,4. Наклад 300 прим.

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

# ЗМІСТ

## Оригінальні дослідження

Частота зоба та йодної недостатності у дітей і підлітків з радіаційно забруднених районів Житомирської області <i>М.Д.Тронько, В.І.Кравченко, Р.Бертоліні, Е.Суоніо, В.І.Турчин, І.А.Лузанчук, Н.В.Письменна, Я.Б.Кульчинська, О.В.Шаблій</i>	154
Стан моторики жовчних шляхів у хворих на цукровий діабет 1 типу <i>С.М.Ткач, Ю.М.Найда, О.П.Клименко</i>	162
Характеристика показників периферичного кровообігу в нижніх кінцівках у хворих на цукровий діабет та їх корекція ліпіном <i>І.О.Мосейдз</i>	167
Комп'ютерна томографія в комплексній діагностиці діабетичної ангіопатичної енцефалопатії <i>Н.В.Момот, Т.Є.Михайличенко</i>	175
Вміст білків гострої фази як маркерів неспецифічного запалення в плазмі крові хворих на цукровий діабет 2 типу з різною масою тіла <i>Д.М.Коваль, Б.М.Маньковський</i>	181
Вплив хронічного навантаження глюкозою на залежність між станом вуглеводного гомеостазу та факторами атерогенезу <i>В.В.Братусь, Т.В.Талаєва, І.В.Третяк, Н.В.Рубан</i>	187
Особливості змін кислотно-лужної рівноваги та газового складу крові серця здорових собак в реакціях кровообігу на інсулін <i>Н.В.Охріменко, О.П.Нещерет, І.В.Гончар, А.І.Хомазюк</i>	196
Пролактин у чоловіків з порушенням процесів пубертатогенезу <i>В.О.Бондаренко, О.М.Демченко</i>	203
Роль андрогенів у нейроендокринному контролі статевого дозрівання самок <i>Л.Б.Літвінова</i>	210
<u>Огляди</u>	
Сучасні підходи до лікування хворих на цукровий діабет 2 типу пероральними цукрознижуючими засобами <i>А.С.Єфімов, М.Д.Тронько, Т.П.Безверха, Н.А.Скробонська</i>	215
Молекулярні механізми порушення інсулінової секреції у хворих на цукровий діабет 2 типу та можливість їх корекції за допомогою похідних бурштинової кислоти (огляд літератури та результати власних досліджень) <i>Н.І.Горбенко, В.В.Полторак</i>	233
Blood glucose monitoring in diabetic patients <i>Yu.I.Posudin, G.G.Dull, S.J.Kays</i>	242
Системна патологія кісткової тканини при захворюваннях щитоподібної залози: клініка, діагностика, профілактика і лікування (огляд літератури та власні дані) <i>В.А.Олійник, В.В.Поворознюк, Г.М.Терехова</i>	257
Особливості клініки ураження серця при гіпотиреозі (огляд літератури і власні дані) <i>Н.Б.Зелінська</i>	274

Гамма-аміномасляна кислота в органах репродуктивної системи <i>Т.М.Мишуніна</i>	281
<u><i>Коротке повідомлення</i></u>	
Вплив материнського стресу за умов гестаційної інсулінової недостатності на глюкозний гомеостаз у самців-нащадків щурів популяції вістар <i>Н.С.Красова, Ж.А.Лещенко, В.В.Полторак</i>	289
<u><i>Інформаційні матеріали</i></u>	
Эритропоэтин-дефицитная анемия у больных сахарным диабетом с нефропатией (на 38-м ежегодном съезде Европейской ассоциации по изучению диабета) <i>К.П.Зак, О.В.Иванченко, А.Н.Анучин</i>	293
Реєстр галузевих нововведень 2002 року (випуск 16-17)	297
<u><i>Рецензія</i></u>	302
<u><i>Ювілеї</i></u>	
Гарагаш'ян Ара Арменакович (до 100-річчя з дня народження)	303
Кіршенблат Яків Давидович (до 90-річчя від дня народження)	304

## ЧАСТОТА ЗОБА ТА ЙОДНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ДІТЕЙ І ПІДЛІТКІВ З РАДІАЦІЙНО ЗАБРУДНЕНИХ РАЙОНІВ ЖИТОМИРСЬКОЇ ОБЛАСТІ

*М.Д.Тронько, В.І.Кравченко, Р.Бертоліні\*, Е.Суоніо\*, В.І.Турчин,  
І.А.Лузанчук, Н.В.Письменна, Я.Б.Кульчинська, О.В.Шаблій*

*Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка АМН України,  
04114 Київ, Україна; \*Європейський центр з охорони навколишнього середовища  
і здоров'я Всесвітньої організації охорони здоров'я, Рим, Італія*

Вивчали йодну забезпеченість організму дітей та підлітків в радіаційно забруднених після Чорнобильської аварії районах Житомирської області. Ступінь йодного дефіциту визначали за критеріями ВООЗ. Обстежили 3999 дітей і підлітків у віці від 6 до 18 років у чотирьох містах та чотирьох сільських населених пунктах області. Щитоподібну залозу досліджували за допомогою пальпаторного та ультразвукового методів, визначали частоту випадків зоба, спектрофотометрично вимірювали екскрецію йоду з сечею. Відповідно до спеціальних карт, шляхом опитування вивчали частоту вживання препаратів, які містять йод. Отримані результати показали, що в обстежених районах у середньому від 15 до 63 % дітей і підлітків різних вікових категорій мали зоб. Екскреція йоду з сечею в обстежених усіх населених пунктів була зниженою; спостерігалися рівні екскреції, що відповідали гострому (14,8 %), середньому (39,2 %) і слабкому ступеню (33,7%) йодної недостатності. Тільки 12,8 % обстежених мали достатнє надходження йоду в організм. Медіана екскреції йоду з сечею складала 46,7 мкг/л. Обстежені населені пункти радіаційно забруднених районів Житомирської області належать до місцевостей з середнім ступенем йодного дефіциту, що вимагає проведення масової йодної профілактики.

**Ключові слова:** йодний дефіцит, діти, підлітки, щитоподібна залоза, ендемічний зоб, наслідки аварії на ЧАЕС, екскреція йоду з сечею.

Важливим чинником, що вплинув на стан щитоподібних залоз населення України, була Чорнобильська аварія. Загальна кількість радіонуклідів, які потрапили в навколишнє середовище, оцінюється в  $18,5-33,3 \cdot 10^{17}$  Бк (50-90 МКі), з них  $3,7 \cdot 10^{17}$  Бк (10 МКі) припадає на радіоактивні ізотопи йоду [1]. Враховуючи здатність щитоподібної залози (ЩЗ) накопичувати йод, слід відзначити, що значна частина населення зазнала радіоактивного впливу  $I^{131}$  і  $I^{125}$ . У північних регіонах України дія радіоактивного йоду на ЩЗ відбувалася за умов йодної недостатності в організмі. Характерно, що особливо високий кругообіг йоду спостерігається в ЩЗ у дітей (17 % у новонароджених проти 1 % у дорослих), тому ця когорта населення була найбільш вразлива до дії радіойоду. За умов йодної ендемії кругообіг йоду підвищується до 62 % при середньому ступені йодного дефіциту і 128 % – при гострій йодній недостатності [2]. Тому знання ступеня йодного дефіциту має важливе значення для розуміння патогенезу ушкодження ЩЗ, для розробки засобів лікування і профілактики. Вирішальними показниками цього стану є поширеність зоба та рівень забезпеченості організму йодом. В цьому зв'язку вивчався стан ЩЗ і екскреція йоду з сечею в контрольованих регіонах України [3]. Дослідження, зроблені у Житомирській області, є репрезентативними, поскільки ця область зазнала найбільшого радіоактивного забруднення [1].

## Матеріали і методи дослідження

Обстеження дітей здійснювали за місцем їх навчання в школах міст Овруч, Малин, Олевськ, Коростень та сіл Чоповичі, Чигирі, Грозино, Чоловка. Останні 3 села розташовані недалеко одне від одного, мають досить схожі ознаки зовнішнього ландшафту (рівнинна місцевість із супіщаними ґрунтами, частково засаджена лісом) і подібні дози забруднення довкілля радіоізотопами (належать до третьої зони забруднення навколишнього середовища). З села Чигирі обстежено 67 дітей, Грозино – 297, Чоловка – 319. Враховуючи вказані обставини та необхідність мати достатньо спостережень в кожній групі, обстежені діти і підлітки цих сіл були об'єднані в одну групу і результати аналізувалися, як дані с. Чоловка. Розподіл учнів за віком та статтю наведений у табл. 1.

Таблиця 1. Розподіл обстежених дітей та підлітків відповідно до віку і статі

Населені пункти	Стать	Вікові групи, років						Всього
		6-8	9-10	11-12	13-14	15-16	17-18	
м. Коростень	ч	59	62	68	56	32	36	313
	ж	64	65	71	63	44	34	341
	ч+ж	123	127	139	119	76	70	654
м. Малин	ч	59	88	85	110	53	28	423
	ж	48	87	97	86	64	35	417
	ч+ж	107	175	182	196	117	63	840
м. Овруч	ч	45	67	71	62	55	12	312
	ж	35	62	76	69	82	10	334
	ч+ж	80	129	147	131	137	22	646
м. Олевськ	ч	105	75	17	-	-	-	197
	ж	111	83	23	-	-	-	217
	ч+ж	216	158	40	-	-	-	414
с. Чоловка	ч	74	59	42	46	37	30	288
	ж	91	82	55	86	43	38	395
	ч+ж	165	141	97	132	80	68	683
с. Чоповичі	ч	35	65	67	74	39	44	324
	ж	38	71	67	77	44	41	338
	ч+ж	73	136	134	151	83	85	662
Всього	ч	377	416	350	348	216	150	1857
	ж	387	450	389	381	277	158	2042
	ч+ж	764	866	739	729	493	308	3999

Загалом було обстежено 3999 дітей і підлітків, з них 1857 хлопців і 2042 дівчат. Медичні обстеження виконували за підтримки ВООЗ відповідно до прийнятого Міжнародного протоколу медичного скринінгу й анкети епідеміологічного опитування постраждалих після аварії на ЧАЕС дітей [4]. Робота виконувалася в основному протягом 1999-2000 рр. Обстеження здійснювали експедиційними бригадами за участю епідеміологів, педіатрів-ендокринологів, лікарів ультразвукової та лабораторної діагностики. Стає ЩЗ визначали відповідно до критеріїв Міжнародної класифікації захворювань Всесвітньої організації охорони здоров'я [5].

Ультразвукові дослідження (УЗД) виконували за допомогою апарата "Contron" Sigma-110 (Франція) із використанням лінійного датчика з частотою 7,5 МГц. Розміри залози визначали відповідно до рекомендацій J. Brunn et al. [6]. Вимірювали глибину (d), ширину (w) і довжину (l) кожної частки. Об'єм долі розраховували за формулою:  $V(\text{ml}) = 0,479 \times d \times w \times l$  (cm), де 0,479 – коефіцієнт поправки на еліпсоїдність. Об'єм ЩЗ дорівнював сумі об'ємів двох долей. Вміст йоду в сечі визначали відповідно до реакції Sandell-Kolthoff [7] за методом J. T. Dunn et al. [8]. При обстеженні дітей і підлітків з'ясовували вживання ними препаратів, що містять йод, та морських продуктів, багатих на цей елемент; дані опитування записували в спеціальну анкету. Всі результати обстежень вносили в комп'ютерну базу даних та за допомогою програми S-Plus 2000 professional, люб'язно наданої нам доктором Еро Суоніо, обчислювали статистичні результати.

## Результати та їх обговорення

Дослідження стану щитоподібної залози і екскреції йоду з сечею було побудовано таким чином, що в кожному з населених пунктів обстежували всіх учнів однієї з шкіл. Тому ми мали повну характеристику стану йодної забезпеченості по даній школі певного району та представників усіх вікових груп дітей і підлітків від 6 до 18 років. Проте деякі відмінності у загальній кількості учнів у школах та класах зумовили певні розбіжності в кількості учнів за різними віковими групами. Достатня кількість обстежених в кожній з груп дозволила розрахувати середні показники та провести порівняльне зіставлення основних показників, що характеризують наявність йодного дефіциту та його ступінь за віковими групами у різних населених пунктах області.

Важливим показником наявності йодного дефіциту є поширеність зоба. Пальпаторне та візуальне обстеження часто дає досить повне уявлення про наявність зоба. Тому цей показник рекомендований ВООЗ як один з критеріїв оцінки йодного дефіциту. Наші дослідження засвідчили, що загалом серед усіх обстежених різних населених пунктів Житомирської області частота випадків зоба була більшою від 20 %, а по деяких населених пунктах – більшою 30 %, що відповідало середньому ступеню йодного дефіциту (табл. 2). В різних вікових групах помічені деякі відмінності в частоті зоба. Звертає на себе увагу те, що у дівчаток старших вікових груп частота зоба була дещо вищою, ніж у хлопчиків. Найвищі показники частоти випадків зоба спостерігалися в сільському населеному пункті Чоловка. Зважаючи на простоту та доступність методу пальпаторного дослідження, останній рекомендований ВООЗ для широкого використання з метою оцінки ступеня йодного дефіциту та попереднього скри-

Таблиця 2. Частота зоба серед дітей і підлітків Житомирської області при пальпаторному обстеженні (%)

Населені пункти	Стать	Вікові групи, років						Всього
		6-8	9-10	11-12	13-14	15-16	17-18	
м. Коростень	ч	16,95	24,19	23,53	23,21	28,13	25,00	23,00
	ж	15,62	23,08	33,80	36,10	56,81	55,88	34,31
	ч+ж	16,26	23,62	28,78	30,03	44,73	40,00	28,90
м. Малин	ч	23,73	18,18	14,12	24,55	24,53	32,14	18,21
	ж	18,75	19,54	26,80	22,09	26,56	45,71	24,94
	ч+ж	21,50	18,86	20,88	23,47	25,64	39,68	21,90
м. Овруч	ч	15,56	22,34	25,36	22,59	30,91	33,33	24,27
	ж	18,53	25,71	39,48	40,58	40,26	30,00	34,45
	ч+ж	16,86	23,96	32,66	32,07	36,51	31,82	29,48
м. Олевськ	ч	21,90	36,00	23,53	-	-	-	27,41
	ж	44,10	47,00	34,78	-	-	-	44,24
	ч+ж	33,33	41,77	30,00				36,23
с. Чоловка	ч	25,68	20,34	30,95	19,56	29,63	20,00	24,31
	ж	21,98	14,63	20,00	31,39	46,52	63,16	28,86
	ч+ж	23,64	17,02	24,74	27,27	38,71	44,12	26,94
с. Чоповичі	ч	11,43	16,92	25,37	27,03	17,95	29,55	22,21
	ж	44,73	29,56	34,33	51,95	36,36	59,54	41,72
	ч+ж	28,76	23,52	29,85	39,74	27,71	44,02	32,18
Всього	ч	21,78	28,72	29,61	26,03	32,42	30,07	27,55
	ж	30,94	30,77	38,00	44,67	47,16	55,62	38,80
	ч+ж	26,43	29,77	33,87	35,77	40,72	43,48	33,40

нінгового виявлення тиреоїдної патології [9]. Тим більше слід відзначити, що показана висока ступінь кореляції між пальпаторними та ультразвуковими дослідженнями наявності зоба [10]. Разом з тим, багато фахівців відзначають суб'єктивність методу, можливість неточної оцінки ступеня збільшення ЩЗ та недовиявлення тиреоїдної патології.

Метод УЗД дає можливість точнішого обстеження ЩЗ. В багатьох країнах світу проведені масові УЗД ЩЗ, вираховані середні розміри її в нормі для різних вікових груп, визначені статеві відмінності та міжнародні критерії для оцінки наявності зоба, описані ехографічні характеристики різного виду патології ЩЗ. Тому УЗД покладено ВООЗ в основу оцінки тиреоїдного статусу і ступеня йодного дефіциту [11]. При цьому за основу береться вимірювання об'ємів ЩЗ за спеціальними формулами. Середні об'єми ЩЗ у дітей і підлітків обстежених районів наведені в табл. 3.

Як і очікувалось, майже по всіх населених пунктах у більш старших вікових групах розміри ЩЗ були суттєво більші у порівнянні з показниками для молодших вікових груп. Розміри ЩЗ у відповідних групах для більшості населених пунктів подібні. При зіставленні з середніми показниками, що обчислені для всієї когорти обстежених, звертають на себе увагу зменшені об'єми ЩЗ у м. Овручі і підвищені – в багатьох вікових групах у с. Чоповичі. Характерно, що в останньому при пальпаторному обстеженні виявлена найбільша частота випадків зоба. Визначення частоти зоба за ехографічними дослідженнями наведено в табл. 4.

Таблиця 3. Об'єми щитоподібної залози у обстежених дітей і підлітків (см<sup>3</sup>) за даними УЗД (M±m)

Населені пункти	Стать	Вікові групи, років					
		6-8	9-10	11-12	13-14	15-16	17-18
м. Коростень	ч	5,57 ±0,17	7,43 ±0,31	9,03 ±0,39	10,47 ±0,55	13,24 ±0,90	14,20 ±0,56
	ж	5,96 ±0,19	7,30 ±0,34	9,66 ±0,38	11,10 ±0,48	12,40 ±0,59	15,27 ±0,84
м. Малин	ч	6,47 ±0,30	6,96 ±0,29	8,93 ±0,44	10,16 ±0,42	12,78 ±0,55	14,92 ±0,99
	ж	6,78 ±0,41	7,28 ±0,42	9,97 ±0,48	11,43 ±0,45	12,53 ±0,58	14,56 ±0,91
м. Овруч	ч	3,56 ±0,25*	4,55 ±0,17*	6,21 ±0,21*	8,20 ±0,28*	9,77 ±0,52*	9,85 ±1,35*
	ж	4,31 ±0,36*	5,00 ±0,20*	7,48 ±0,35*	10,04 ±0,44*	11,25 ±0,58	17,71 ±3,97
с. Чоловка	ч	6,13 ±0,46	7,12 ±0,34	8,25 ±0,44	10,56 ±0,49	11,52 ±0,55	13,48 ±0,51
	ж	5,55 ±0,15	8,07 ±0,48*	9,48 ±0,42	11,49 ±0,41	13,12 ±0,57	14,70 ±0,89
с. Чоповичі	ч	6,38 ±0,42	8,16 ±0,45*	9,60 ±0,34	11,26 ±0,45	12,99 ±0,56	14,13 ±0,84
	ж	8,15 ±0,73*	9,53 ±0,47*	11,56 ±0,51*	13,12 ±0,61*	13,05 ±0,62	15,07 ±0,67
У середньому	ч	5,87 ±0,17	6,25 ±0,15	8,10 ±0,17	9,97 ±0,20	12,18 ±0,27	13,95 ±0,37
	ж	6,10 ±0,16	6,83 ±0,18	9,27 ±0,21	11,29 ±0,22	12,41 ±0,26	14,85 ±0,40

Примітка: \* - P < 0,05 у порівнянні з середніми величинами в цілому по обстежених районах.

Таблиця 4. Частота випадків зоба у обстежених дітей і підлітків за ехографічним вимірюванням об'ємів щитоподібної залози (%)

Населені пункти	Стать	Вікові групи, років				
		6-8	9-10	11-12	13-14	15
м. Коростень	м	33,33	46,15	32,76	15,79	25,00
	ж	32,86	21,67	32,79	23,21	13,04
	ч+ж	33,06	33,04	32,77	20,21	17,95
м. Малин	ч	50,00	28,57	27,66	21,54	20,93
	ж	37,50	25,64	28,33	22,81	16,98
	ч+ж	44,29	27,27	28,04	22,13	18,75
м. Овруч	ч	0,00	3,64	6,98	3,90	0,00
	ж	5,00	4,04	11,21	16,67	4,88
	ч+ж	3,63	3,83	9,33	11,67	3,45
с. Чоловка	ч	40,82	33,33	21,88	22,22	4,55
	ж	27,94	36,36	22,73	16,87	15,15
	ч+ж	33,33	35,06	22,37	18,75	10,91
с. Чоповичі	ч	54,55	46,51	41,82	32,20	23,53
	ж	56,67	54,76	42,59	31,15	32,14
	ч+ж	55,77	50,59	42,20	31,67	28,89
По області	ч	39,20	24,91	23,27	18,53	16,92
	ж	32,73	21,86	25,00	21,17	15,42
	ч+ж	35,61	23,40	24,20	20,00	16,01

Міжнародним центром контролю за йоддефіцитними захворюваннями визначені критичні об'єми ЩЗ для кожної вікової групи, перевищення яких свідчить про наявність зоба [11]. Зіставлення вимірних об'ємів з цими величинами дозволяє визначити наявність зоба і розрахувати частоту випадків його для кожної вікової категорії. В цілому ці дані узгоджуються з наведеними раніше пальпаторними дослідженнями і свідчать про те, що найменша частота зоба була серед дітей м. Овруча, а найвища частота спостерігалася у с. Чоповичі та с. Чоловка.

Крім зазначених змін розмірів ЩЗ, наведених в таблицях, у м. Малин спостерігали 1 випадок тиреоїдної кісти та 3 – вузлового зоба; у 4 дітей виявлено зміни ехографічної структури, які бувають при тиреоїдитах. В с. Чоповичі діагностували один випадок тиреоїдної кісти і одна дитина мала ехографічні зміни, типові для тиреоїдитів. Діти з виявленою патологією поглиблено обстежувалися в Інституті ендокринології та обміну речовин.

Найважливішим показником оцінки ступеня йодного дефіциту є екскреція йоду з сечею. Результати визначення екскреції йоду з сечею свідчать про те, що в середньому тільки 12,8 % дітей отримували достатню кількість йоду, майже стільки ж недоотримували значної кількості йоду, тобто відповідали критеріям гострої йодної недостатності; біля 70 % дітей перебували у стані середньої та слабкої йодної недостатності. Загалом, за медіаною екскреції йоду з сечею, це відповідало середньому ступеню йодного дефіциту для вищевказаних районів Житомирської області, що зазнали радіоактивного забруднення внаслідок Чорнобильської аварії (табл. 5).

Безумовно, рівень екскреції йоду з сечею залежить від усього різноманіття спожитої їжі, тому серед різних вікових груп, і навіть в одних і тих же групах людей, у кожному населеному пункті спостерігалися значні відмінності в рівнях екскреції йоду. Для всієї популяції дітей і підлітків характер йодної забезпеченості може бути встановлений лише при узагальненні результатів усіх вікових груп. Індивіду-

Таблиця 5. Розподіл обстежених за рівнем екскреції йоду з сечею

Населені пункти	Стать	% школярів з рівнем екскреції йоду, мкг/л				Медіана, мкг/л
		<20	20-50	50-100	>100	
м. Коростень	ч	9,21	30,13	39,33	21,34	60,70
	ж	8,20	35,55	33,98	22,27	56,15
	ч+ж	8,69	32,93	36,57	21,82	59,30
м. Малин	ч	22,30	50,00	23,38	4,32	35,45
	ж	16,10	52,40	23,63	7,88	36,60
	ч+ж	19,12	51,23	23,51	6,14	35,90
м. Овруч	ч	23,69	31,73	31,73	12,85	44,80
	ж	17,42	38,33	31,01	13,24	43,70
	ч+ж	20,34	35,26	31,34	13,06	44,35
м. Олевськ	ч	4,21	24,74	55,26	15,26	64,90
	ж	1,94	25,73	55,83	15,53	67,48
	ч+ж	3,03	25,25	55,56	15,40	66,40
с. Чоловка	ч	13,98	41,94	31,18	12,90	46,20
	ж	14,44	38,38	29,58	17,61	46,05
	ч+ж	14,26	39,79	30,21	15,74	46,10
с. Чоповичі	ч	19,82	47,30	27,93	4,95	39,60
	ж	14,34	45,66	33,21	6,79	41,90
	ч+ж	16,84	46,41	30,80	5,95	40,50
В середньому	ч	16,21	38,15	33,97	11,67	46,40
	ж	12,66	40,11	33,50	13,73	47,25
	ч+ж	14,30	39,21	33,72	12,78	46,70

альна ситуація по ряду районів області мала деякі відмінності. Майже по всіх районах медіана екскреції йоду з сечею відповідала середньому ступеню йодного дефіциту, але по м. Коростеню вона становила майже 60 мкг/л сечі, а по м. Олевську – 65-67 мкг/л. Тобто, у вказаних районах показники екскреції йоду знаходилися в межах 50-100 мкг і були далекими від нормального забезпечення організму йодом (вище 100 мкг/л), але відповідали слабкому ступеню йодного дефіциту.

Зіставлення рівнів екскреції йоду з сечею з іншими критеріями йодного дефіциту – пальпаторними та ехографічними показниками частоти зоба – в цілому підтверджує наявність середнього ступеня йодного дефіциту в обстеженому регіоні. Проте не можна не враховувати різний рівень профілактичної роботи з ліквідації йодного дефіциту. Для з'ясування цього питання при епідеміологічних обстеженнях на кожного пацієнта заповнювалась опитувальна карта, згідно з якою враховувалося споживання харчової йодованої солі, препаратів та продуктів, що містять йод. Як з'ясувалося, у всіх районах населення споживало йодмісні продукти лише періодично. Регулярна йодна профілактика в районах не налагоджена. Але навіть на цьому тлі також спостерігалися значні відмінності. В м. Овручі майже 30 % дітей відзначають періодичне споживання йодованих продуктів, в м. Коростені – 25 %, в Малині – 10 %, у с. Чоповичі – 4 %, у с. Чоловка – 14 %. Ці відмінності в рівні додаткового споживання йоду, можливо, пояснюють різний рівень патології ЩЗ в різних населених пунктах і особливо високий її рівень у сільських поселеннях.

Таким чином, наші дослідження засвідчили наявність середнього ступеня йодного дефіциту на радіаційно забруднених після Чорнобильської аварії територіях Житомирської області. Поширеність тиреоїдної патології і ступінь

вираженості йодного дефіциту відповідають оцінкам ВООЗ та Міжнародного центру контролю за йоддефіцитними захворюваннями по інших регіонах. Разом з тим, не можна виключити сумачію ефектів ушкодження ЩЗ у зв'язку з попаданням радіоактивного йоду в навколишнє середовище, що відбулося внаслідок Чорнобильської аварії. Слід констатувати, що на цьому тлі планова йодна профілактика на території Житомирської області практично відсутня, хоча світовий досвід [12] переконливо показав, що йодна профілактика може бути дуже ефективною у плані поліпшення здоров'я населення.

## Висновки

1. Серед обстежених дітей і підлітків різних вікових категорій районів Житомирської області, що зазнали радіоактивного забруднення після Чорнобильської аварії, зареєстровано високу частоту випадків зоба: від 15 % до 63% – за пальпаторними даними та від 3 % до 56 % – за ультразвукового дослідження.

2. Екскреція йоду з сечею у дітей і підлітків всіх населених пунктів була зниженою, серед обстежених спостерігалися рівні екскреції, що відповідали тяжкому, середньому і слабкому ступеню йодної недостатності. Тільки 12,8 % обстежених дітей мали достатнє надходження йоду в організм.

3. Обстежені поселення контрольованих районів Житомирської області можуть бути оцінені як місцевості з наявністю середнього ступеня йодного дефіциту, що вимагає проведення масової йодної профілактики.

4. Наявність тиреоїдної патології, екскреція йоду з сечею та аналіз даних опитування свідчать, що йодна профілактика, яка проводилася в населених пунктах, мала випадковий характер і була малоефективною. Необхідні законодавчі та адміністративні заходи з її налагодження.

## Література

1. Чернобыльская катастрофа / Под ред. В.Г. Барьяхтара. Киев, 1995. 559 с.
2. Delange F. Screening for congenital hypothyroidism used as indicator of the degree of iodine deficiency and of its control // *Thyroid*. 1998, 8, № 12, 1185-92.
3. Тронько М.Д., Кравченко В.І., Турчин В.І. та ін. Йодний дефіцит і стан щитовидної залози у дітей північних регіонів Київської області, що постраждали внаслідок Чорнобильської аварії // *Ендокринологія*. 1999, 4, № 1, 4-10.
4. Стожаров А.Н., Аринчин А.Н., Петренко С.В. и др. Организация эпидемиологических исследований (протокол совместного международного исследования) // *Аналитико-информационный бюллетень*. 1997, 2, 36-44.
5. WHO, UNISEF, ICCIDD (1993). Indicators for assessing iodine deficiency disorders and their control programme. WHO\ NUT 93.1.,1-33.
6. Brunn J., Blocjk U., Ruf J. et al. Volumetrie der Schilddrüsenlappen mittels real-time-sonographie // *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 1981, 106, 1338-1340.
7. Sandell E.B., Kolthoff I.M. Micro determination of iodine by a catalytic method // *Microchemica Acta*. 1937, 1, 9-25.
8. Dunn J.T., Grutchfield H.E., Gutekunst R., Dunn A.D. Methods for measuring iodine in urine. Netherlands: International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders, 1993, 18-27.
9. Delange F., Bastani S., Benmiloud M. et al. Definition of endemic goiter and cretinism. Classification of goiter size and severity of endemias, and survey techniques // In: Dunn J.T., Pretell E.A., Daza C.H., Vitery F.E. (eds). *Towards the Eradication of Endemic Goiter, Cretinism, and Iodine Deficiency*. Washington: PAHO/WHO Scientific Publication N 502, 1986, p. 373.
10. Pardede L.V., Hardjowasito W., Gross R. et al. Urinary iodine excretion is the most appropriate outcome indicator for iodine deficiency at field conditions at district level // *J. Nutr*. 1998, 128, N 7, 1122-1126.
11. Delange F., Benker G., Caron Ph. et al. Thyroid volume and urinary iodine in European schoolchildren: standartization of values for assessment of iodine deficiency // *Eur. J. Endocr.* 1997, 136, 180-187.

12. Герасимов Г.А. Преодоление последствий дефицита йода: зарубежный опыт // Сб. статей. М., 1999, 7-20.

**Частота зоба и йодной недостаточности у детей и подростков из радиационно загрязненных районов Житомирской области**

Н.Д.Тронько, В.И.Кравченко, Р.Бертолини\*, Э.Суонио\*, В.И.Турчин, И.А.Лузанчук, Н.В.Письменная, Я.Б.Кульчинская, О.В.Шаблій

*Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П.Комиссаренко АМН Украины, 04114 Киев, Украина; \*Европейский центр по охране окружающей среды и здоровья Всемирной организации охраны здоровья, Рим, Италия*

Изучали йодную обеспеченность организма детей и подростков в радиационно загрязненных после Чернобыльской аварии районах Житомирской области. Степень йодного дефицита определяли по критериям ВОЗ. Обследовали 3999 детей и подростков в возрасте от 6 до 18 лет в четырех городах и четырех сельских населенных пунктах области. Щитовидную железу обследовали при помощи пальпаторного и ультразвукового методов, определяли частоту случаев зоба, спектрофотометрически измеряли экскрецию йода с мочой. Полученные результаты показали, что в среднем от 15 до 63 % детей и подростков разных возрастных категорий в обследованных районах имели зоб. Экскреция йода с мочой у обследованных всех населенных пунктов была снижена; наблюдались уровни экскреции, которые соответствовали острой (14,8 %), средней (39,2 %) и слабой степени (33,7 %) йодной недостаточности. Только 12,8 % обследованных имели достаточное поступление йода в организм. Медиана экскреции йода с мочой составляла 46,7 мкг/л. Обследованные поселения радиационно загрязненных районов Житомирской области принадлежат к местностям со средней степенью йодного дефицита, которые требуют проведения массовой йодной профилактики.

**Ключевые слова:** йодный дефицит, дети, подростки, щитовидная железа, эндемический зоб, экскреция йода с мочой, последствия аварии на ЧАЭС.

**Goiter prevalence and iodine deficiency in children and adolescents of radiation affected Zhytomyr region**

M.D.Tronko, V.I.Kravchenko, R.Bertolini\*, E.Suonio\*, V.I.Turchyn, I.A. Luzanchuk, N.V.Pysmennaya, Ya.B.Kulchynska, O.V.Shabliu

*V.P.Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of AMS, 04114 Kyiv, Ukraine; \*European Centre for Ecology and Health Protection, World Health Organization, Rome, Italy*

The authors have studied the degree of iodine deficiency in the areas of Zhytomyr region affected as a result of the Chernobyl accident. Investigations have been conducted in 3999 children aged 6 to 18 years from 4 towns and 4 rural localities of the region, and included: thyroid palpation and ultrasonography, determination of goiter prevalence, and urinary iodine excretion. Goiter was detected on average in 15 to 63% of children and adolescents in different age groups from the areas under study. Urinary iodine excretion in children investigated from all localities was decreased; excretion rates were noted, which corresponded to: acute degree in 14.8%, moderate degree in 39.2%, and mild degree of iodine deficiency in 33.7%; only 12.8% of the children examined had sufficient iodine intake. The median of urinary iodine excretion made up 46.7 mcg/l. The localities under study of the affected areas of Zhytomyr region belong to areas with moderate degree of iodine deficiency, which need mass iodine prophylaxis.

**Key words:** iodine deficiency, children, adolescents, thyroid gland, endemic goiter, urinary iodine excretion, Chernobyl accident affects.

(Надійшла 27.06.2002)

## СТАН МОТОРИКИ ЖОВЧНИХ ШЛЯХІВ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 1 ТИПУ

С.М.Ткач, Ю.М.Найда, О.П.Клименко\*

*Інститут ендокринології та обміну речовин ім.В.П.Комісаренка АМН України, 04114 Київ; \*Інститут педіатрії, акушерства і гінекології АМН України, 04050 Київ, Україна*

З метою вивчення функції позапечінкових жовчних шляхів обстежували 103 хворих на цукровий діабет 1 типу і 20 здорових осіб. Клінічне спостереження супроводжувалося вивченням моторики жовчних шляхів за методом ультразвукової холецистографії на підставі аналізу динаміки скоротливості жовчного міхура після стандартного жовчогінного сніданку. У хворих на цукровий діабет виявлене зниження скоротливої активності жовчного міхура з відчутним зменшенням ступеня скорочення його об'єму (фракція спорожнення) на 40- та 60-й хвилини після яєчних жовтків: відповідно  $48,5 \pm 3,4\%$  і  $57,7 \pm 3,2\%$  проти відповідних даних здорових осіб –  $59,3 \pm 3,6\%$  і  $70,2 \pm 2,3\%$  ( $P < 0,05-0,01$ ). Крім того, спостерігалось значне збільшення об'єму жовчного міхура натще і залишкового його об'єму після жовчогінного сніданку, відповідно,  $25,3 \pm 1,6\text{ см}^3$  і  $10,3 \pm 1,1\text{ см}^3$  проти  $12,7 \pm 1,1\text{ см}^3$  і  $3,7 \pm 0,4\text{ см}^3$  у здорових осіб ( $P < 0,001$ ). У 83,5% хворих на цукровий діабет 1 типу за даними ультразвукової холецистографії виявлялася дискінезія жовчних шляхів, при субклінічному її перебігу у переважній більшості хворих. Порушення моторики жовчних шляхів у хворих на цукровий діабет не були однорідними і проявлялися у різних формах дискінезії: гіпокінетичній, гіпокінетичній-гіпертонічній, гіперкінетичній-гіпертонічній, гіпертонічній-гіперкінетичній і гіперкінетичній-гіпотонічній.

*Ключові слова: цукровий діабет, жовчний міхур, ультразвукова холецистографія.*

Порушення функції позапечінкових жовчних шляхів і, зокрема, моторики жовчного міхура у хворих на цукровий діабет є одним з тяжких і поширених безсимптомних або малосимптомних інвалідизуючих уражень [1]. Зниження скоротливої активності жовчного міхура змінює ентерогепатичну циркуляцію жовчних кислот, здатне посилювати морфологічні та функціональні порушення травного каналу і печінки, приховувати небезпеку підвищеного ризику розвитку жовчокам'яної хвороби [2, 3]. Холестеринові камені утворюються у хворих на цукровий діабет у 2-3 рази частіше, ніж у популяції.

Зниження скоротливої активності жовчного міхура може бути при різних формах дискінезій і ультразвукова холецистографія дозволяє їх диференціювати [4]. Однак і дотепер залишається невідомим, які саме форми дискінезій спостерігаються у хворих на цукровий діабет, знання та рання діагностика яких необхідні для проведення своєчасного і адекватного лікування.

З цією метою виконане дослідження стану моторики жовчних шляхів у хворих на цукровий діабет 1 типу.

### Матеріали і методи

Під нашим спостереженням знаходилися 103 хворих на цукровий діабет 1 типу тяжкої форми і 20 здорових осіб того ж віку та статі. Серед хворих було 64 жінки і 39 чоловіків у віці від 17 до 51 року, з середнім віком  $27,6 \pm 0,8$  років. Тривалість хвороби коливалася від 2 тиж до 34 років і склала у середньому  $11,1 \pm 0,8$  років. В групи не включалися особи з жовчокам'яною хворобою, з ожирінням, а також ті, які хворіли на вірусний гепатит. Хворі знаходилися у стані компенсації або субкомпенсації цукрового діабету на тлі інсулінотерапії.

Крім клінічного спостереження, у хворих оцінювали стан моторики жовчних шляхів за методом ультразвукової холецистографії на підставі аналізу динаміки скоротли-

вості жовчного міхура після стандартного жовчогінного сніданку, як найбільш чутливого, інформативного та безпечного [5, 6]. Дослідження виконували на апараті ультразвукового сканування "Toshiba SSA 240A" (Японія), що працює у режимі реального часу з робочою частотою ротаційного датчика 3,75 МГц. Обстеження робили вранці, натще, не раніше ніж через 12 год після останнього прийому їжі. Дослідження виконували за загальноприйнятною методикою ультразвукового обстеження жовчного міхура при положенні хворого на спині на висоті глибокого вдиху. Ехолокацію здійснювали у поздовжньому перетині, послідовно переміщуючи датчик від правої передньоаксильарної лінії до парастернальної, доки не виявляли найбільший поздовжній перетин по довгій вісі жовчного міхура. Об'єм останнього визначали за формулою Weil [7].

При дослідженні скоротливої активності жовчного міхура жовчогінним сніданком були 2 сирих яєчних жовтки, як засіб стимулювання виділення ендогенного холецистокініну. Ультразвукову холецистографію виконували п'ять разів: до жовчогінного сніданку і через 15, 30, 40, 60 хв після нього. Час дослідження був визначений на підставі встановлених раніше найбільш показових періодів змін об'єму жовчного міхура [8, 9]. Скоротливу активність жовчного міхура оцінювали за відсотком скорочення його об'єму (у англійській літературі – фракція спорожнення), який визначали для кожної хвилини обстеження за формулою [10]:

$$\% \text{ скорочення} = \frac{\text{Об'єм міхура натще} - \text{Об'єм міхура після сніданку}}{\text{Об'єм жовчного міхура натще}} \times 100$$

Додатково аналізували швидкості спорожнення жовчного міхура за визначенням різниці між відсотком його скорочення через 60 хв після жовчогінного сніданку ( $V_{60}$ ) та відповідними показниками через 15 ( $V_{15}$ ) і 30 хв ( $V_{30}$ ).

Дані стану жовчного міхура, отримані за результатами ультразвукової холецистографії, були піддані статистичній обробці із застосуванням критерію  $t$  Ст'юдента і визначенням показника вірогідності різниці ( $P$ ).

## Результати та їх обговорення

При клінічному огляді лише 7 хворих турбували відчуття важкості або тупого болю у правій підреберній ділянці, нудота, інколи блювання.

За даними ультразвукової холецистографії у хворих виявлялося збільшення вдвічі об'єму жовчного міхура натще, зниження його скоротливої активності з відчутним зменшенням відсотку його скорочення на 40- і 60-й хв після жовчогінного сніданку і майже втричі – збільшення залишкового об'єму жовчного міхура (табл. 1).

Індивідуальний аналіз отриманих холецистограм дозволив зареєструвати такі форми дискінезії згідно їх сучасного ультразвукового визначення [4]. У 15 хворих спостерігалася гіпокінетична дискінезія з характерним значним зниженням скоротливої активності жовчного міхура у відповідь на жовчогінний сніданок (табл. 2). У 17 пацієнтів була гіпокінетична-гіпертонічна дискінезія зі значним та довготривалим (перші 30 хв) збільшенням розмірів жовчного міхура після жовчогінного сніданку і уповільненим його зменшенням надалі. У 8 випадках спостерігалася гіперкінетична-гіпертонічна дискінезія з тенденцією до прискореного скорочення жовчного міхура у перші 15 хв та недостатнім його спорожненням у подальшому, особливо в останні 30 хв після сніданку. У 16 хворих зареєстрована гіпертонічна-гіперкінетична дискінезія з суттєвою затримкою спорожнення жовчного міхура у перші 15 хв після жовчогінного сніданку та інтенсивним його скороченням у подальшому. 30 пацієнтів мали гіперкінетичну-гіпотонічну дискінезію з характерним прискореним спорожненням жовчного міхура. У решті 17 хворих змін у моториці жовчного міхура не спостерігалася (табл. 2). Цю групу та групу хворих з гіпертонічною-гіперкінетичною дискінезією переважно складали пацієнти з невеликою тривалістю хвороби, до 10 років.

Таким чином, незважаючи на те, що суб'єктивна симптоматика з боку жовчних шляхів і печінки турбувала лише 6,8 % хворих, за даними ультразвукового дослідження дискінезія жовчних шляхів виявлена у 83,5 % з них,

Таблиця 1. Показники моторики жовчного міхура у хворих на цукровий діабет 1 типу (M±m)

Група обстежених	Кількість обстежених	Об'єм жовчного міхура натще, см <sup>3</sup>	Залишковий об'єм жовчного міхура, см <sup>3</sup>	Ступінь скорочення об'єму жовчного міхура після яєчних жовтків (в % до його об'єму натще) через			
				15 хв	30 хв	40 хв	60 хв
Здорові особи	18	12,7±1,1	3,7±0,4	15,6±5,1	47,4±5,0	59,3±3,6	70,2±2,3
Хворі на ЦД Р	103	25,3±1,6 < 0,001	10,3±1,1 < 0,001	2,8±4,1 > 0,1	36,9±3,9 0,1>P>0,05	48,5±3,4 < 0,05	7,7±3,2 <0,01

Примітка. Тут і в табл. 2: Р – вірогідність різниці з показниками здорових осіб.

Таблиця 2. Показники моторики жовчного міхура у хворих на цукровий діабет 1 типу з різними формами дискінезії (M±m)

Група обстежених	Кількість обстежених	Ступінь скорочення об'єму жовчного міхура після яєчних жовтків (в % до його об'єму натще) через				Різниця скорочення об'єму жовчного міхура (%)	
		15 хв	30 хв	40 хв	60 хв	V <sub>60</sub> - V <sub>15</sub>	V <sub>60</sub> - V <sub>30</sub>
Хворі з гіпокінетичною дискінезією	15	15,4±4,1 > 0,1	17,8±2,8 < 0,001	21,9±7,3 < 0,001	26,9±4,7 < 0,001	11,5±4,7 < 0,001	9,1±3,7 <0,05
Хворі з гіпокінетичною-гіпертонічною дискінезією	17	-33,0±11,0 < 0,01	-28,5±8,0 < 0,001	2,3±8,9 < 0,001	18,9±10,0 < 0,001	48,0±15,3 >0,1	47,4±11,6 0,1>P>0,05
Хворі з гіперкінетичною-гіпертонічною дискінезією	8	34,3±7,1 0,1>P>0,05	59,2±5,2 >0,1	49,0±7,8 >0,1	57,7±6,5 >0,1	27,8±9,2 < 0,01	-1,5±4,9 0,1>P>0,05
Хворі з гіпертонічною-гіперкінетичною дискінезією	16	-26,3±11,6 <0,01	34,0±7,0 >0,1	52,6±6,8 >0,1	68,8±3,5 >0,1	95,1±13,5 <0,01	36,9±6,4 0,1>P>0,05
Хворі з гіперкінетичною-гіпотонічною дискінезією	30	44,4±3,0 <0,01	71,7±2,0 <0,001	76,8±2,1 <0,001	85,0±1,2 <0,001	40,6±3,5 0,1>P>0,05	13,3±2,0 0,1>P>0,05
Хворі без дискінезії	17	20,7±2,7 >0,1	48,7±4,5 >0,1	56,2±3,0 >0,1	67,5±2,4 >0,1	46,7±3,2 >0,1	18,8±4,5 >0,1
Здорові особи	20	15,6±5,1	47,4±5,0	59,3±3,6	70,2±2,3	51,5±4,5	22,7±4,8

що підкреслює субклінічний її перебіг у більшості хворих на цукровий діабет.

Загалом у групі хворих на цукровий діабет виявляється збільшення об'єму жовчного міхура натще, зниження його скоротливої активності з відчутним зменшенням відсотку його скорочення після жовчогінного сніданку і значне збільшення залишкового об'єму жовчного міхура, що узгоджується з даними літератури багатьох попередніх досліджень [11-17]. Однак індивідуальний аналіз отриманих холецистограм показав неоднорідність змін моторики жовчного міхура. Так, порушення моторики жовчних шляхів виявлялися у різних формах дискінезії: гіпокінетичній, гіпокінетичній-гіпертонічній, гіперкінетичній-гіпертонічній, гіпертонічній-гіперкінетичній і гіперкінетичній-гіпотонічній. Майже всі ці форми дискінезій, за винятком гіпертонічної-гіперкінетичної, спостерігалися переважно у хворих з довготривалим, більше 10 років, цукровим діабетом.

## Висновки

1. У 83,5 % хворих на цукровий діабет 1 типу за даними ультразвукової холецистографії виявляється дискінезія жовчних шляхів, при субклінічному її перебігу у більшості з них.

2. У хворих на цукровий діабет спостерігається збільшення об'єму жовчного міхура натще, зниження його скоротливої активності з відчутним зменшенням відсотку його скорочення після жовчогінного сніданку, і значне збільшення залишкового об'єму жовчного міхура.

3. Порушення моторики жовчних шляхів у хворих на цукровий діабет проявлялися у різних формах дискінезії: гіпокінетичній, гіпокінетичній-гіпертонічній, гіперкінетичній-гіпертонічній, гіпертонічній-гіперкінетичній і гіперкінетичній-гіпотонічній.

## Література

1. Сфимов А.С., Скробонская Н.А. Клиническая диабетология. К.: Здоров'я, 1998. 320 с.
2. Pfeifer M.A., Jung S., Crain G., Schumer M. Autonomic neuropathy // *Diabetic Medicine*. 1993, 10, Supp. 2, 70S-73S.
3. Бурков С.Г., Гребенев А.Л. Факторы риска развития желчекаменной болезни. Статистические данные // *Клин. мед.* 1994, № 3, 59-62.
4. Антонов О.С., Ротанов О.П. Ультразвуковая диагностика дискинезий желчных путей // *Терап. архив*, 1986, № 2, 91-93.
5. Brugge W.R. Motor function of the gallbladder: measurement and clinical significance // *Semin. Roentgenol.* 1991, 26, 226-231.
6. Воробьев Л.П., Салова Л.М., Маев И.В., Пархатова С.Я. Роль различных методов исследования в диагностике функциональных расстройств в желчевыводящей системе // *Клин. мед.* 1996, № 9, 35-38.
7. Воробьев Л.П., Маев И.В., Салова Л.М. Количественная оценка состояния гепатобилиарной системы с помощью двухмерной эхографии у больных с дискинезиями желчевыводящих путей // *Мед. радиология*. 1993, № 3, 12-15.
8. Ткач С.М., Клименко О.П. Прискорення скоротливої активності жовчного міхура під впливом альфа-ліпоевої кислоти у хворих з діабетичним холецистопарезом // *Ендокринологія*. 2001, 6, № 2, 152-159.
9. Клименко Е.Ф. Некоторые вопросы эхографической оценки кинетической способности стенок желчного пузыря и его сфинктерного аппарата // *Врач. дело*. 1995, № 5-6, 154-156.
10. Nahm J.S., Park J.Y., Park K.G. et al. Gallbladder motility in diabetes mellitus using real time ultrasonography // *Am. J. Gastroenterol.* 1996, 91, 2391-2394.
11. Славнов В.Н. Радиоизотопное изучение функционального состояния печени и желчного пузыря при эндокринных заболеваниях // *Врач. дело*. 1972, № 9, 79-85.
12. Morali G.A., Braverman D.Z., Lissi J. et al. Effect of clonidine on gallbladder contraction and small bowel transit time in insulin-treated diabetics // *Am. J. Gastroenterol.* 1991, 86, 995-999.

13. Геллер Л.И., Грязнова М.В., Рыбалка Е.Д. Значение дуоденита в нарушении моторики желчного пузыря у больных сахарным диабетом // Пробл. эндокринологии. 1991, № 3, 8-10.
14. Shreiner D.P., Sarva R.P., Van Thiel D., Yingvorapant N. Gallbladder function in diabetic patients // J. Nucl. Med. 1986, 27, 357-360.
15. Mitsukawa T., Takemura J., Ohgo S. et al. Gallbladder function and plasma cholecystokin levels in diabetes mellitus // Am. J. Gastroenterol. 1990, 85, 981-985.
16. Bucceri A.M., Brogna A., Ferrara R. Sonographic study of postprandial gallbladder emptying and common bile duct changes in patients with diabetes or cholelithiasis // Abdom. Imaging. 1994, 19, 427-429.
17. Varkonyi T., Lengyel C., Madacsy L. et al. Gallbladder hypomotility in diabetic polyneuropathy // Orv. Hetil. 1997, 138, 1177-1182.

**Состояние моторики желчных путей у больных сахарным диабетом 1 типа**

С.Н.Ткач, Ю.Н.Найда, Е.Ф.Клименко\*

*Институт эндокринологии и обмена веществ им.В.П.Комиссаренко АМН Украины, 04114 Киев; \*Институт педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины, 04050 Киев, Украина*

С целью изучения функции внепеченочных желчных путей проведено обследование 103 больных сахарным диабетом 1 типа и 20 здоровых лиц. Клиническое наблюдение сопровождалось изучением моторики желчных путей методом ультразвуковой холецистографии на основании анализа динамики сократимости желчного пузыря после стандартного желчегонного завтрака. У больных сахарным диабетом выявлено снижение сократительной активности желчного пузыря с существенным снижением степени сокращения его объема (фракция опорожнения) на 40- и 60-й минутах после яичных желтков: соответственно  $48,5 \pm 3,4 \%$  и  $57,7 \pm 3,2 \%$  против соответствующих данных здоровых лиц –  $59,3 \pm 3,6 \%$  и  $70,2 \pm 2,3 \%$  ( $P < 0,05-0,01$ ). Кроме того, наблюдалось значительное увеличение объема желчного пузыря натощак и остаточного его объема после желчегонного завтрака, соответственно,  $25,3 \pm 1,6 \text{ см}^3$  и  $10,3 \pm 1,1 \text{ см}^3$  против  $12,7 \pm 1,1 \text{ см}^3$  и  $3,7 \pm 0,4 \text{ см}^3$  у здоровых лиц ( $P < 0,001$ ). У 83,5 % больных сахарным диабетом 1 типа по данным ультразвуковой холецистографии выявлялась дискинезия желчных путей при ее субклиническом течении у подавляющего большинства больных. Нарушения моторики желчных путей у больных сахарным диабетом не были однородными и проявлялись разными формами дискинезии: гипокинетической, гипокинетической-гипертонической, гиперкинетической-гипертонической, гиперкинетической-гипотонической.

*Ключевые слова: сахарный диабет, желчный пузырь, ультразвуковая холецистография.*

**Biliary tract motility in patients with type 1 diabetes mellitus**

S.M.Tkach, U.M.Naida, O.P.Klimentko\*

*V.P.Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of AMS, 04114 Kyiv; \*Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of AMS, 04050 Kyiv, Ukraine*

In order to study the function of extrahepatic biliary tract, 103 patients with type 1 diabetes mellitus and 20 healthy subjects have been examined. In the process of clinical follow-up the motility of the biliary tract was studied by ultrasound cholecystography based on the analysis of dynamics of gallbladder contractility after a standard cholagogic breakfast. Diabetes patients have shown a decrease in gallbladder contractile activity with a significant decrease of ejection fraction at 40 and 60 minutes after egg yolk: respectively,  $48,5 \pm 3,4 \%$  and  $57,7 \pm 3,2 \%$  vs  $59,3 \pm 3,6 \%$  and  $70,2 \pm 2,3 \%$  ( $P < 0,05-0,01$ ) in healthy subjects. In addition, a significant increase was noted in fasting and residual gallbladder volumes after cholagogic breakfast: respectively,  $25,3 \pm 1,6 \text{ cm}^3$  and  $10,3 \pm 1,1 \text{ cm}^3$  vs  $12,7 \pm 1,1 \text{ cm}^3$  and  $3,7 \pm 0,4 \text{ cm}^3$  in healthy subjects ( $P < 0,001$ ). In 83,5 % of patients with type 1 diabetes mellitus ultrasound cholecystography has shown a subclinical course of dyskinesia of the biliary tract in the vast majority of patients. The disturbances of biliary tract motility in diabetic patients were not uniform, and manifested themselves in different forms of dyskinesia: hypokinetic, hypokinetic-hypertonic, hyperkinetic-hypertonic, hypertonic-hyperkinetic, and hyperkinetic-hypotonic forms.

*Key words: diabetes mellitus, gallbladder, ultrasound cholecystography.*

(Надійшла 1.08.2002)

## ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗНИКІВ ПЕРИФЕРИЧНОГО КРОВООБІГУ В НИЖНІХ КІНЦІВКАХ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ ЛІПІНОМ

І.О.Мосендз

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

Досліджені показники кровообігу в нижніх кінцівках у 70 хворих на цукровий діабет з наявністю діабетичних ангіопатій нижніх кінцівок різного ступеня тяжкості. Контрольну групу склали 30 здорових осіб того ж віку. У всіх обстежених порушення кровообігу в ногах вивчалось за допомогою термографії та реографії судин нижніх кінцівок.

У групі хворих на цукровий діабет виявлено значне зниження температури шкіри стоп (до  $30,21 \pm 0,06^\circ\text{C}$ ,  $P < 0,01$ ) та гомілок (до  $30,06 \pm 0,21^\circ\text{C}$ ,  $P < 0,05$ ), а також збільшення часу, потрібного на відновлення температури шкіри після проведення холодової проби (до  $17'1'' \pm 1'04''$ ,  $P < 0,05$ ). Результати реовазографії у хворих з діабетичними ангіопатіями показали сповільнення об'ємної швидкості кровотоку (до  $6,52 \pm 0,29$  ом/с,  $P < 0,05$ ), зниження реографічного індексу (до  $0,035 \pm 0,005$  ом,  $P < 0,05$ ), зростання коефіцієнту асиметрії (до  $19,5 \pm 3,79\%$ ,  $P < 0,001$ ). Вищенаведені показники порушення кровообігу корелювали з віком пацієнтів та тяжкістю проявів діабетичних ангіопатій нижніх кінцівок.

На тлі проведеної терапії показники термографії та реовазографії, що вивчалися, поліпшились. У групі хворих, які отримували ліпін (ліпосомальна форма фосфатидилхоліну), ці показники змінилися на краще більш суттєво, ніж в групі з традиційною терапією. Так, температура шкіри гомілки у пацієнтів, які отримували ліпін, зросла до  $32,3 \pm 0,37^\circ\text{C}$ , тоді як в групі хворих, які отримували загальноживану ангіопротекторну терапію, цей показник становив усього  $30,5 \pm 0,08^\circ\text{C}$ . Демонстративна також динаміка часу, необхідного для відновлення температури шкіри після холодової проби: на тлі лікування ліпіном цей час скоротився до  $10'3'' \pm 1'01''$ , тоді як після традиційної терапії – лише до  $14'2'' \pm 1'06''$ . За даними реовазографії показник коефіцієнта асиметрії знизився до  $10,24 \pm 2,16\%$  після ліпину, і тільки до  $14,2 \pm 1,12\%$  – після лікування традиційною терапією.

Таким чином, лікування діабетичних ангіопатій нижніх кінцівок призводить до суттєвого поліпшення стану кровообігу в досліджуваній ділянці, а застосування ліпину, за нашими даними, більш ефективне, ніж загальноприйнята терапія.

**Ключові слова:** цукровий діабет, ангіопатії нижніх кінцівок, термографія, реовазографія, лікування ліпіном (ліпосомальний фосфатидилхолін).

В основі патогенезу діабетичних ангіопатій (ДАП) лежать порушення метаболізму, які призводять до потовщення базальної мембрани ендотеліоцитів судин дрібного калібру, порушення проникливості мембран, гіпоксії периферійних тканин, виходу лізосомальних ферментів, збільшення в крові глікозильованого гемоглобіну [1], прискорення процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та зменшення антиоксидантного захисту, порушень реологічних властивостей крові [2, 3]. Відомо також, що зміни проникності мембран при цукровому діабеті (ЦД) пов'язані з порушенням їх фосфоліпідного складу [4].

Фармакотерапія ДАП спрямована на їх головні патогенетичні ланки. Для лікування ДАП бажано мати препарат, який міг би одночасно впливати на більшість ланок патогенезу. Відновлення ушкоджених при ДАП структур клітинних мембран може бути досягнуто шляхом призначення "есенціальних" фосфоліпідів [5]. Препарат ліпін (ліпосомальна форма ліофілізованого яєчного фосфатидилхоліну) – унікальний вітчизняний мембранопротектор, який відповідає цим вимогам. Він підсилює активність антиоксидантної системи, неспецифіч-

ний імунітет, має антигіпоксичні, дезінтоксикаційні властивості, поліпшує реологію та мікроциркуляцію крові, прискорює репарацію ушкоджених клітинних мембран, зменшує процеси ПОЛ, адсорбує перекисні продукти [5, 6].

Враховуючи механізми розвитку ДАП та наведені вище властивості ліпіну, ми поставили за мету вивчити його вплив на кровообіг в нижніх кінцівках (НК) за допомогою термографії (ТГ) та реовазографії (РВГ) у хворих на ЦД.

## Матеріали та методи

Обстежено 70 хворих на ЦД віком 19-60 років в стані компенсації та субкомпенсації вуглеводного обміну за умов клініки. У всіх хворих було клінічно діагностовано ДАП НК. На ЦД типу 1 страждало 33 особи, ЦД типу 2 – 37 осіб. За віковим критерієм хворі були розділені на групи: до 50-ти років – 48 осіб, старші 50-ти років – 22 особи. Середня тривалість захворювання становила  $7 \pm 3,2$  років (у хворих на ЦД 1 типу –  $6,8 \pm 2,4$  роки, у хворих на ЦД 2 типу –  $8,9 \pm 2,4$  роки).

ДАП діагностували на підставі скарг хворих, клінічних, лабораторних та інструментальних методів дослідження.

ТГ виконували на кольоровому термографі ТВЦ 01 (СРСР) за загальноприйнятою методикою [7]. Хворі 15-20 хв перед дослідженням знаходились в стані спокою, сидячи з відкритими до колін нижніми кінцівками в кімнаті з температурою близькою до  $20 - 22^\circ\text{C}$ . Після адаптації ніг до температури навколишнього середовища проводилось вимірювання власної температури шкіри стоп (ТШС) та гомілок (ТШГ). Окрім того, робилася модифікована нами холодова проба на відновлення температури шкіри після охолодження. Суть модифікації полягала в тому, що НК не занурювали в холодну воду температури  $15^\circ\text{C}$  на 20 хв [7], а тільки на шкіру тильної поверхні стопи на 1 хв прикладали бавовняні прокладки, змочені холодною водою температури  $8-10^\circ\text{C}$ . Вимірювалась температура шкіри до прикладання холодних прокладок та визначався той час, за який температура відновлювалась до вихідної.

Гемодинаміка судин НК досліджувалась методом РВГ за допомогою приставки Bioset 6000 (США). Вивчали такі показники як реографічний індекс (РІ), коефіцієнт асиметрії (КА) та об'ємну швидкість кровоплину (ОШК).

Всім хворим проводився курс ангіопротекторної терапії, невід'ємною умовою якої була повна компенсація цукрового діабету адекватними дозами цукрознижуючих препаратів (інсулін, препарати сульфонілсечовини, бігуаніди або їх комбінація).

40 хворих отримували ліпін як внутрішньом'язово (30 осіб), так і внутрішньовенно (10 осіб) за розробленою нами схемою. Ліпін розводився в 10 мл 2 % -го розчину новокаїну для внутрішньом'язового введення у початковій дозі  $0,25-0,8$  мг/кг маси, поступово збільшуючи її до  $2,5 - 8,0$  мг/кг маси протягом 3-5 днів. Далі цю дозу вводили курсом 10-15 днів. Для внутрішньовенного введення ліпін розводили  $0,9\%$  розчином хлориду натрію.

Результати лікування ліпіном порівнювали з результатами 30-ти хворих на ЦД того ж віку з наявністю ДАП, які отримували традиційну ангіопротекторну терапію (ТТ), до складу якої входили препарати різноманітних фармакологічних груп, а саме: дезагреганти (діпірідамола та ін.), вітамінні групи В, антикоагулянти (аскорбінова кислота та  $\alpha$ -токоферол ацетат), гіполіпідемічні засоби (ліпоева та нікотинава кислоти), препарати для поліпшення реології крові (пентоксифілін, реополіглюкін) тощо.

Контрольну групу склали 30 здорових осіб того ж віку.

Отримані дані оброблені статистично з обчисленням критерію t Стьюдента.

## Результати та їх обговорення

Дані ТГ свідчать про те, що якісно-кількісні характеристики обстежених хворих на момент початку дослідження суттєво відрізнялися від таких контрольної групи. Це не розходиться з даними літератури, де зазначається, що при облітеруючих захворюваннях НК характерною знахідкою ТГ є зниження температури в проекції ділянок з порушенням кровообігу [7, 8]. В табл. 1 показано, що середня ТШГ та ТШС у хворих була вірогідно нижчою, ніж у контрольній групі. Діагностично важливою є температурна асиметрія або градієнт температури між різними ділянками (гомілка/ступня, I-V пальці). В нормі цей показник не перевищує  $0,2-0,3^\circ\text{C}$ , і в нашій контрольній групі він становив  $0,2^\circ\text{C}$ .

У групах обстежених нами хворих суттєвої різниці між ТШГ та ТШС (тобто температурної асиметрії) майже не відмічено, що, можливо, пояснюється деяким підвищенням температури стопи за рахунок приєднання у багатьох пацієнтів

Таблиця 1. Динаміка показників ТГ та РВГ у хворих на ЦД (M±m)

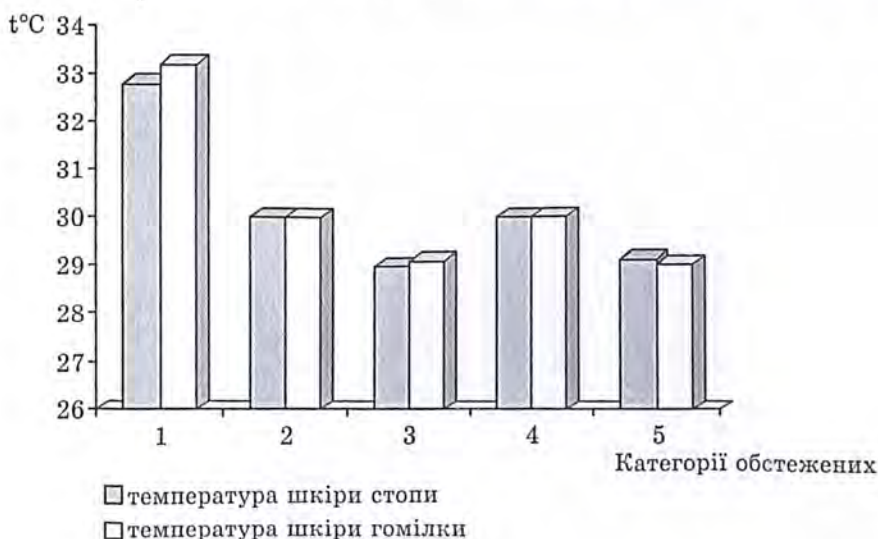
Показники	Контрольна група (n=30)	До лікування (n=70)	Після лікування	
			Ліпін (n=40)	ТТ (n=30)
ТШГ, °С	33,1±0,06	30,06±0,21*	32,3±0,37**	30,5±0,08 ***
ТШС, °С	32,9±0,46	30,21±0,06*	31,4±0,54**	30,6±0,43***
ЧВТ, хв с	5'12±1'5 "	17'1"±1'04**	0'3"±1'01***	14'2"±1'06***
РІ, ом	0,048±0,002	0,035±0,005*	0,036±0,001	0,037±0,002
ОШК, ом/с	7,3±0,04	6,52±0,29*	7,84±0,34**	7,01±0,11**
КА, %	6,4±0,04	19,5±3,79*	0,24±2,16**	14,2±1,12**

Примітка. В табл. 1 і 2: \* – вірогідність змін порівняно з контролем,  
 \*\* – вірогідність різниці до та після лікування,  
 \*\*\* – вірогідність різниці між ліпінотерапією та традиційною терапією.

діабетичної остеоартропатії та первинного лізису кісток, характерного для цього ускладнення. За літературними даними цей процес супроводжується підвищенням температури шкіри іноді на 5-6°C. Термографічний симптом “гіпертермії стоп” є патогномонічним для остео дистрофічних змін кісток ступнів [7]. Тому ми не робили визначення градієнту температури у хворих.

З табл. 1 також видно, що у всіх обстежених пацієнтів значно подовжувався час, необхідний для відновлення температури (ЧВТ) шкіри після проведення холодової проби. Результат цього нашого дослідження не розходиться з даними авторів, які вивчали проблему ДАП за допомогою ТГ [7, 8].

При детальнішому вивченні показників ТГ в різних групах наших хворих відмічена залежність між результатами ТГ та віком хворих і ступенем тяжкості основного захворювання. З мал. 1 видно, що найбільш виражене зниження температури шкіри НК мало місце у хворих, старших 50-ти років. У хворих молодшої вікової групи цей показник також знижувався, але дещо менше. Це, можливо, пояснюється більшою розповсюдженістю облітеруючого атеросклерозу НК в старшій віковій категорії осіб, недостатнім розвитком колатерального кровообігу та значним погіршенням кровопостачання дистальних ділянок НК у літніх хворих на ЦД. Наші висновки з цього приводу підтвер-



Мал. 1. Показники термографії в різних групах обстежених (n=100).

На мал. 1, 2, 3: 1 – контроль, 2 – ЦД середньої тяжкості, 3 – ЦД тяжкої форми, 4 – вік до 50-ти років, 5 – вік понад 50 років.

Таблиця 2. Динаміка показників ТГ та РВГ у хворих на ІД залежно від ступеня тяжкості хвороби та віку (M±m)

Показники	Контрольна група (n=30)	Середня тяжкість хвороби				Тяжка форма ІД			
		До лікування (n=30)		Після лікування		До лікування (n=40)		Після лікування	
		Ліпін (n=15)	ТГГ (n=15)	Ліпін (n=15)	ТГГ (n=15)	Ліпін (n=25)	ТГГ (n=15)	Ліпін (n=25)	ТГГ (n=15)
ТШГ, °С	33,1±0,06	30,02±0,21*	33,3±0,21**	31,8±0,03***	29,09±0,23*	32,4±0,3**	30,02±0,1***	32,4±0,3**	30,02±0,1***
ТШС, °С	32,9±0,46	30,03±0,29*	30,5±0,4**	30,3±0,2	29,03±0,25*	31,4±0,31**	30,05±0,21***	31,4±0,31**	30,05±0,21***
ЧВТ, хв с	5'12"±1'15"	5'2"±1'07**	7'3"±2'01***	10'2"±1'2"	19'2"±1'02**	11'3"±1'02***	13'3"±1'05"	11'3"±1'02***	13'3"±1'05"
РІ, ом	0,047±0,002	0,031±0,004*	0,034±0,001	0,035±0,002	0,032±0,002*	0,033±0,007	0,033±0,002	0,033±0,007	0,033±0,002
ОШК, %	7,3±0,04	6,61±0,09*	8,32±0,29**	7,71±0,03***	5,42±0,31*	6,1±0,02	5,81±0,12***	6,1±0,02	5,81±0,12***
КА, %	6,4±0,04	17,1±2,1*	9,1±2,2**	14,1±1,34***	22,1±1,92*	14,2±2,21**	17,2±1,42	14,2±2,21**	17,2±1,42
Вік до 50-ти років									
		До лікування (n=48)		Після лікування		До лікування (n=22)		Після лікування	
		Ліпін (n=28)	ТГГ (n=20)	Ліпін (n=28)	ТГГ (n=20)	Ліпін (n=12)	ТГГ (n=10)	Ліпін (n=12)	ТГГ (n=10)
ТШГ, °С	33,1±0,06	30,03±0,32*	1,02±0,13***	33,2±0,41**	1,02±0,13***	29,05±0,16*	30,06±0,14***	31,08±0,12**	30,06±0,14***
ТШС, °С	32,9±0,46	30,02±0,11*	30,16±0,19***	32,5±0,42**	30,16±0,19***	29,07±0,31*	29,1±0,32***	31,2±0,11**	29,1±0,32***
ЧВТ, хв с	5'12"±1'15"	15'3"±1'02***	13'2"±1'02***	9'7"±1'03***	13'2"±1'02***	18'7"±1'05**	14'2"±1'02***	11'9"±1'02***	14'2"±1'02***
РІ, ом	0,047±0,002	0,035±0,001*	0,036±0,003	0,039±0,002	0,036±0,003	0,030±0,004*	0,035±0,003	0,032±0,002	0,035±0,003
ОШК, %	7,3±0,04	6,71±0,19*	7,09±0,12***	8,1±0,19**	7,09±0,12***	6,12±0,11*	6,42±0,31***	7,14±0,12**	6,42±0,31***
КА, %	6,4±0,04	14,1±2,02*	10,09±1,98***	8,2±2,1**	10,09±1,98***	20,1±1,82*	18,2±2,2***	15,2±1,9	18,2±2,2***
Вік більше 50-ти років									

джуються даними інших досліджень, які вказують на те, що в молодшому віці на тлі вираженої облітерації судин можливий розвиток достатньої колатеральної сітки, тому показники ТГ є хвибно позитивними [7].

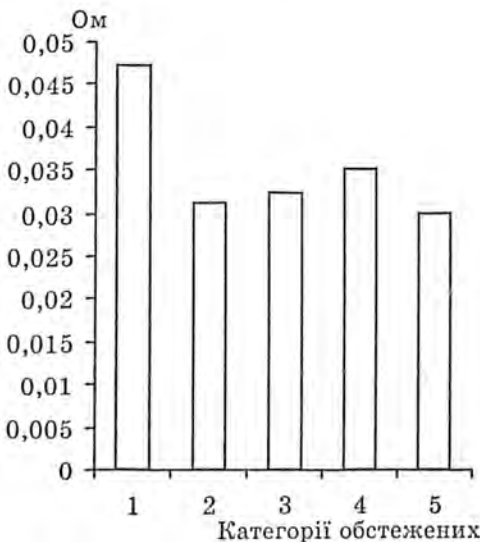
Для відновлення температури шкіри після холодової проби літнім пацієнтам було потрібно значно більше часу, ніж пацієнтам, молодшим 50-ти років (табл. 2).

Деяко подібна закономірність зниження температури шкіри ніг відмічається і у зв'язку зі ступенем тяжкості ЦД. При середньому ступені тяжкості показники ТШГ та ТШС у хворих на ЦД були суттєво нижчими, ніж в контрольній групі. У пацієнтів з тяжкою формою ЦД, а значить з більш вираженими клінічними проявами ДАП, ці показники були ще нижчими, хоча вірогідно не відрізнялися від таких у групі хворих з середньою тяжкістю діабету. Також при тяжкій формі ЦД час, необхідний для відновлення температури шкіри після проведення холодової проби, був значно довшим, ніж у пацієнтів з середнім ступенем тяжкості захворювання (табл. 2).

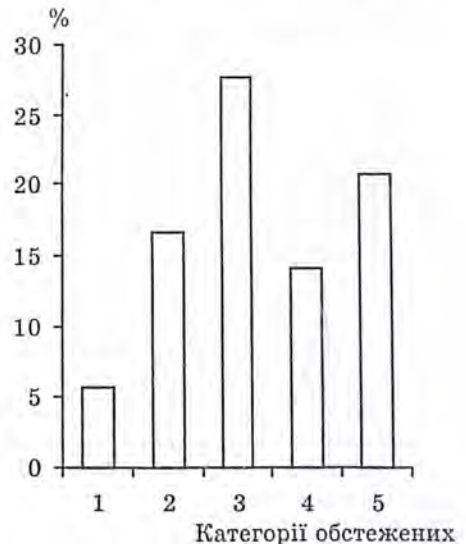
Таким чином, показники ТГ підтверджують суттєві зміни в терморегуляції НК у хворих на ЦД, що є проявом погіршення кровопостачання в досліджуваній ділянці, приєднанням остеоартропатії, нейротрофічних порушень ніг. Їх неможливо відділити від ДАП, що також призводять до гіпотермії в ділянці кінцівок [7].

Ми знаходимо вагомі докази порушення кровообігу в НК хворих на підставі дослідження показників РВГ (табл. 1). РІ – найважливіший показник, що дозволяє визначити відносну величину пульсового кровонаповнення в досліджуваній ділянці судинного русла, у обстежених нами хворих зменшувався. ОШК, що характеризує тривалість наповнення крупних, середніх і дрібних судин, у наших пацієнтів сповільнювалась порівняно з контрольною групою, а КА на різних кінцівках хворих суттєво зростає (в нормі не перевищує 10 %).

Нами встановлено, що зміни РВГ при ЦД також знаходяться в прямій залежності від віку хворих та тяжкості захворювання. Аналізуючи мал. 2, бачимо, що РІ є знижений майже однаково у всіх хворих на ЦД, хоча у групі літніх пацієнтів цей показник найнижчий. Але найвиразніше з усіх показників РВГ реагував на погіршення функціонального стану судин НК коефіцієнт асиметрії (мал. 3). При



Мал. 2. Показники реографічного індексу в різних групах обстежених (n=100).



Мал. 3. Показники коефіцієнту асиметрії в різних групах обстежених (n=100).

тяжкій формі ЦД він більше ніж у 3 рази перевищував контрольний рівень і значення цього показника у хворих з середнім ступенем тяжкості ЦД.

На підставі вищенаведених результатів досліджень ТГ та РВГ можна з впевненістю говорити про те, що чим старші хворі та більш виражені клінічні прояви діабетичних ускладнень, тим суттєвіше погіршення кровообігу в їх НК.

Після проведення курсу лікування ДАП у всіх хворих відмічалось поліпшення в суб'єктивному стані: зникли або ж значно зменшилися болі при ході, судоми в ногах, змерзання ніг, а також змінилися на краще показники інструментальних методів дослідження.

На підставі аналізу даних ТГ, наведених в табл. 1, можна з повною відповідальністю зробити висновок про значне їх поліпшення в групі хворих, які приймали тільки ліпін. Всі три показники у цієї групи хворих вірогідно змінилися на краще, а саме: зросла ТШГ та ТШС, а ЧВТ після холодової проби значно зменшився, хоча й залишився після лікування ліпіном вдвічі вищим за показник здорових людей.

Проте в групі хворих з традиційною ангіопротекторною терапією також мало місце деяке зростання ТШГ та ТШС, але невірогідне. З даних, наведених у табл. 1, тільки показник ЧВТ після холодової проби знизився суттєво у порівнянні з таким до лікування ( $P < 0,05$ ), хоча й залишився майже в 2,8 рази вищим за норму. Відновлення температури шкіри хворих в групі з традиційною терапією проходило дещо повільніше, ніж після ліпінотерапії ( $P < 0,01$ ).

Так само, як мала місце диференціація показників ТГ та РВГ у різних хворих в залежності від віку та ступеня тяжкості ЦД до лікування, так і після проведеного лікування дані інструментальних методів дослідження різнилися між собою наступним чином. На підставі результатів дослідження, наведених в табл. 2, можна стверджувати, що в групі хворих, які отримували в якості ангіопротекторної терапії ліпін, найбільш суттєво зросла ТШГ та ТШС у пацієнтів віком до 50-ти років та з середнім ступенем тяжкості ЦД. Деякі з цих даних наблизились до показника здорових осіб, а саме: ТШГ у хворих на ЦД середнього ступеня тяжкості після проведення курсу ліпінотерапії зросла до  $33,3 \pm 0,21^\circ\text{C}$ , а в групі хворих віком до 50-ти років піднялася до  $33,2 \pm 0,41^\circ\text{C}$  (табл. 2).

ЧВТ після холодової проби у групі молодих пацієнтів на тлі ліпінотерапії скоротився до  $9'7'' \pm 1'05''$ , тоді як після традиційної терапії – лише до  $13'2'' \pm 1'02''$ . В групі хворих з середньою тяжкістю ЦД цей показник скоротився до  $7'3'' \pm 2'01''$  після прийому ліпіну та до  $10'2'' \pm 1'12''$  – після застосування традиційної терапії. Період часу, необхідний для відновлення температури ніг після холодової проби, у хворих з тяжкою формою ЦД та більш похилого віку також зменшився, хоча ці показники менш вражаючі (табл. 2).

Позитивна динаміка даних ТГ, отриманих в процесі досліджень при лікуванні хворих на ЦД дає нам можливість стверджувати, що проведення курсу ангіопротекторної терапії сприятливо впливає на стан кровообігу в НК, поліпшує мікроциркуляцію ступнів та гомілок, що виражається в підвищенні температури ніг. Лікування ліпіном має перевагу перед традиційною ангіопротекторною терапією.

Аналіз результатів РВГ показав, що РІ після лікування істотно не змінився, а ОШК вірогідно зросла, майже до нормальних величин; КА кінцівок також суттєво знизився, незалежно від того, яку терапію отримували пацієнти, особливо в групі хворих, які приймали ліпін (табл. 1).

При детальному вивченні змін РВГ в процесі лікування, враховуючи вік та тяжкість діабетичних ускладнень, встановлено, що РІ вірогідно не змінився в жодній з груп хворих (табл. 2), можливо за рахунок того, що короткий курс лікування не мав суттєвого впливу на досить виражений атеросклеротичний процес у крупних судинах ніг обстежених осіб. З табл. 2 також видно, що ОШК найбільше зросла після лікування в групі молодих пацієнтів та хворих з

середньою тяжкістю перебігу діабету. Цей показник у вищенаведених групах хворих нормалізувався. КА також найбільш вагомо знизився в тих самих групах хворих, що і попередній, хоча й не повернувся до норми (табл. 2).

Реографічні показники в групах хворих похилого віку та з тяжкою формою діабету також змінилися на краще, хоча вірогідні зміни деяких з них відбувалися тільки після лікування ліпіном, що вказує на доцільність застосування даного препарату практично у всіх хворих на ЦД (табл. 2). Призначення ліпіну пацієнтам похилого віку з вираженими проявами атеросклерозу судин ніг крупного та середнього калібру має переваги над традиційною ангіопротекторною терапією.

## Висновки

1. Погіршення кровообігу у хворих на ЦД типу 1 та типу 2 з наявністю ДАП супроводжується значним зниженням температури шкіри НК та подовженням часу, необхідного на відновлення температури шкіри ніг після холодової проби, а також зниженням РІ, сповільненням ОШК та зростанням КА у порівнянні зі здоровими особами.

2. Всі вищенаведені показники залежать від віку хворих та ступеня тяжкості ЦД.

3. Застосування ліпінотерапії при достатньому метаболічному контролі діабету призводить до значного поліпшення загального клінічного стану та функціональних показників кровообігу у нижніх кінцівках хворих на ЦД у порівнянні з традиційною ангіопротекторною терапією, навіть у групі хворих з наявною органічною патологією судин.

## Література

1. Ефимов А.С. Диабетические ангиопатии. М.: Медицина, 1989. 288 с.
2. Дедов И.И., Горельшева Б.А., Романовская Г.А. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная ферментативная защита у больных с впервые выявленным инсулинзависимым сахарным диабетом // Пробл. эндокринологии. 1992, №6, 32-33.
3. Геник С.М., Боцюрко В.І., Грушецький М.М., Криса В.М. Сучасні методи лікування діабетичної ангіопатії, ускладненої гнійно-некротичним процесом // Ендокринологія, вып. 22. К.: Здоров'я, 1992, 36-39.
4. Музя Г.И., Пономарева И.В., Куликов В.И. и др. Взаимодействие антифосфатидилхолиновых антител с фосфолипидным фактором активации тромбоцитов и его структурным клеточным аналогом // Иммунология. 1997, № 6, 9-11.
5. Мосендз І.О., Корпачев В.В., Павлюк П.М. Патогенетичні аспекти застосування есенціальних фосфоліпідів у лікуванні ускладнень цукрового діабету // Фармакологічний вісник. 1999, №3, 46-50.
6. Стефанов О.В., Передерій В.Г., Бичкова Н.Г. Гепатопротекторний препарат – ліпін // Актуальные вопросы внутренней медицины, медицинской этики и образования: Матер. симпозиума, посвящ. 150-летию кафедры факультетской терапии Украинского Государственного медицинского Университета (Киев, 22-23 сент. 1994 ), К., 1994, с.112.
7. Зенов Г.И. Термография в хирургии. М.: Медицина, 1998. 168 с.
8. Дуднік А.П. Діагностичні можливості термографії у хворих з діабетичними мікроангіопатіями нижніх кінцівок // Ендокринологія. 1998, 3, №2, 233-235.

Характеристика показателей периферического кровообращения в нижних конечностях у больных сахарным диабетом и их коррекция липином

И.А.Мосендз

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

Исследованы показатели кровообращения ног у 70 больных сахарным диабетом с наличием диабетической ангиопатии нижних конечностей разной степени тяжести. Конт-

рольную группу составили 30 здоровых людей того же возраста. У всех обследованных нарушения кровообращения в ногах изучались с помощью термографии и реографии сосудов нижних конечностей.

В группе больных сахарным диабетом выявлено значительное снижение температуры кожи стоп (до  $30,21 \pm 0,06^\circ\text{C}$ ,  $P < 0,01$ ) и голени (до  $30,06 \pm 0,21^\circ\text{C}$ ,  $P < 0,05$ ), а также увеличение времени (до  $17'1'' \pm 1'04''$ ,  $P < 0,05$ ), необходимого для восстановления температуры кожи после проведения холодной пробы. По данным реовазографии в нижних конечностях больных с диабетическими ангиопатиями замедлена объемная скорость кровотока до  $6,52 \pm 0,29$  ом/с ( $P < 0,05$ ), снижен реографический индекс (до  $0,035 \pm 0,005$  ом,  $P < 0,05$ ), возрос коэффициент асимметрии (до  $19,5 \pm 3,79\%$ ,  $P < 0,001$ ). Вышеприведенные показатели нарушения кровообращения коррелировали с возрастом пациентов и тяжестью проявлений диабетических ангиопатий нижних конечностей.

На фоне проведенной терапии данные показатели термографии и реовазографии улучшились, причем более значительные их изменения отмечались в группе больных, получавших препарат липин (липосомальная форма фосфатидилхолина). Так, температура кожи голени у пациентов, получавших липин, возросла до  $32,3 \pm 0,37^\circ\text{C}$ , тогда как в группе больных, получавших общепринятую ангиопротекторную терапию, этот показатель составил всего  $30,5 \pm 0,08^\circ\text{C}$ . Демонстративна и динамика времени, необходимого для восстановления температуры кожи ног после холодной пробы: на фоне лечения липином это время сократилось до  $10'3'' \pm 1'01''$ , тогда как после обычной ангиопротекторной терапии – только до  $14'2'' \pm 1'06''$ . По данным реовазографии показатель коэффициента асимметрии снизился до  $10,24 \pm 2,16\%$  после применения липина и только до  $14,2 \pm 1,12\%$  – после получения традиционной ангиопротекторной терапии.

Таким образом, лечение диабетических ангиопатий нижних конечностей приводит к существенному улучшению показателей кровообращения в исследуемом участке, причем применение липина, по нашим данным, более эффективно, чем общепринятая терапия.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, диабетическая ангиопатия нижних конечностей, термометрия, реовазография, лечение, липин (липосомальный фосфатидилхолин).

#### The characteristic of peripheral circulation parameters in the lower extremities of patients with diabetes mellitus and their correction with lipin

I.O.Mosendz

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

The parameters of blood circulation in the lower extremities were investigated in 70 patients with diabetes mellitus complicated with diabetic angiopathy of different severity. 30 healthy persons of the same age were the controls. The parameters of leg blood circulation impairment were investigated with the help of thermography and rheography of vessels of the lower extremities in all examined patients.

A significant decrease of the temperature of foot skin ( $30,21 \pm 0,06^\circ\text{C}$ ,  $P < 0,01$ ) and shin skin ( $30,06 \pm 0,21^\circ\text{C}$ ,  $P < 0,05$ ), and an increase of time (up to  $17'1'' \pm 1'04''$ ,  $P < 0,05$ ), necessary for restoration of skin temperature after a cold test were revealed in diabetic patients. The results of the rheovasography also confirm an impairment of blood circulation in the lower extremities in patients with diabetic angiopathies: reduced volumetric speed of blood flow to  $6,52 \pm 0,29$  om/sec ( $P < 0,05$ ), decreased rheographic index  $0,035 \pm 0,005$  om ( $P < 0,05$ ), increased asymmetric coefficient up to  $19,5 \pm 3,79\%$  ( $P < 0,001$ ). Above indicated parameters of blood circulation impairment correlated with the age of patients and severity of diabetic angiopathies of the lower extremities.

Following the therapy the given results of thermography and rheovasography improved, significant changes were noted in the group of patients taking the preparation lipin (liposomic form of phosphatidilcholine). Thus, shin skin temperature in patients taking lipin was increased up to  $32,3 \pm 0,37^\circ\text{C}$ , whereas in the group of patients taking standard angioprotective therapy this parameter was only  $30,5 \pm 0,08^\circ\text{C}$ . The time necessary for restoration of temperature of leg skin after a cold test is also indicative: after Lipin treatment this time decreased to  $10'3'' \pm 1'01''$ , whereas after usual angioprotective therapy only to  $14'2'' \pm 1'06''$ . According to rheovasographic data asymmetry value has decreased to  $10,24 \pm 2,16\%$  after lipin, and only to  $14,2 \pm 1,12\%$  after traditional angioprotective therapy.

Thus, treatment of diabetic angiopathy of the lower extremities leads to an essential improvement of blood circulation parameters. Moreover, lipin, according to our data, is more effective than traditional therapy.

**Key words:** diabetes mellitus, lower extremities diabetic angiopathy, thermography, rheovasography, treatment, lipin (liposomic phosphatidilcholine).

(Надійшла 27.05.2002)

## КОМП'ЮТЕРНА ТОМОГРАФІЯ В КОМПЛЕКСНІЙ ДІАГНОСТИЦІ ДІАБЕТИЧНОЇ АНГІОПАТИЧНОЇ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ

*Н.В.Момот, Т.Є.Михайличенко*

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

Обстежено 26 хворих на цукровий діабет, із них у 22 був цукровий діабет 1 типу, у 4 – цукровий діабет 2 типу. Усім хворим зроблено комп'ютерну томографію (КТ) головного мозку. При КТ-дослідженні у хворих на цукровий діабет виявлені непрямі ознаки судинної патології головного мозку: дифузне зниження густоти білої речовини мозку, переважно в лобних ділянках, наявність дрібних гіподенсивних осередків, розширення шлуночкової системи та підоболонкових порожнин. Структурні зміни головного мозку, що виявлені при КТ-дослідженні, не є специфічними для хворих на цукровий діабет, але дають можливість оцінити наявність діабетичної ангіопатії і прогнозувати імовірність розвитку порушень мозкового кровообігу. Не встановлено прямої залежності між КТ-змінками і типом цукрового діабету, тривалістю захворювання, стадією компенсації, віком хворих. Зміни на КТ більшою мірою обумовлені тяжкістю перебігу діабету.

**Ключові слова:** цукровий діабет, діабетична ангіопатична енцефалопатія, комп'ютерна томографія.

Цукровий діабет (ЦД) є однією із найсерйозніших медико-соціальних проблем охорони здоров'я всіх країн світу [1]. ЦД призводить до ранньої інвалідизації та високої летальності, що обумовлені пізніми судинними ускладненнями [2]. Серед причин смертності при ЦД цереброваскулярна патологія посідає 2-е місце після інфаркту міокарда [3]. Летальність при інсультах у хворих на ЦД складає 40-50 %, а при геморагічній формі – 70-100 % [4]. Прогноз у хворих на діабет, що перенесли інсульт, більш песимістичний ніж в осіб, що не страждали на ЦД. Характерний високий відсоток повторних інсультів, що закінчуються летально. Гострим порушенням мозкового кровообігу передують і супроводжує їх діабетична ангіопатична енцефалопатія [5]. Ангіопатична енцефалопатія – це симптомокомплекс різних патологічних процесів, що супроводжуються порушенням гемодинаміки та ліквородинаміки на основі метаболічних змін в головному мозку. Патогенетичним підґрунтям ураження головного мозку при цукровому діабеті є діабетичні мікро- та макроангіопатії, що обумовлюють дистрофічні та гіпоксичні зміни в головному мозку, спричиняючи структурні розлади, іноді непоправні [6].

Для своєчасного виявлення цереброваскулярної патології, профілактики прогресування хвороби використовують сучасні діагностичні методи: реоенцефалографію (РЕГ) [7], електроенцефалографію (ЕЕГ) [6, 8], ультразвукову доплерографію магістральних артерій голови (УЗДГ) [9]. Великого значення в діагностиці захворювань центральної нервової системи набув метод рентгівської комп'ютерної томографії (КТ) [10]. Це обумовлено тим, що КТ забезпечує прижиттєву візуалізацію структурних змін у головному мозку, дозволяє виявити морфологічний субстрат патологічного процесу, що лежить в основі циркуляторних порушень, і оцінити ступінь їхньої виразності.

У літературі висвітлені дані КТ-дослідження головного мозку у хворих на ЦД, що перенесли інсульт [11-13]. Метою нашої роботи є вивчення можливос-

тей КТ-досліджень у виявленні структурних змін при діабетичній ангіопатичній енцефалопатії у хворих на ЦД.

## Матеріали і методи

Обстежено 26 хворих на ЦД 1 і 2 типів у віці 28-62 роки з тривалістю хвороби 12-24 роки (чоловіків – 16, жінок – 10).

Усім хворим з метою діагностики діабетичної ангіопатичної енцефалопатії проведено комплексне обстеження, що включає неврологічний огляд, РЕГ, ЕЕГ, КТ. Результати вивчення мозкового кровообігу за даними РЕГ і оцінки функціонального стану головного мозку за допомогою ЕЕГ ми опублікували раніше [7, 8].

КТ виконували на томографі "СТ-9000" фірми "General Electric" за стандартною методикою – товщиною зрізу 5 мм, кроком томографа 5 мм. Ступінь патологічного процесу оцінювали за наявністю осередкових змін, зниженням густини мозкової речовини, збільшенням розмірів шлуночкової системи, підболоноккових порожнин.

Для оцінки ступеня розширення шлуночкової системи використовували загальноприйнятю в КТ градацію [10]. Нормальна ширина бічних шлуночків, обумовлена за допомогою КТ на рівні передніх рогів (спереду від отвору Монро), складає 5,5-6,6 мм, III шлуночка – до 5 мм, великих борозен – до 4 мм.

Глюкозу натще визначали тест-системами фірми "Копе" глюкозооксидантним методом, глікозильований гемоглобін (HbA<sub>1c</sub>) – за допомогою наборів, що випускаються фірмою "Ляхема Діагностика", Брно.

## Результати та їх обговорення

За даними неврологічного огляду в обстежених хворих на ЦД виявлена клініка ангіопатичної діабетичної енцефалопатії. У хворих визначалось зниження пам'яті, уваги, підвищена стомлюваність, емоційна лабільність, запаморочення, головний біль, порушення сну. Ступінь виразності цих симптомів залежав від тяжкості перебігу діабету.

За даними РЕГ [7] встановлена зміна стану церебральної судинної системи. Це виражалось в перевазі реограм гіпертонічного типу, підвищенні тонуусу судин усіх калібрів, зміні рівня пульсового кровонаповнення, появи ознак венотної гіпертензії. Вираженість цереброваскулярної патології визначалася тривалістю і тяжкістю діабету, рівнем компенсації.

Функціональний стан головного мозку за результатами ЕЕГ характеризувався наявністю мікроструктурних порушень у самій корі і дисфункцією неспецифічних регулюючих систем головного мозку [8].

Отже, комплексне клініко-функціональне обстеження дозволило діагностувати у хворих на ЦД діабетичну ангіопатичну енцефалопатію.

Відповідно до змін на КТ хворі були розділені на 3 групи.

Першу групу склали 6 пацієнтів з ЦД 1 типу у віці від 40 до 49 років зі стажем захворювання 12-15 років. У всіх хворих встановлена наявність хронічних діабетичних ускладнень: діабетична ретинопатія, мікроангіопатія, полінейропатія нижніх кінцівок. Артеріальний тиск (АТ) коливався в межах 130/80-140/90 мм рт. ст. На момент обстеження HbA<sub>1c</sub> знаходився на рівні 8-12 мкмоль фруктози/г Нб.

На КТ щільність сірої і білої речовини була звичайною, осередків патологічної щільності не було виявлено, визначалось чи підкреслювалось помірне розширення підболоноккових порожнин, розширення бокових шлуночків у середньому на 25-30 %, що відповідає I ступеню ангіопатичної енцефалопатії за класифікацією, прийнятою в КТ [10].

Як клінічний приклад наводимо спостереження. Хворий Корнеєв А.В., 40 років, хворіє на ЦД 12 років. Діагноз: цукровий діабет, 1 тип, середньої тяжкості, декомпенсація. Діабетична ретинопатія, мікроангіопатія, полінейропатія нижніх кінцівок. Рівень глюкози упродовж доби коливався від 9 до 13 ммоль/л, HbA<sub>1c</sub> становив 9,1 мкмоль фруктози/г Нб, АТ – 140/90 мм рт. ст.; добова доза інсуліну – 46 ОД.

На РЕГ – реохвилі ритмічні, пульсове кровонаповнення достатнє по обидва боки. Реопідйом опуклий, вершина закруглена, реоспуск прямий. Дикротичний зубець виражений слабо, зміщений догори. Реакція на пробу з активацією венозного відтоку – відсутня. Висновки: фонові РЕГ гіпертонічного типу, нормоволемічний тип. Функціонально-навантажувальне дослідження виявило ознаки ригідності судинної стінки.

На ЕЕГ реєструється альфа-активність, представлена середнім індексом з частотою 10-11 Гц, амплітудою – 26-29 мкВ, слабо дезорганізована, форма хвиль – гладка. Бета-хвиль – мало, частота важко визначена, амплітуда – до 9 мкВ. Тета-активність представлена групою хвиль, частота різна, амплітуда – 15-25 мкВ. Дельта-активність має низький індекс, частота різна, амплітуда – 30-39 мкВ. Зональні розходження – слабо згладжені. Реакція на світло при відкриванні очей – адекватна, після закривання очей – швидке відновлення фонові активності. При фотостимуляції – слабка депресія. Висновки: на ЕЕГ спокою регуляторні порушення помірного ступеня. Дослідження реактивності ЕЕГ виявляє дисфункцію в діяльності регулюючих неспецифічних систем мозку.

На КТ осередків патологічної щільності в головному мозку не виявлено. Серединні структури мозку не зміщені. Визначається розширення субарахноїдальних просторів на всьому протязі. III шлуночок розширений до 0,6 см. Асиметрично розширений передній ріг правого бічного шлуночка до 1 см, його тіла – до 1,2 см.

Друга група включала 12 хворих. З них ЦД 1 типу мали 10 пацієнтів у віці від 28 до 48 років із тривалістю захворювання від 15 до 18 років. ЦД 2 типу встановлений у 2 хворих у віці 56 і 62 роки зі стажем захворювання 10 років. Усі пацієнти знаходилися в стані суб- і декомпенсації (HbA<sub>1c</sub> був у межах 9-12 ммоль фруктози/г Hb). У 100 % хворих виявлена діабетична ретинопатія, мікроангіопатія, полінейропатія нижніх кінцівок. У всіх пацієнтів встановлена діабетична нефропатія, у 30 % – діабетичний нефросклероз.

При КТ головного мозку відзначене розширення шлуночкової системи і субарахноїдальних порожнин у середньому від 40 до 60 %, що відповідало II ступеню ангіопатичної енцефалопатії. Незначне зниження густини білої речовини мозку (на 2-4 од. Н.) відзначалося у 3 хворих.

*Клінічний приклад.* Пацієнтка Гудожникова О.А., 28 років, хворіє на ЦД 13 років. Діагноз: цукровий діабет, 1 тип, тяжкий лабільний перебіг з частими гіпоглікеміями, декомпенсація. Діабетична ретинопатія, мікроангіопатія, полінейропатія нижніх кінцівок, діабетична нефропатія, нефросклероз, хронічна ниркова недостатність, уремічна стадія. На момент обстеження глікемія протягом доби утримувалася в межах 7-8 ммоль/л, HbA<sub>1c</sub> – 10,2 ммоль фруктози/г Hb, сечовина – 10,8 ммоль/л, креатинін – 0,14 ммоль/л, АТ – 180/100-200/110 мм рт. ст. Добова доза інсуліну складала 30 ОД.

На РЕГ реєструвалися ритмічні реохвилі. Пульсове кровонаповнення знижене з двох сторін. Реопідйом прямий, вершина двогорба, реоспуск опуклий. Дикротичний зубець виражений слабо, розташований біля вершини. Додаткові хвилі на реоспуску помірні. Реакція на пробу з активації венозного кровообігу знижена. Висновки: фонові РЕГ гіпертонічного типу, гіповолемічний тип. Відзначаються нерізкі венозні порушення.

На ЕЕГ реєструвалася суміш активностей. Альфа-активність представлена низьким індексом, частота різна, амплітуда – 15-25 мкВ, середньодезорганізована, форма хвиль поліморфна. Бета-хвилі відсутні. Тета-активність має вигляд групи хвиль, частота різна, амплітуда – 15-25 мкВ. Дельта-активність має середній індекс, частота різна, амплітуда – 26-29 мкВ. Зональні розходження слабо згладжені. Реакція на світло при відкриванні очей ослаблена, після закривання очей – уповільнене відновлення фонові активності. При гіпервентиляції – посилення альфа-активності. При фотостимуляції зміни фонові активності немає. Вис-

новки: на ЕЕГ спокою виражені загальномоzkові зміни. Обстеження реактивності ЕЕГ виявляє дисфункцію в діяльності регулюючих неспецифічних систем мозку, лімбіко-ретиккулярного комплексу, виражені стовбурні знаки.

На КТ патологічної щільності в головному мозку не виявлено. Визначається розширення шлуночків, переважно бічних, передніх рогів і тіл до 1,4 см, а також підоболонкових порожнин обох півкуль.

У третю групу були включені 8 хворих. У 6 пацієнтів віком від 28 до 55 років діагностовано ЦД 1 типу тривалістю від 14 до 24 років. Цукровим діабетом 2 типу страждали 2 хворих у віці 49 і 50 років зі стажем захворювання до 10 років. У всіх пацієнтів виявлені діабетичні ускладнення: діабетична ретинопатія, полінейропатія, мікроангіопатія нижніх кінцівок, нефропатія; діабетичний нефросклероз встановлений у 50 % хворих.

На КТ головного мозку у всіх пацієнтів визначалося виражене дифузне розширення підоболонкових порожнин та шлуночкової системи більш ніж на 60 %, що відповідало III стадії ангіопатичної енцефалопатії по класифікації КТ. У 1 хворій виявлений великий осередок (2,5 см у діаметрі), у 3 – дрібні (до 1 см у діаметрі) осередки зниженої щільності, обумовлені порушенням мозкового кровообігу на тлі діабетичної ангіопатії. У 5 спостереженнях відзначалося дифузне зниження густини білої речовини мозку, переважно в лобних відділах (на 4-5 од. Н.).

*Клінічне спостереження.* Хворий Голицін Д.У., 55 років, хворіє ЦД протягом 20 років. Діагноз: цукровий діабет, тип 1, тяжка форма, декомпенсація; діабетична ретинопатія, мікроангіопатія, полінейропатія нижніх кінцівок, нефропатія без хронічної ниркової недостатності. Глікемія на момент обстеження – 16-18 ммоль/л, HbA<sub>1c</sub> – 15 мкмоль фруктози/г Hb, АТ – 160/100 мм рт. ст. Добова доза інсуліну – 56 ОД.

На РЕГ реохвилі – ритмічні. Пульсове кровонаповнення знижене по обидва боки. Реопідйом опуклий, вершина важко визначається, реоспуск опуклий. Дикротичний зубець виражений слабко, розташований біля вершини. Додаткові хвилі на реоспуску слабкі. Реакція на пробу з активацією венозного відтоку знижена. Висновки: фонові РЕГ гіпертонічного типу, гіповолевмічний тип. Відзначаються нерізкі венозні порушення. Функціонально-навантажувальне дослідження виявляє зниження судинної реактивності.

На ЕЕГ реєструється альфа-активність, представлена середнім індексом з різною частотою, амплітуда – 30-39 мкВ, середньодезорганізована, форма хвиль поліморфна. Бета-хвилі – відсутні. Тета-активність виявляється у вигляді групи хвиль, частота – 5-6 Гц, амплітуда – 15-25 мкВ. Дельта-активність має вигляд поодиноких хвиль, частота – 2-3 Гц, амплітуда – 30-39 мкВ. Зональні розходження різко згладжені. Реакція на світло при відкриванні очей – адекватна, після закривання очей – швидке відновлення фонові активності. При гіпервентиляції – загальна дезорганізація альфа-активності. Інтенсивність зміни середня. При фотостимуляції – значна екзальтація. Нав'язування ритму в широкому діапазоні частот. Інтенсивність нав'язування сильна. Висновки: на ЕЕГ спокою дифузні зміни значного ступеня. Дослідження реактивності ЕЕГ виявляє дисфункцію в діяльності регулюючих неспецифічних систем мозку.

На КТ у глибинних відділах лобово-тім'яної ділянки праворуч відзначалися гіподенсивні осередки 0,5-0,8 см у діаметрі. Серединні структури не зміщені. Визначалося виражене розширення шлуночків мозку: III шлуночок – до 1,3 см, передніх рогів бічних шлуночків – до 2,2 см, тіл бічних шлуночків – до 2,8 см. Відзначалося помірне розширення підоболонкових порожнин на всій ділянці.

Таким чином, в обстежених хворих цукровим діабетом на КТ виявлені непрямі ознаки судинної патології головного мозку: дифузне зниження густини білої речовини мозку, переважно в лобних відділах, наявність дрібних гіподенсивних осередків, розширення шлуночкової системи (усієї чи її відділів) і підоболонкових порожнин.

## Висновки

1. Комп'ютерна томографія є інформативним методом для оцінки структурних змін речовини головного мозку і ліквороутримуючої системи у хворих на цукровий діабет.

2. Структурні зміни головного мозку, виявлені при КТ-дослідженні, не є специфічними для цукрового діабету, однак дозволяють оцінити ступінь виразності діабетичної ангіопатії, порушення ліквородинаміки і прогнозувати ймовірність розвитку порушень мозкового кровообігу.

3. Не встановлено прямої залежності між змінами КТ і типом діабету, тривалістю захворювання, стадією компенсації, віком хворих. Зміни на КТ більшою мірою обумовлені тяжкістю перебігу діабету.

## Література

1. Балаболкин М.И. Диабетология. М. : Медицина, 2000. 672 с.
2. Ефимов А.С., Скробонская Н.А. Клиническая диабетология. К. : Здоров'я, 1998. 320 с.
3. Тронько М.Д., Єфімов А.С., Кравченко В.І., Паньків В.І. Епідеміологія цукрового діабету. К., 1996. 152 с.
4. Прихожан В.М. Поражение нервной системы при сахарном диабете (основы нейродиабетологии). М.: Медицина, 1981. 296 с.
5. Прихожан В.М. Классификация диабетической невропатии // Пробл. эндокринологии. 1987, № 3, 79-85.
6. Маньковский Б.Н. Функциональное состояние головного мозга и церебральная гемодинамика у больных сахарным диабетом: Автореф. дис. канд. мед. наук. К., 1990. 23 с.
7. Черний В.И., Михайличенко Т.Е., Бессмертная Е.В., Коваль Е.Н. Нарушение церебральной гемодинамики у больных сахарным диабетом по данным реоэнцефалографии // Врач. дело. 1999, № 2, 59-63.
8. Черний В.И., Книшевицкая Л.А., Михайличенко Т.Е. и др. Функциональное состояние головного мозга у больных сахарным диабетом I типа по данным электроэнцефалографии // Эндокринология. 1999, 4, № 2, 135-140.
9. Михайличенко Т.Е., Осинская Л.Г., Максецкая Г.В., Юркевич А.Ю. Ультразвуковая доплерография экстракраниального отдела магистральных артерий головы у больных сахарным диабетом // Эндокринология. 2000, 5, № 2, 157-162.
10. Верещагин Н.В., Брагина Л.К., Вавилов С.Б., Левина Г.Я. Компьютерная томография мозга. М.: Медицина, 1986, 125-133.
11. Davis B.R., Vogt Th., Frost Ph.H. et al. Risk factors and type of stroke in persons with isolated systolic hypertension // Stroke. 1998, 29, 1333-1340.
12. Enderle M.D., Benda N., Schmuelling R.M. et al. Preserved endothelial function in IDDM patients but not in NIDDM patients compared with healthy subjects // Diabetes care. 1998, 21, 271-277.
13. Fujioka M., Okuchi K., Hiramatsu K. et al. Specific changes in human brain hypoglycemic injury // Stroke. 1997, 28, 584-587.

**Компьютерная томография в комплексной диагностике диабетической ангиопатической энцефалопатии**

Н.В.Момот, Т.Е.Михайличенко

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

Обследовано 26 больных сахарным диабетом, из них у 22 был сахарный диабет 1 типа, у 4 – сахарный диабет 2 типа. Всем больным выполнена компьютерная томография (КТ) головного мозга. При КТ-исследовании у больных сахарным диабетом выявлены косвенные признаки сосудистой патологии головного мозга: диффузное снижение плотности белого вещества мозга, преимущественно в лобных областях, наличие мелких гиподенсивных очагов, расширение желудочковой системы и подболобочечных пространств. Структурные изменения головного мозга, выявленные при КТ-исследовании, не являются специфическими для сахарного диабета, но позволяют оценить выраженность диабетической ангиопатии и прогнозировать вероятность развития нарушений мозгового кровообращения. Не установлено прямой зависимости между КТ-изменениями и типом сахарного диабета, длительностью заболевания, стадией компенсации, возрастом больных. Изменения на КТ в большей степени обусловлены тяжестью течения диабета.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, диабетическая ангиопатическая энцефалопатия, компьютерная томография.

**Computer tomography in the complex diagnosis of diabetic angiopathic encephalopathy**

N.V. Momot, T.E. Mihailichenko

*Donetsk State Medical University, Donetsk Diagnostic Center, 83003 Donetsk, Ukraine*

Twenty six diabetic patients were examined, 22 from them with type 1 diabetes mellitus, 4 with type 2 diabetes mellitus. Computer tomography (CT) of the brain was performed in all patient. CT showed indirect signs of the brain vascular pathology in diabetes mellitus: diffuse reduction in the density of the white substance of the brain, mainly in the frontal departments, small hypodense foci, dilatation of the ventricular system and subtunic spaces. Structural changes in the brain revealed by CT are not specific for diabetes mellitus, however, they allow the estimation of manifestation of diabetic angiopathy and prognosis of possible disorders of brain circulation. No correlation between CT changes and type of diabetes mellitus, disease duration, stage of disease compensation or patients' age was revealed. Mostly CT changes depended on the severity of diabetes mellitus.

**Key words:** diabetes mellitus, diabetic angiopathic encephalopathy, computer tomography.

(Надійшла 28.01.2002; надійшла в остаточній формі 22.05.2002)

## ВМІСТ БІЛКІВ ГОСТРОЇ ФАЗИ ЯК МАРКЕРІВ НЕСПЕЦИФІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ В ПЛАЗМІ КРОВІ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ З РІЗНОЮ МАСОЮ ТІЛА

Д.М.Коваль, Б.М.Маньковський

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

Останніми роками активно вивчається роль генералізованого запалення в патогенезі атеросклерозу при цукровому діабеті. В роботі наведені дослідження вмісту маркерів генералізованого запалення – С-реактивного білка та фібриногену у плазмі крові хворих на цукровий діабет 2 типу. Обстежено 55 осіб, з них – 20 хворих на цукровий діабет 2 типу з ожирінням, 15 хворих на цукровий діабет 2 типу з нормальною масою тіла, 10 осіб з ожирінням, які не хворіють на цукровий діабет, і 10 осіб контрольної групи з нормальною масою тіла без діабету. Ми знайшли підвищення С-реактивного білка та фібриногену у плазмі крові хворих на цукровий діабет 2 типу з підвищеною та нормальною масою тіла порівняно з аналогічними показниками в осіб з ожирінням без діабету та осіб контрольної групи. Виявлений взаємозв'язок між показниками ліпідного обміну та маркерами хронічного неспецифічного запалення. Одержані дані можуть свідчити про участь хронічного неспецифічного запалення у розвитку судинних порушень при діабеті.

**Ключові слова:** цукровий діабет, атеросклероз, макроангіопатія, запалення, С-реактивний білок, фібриноген.

Цукровий діабет 2 типу (ЦД-2) є незалежним чинником ризику розвитку інфаркту міокарда та недостатності мозкового кровообігу, які у хворих на діабет розвиваються в 2-3 рази частіше, ніж в осіб, які не страждають цим захворюванням [1]. Із хворих на ЦД-2 65-75 % помирають внаслідок саме цих кардіоваскулярних катастроф, які рано розвиваються та мають тяжкий перебіг.

Основою розвитку серцево-судинних захворювань є атеросклероз судин (макроангіопатія). Останнім часом з'явилися клінічні та експериментальні дані про те, що одним з патогенетичних механізмів атеросклерозу є хронічне неспецифічне запалення [2, 3]. Встановлено, що запалення, яке проходить у судинній стінці, є одним з основних механізмів формування атеросклеротичного процесу [2, 4]. Показано, що ураження ендотеліальної та гладком'язової стінок судин виникає внаслідок запальної фібропроліферативної реакції на дію різних агентів. В цьому процесі бере участь велика кількість цитокінів, факторів росту, клітин імунної системи, білків [5, 6]. Виходячи з цього, важливим завданням є виявлення маркерів запалення, які можуть свідчити про наявність атеросклеротичного процесу на ранніх стадіях. За даними літератури, до таких маркерів відносяться С-реактивний білок (CRP), фібриноген і загальний холестерин ліпопротеїдів низької густини (ЗХ ЛПНГ) [7-11]. З іншого боку, припускається, що запальний процес є важливим чинником етіопатогенезу ЦД-2 [12].

Проте до цього часу активність запального процесу при ЦД-2, особливо у людей з різною масою тіла, залишається невивченою. Потребує дослідження також взаємозв'язок між показниками ліпідного обміну, порушення якого є встановленим чинником ризику атеросклерозу, та вираженістю запального процесу. Виходячи з цього, метою нашої роботи стало вивчення вмісту маркерів хронічного запального процесу – CRP та фібриногену у хворих на ЦД-2 з підвищеною та нормальною масою тіла.

## Матеріали та методи

Ми обстежили 55 осіб, з них – 20 хворих на ЦД-2 з ожирінням (вік –  $53,15 \pm 1,75$  років, тривалість захворювання –  $7,93 \pm 2,45$  років; тут і в подальшому дані представлені як середні значення  $\pm$  помилка середнього), 15 хворих на ЦД-2 з нормальною масою тіла (вік –  $58,33 \pm 1,86$  років, тривалість захворювання –  $8,50 \pm 2,01$  років), 10 осіб з ожирінням, які не хворіють на ЦД (вік –  $52,60 \pm 2,49$  роки), і 10 осіб контрольної групи без діабету з нормальною масою тіла (вік –  $49,9 \pm 1,39$  років). Діагноз ЦД-2 встановлювали згідно з критеріями ВООЗ (1999) – при рівні глюкози натще вище  $7,0$  ммоль/л і (або)  $11,1$  ммоль/л – при випадковому визначенні, або при нормальних чи підвищених показниках рівня глікемії на тлі прийому таблетованих цукрознижуючих препаратів. Особам з ожирінням, які не хворіють на ЦД-2, з метою виключення цього захворювання та порушення толерантності до вуглеводів проводили стандартний тест толерантності до глюкози.

Всім обстежуваним особам зроблено антропометричні вимірювання, в ході яких визначалися зріст, маса тіла, обвід живота та стегон. Ступінь ожиріння визначався за допомогою розрахунку індексу маси тіла (ІМТ). Цей показник розраховувався за формулою: маса тіла/зріст<sup>2</sup> (кг/м<sup>2</sup>). Ожиріння діагностувалось при показнику ІМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>. Для з'ясування типу ожиріння розраховувався індекс абдомінального ожиріння (ІАО) шляхом визначення співвідношення обводу живота на рівні пупка до обводу стегон на рівні великих вертлюгів стегнових кісток. Відповідно до рекомендацій ВООЗ (1999), при коефіцієнті більшому за 0,9 для чоловіків та більшому за 0,85 для жінок ожиріння класифікувалось як андроїдне або абдомінальне.

Концентрація глюкози визначалась в капілярній крові обстежуваних осіб ортотолуїдиновим методом натще безпосередньо перед забором крові для виконання подальших досліджень. Крім того, вивчався глікемічний профіль хворих на ЦД-2 (вимірювання концентрації глюкози в капілярній крові натще, в 12, 15 і 18 год).

Діагноз артеріальної гіпертензії ставився при визначенні підвищення артеріального тиску більше за  $140/90$  мм ртутного стовпчика чи на тлі прийому антигіпертензивних препаратів. В групах осіб, що хворіють на ЦД-2, артеріальна гіпертензія зустрічалась у 14 осіб з ожирінням (70 %) і у 8 осіб без нього (53 %); в групі осіб з ожирінням без діабету – у 6 осіб (60 %) та у 1 особи (10 %) – в контрольній групі.

У всіх обстежених визначався рівень загального холестерину (ЗХ), тригліцеридів (ТГ), загального холестерину ліпопротеїдів високої густини (ЗХ ЛПВГ) і загального холестерину ліпопротеїдів дуже низької густини (ЗХ ЛПДНГ). Кількість загального холестерину ліпопротеїдів низької густини (ЗХ ЛПНГ) розраховувалась за формулою: кількість ЗХ - кількість ЗХ ЛПВГ - (кількість ТГ/2,2). Рівень фібриногену в плазмі крові визначався ваговим методом Рутберга, концентрація СРР – імунотурбідиметричним методом за допомогою відповідного набору компанії "Согма" (Польща).

З обстеження виключались пацієнти, у яких були запальні процеси бактеріальної етіології або реактивні запалення (на підставі об'єктивного обстеження та загальноприйнятих лабораторних аналізів). В групі хворих на ЦД-2 з ожирінням було 9 осіб, які приймали таблетовані цукрознижуючі препарати (похідні сульфонілсечовини), з них 4 особи одержували комбіновану терапію (похідні сульфонілсечовини + похідні бігуанідів); 5 осіб знаходились на інсулінотерапії та 6 осіб – на дієтотерапії. Серед хворих на ЦД-2 з нормальною масою тіла 9 пацієнтів приймали таблетовані цукрознижуючі препарати (похідні сульфонілсечовини), з них 2 особи одержували комбіновану терапію (похідні сульфонілсечовини + похідні бігуанідів), 1 пацієнт знаходився на інсулінотерапії та 5 осіб – на дієтотерапії.

В групах хворих на ЦД-2 з ожирінням та без нього, а також у групі осіб з ожирінням, що не хворіють на діабет, було по 2 особи, що палять, в контрольній групі – 1 особа (до 1 пачки за день). В групі обстеження включені особи, які не вживають алкоголь.

Статистичний аналіз здійснювався за допомогою програми Microsoft Excell на комп'ютері Pentium II з використанням коефіцієнта t Стьюдента. Відмінності вважались вірогідними при  $P < 0,05$ .

## Результати та їх обговорення

При оцінці маси тіла та характеру ожиріння в осіб обстежуваних груп було одержано наступні результати: ІМТ і ІАО у хворих на ЦД-2 з ожирінням і без нього складав відповідно  $32,83 \pm 0,78$  кг/м<sup>2</sup> і  $0,95 \pm 0,02$  та  $26,51 \pm 0,38$  кг/м<sup>2</sup> і  $0,92 \pm 0,02$ . Ці самі показники становили  $33,14 \pm 1,07$  кг/м<sup>2</sup> і  $0,89 \pm 0,02$  в осіб з ожирінням без діабету та  $25,17 \pm 0,74$  кг/м<sup>2</sup> і  $0,82 \pm 0,03$  – в осіб контрольної групи. З наведених показників виходить, що ІМТ у хворих на ЦД-2 з підвище-

ною масою тіла відповідає такому в осіб з ожирінням без діабету; така ж відповідність відмічалась і в обох групах осіб з нормальною масою тіла. Підвищення ІАО, яке характерне для ЦД-2, зафіксовано як в осіб, які хворіють на ЦД-2 з ожирінням, так і у хворих на ЦД-2 з нормальною масою тіла.

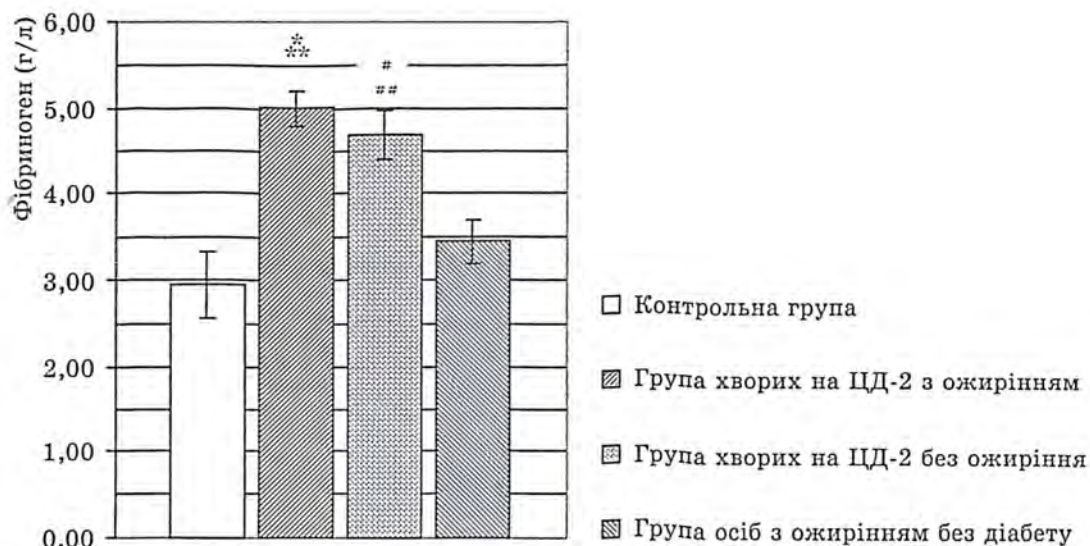
У хворих на ЦД-2 з підвищеною масою тіла рівень глікемії натще складав  $10,03 \pm 0,66$  ммоль/л, в групі хворих на ЦД-2 з нормальною масою тіла –  $8,48 \pm 0,72$  ммоль/л, в групі осіб з ожирінням без діабету –  $5,2 \pm 0,12$  ммоль/л та в осіб контрольної групи –  $4,83 \pm 0,16$  ммоль/л. На основі глікемічного профілю, який визначався у пацієнтів двох перших груп, було одержано середнє значення рівня глюкози в крові протягом дня, що становило  $12,09 \pm 1,21$  ммоль/л в групі хворих на ЦД-2 з ожирінням та  $11,45 \pm 0,99$  ммоль/л – в групі хворих на ЦД-2 без ожиріння.

У хворих на цукровий діабет на тлі нормального чи незначно підвищеного рівня ЗХ спостерігалась гіпертригліцеридемія, підвищення концентрації ЗХ ЛПНГ і ЗХ ЛПДНГ, а також зниження концентрації ЗХ ЛПВГ. Вміст ЗХ, ТГ, ЗХ ЛПНГ і ЗХ ЛПВГ мав достеменно різницю у порівнянні з особами із групи ожиріння без діабету та групи контролю. В групі хворих на ЦД-2 з ожирінням концентрація ЗХ складала  $6,24 \pm 0,24$  ммоль/л, в групі хворих на ЦД-2 без ожиріння –  $5,64 \pm 0,42$  ммоль/л, у хворих з ожирінням без діабету –  $5,15 \pm 0,24$  ммоль/л, а в осіб контрольної групи –  $5,11 \pm 0,13$  ммоль/л. Вміст ЗХ ЛПВГ в групах хворих на ЦД-2 з ожирінням та без нього складав відповідно  $0,99 \pm 0,07$  ммоль/л та  $0,96 \pm 0,07$  ммоль/л, а в групах осіб з ожирінням без діабету і контрольній групі, відповідно,  $1,26 \pm 0,10$  ммоль/л та  $2,31 \pm 0,27$  ммоль/л. Показники концентрації ЗХ ЛПНГ у сироватці крові хворих на ЦД-2 з ожирінням і з нормальною масою тіла становили відповідно  $4,02 \pm 0,21$  ммоль/л та  $3,11 \pm 0,39$  ммоль/л, в осіб з ожирінням без діабету та в осіб контрольної групи – відповідно  $2,97 \pm 0,25$  ммоль/л та  $2,26 \pm 0,30$  ммоль/л. При порівнянні цього показника спостерігалась статистично вірогідна різниця між групою хворих на ЦД-2 з ожирінням та іншими трьома групами. Вміст ТГ становив  $2,70 \pm 0,21$  ммоль/л у сироватці крові хворих на ЦД-2 з підвищеною масою тіла та  $3,44 \pm 0,75$  ммоль/л – у сироватці крові хворих на ЦД-2 з нормальною масою тіла, в групі осіб з ожирінням без діабету –  $2,08 \pm 0,23$  ммоль/л, а в осіб групи контролю –  $1,20 \pm 0,18$  ммоль/л.

Ми спостерігали зростання показника концентрації фібриногену у хворих на ЦД-2 порівняно з особами без діабету:  $5,01 \pm 0,21$  г/л – у плазмі крові хворих на ЦД-2 з ожирінням,  $4,68 \pm 0,29$  г/л – у плазмі крові хворих на ЦД-2 з нормальною масою тіла,  $3,45 \pm 0,25$  г/л – у плазмі крові осіб з ожирінням без діабету та  $2,95 \pm 0,38$  г/л – у плазмі крові осіб контрольної групи (мал. 1); при порівнянні показників в осіб з діабетом та без нього –  $P < 0,05$ . Концентрація в плазмі крові CRP в тих самих групах складала відповідно  $10,13 \pm 0,99$  мг/л,  $7,37 \pm 1,44$  мг/л,  $4,55 \pm 1,17$  мг/л і  $3,94 \pm 0,91$  мг/л (мал. 2);  $P < 0,05$  – при порівнянні даних осіб, що хворіють та не хворіють на ЦД-2. Поряд з тим, вміст фібриногену та CRP в плазмі крові не мав вірогідних відмінностей в групах осіб з різною масою тіла, що хворіють та не хворіють на ЦД-2.

У пацієнтів з ЦД-2 та ожирінням відмічалась помірна позитивна кореляційна залежність між показниками рівнів ЗХ та фібриногену (0,48), ЗХ та CRP (0,52), ТГ і фібриногену (0,36) ТГ і CRP (0,48); між показниками ІМТ, ІАО та маркерами запального процесу кореляційної залежності не було. У групі хворих на ЦД-2 без ожиріння також відмічалась помірна позитивна кореляційна залежність між показниками рівнів ЗХ та фібриногену (0,51), ЗХ та CRP (0,54), ТГ і фібриногену (0,66), ТГ і CRP (0,51); між показниками ІМТ, ІАО та маркерами запального процесу кореляційної залежності також не спостерігалось.

Одержані нами дані свідчать про те, що у хворих на ЦД-2 спостерігалось підвищення концентрації в плазмі крові фібриногену та CRP у порівнянні з



Мал.1. Вміст фібриногену у плазмі крові осіб обстежуваних груп.

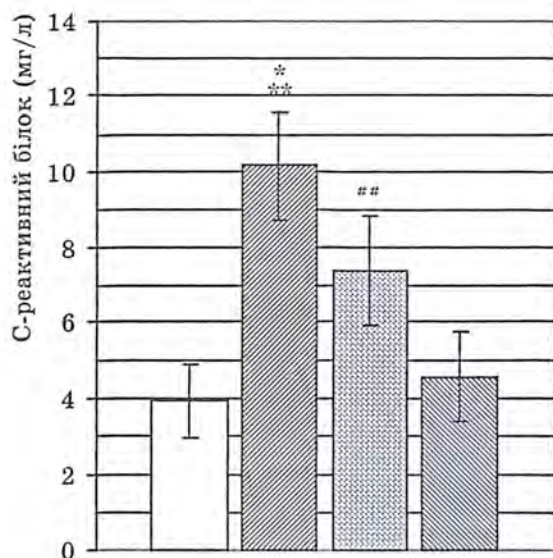
*Примітки.*  $P < 0,05$  – вірогідна статистична відмінність між:

\* – групою хворих на ЦД-2 з ожирінням та групою осіб з ожирінням без діабету,

\*\* – групою хворих на ЦД-2 з ожирінням та особами контрольної групи,

# – групою хворих на ЦД-2 без ожиріння та групою осіб з ожирінням без діабету,

\*\* – групою хворих на ЦД-2 без ожиріння та особами контрольної групи.



Мал.2. Вміст С-реактивного білка в плазмі крові осіб обстежуваних груп.

*Примітка.* Графічне позначення груп та позначення статистичної вірогідності різниці між даними різних груп таке ж, як на мал.1.

аналогічними показниками в групі осіб, які не хворіють на ЦД-2, як в групі осіб з ожирінням, так і в групі людей з нормальною масою тіла. Активація запального процесу може бути пов'язана з інсулінорезистентністю, яка є у хворих на ЦД-2 [12]. На думку деяких авторів [10, 12-14], найбільш значущим маркером неспецифічного запального процесу є CRP, який продукується пере-

важно в гепатоцитах у відповідь на дію прозапальних цитокінів, головним чином, інтерлейкіну-6, фактора некрозу пухлини- $\alpha$  та інтерлейкіну-1, рівень яких при ЦД-2 також підвищується [15]. Крім того, є припущення, що саме дія цитокінів на головний мозок, печінку, ендотелій та жирову тканину призводить до зниження толерантності до глюкози, інсулінорезистентності, зниження секреції інсуліну, дисліпідемії, атеросклерозу та центрального ожиріння, тобто може бути причиною розвитку ЦД-2 [13].

Таким чином, на основі одержаних даних ми можемо припускати посилення активності хронічного неспецифічного запалення у хворих на ЦД-2, причому, у розвитку цього процесу головна роль належить метаболічним і тканиним порушенням, обумовленим діабетом, незалежно від маси тіла. Можна передбачити, що активація запального процесу може відігравати певну роль у розвитку атеросклеротичного ураження судин у хворих на ЦД-2. Поряд з цим, уточнення ролі виявлених порушень в етіопатогенезі атеросклерозу при діабеті потребує подальших проспективних досліджень.

## Література

1. Маньковский Б.Н., Соколова Л.К. Ишемическая болезнь сердца при сахарном диабете // Український медичний часопис. 1999, № 1 (9), 5-15.
2. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease // *New Engl. J. Med.* 1999, 340, 115-126.
3. Пархоменко А.Н., Лутай Я.М., Пономарева Г.В., Брыль Ж.В. Диагностическое и прогностическое значение маркера системного воспаления С-реактивного протеина у больных с острыми коронарными синдромами // Украинский кардиологический журнал. 2002, № 2, 11-17.
4. Титов В.Н. Общность атеросклероза и воспаления: специфичность атеросклероза как воспалительного процесса // Российский кардиологический журнал. 1999, № 5, 24-29.
5. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s // *Nature.* 1993, 362, N 7, 801-809.
6. Maseri A., Cianflone D. Inflammation in acute coronary syndromes // *Eur. Heart J.* 2002, 4, Suppl. B, B8-B13.
7. Nilsson J., Ares M.P.S., Lindholm M. et al. Inflammation and cholesterol // *Eur. Heart J.* 2002, 4, Suppl. A, A18-A25.
8. Pickup J.C., Mattock M.B., Chusney G.D., Burt D. NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X // *Diabetologia.* 1997, 40, 1286-1292.
9. Ganda O.P., Arkin C.F. Hyperfibrinogenemia. An important risk factor for vascular complications in diabetes // *Diabetes Care.* 1992, 15, N 10, 1245-1250.
10. Hak E.A., Stehouwer C., Bots M.L. et al. Associations of C-reactive protein with measures of obesity, insulin resistance, and subclinical atherosclerosis in healthy, middle-aged women // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 1999, 19, 1986-1991.
11. Hajjar D.P., Haberland M.E. Lipoprotein trafficking in vascular cells: molecular Trojan horses and cellular saboteurs // *J. Biol. Chem.* 1997, 272, 22975-22978.
12. Pradhan A.D., Ridker P.M. Do atherosclerosis and type 2 diabetes share a common inflammatory basis? // *Eur. Heart J.* 2002, 23, N 11, 831-834.
13. Pickup J.C., Crook M.A. Is type 2 diabetes mellitus a disease of the innate immune system? // *Diabetologia.* 1998, 41, 1241-1248.
14. Ridker P.M., Cushman M., Stampfer M.J. et al. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease // *Circulation.* 1998, 97, 425-428.
15. Muller S., Martin S., Koenig W. et al. Impaired glucose tolerance is associated with increased serum concentration of interleukin-6 and co-regulated acute-phase proteins but not TNF- $\alpha$  or its receptors // *Diabetologia.* 2002, 45, 805-812.

Содержание белков острой фазы как маркеров неспецифического воспаления в плазме крови больных сахарным диабетом 2 типа с различной массой тела  
Д.М.Коваль, В.Н.Маньковский  
*Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П.Комиссаренко АМН Украины, 04114 Киев, Украина*

В последние годы активно изучается роль генерализованного воспаления в патогенезе атеросклероза при сахарном диабете. В работе приведены исследования содержания маркеров генерализованного воспаления – С-реактивного белка и фибриногена в плазме крови больных сахарным диабетом 2 типа (СД-2). Обследовано 55 человек, из них – 20 больных СД-2 с ожирением, 15 больных СД-2 с нормальной массой тела, 10 лиц с ожирением, не болеющих диабетом, и 10 лиц контрольной группы без диабета, с нормальной массой тела. Нами найдено увеличение содержания С-реактивного белка и фибриногена в плазме крови больных СД-2 с повышенной и нормальной массой тела по сравнению с аналогичными показателями у лиц с ожирением без диабета и лиц контрольной группы. Выявлена взаимосвязь между показателями липидного обмена и маркерами хронического неспецифического воспаления. Полученные данные могут свидетельствовать об участии хронического неспецифического воспаления в развитии сосудистых нарушений при диабете.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, атеросклероз, макроангиопатия, воспаление, С-реактивный белок, фибриноген.

Plasma levels of acute phase proteins as markers of nonspecific inflammation in patients with type 2 diabetes mellitus with different body mass

D.M.Koval, V.N.Mankovsky

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

The role of the generalized inflammation in pathogenesis of atherosclerosis in patients with diabetes mellitus has been actively studied. The aim of this study was to investigate plasma levels of the markers of generalized inflammation – C-reactive protein and fibrinogen in patients with type 2 diabetes mellitus. Fifty five patients were examined, among them – 20 patients with type 2 diabetes mellitus with obesity; 15 patients with type 2 diabetes mellitus without obesity, 10 subjects without diabetes with obesity and 10 subjects without diabetes and with normal body mass. We found increased plasma levels of C-reactive protein and fibrinogen in patients with type 2 diabetes mellitus with and without obesity compared to subjects without diabetes with and without obesity. We found correlation between plasma levels of inflammation markers and lipid levels. We suggest that inflammation could play a role in the pathogenesis of diabetic macrovascular complications.

**Key words:** diabetes mellitus, atherosclerosis, macroangiopathy, inflammation, C-reactive protein, fibrinogen.

(Надійшла 1.08.2002)

## ВПЛИВ ХРОНІЧНОГО НАВАНТАЖЕННЯ ГЛЮКОЗОЮ НА ЗАЛЕЖНІСТЬ МІЖ СТАНОМ ВУГЛЕВОДНОГО ГОМЕОСТАЗУ ТА ФАКТОРАМИ АТЕРОГЕНЕЗУ

*В.В.Братусь, Т.В.Талаєва, І.В.Третяк, Н.В.Рубан*

*Інститут кардіології ім. М.Д.Стражеска АМН України, 03151 Київ, Україна*

Дослідження виконане на нормальних кроликах за умов тривалого навантаження глюкозою. Отримані дані свідчать про те, що в результаті застосованого впливу виникають виразні порушення вуглеводного гомеостазу. Вже в кінці першого тижня значно і вірогідно зростає рівень у плазмі глікозилюваного гемоглобіну, досягаючи максимального значення, яке перевищувало вихідне на 190 %, у кінці 4-го тиж. Проте рівень глюкози у плазмі натще залишався практично незмінним внаслідок підвищення чутливості до інсуліну, про що свідчили дані постінсулінового тесту. Порушення метаболізму глюкози за умов вуглеводного навантаження супроводжувались проатерогенними змінами обміну ліпідів, розвитком гіпертригліцеридемії із вірогідним зростанням рівня у плазмі тригліцеридів на 54 % в кінці 4-го тиж та різким (майже в 10 разів в кінці 8-го тиж) збільшенням концентрації модифікованих ліпопротеїнів, перш за все – ліпопротеїнів дуже низької щільності. Дещо відстрочено – починаючи з 4-го тиж, виявлялися ознаки системного запального процесу з наявними проявами оксидативного стресу. Вміст у плазмі С-реактивного протеїну підвищився в 7,5 разів в кінці 4-го тиж і залишався підвищеним в 4 рази в кінці 8-го, концентрація в плазмі ТВК-реагуючих продуктів зросла відповідно на 200 та 90 %. Це означає, що наскільки метаболізм вуглеводів нерозривно пов'язаний з метаболізмом ліпідів та ліпопротеїнів, настільки і патогенез атеросклерозу неможливо відмежувати від патогенезу цукрового діабету. Тому при розробці принципів діагностики атеросклерозу, особливо на ранніх етапах розвитку, заходів з його профілактики та лікування повинна враховуватись наявність системи прямих та зворотних зв'язків між компонентами метаболізму вуглеводів та ліпідів, а також факторами і медіаторами запалення, і однобічний вплив тільки на один із компонентів цієї багатоступеневої системи може виявитися недостатньо ефективним.

**Ключові слова:** цукровий діабет, атерогенез, глюкоза, інсулінорезистентність, холестерин, ліпопротеїни, запалення, макрофаги.

Цукровий діабет (ЦД) відноситься до числа найважливіших чинників патогенезу ішемічної хвороби серця (ІХС) і причин її тяжких ускладнень – інсульту, інфаркту міокарда, пошкодження нирок [1], які є головною причиною смерті у хворих на ЦД. З іншого боку, у хворих на ІХС наявність ЦД значно підвищує тяжкість клінічного перебігу і ризик розвитку гострого інфаркту міокарда [2]. Проте ще остаточно не з'ясовано, чи виникає цей ефект внаслідок сумарії механізмів двох самостійних патологічних процесів [3], або ж він розвивається як результат безпосередньої участі чинників ЦД в патогенезі атеросклерозу [4]. Також не визначено, який з патогенетичних механізмів ЦД – гіперглікемія, гіперінсулінемія або зниження чутливості до інсуліну відіграють вирішальну роль у розвитку судинних уражень у хворих на ЦД. Вирішення цих питань має істотне значення для розуміння особливостей патогенезу атеросклерозу та ІХС у хворих на ЦД, для визначення принципів попередження та лікування уражень серцево-судинної системи з урахуванням особливостей метаболізму вуглеводів. В проведеному експериментальному дослідженні визначався характер взаємовідносин між первинними порушеннями вуглеводного гомеостазу, які виникають за умов тривалого навантаження

глюкозою, та найважливішими патогенетичними чинниками атеросклерозу – проатерогенними змінами спектру ліпідів та ліпопротеїнів (ЛП) крові, активністю системного запального процесу та вільнорадикальних реакцій.

## Матеріали та методи

Дослідження виконане на 10 нормальних кроликах, які знаходились за умов алиментарного вуглеводного навантаження (1,0-1,5 г глюкози на 1 кг маси в 40 %-му водному розчині, рег ос, щодня) протягом 8 тиж. В кінці 1-го, 2-го, 4-го, 6-го та 8-го тиж в пробах крові, які бралися з крайової вени вуха, визначалися основні показники вуглеводного гомеостазу – вміст у крові глюкози та глікозильованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>), чутливість до інсуліну за зміною рівня у крові глюкози через 0,5, 1 та 2 год після внутрішньоклітинного введення інсуліну (0,2 ОД актрапід на 1 кг маси). Вивчався також характер обміну ліпідів та ЛП крові за вмістом загального холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ), ХС ЛП низької (ЛПНЩ), дуже низької (ЛПДНЩ) та високої (ЛПВЩ) щільності. Паралельно досліджувалась активність моноцитів периферійної крові (за змінами внутрішньоклітинного вмісту продуктів, що реагують з тіобарбітуровою кислотою – ТБК-РП, які свідчать про активність внутрішньоклітинної пероксидації жирних кислот, що входять у склад мембранних фосfolіпідів). Для виділення моноцитів використовували метод Н.Р. Recalde [5]. Про вираженість вільнорадикальних процесів у плазмі судили за вмістом в ній продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), який визначали як за допомогою методу хемілюмінесценції (ХЛ) із застосуванням хемілюмінометра ХЛМ 1Ц-01 та перекису водню в якості індуктора вільнорадикальних реакцій, так і за наявністю в ній ТБК-РП, рівень яких визначали з використанням тіобарбітурової кислоти фірми "Sigma" на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі 532 нм [6]. Про наявність та активність системного запального процесу судили за рівнем в плазмі С-реактивного протеїну (CRP). Спектр ЛП плазми, вміст в ній ТГ, загального ХС, глюкози та CRP визначали на напівавтоматичному біохімічному аналізаторі "Cormay Plus" із застосуванням наборів фірми "Cormay". Рівень в плазмі HbA<sub>1c</sub> визначався за вмістом в ньому 1-дезоксид-1-(N-валіл)фруктози з використанням набору фірми "La Chema" на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі 443 нм.

Наявність та концентрація у крові модифікованих атерогенних ЛП визначалися за допомогою біотестування із використанням культури мишачих перитонеальних макрофагів [7]. Вираженість підвищеного вмісту в макрофагах ХС та ТГ після інкубації з плазмою протягом 24 год розглядалась як показник концентрації в плазмі атерогенних ЛП. За змінами відношення між вмістом ХС та ТГ в макрофагах після інкубації судили про переважання ЛПНЩ або ЛПДНЩ як субстрату модифікації. Детально принципи застосованого біотестування атерогенних властивостей плазми доведено в раніше опублікованій роботі [8]. Всі отримані цифрові результати оброблені статистично із застосуванням критерію t Стьюдента.

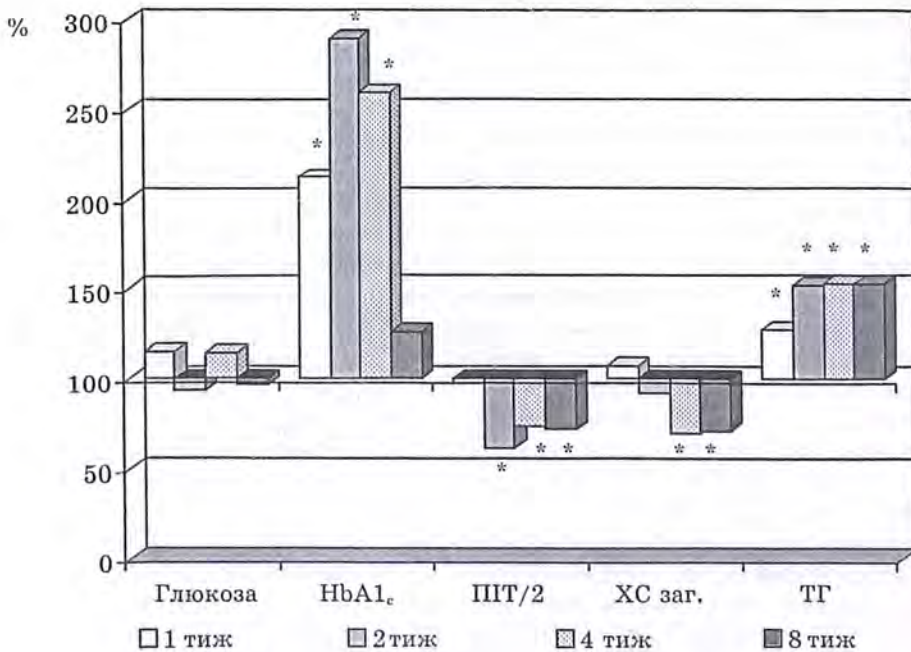
## Результати та їх обговорення

Хронічне навантаження кроликів глюкозою призводило до порушень вуглеводного гомеостазу, які проявлялися, перш за все, вірогідним зростанням вмісту у крові глікозильованого гемоглобіну. Рівень HbA<sub>1c</sub> підвищився вже в кінці 1-го тиж на 113% (від 2,70±0,50 до 5,73±0,52 мкмоль фруктози/г Hb, P<0,05), продовжував зростати протягом 2-го – 4-го тиж, досягаючи 7,0±1,22 мкмоль фруктози/г Hb і максимально перевищуючи вихідний рівень на 190% (P<0,001). В кінці 6-го – 8-го тиж рівень HbA<sub>1c</sub> дещо знизився, проте залишався вірогідно вищим вихідного (3,39±0,74 мкмоль фруктози/г Hb, P<0,01). Ці зміни виникали, незважаючи на відсутність стабільної гіперглікемії. Рівень глюкози у крові у стані натще коливався в незначних межах протягом всього періоду дослідження – від 6,11±0,42 ммоль/л у вихідному стані до 6,95±0,09 ммоль/л у кінці 4-го тиж, P>0,05.

Хронічне вуглеводне навантаження супроводжувалось прогресуючим підвищенням чутливості до інсуліну. Якщо у вихідному стані рівень глюкози у крові через півгодини після введення інсуліну знизився на 30% (від 6,63±0,63 до 4,65±0,31 ммоль/л, P<0,01), то в кінці 1-го тиж – на 47% (від 6,63±0,51 до 3,51±0,35 ммоль/л, P<0,001), а після 8 тиж вуглеводного навантаження – на 55% (від 5,77±0,51 до 2,58±0,22 ммоль/л, P<0,001). Через 1 год після вве-

дення інсуліну вміст глюкози у крові у вихідному стані залишався зниженим на 28 % (на рівні 4,65 ммоль/л,  $P < 0,01$ ), через 2 год – майже повертався до контрольного значення (до 5,85 ммоль/л). В кінці 8-го тиж навантаження через 1 год після введення інсуліну рівень глюкози залишався зниженим на 28 % (до  $4,19 \pm 0,91$  ммоль/л,  $P < 0,05$ ). Ці дані свідчать про те, що на ранніх етапах тривалого вуглеводного навантаження чутливість до інсуліну компенсаторно підвищується, завдяки чому рівень глюкози у крові натще залишається практично незмінним. Проте транзиторне його підвищення в момент проведення навантаження було достатнім для того, щоб викликати зростання вмісту у крові глікозильованого гемоглобіну, як показника системного глікозильовання білків.

Первинне порушення обміну вуглеводів після хронічного навантаження глюкозою супроводжувалось вираженими змінами складу ліпідів та ЛП крові. Характер цих змін суттєво відрізнявся від того, що вважається типовим для атеросклерозу. Вміст загального ХС в плазмі протягом перших двох тижнів практично не змінився, а протягом 4-го – 8-го тиж зменшився на 25-30 % (від  $1,54 \pm 0,35$  у вихідному стані до  $1,08 \pm 0,14$  ммоль/л) на межі із статистичною вірогідністю. Ще виразнішим було зниження рівня в плазмі ХС ЛПНЩ – на 55 % (від  $0,84 \pm 0,26$  до  $0,37 \pm 0,14$  ммоль/л,  $P < 0,01$ ) в кінці 2-го і на 70 - 80 % (до  $0,20 \pm 0,07$  ммоль/л,  $P < 0,001$ ) – через 4 тиж, залишаючись в цих межах протягом наступних 4 тиж. В той же час відмічалось суттєве зростання вмісту в крові ТГ – на 27 % (від  $0,48 + 0,02$  до  $0,61 \pm 0,10$  ммоль/л,  $P < 0,02$ ) в кінці 1-го тиж, на 54 % (до  $0,74 + 0,06$  ммоль/л,  $P < 0,001$ ) – в кінці 4-го та залишалось на цьому рівні в кінці 8-го тиж. Аналогічним чином змінювалась протягом 2-го – 8-го тиж концентрація в плазмі ХС ЛПДНЩ (мал. 1) у поєднанні з тенденцією до помірної зниження вмісту ЛПВЩ (від  $0,62 \pm 0,06$  у вихідному стані до  $0,55 \pm 0,06$  ммоль/л в кінці 1-го тиж,  $P > 0,05$ ). Паралельно визначалось



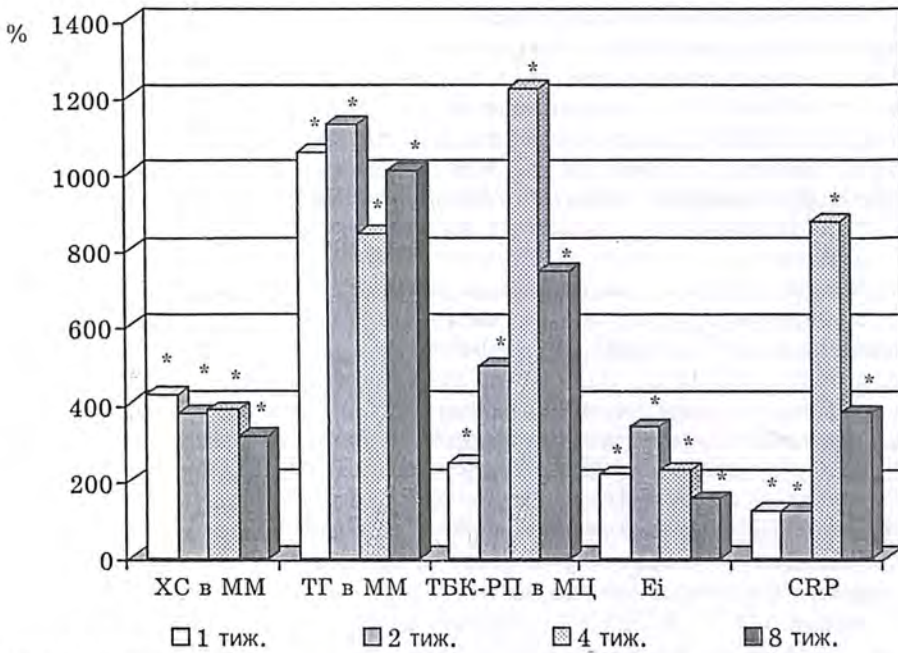
Мал.1. Вміст у плазмі глюкози, глікозильованого гемоглобіну, тригліцеридів, загального ХС та чутливість до інсуліну (ПІТ/2 – постінсуліновий тест – рівень у плазмі глюкози через 2 год після введення актрапіду) у кроликів в динаміці тривалого вуглеводного навантаження. \* –  $P < 0,05$  у порівнянні з вихідними даними.

різке зростання атерогенності плазми та концентрації в ній модифікованих ЛП – вміст ХС в мишачих макрофагах після інкубації з плазмою через 1 тиждень навантаження був підвищений у порівнянні з вихідним на 320 % (від  $42,17 \pm 2,87$  до  $177,94 \pm 15,52$  мкг/мг білка,  $P < 0,001$ ), в кінці 4-го тижня – на 178 % (до  $117,12 \pm 25,28$  мкг/мг білка,  $P < 0,001$ ), в кінці 8-го тижня – на 216 % (до  $132,79 \pm 22,47$  мкг/мг білка,  $P < 0,001$ ). Ще більшою мірою зростає вміст ТГ в макрофагах після інкубації з плазмою – на 950 % в кінці 1-го тижня (від  $20,75 \pm 1,64$  до  $218,74 \pm 22,7$  мкг/мг білка,  $P < 0,001$ ), на 728 % в кінці 4-го (до  $173,97 \pm 23,93$  мкг/мг білка,  $P < 0,01$ ) та на 895 % (до  $208,23 \pm 29,14$  мкг/мл білка,  $P < 0,001$ ) – через 8 тижнів вуглеводного навантаження.

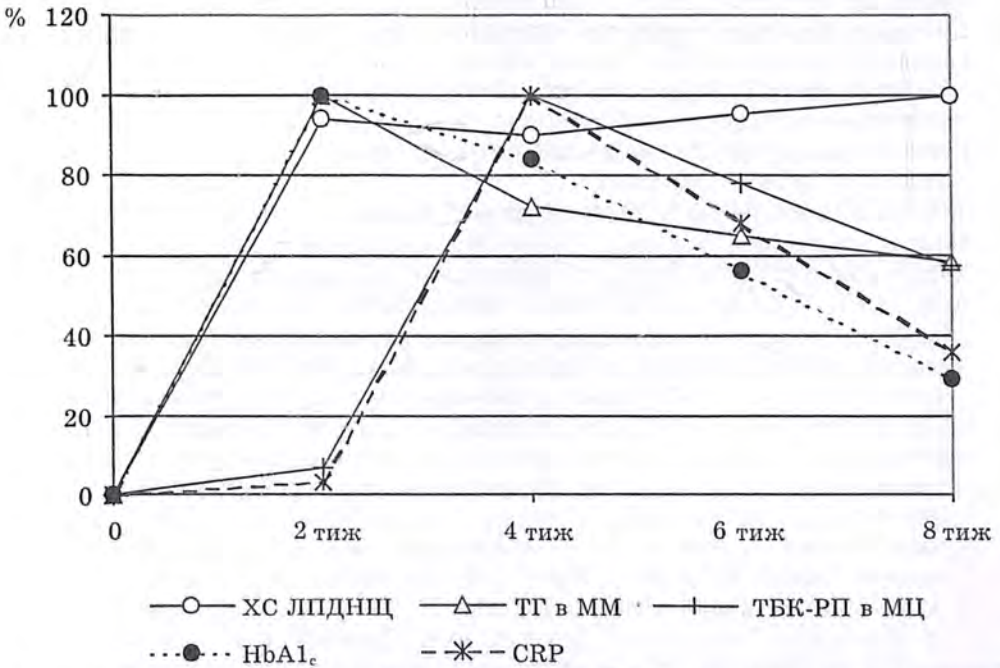
Метаболічні зрушення на тлі тривалого вуглеводного навантаження призводили до активації циркулюючих моноцитів та нейтрофілів, підвищення інтенсивності вільнорадикальних реакцій з накопиченням у крові їх проміжних і кінцевих продуктів та розвитку хронічного системного запального процесу. Вміст ТБК-РП в циркулюючих моноцитах зріс на 150 % в кінці 1-го тижня (від  $0,97 \pm 0,04$  до  $2,39 \pm 0,38$  мкмоль/мг білка,  $P < 0,001$ ), у 12 разів (до  $11,84 \pm 0,96$  мкмоль/мг білка,  $P < 0,001$ ) – через 4 тижні і залишався збільшеним на 620 % (до  $7,21 \pm 1,76$  мкмоль/мг білка,  $P < 0,001$ ) в кінці 8-го тижня. Це свідчило про різку активацію окиснення мембранних ліпідів за участю внутрішньоклітинних оксигеназ, що розглядається як один з показників загальної активації моноцитів. Рівень індукованої хемілюмінесценції (ІХЛ) як показник активності ПОЛ та вмісту у плазмі їх гідроперекисів підвищився в кінці 1-го тижня на 115 % (від  $400\,000 \pm 30\,000$  у вихідному стані до  $859\,883 \pm 105\,213$  імп/5 хв,  $P < 0,001$ ), через 4 тижні – на 240 % (до  $1\,355\,491 \pm 322\,831$  імп/5 хв,  $P < 0,001$ ) і залишався підвищеним на 125 % (до  $904\,369 \pm 234\,333$  імп/5 хв,  $P < 0,02$ ) в кінці 8-го тижня. Концентрація у плазмі продуктів ПОЛ – ТБК-РП зросла в кінці 1-го тижня на 45 % (від  $0,40 \pm 0,02$  до  $0,58 \pm 0,14$  мкмоль/л,  $P < 0,02$ ), через 4 тижні – на 200 % (до  $0,78 \pm 0,11$  мкмоль/л,  $P < 0,001$ ) і залишалась підвищеною на 90 % (до  $0,76 \pm 0,15$  мкмоль/л,  $P < 0,001$ ) в кінці 8-го тижня. Наявність хронічного запального процесу підтверджувалась зростанням вмісту у плазмі СРР: на 20 % (від  $2,83 \pm 0,21$  мг/л до  $3,40 \pm 0,40$  мг/л,  $P > 0,05$ ) в кінці 1-го тижня, більш як у 7,5 разів (до  $24,67 \pm 3,46$  мг/л,  $P < 0,001$ ) – в кінці 4-го тижня та в 4 рази (до  $10,61 \pm 1,76$  мг/л,  $P < 0,001$ ) – в кінці 8-го тижня (мал. 2).

Співставлення динаміки змін досліджених показників протягом 8 тижнів вуглеводного навантаження (мал. 3) показало, що вже на початку 2-го тижня первинно зростали і досягали максимальних значень рівень у крові глікозилюваного гемоглобіну, вміст у плазмі ЛПДНЦ та здійснювалась їх атерогенна модифікація. З істотним запізненням – протягом 4-го – 6-го тижня виникала активація циркулюючих моноцитів та зростала концентрація в крові СРР – маркера і патогенетичного чинника хронічного системного запалення.

Таким чином, отримані дані засвідчили, що одним із найважливіших чинників, що пов'язують характерні для ЦД метаболічні порушення з атерогенезом, є глікозилювання білків крові. Згідно з гіпотезою, яка запропонована L.Kennedy та T.J.Lyons [9] і значно розвинута в останні роки [10, 11], процес глікозилювання і наступної оксидації ЛП крові, який визначається як “глікооксидація”, є ключовим у розвитку атеросклерозу. Наслідком цих змін є модифікація апо-білків ЛПДНЦ та ЛПНЦ зі зникненням спорідненості до специфічних клітинних рецепторів, накопичення цих класів ЛП в крові та їх захоплення макрофагами з виникненням пінистих клітин, що розглядається як найбільш об'єктивний показник наявності активного атеросклеротичного процесу. Проте на відміну від традиційних уявлень про провідну роль в атерогенезі гіперхолестеринемії та підвищеного вмісту ЛПНЦ у крові, за умов глікооксидації виникає гіпертригліцеридемія (ГТЕ) внаслідок переважної атерогенної модифікації і накопичення у крові



Мал. 2. Атерогенність плазми (вміст в мишачих макрофагах ХС та ТГ після інкубації з плазмою – відповідно ХС в ММ та ТГ в ММ), активність моноцитів (вміст ТВК-РП в МЦ), інтенсивність індукованої ХЛ (світлосума за 5 хв – Еі) та активність запального процесу (вміст у плазмі СРР) в динаміці тривалого вуглеводного навантаження. \* –  $P < 0,05$  у порівнянні з вихідними даними.



Мал. 3. Динаміка змін у плазмі ЛПДНЦ, їх атерогенності (вміст ТГ в мишачих макрофагах після інкубації в плазмі), активності моноцитів (вміст ТВК-РП в МЦ), глікозильованого гемоглобіну та СРР, виражених у відсотках по відношенню до їх максимальних значень, у кроликів з хронічним аліментарним вуглеводним навантаженням.

ЛПДНЩ. Про це свідчить встановлене нами різке зростання (в 11 разів) вмісту ТГ в мишачих макрофагах після тестування атерогенності плазми у порівнянні з відносно помірним (в 4 рази) збільшенням вмісту ХС. При цьому співвідношення ТГ:ХС було відповідним 2,75:1, тобто приблизно таким же, як у нормальних ЛПДНЩ, де воно складає 3:1, тоді як у ЛПНЩ воно дорівнює 1:4. Проте наявність у хворих на ЦД пересичення ЛПДНЩ ТГ означає, що за умов вуглеводного навантаження при переважній атерогенній модифікації ЛПДНЩ модифікуються та захоплюються макрофагами меншою мірою також і ЛПНЩ.

Результати клінічних спостережень демонструють, що саме така форма порушень спектру ліпідів та ЛП крові з розвитком гіпертригліцеридемії та накопиченням в крові ЛПДНЩ у поєднанні з мало вираженими змінами вмісту у крові загального ХС та ХС ЛПНЩ характерна для хворих на ЦД [12, 13]. У цієї категорії хворих навіть тяжкий клінічний перебіг ІХС з розвитком інфаркту міокарда часто спостерігається за відсутності гіперхолестеринемії на тлі нормального або незначного підвищення рівня ХС ЛПНЩ [14].

Накопичення в крові ЛП, збагачених ТГ, і реалізація їх атерогенного потенціалу при ЦД 1-го та 2-го типів значною мірою є наслідком відповідно абсолютної або відносної недостатності інсуліну. Відомо, що інсулін відноситься до числа ендогенних активаторів ліпопротеїналіпази і його недостатність пригнічує гідроліз ТГ в ЛПДНЩ, уповільнює їх катаболізм та елімінацію із крові [15]. Розвиток гіпертригліцеридемії при ЦД пов'язаний також з прискореним утворенням ЛПДНЩ внаслідок посиленого синтезу ТГ в гепатоцитах. Пригнічення цього процесу є однією з найважливіших функцій інсуліну, і тому проявом його абсолютної або відносної недостатності є посилене вивільнення в кров ЛПДНЩ з розвитком гіпертригліцеридемії [16]. Проте як свідчать отримані нами результати, на ранніх етапах вуглеводного навантаження чутливість до інсуліну навіть компенсаторно зростає, внаслідок чого рівень глюкози в крові натще практично не змінюється. Це означає наявність за умов вуглеводного навантаження інших чинників, що відповідають за розвиток гіпертригліцеридемії. Згідно з даними літератури, цим чинником може бути дія оксидантного стресу, який виникає внаслідок транзитного підвищення вмісту глюкози в крові під час її введення кроликам у зв'язку з високою схильністю глюкози до автооксидації.

Системний запальний процес за умов ЦД має, як свідчать отримані нами результати, вторинний характер, і може бути наслідком атерогенної модифікації ЛП крові і розвитку гіпертригліцеридемії. Це співпадає з даними літератури, згідно з якими ЛПДНЩ, особливо перенасичені ТГ за умов ЦД, здатні захоплюватись моноцитами/макрофагами, активувати їх і стимулювати вивільнення медіаторів запалення – кисневих радикалів, цитокінів (інтерлейкінів-1 та 6, фактора некрозу пухлин- $\alpha$ ), ростових факторів, а також експресію тканинного фактора (ТФ) [17]. Ці біологічно активні речовини змінюють функціональні властивості клітин ендотелію та сприяють експресії на них адгезивних молекул ICAM-1, VCAM-1, E-селектину, через які здійснюється адгезія до судинної стінки та трансендотеліальна міграція запальних клітин крові – моноцитів та нейтрофілів [18]. Паралельно ендотеліоцити вивільнюють хемотаксичні чинники, перш за все – моноцитарний хемотаксичний протеїн-1 (MCP-1), які сприяють залученню та мобілізації лейкоцитів. В результаті у стінці виникає локальний запальний процес, який лежить в основі формування атеросклеротичної бляшки. Інтерлейкін-6 стимулює продукцію гепатоцитами білків гострої фази (CRP, сироваткового амлоїду А) і обумовлює генералізацію запального процесу, тоді як ТФ сприяє підвищенню тромбогенного потенціалу крові.

Незвичайний характер порушень метаболізму ліпідів та ЛП за умов ЦД обумовлює особливості структури атеросклеротичного ураження судин,

патогенезу ІХС та її клінічного перебігу. В бляшці накопичення ліпідів та запальні деструктивні явища переважають над інтенсивністю склеротичного процесу, внаслідок чого вона більш схильна до розпаду, ніж до стенозування судинного просвіту. Поєднання цих змін з активацією системи згортання крові пояснює високий ризик розвитку інфаркту міокарда у хворих на ЦД навіть як першого прояву ІХС без попереднього етапу стабільної стенокардії. Встановлено, що у цієї категорії хворих більш як у 50% випадків інфаркт міокарда виникає на тлі стенозування коронарних судин, що не перевищує 50 % їх просвіту і не має впливу на коронарну гемодинаміку. В основі його розвитку лежить нестабільність атеросклеротичної бляшки з тенденцією до руйнування у поєднанні з підвищеним тромбогенним потенціалом крові і зниженням активності фібринолітичної системи, що у сукупності призводить до коронаротромбозу [19, 20].

Таким чином, отримані дані свідчать про те, що первинні порушення метаболізму вуглеводів можуть викликати проатерогенні зміни обміну ліпідів, виникнення системного запального процесу і в результаті – розвиток атеросклерозу. Наявність системи прямих та зворотних зв'язків між компонентами метаболізму вуглеводів та ліпідів, а також факторами і медіаторами запалення, обумовлює нерозривну єдність патогенезу атеросклерозу та ЦД, яку необхідно враховувати при розробці принципів діагностики атеросклерозу, заходів з його профілактики та лікування.

## Література

1. Hilderbrandt P. Diabetic patients and acute coronary syndrome // *Eur. Heart J.* 2001, 22, N 11, 887-888.
2. Hammoud T., Tanguay T., Bourassa J. Management of coronary artery disease: therapeutic options in patients with diabetes // *J. Amer. Coll. Cardiology.* 2000, 36, N 2, 355-365.
3. Armitage J. Lipid-lowering trials in diabetes // *Eur. Heart J.* 1999, N 1, suppl. M, 13-17.
4. Ceriello A. Oxidative stress and glycemic regulation // *Metabolism.* 2000, 49, N 2, suppl. 1, 27-29.
5. Recalde H.R. A simple method of obtaining monocytes in suspension // *J. Immunolog. Methods.* 1984, 69, 71-77
6. Osakawa T., Matsushita S. Coloring conditions of thyobarbituric acid test for detecting lipid hydroperoxides // *Lipids.* 1980, 15, 137-140.
7. Тертов В.В., Каленич О.С., Орехов А.Н. Перитонеальные макрофаги как модель для изучения атерогенного потенциала сыворотки крови // *Терап. архив.* 1990, № 11, 102-104.
8. Талаева Т.В., Корниенко О.В., Братусь А.В. и др. Атерогенная модификация липопротеинов крови и гиперхолестеринемия как следствия острого воспалительного процесса // *Журнал АМН України.* 1999, 3, № 3, 463-471.
9. Kennedy L., Lyons T.J. Non-enzymatic glycosilation // *Diabetes.* 1989, 45, N 1, 206-223.
10. Lyons T.J. Glycation and oxidation: a role in the pathogenesis of atherosclerosis // *Am. J. Cardiol.* 1993, 71, 26B-31B.
11. Sakata N., Uesugi N., Takebayashi S. et al. Glycooxidation and lipid peroxidation of low-density lipoprotein can synergistically enhance atherosclerosis // *Cardiovasc. Res.* 2001, 49, N 2, 466-475.
12. Alaupovic P., Mack W.J., Knight-Gibson C., Hodis H.N. The role of triglyceride-rich lipoprotein families in the progression of atherosclerotic lesions as determined by sequential coronary angiography from a controlled clinical trial // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1997, 17, 715-722.
13. Takeichi S., Yukawa N., Nakajima Y. et al. Association of plasma triglyceride-rich lipoprotein remnants with coronary atherosclerosis in cases of sudden cardiac death // *Atherosclerosis.* 1999, 142, N 2, 309 - 315.

14. Mather K.J., Verma S., Anderson T.J. Improved endothelial function with metformin in type 2 diabetes mellitus // *J. Amer. Coll. Cardiology*. 2001, 37, N 5, 1344-1350.
15. Ukkola O., Savolainen M.J., Salmela P.I. et al. DNA polymorphisms at the lipoprotein lipase gene are associated with macroangiopathy in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus // *Atherosclerosis*. 1995, 115, 99-105.
16. Durrington P.N., Newton R.S., Weinstein D.B., Steinberg D. Effects of insulin and glucagon on very low density lipoprotein triglyceride secretion by cultured rat hepatocytes // *J. Clin. Invest.* 1982, 70, 63-73.
17. Byrne C.D. Triglyceride-rich lipoproteins: are links with atherosclerosis mediated by a procoagulant and proinflammatory phenotype? // *Atherosclerosis*. 1999, 145, N 1, 1-15.
18. Mohrschladt M.F., Weverling-Rijnsburger A.W.E., de Man F.H.A.F. et al. Hyperlipoproteinemia affects cytokine production in whole blood samples ex vivo. The influence of lipid-lowering therapy // *Atherosclerosis*. 1999, 148, N 2, 413-419.
19. Ridker P.M., Rifai N., Pfeffer M.A. et al. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels // *Circulation*. 1998, 98, N 9, 839-844.
20. Ridker P.M., Rifai N., Stampfer M.J., Hennekens C.H. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men // *Circulation*. 2000, 101, N 15, 1767-1772.

**Влияние хронической углеводной нагрузки на зависимость между состоянием углеводного гомеостаза и факторами атерогенеза**

В.В.Братусь, Т.В.Талаева, И.В.Третяк, Н.В.Рубан

*Институт кардиологии им. Н.Д.Стражеско АМН Украины, 03151 Киев, Украина*

Исследование проведено на нормальных кроликах в условиях длительной нагрузки глюкозой. Полученные данные свидетельствуют о том, что в результате примененного воздействия возникают выраженные нарушения углеводного гомеостаза. Уже в конце 1-й нед. выражено и достоверно повышался уровень в плазме гликозилированного гемоглобина, достигая максимального значения, которое превышало исходное на 190 %, в конце 4-й нед. Однако уровень глюкозы в плазме натощак оставался практически неизменным вследствие повышения чувствительности к инсулину, о чем свидетельствовали результаты постинсулинового теста. Нарушения метаболизма глюкозы в условиях углеводной нагрузки сопровождались проатерогенными нарушениями обмена липидов, развитием гипертриглицеридемии с достоверным возрастанием содержания в плазме триглицеридов на 54 % в конце 4-й нед. и резким (почти в 10 раз в конце 8 нед.) увеличением концентрации в плазме модифицированных липопротеинов, прежде всего – липопротеинов очень низкой плотности. Несколько более отсроченно – начиная с 4-й нед. выявлялись признаки системного воспалительного процесса с очевидными проявлениями оксидационного стресса. Содержание в плазме С-реактивного белка увеличилось в 7,5 раз в конце 4-й нед. и оставалось повышенным в 4 раза в конце 8-й нед., концентрация в плазме ТБК-РП возросла соответственно на 200 и 90 %. Это означает, что насколько метаболизм углеводов неразрывно связан с метаболизмом липидов и липопротеинов, настолько и патогенез атеросклероза невозможно отделить от патогенеза сахарного диабета. Поэтому при разработке принципов диагностики атеросклероза, особенно на ранних этапах развития, мероприятий по его профилактике и лечению необходимо учитывать наличие сложной системы прямых и обратных связей между компонентами метаболизма углеводов и липидов, а также факторами и медиаторами воспаления, и одностороннее воздействие только на один из компонентов этой многоступенчатой системы может оказаться недостаточно эффективным.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, атерогенез, глюкоза, инсулинорезистентность, холестерин, липопротеины, воспаление, макрофаги.

**The influence of the prolonged glucose loading on the relationship between carbohydrate homeostasis and atherogenic factors**

V.V.Bratus, T.V.Talaeva, I.V.Tretjak, N.V.Ruban

*M.D.Strazhesko Institute of Cardiology of AMS, 03151 Kyiv, Ukraine*

The investigation was carried out on normal rabbits under prolonged glucose loading. The obtained data show that the intervention used induces distinct disturbances of carbohydrate homeostasis. At the end of the 1-st week the serum level of glycosylated hemoglobin increased significantly reaching the maximal value that exceeded the initial one by 190 % at the end of the 4-th week. Despite that serum glucose level remained unchanged as a result of increasing insulin sensitivity which was confirmed by the data of the postinsulin test. Carbohydrate metabolism disturbances induced by glucose loading combined with proatherogenic changes of lipid metabolism with triglyceridemia development. Serum triglyceride level increased by 54 % at the end of the 4-th week and serum concentration of modified lipoproteins, first of all – very low density lipoproteins has risen sharply – almost 10-fold at the end of the 8-th week. The distinctive signs of the systemic inflammatory process and oxidative stress appeared later – from the beginning of the 4-th week. Serum content of C-reactive protein increased 7,5 times by the end of the 4-th week and remained 4-fold at the end of the 8-th week, TBA-RP serum concentration increased by 200 and 90 %, respectively. The relationship between components of carbohydrate and lipid metabolism, factors and mediators of inflammation means that the pathogenesis of atherosclerosis is as closely connected to the pathogenesis of diabetes mellitus as carbohydrate metabolism is connected to metabolism of lipids and lipoproteins. These connections must be taken into account while elaborating the principle of diagnosis of atherosclerosis as well as the actions for its prophylaxis and treatment.

**Key words:** diabetes mellitus, atherogenesis, glucose, insulin resistance, cholesterol, lipoproteins, inflammation, macrophags.

(Надійшла 22.11.2001; надійшла в остаточній формі 22.03.2002)

## ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН КИСЛОТНО-ЛУЖНОЇ РІВНОВАГИ ТА ГАЗОВОГО СКЛАДУ КРОВІ СЕРЦЯ ЗДОРОВИХ СОБАК В РЕАКЦІЯХ КРОВООБІГУ НА ІНСУЛІН

Н.В.Охріменко, О.П.Нещерет, І.В.Гончар, А.І.Хомазюк

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

Дослідження виконані на 30 здорових наркотизованих собаках *in vivo* без відкриття грудної порожнини з використанням методу катетеризації та екстракорпоральної програмованої автоперфузії басейну огинаючої гілки лівої вінцевої артерії, катетеризації та постійного дренажу вінцевого синуса. В пробах вінцевої та артеріальної крові серця визначали показники кислотно-лужної рівноваги та газового складу крові (газоаналізатор "Corning-166") в реакціях кровообігу на інсулін. Встановлено, що після внутрішньовенного введення інсуліну (1 МОД/кг маси) на тлі збільшення поглинання глюкози та зменшення поглинання вільних жирних кислот обмежуються закислення крові з вінцевого синусу та поглинання кисню кардіоміоцитами. Зміни кислотно-лужної рівноваги та газового складу крові серця обумовлені, головним чином, модуляцією інсуліном активності адренергічних та холінергічних механізмів і, відповідно, діяльності серця та тонуусу вінцевих судин і метаболічних процесів в міокарді.

**Ключові слова:** кислотно-лужна рівновага, газовий склад крові, інсулін, метаболізм міокарда, адренергічна та холінергічна реактивність серця і судин.

Відомо, що інсулін, крім основних функцій в організмі (стимуляція транспорту глюкози через мембрани клітин, активація біосинтезу білків у печінці, міокарді та в інших тканинах і органах) [1, 2], бере участь у регуляції трансмембранного транспорту іонів [3, 4], функції вегетативної нервової системи у людей та тварин [5], збільшує кровотік в м'язах як у здорових, так і у хворих на діабет пацієнтів [6, 7], модулює базові механізми, що регулюють процеси системного кровообігу [8].

Недостатність інсуліну при цукровому діабеті супроводжується порушенням функції серця у зв'язку з розладом енергетичного обміну, підвищенням поглинання кисню міокардом в результаті збільшення споживання вільних жирних кислот, а також порушеннями нервово-гормональної регуляції кровообігу та діяльності серця [9]. Системні порушення метаболізму проявляються і в закономірних змінах кислотно-лужної рівноваги. Оскільки інсулін впливає й на адренергічну та холінергічну реактивність серця та вінцевих судин [10-12], то, вірогідно, що і зміни кислотно-лужної рівноваги (КЛР) та газового складу крові серця взаємозв'язані зі змінами адренергічної та холінергічної регуляції кровообігу і діяльності серця. В літературі є дуже мало даних про закономірності зв'язку між змінами кровообігу в адренергічних та холінергічних реакціях, КЛР та газовим складом крові серця. Проте ці дані необхідні для аналізу порушень функції серцево-судинної системи при цукровому діабеті. Тому метою наших досліджень на першому етапі був порівняльний аналіз динаміки змін КЛР та газового складу крові серця протягом адренергічних та холінергічних реакцій кровообігу до та після введення інсуліну здоровим тваринам.

### Методи дослідження

Досліди виконані на 30 безпородних собаках з використанням методу катетеризації та екстракорпоральної програмованої автоперфузії вінцевих артерій, катетери-

зації та безперервного дренажу вінцевого синуса [13] з одночасною реєстрацією параметрів кардіо- та гемодинаміки без розтину грудної порожнини під хлоралозним наркозом (30-100 мг/кг маси). У наркотизованих тварин забирали проби артеріальної крові та крові, що відтікала з вінцевого синуса, в якій на газоаналізаторі "Corning-166" визначали рН,  $pO_2$  (парціальний тиск кисню в кПа),  $pCO_2$  (парціальний тиск вуглекислоти в кПа),  $HCO_3^-$  (концентрація бікарбонатів в ммоль/л плазми),  $CO_2$  (концентрація в ммоль/л плазми) та ВЕ (дефіцит буферних основ в ммоль/л крові). Насичення крові киснем у відсотках вираховували за номограмою. Рівень глюкози визначали за допомогою орто-толуїдинового методу [14], інші субстрати (піруват, вільні жирні кислоти, лактат) – за відомими методиками [15-17]. Стан адренергічної та холінергічної регуляції кровообігу оцінювали в тестових реакціях серця на внутрішньовінцеве введення адреналіну (0,05; 0,5; 5 мкг) та ацетилхоліну (0,001-1 мкг) до та після блокади  $\beta$ -адренорецепторів серця пропранололом (2 мг/кг маси) та блокади М-холінергетиків серця атропіном (0,5 мг/кг маси). Інсулін фірми "Lilly" вводили в дозі 1 МОД/кг маси внутрішньовенно. Вінцеву артеріо-венозну різницю (АВР) показників оцінювали з використанням методів статистичного аналізу.

## Результати та їх обговорення

Через 30 хв після введення інсуліну здоровим тваринам рівень глюкози в артеріальній крові зменшився на 22,2 % (з  $3,6 \pm 0,4$  ммоль/л до  $2,8 \pm 0,3$  ммоль/л). Крім того, як було встановлено раніше в аналогічних дослідженнях [18], відмічалася тенденція до зростання у крові концентрації пірвіноградної кислоти (з  $180,1 \pm 31,5$  ммоль/л до  $192,4 \pm 34,8$  ммоль/л), а також збільшення концентрації лактату (з  $1,4 \pm 0,4$  ммоль/л до  $1,8 \pm 0,4$  ммоль/л), що може бути наслідком активації продукції лактату в жировій тканині [19, 20] та стимуляції вивільнення лактату м'язами при активації інсуліном  $Na^+, K^+$ -АТФази [21]. Вміст вільних жирних кислот (ВЖК) зберігався на рівні, близькому до вихідного.

Після введення інсуліну здоровим інтактним тваринам в частині експериментів (30 %) виникли двофазні зміни КЛР та газового складу крові серця (табл.). На 5-й хвилині реакції після введення інсуліну зростала позитивна вінцева АВР за рН,  $pO_2$  та за насиченням крові киснем, що свідчило про збільшення поглинання кисню та закислення крові, яка відтікала від міокарда. Приріст цих показників відносно вихідного рівня становив: рН –  $+0,025 \pm 0,010$ ,  $P < 0,05$ ;  $pO_2$  –  $+1,4 \pm 0,3$  кПа,  $P < 0,05$ ; насичення киснем крові –  $+8,2 \pm 1,0$  %,  $P < 0,05$ . Поряд з цим спостерігали збільшення від'ємної вінцевої АВР за  $HCO_3^-$  і  $CO_2$  (на  $-2,5 \pm 0,6$  ммоль/л плазми,  $P < 0,05$ ;  $-2,7 \pm 0,9$  ммоль/л плазми,  $P < 0,05$ , відповідно) та зменшення від'ємної вінцевої АВР за  $pCO_2$  та ВЕ (на  $0,9 \pm 0,2$  кПа,  $P < 0,05$  та  $2,1 \pm 0,4$  ммоль/л крові,  $P < 0,05$ , відповідно). Такі зміни свідчили про збільшення виділення вуглекислоти та поглинання кисню міокардом, що пояснюється активацією в цю фазу реакції аеробного окиснення субстратів. Проте збільшення концентрації вуглекислоти та відповідне закислення крові може призвести до зменшення скоротливої функції міокарда [22]. В переважній більшості експериментів (70 %) була ідентифікована тільки одна фаза змін КЛР та газового складу крові серця. На 15-й хв реакції на інсулін спостерігалася зменшення позитивної вінцевої АВР за рН і насиченням киснем крові та від'ємної вінцевої АВР за  $CO_2$  і  $HCO_3^-$  відносно вихідного рівня. На 30-й хв після введення інсуліну характер зрушень вінцевої АВР показників КЛР та газового складу крові серця залишався без змін і тільки на 60-й хв реакції спостерігали тенденцію повернення показників до вихідного рівня. Така динаміка змін КЛР та газового складу крові серця під впливом інсуліну корелювала із закономірностями змін кардіогемодинаміки, поглинання міокардом глюкози та інших енергетичних субстратів. Вже через 5 хв вінцева АВР концентрацій глюкози зростала в 1,9 рази, потім до 15-ї хв реакції зменшувалася і знову збільшувалася, перевищуючи на 30-й хв вихідний рівень в 1,4 рази. Через 60 хв після введення інсуліну вінцева АВР концентрацій глюкози поверталась до початкового значення. Поглинання ВЖК

Таблиця. Вміст АБР показників КЛР та газового складу крові серця здорових тварин в реакціях кровобігу на введення інсуліну (1 МОД кг/маси)

Показники	Вихідні величини	Зміни вмісту АБР під впливом інсуліну (M±m)			
		5 хв	15 хв	30 хв	60 хв
<b>Контроль</b>					
pH	0,045±0,012	0,025 ± 0,010*	-0,045 ± 0,015*	-0,023±0,007*	-0,038±0,006*
pO <sub>2</sub> , кПа	6,6±0,6	1,4±0,3*	-1,7±0,6*	-2,0±0,4*	-1,9±0,7
pCO <sub>2</sub> , кПа	-2,1±0,2	0,9±0,2*	1,6±0,5*	1,3±0,3*	0,9±0,3*
HCO <sub>3</sub> , ммоль/л плазми	-6,2±1,6	-2,5±0,6*	4,8±1,2*	2,4±0,3*	2,0±0,6*
CO <sub>2</sub> , ммоль/л плазми	-6,7±1,7	-2,7±0,9*	5,4±1,3*	3,9±1,4*	5,9±0,9*
BE, ммоль/л крові	-3,5±1,3	2,1±0,2*	-3,1±0,8	-2,8±1,1	-3,2±0,9
O <sub>2</sub> , %	35,9±6,3	8,2±1,0*	-7,3±1,2*	-10,4±1,3*	-10,2±2,6*
<b>За умов блокади β-адренорецепторів пропранололом (2 мг/кг)</b>					
pH	0,040±0,004	0,012±0,003	0,008±0,002*	0,026±0,008**	0,019±0,006**
pO <sub>2</sub> , кПа	4,8±0,4	0,3±0,1	1,1±0,2	0,6±0,2**	0,2±0,06
pCO <sub>2</sub> , кПа	-1,8±0,4	-0,2±0,1**	-0,3±0,1**	-0,4±0,1**	-0,1±0,04**
HCO <sub>3</sub> , ммоль/л плазми	-6,8±1,3	-0,2±0,1	-0,8±0,2**	-1,0±0,3**	-0,7±0,2**
CO <sub>2</sub> , ммоль/л плазми	-7,4±1,1	-0,3±0,1	-0,3±0,1**	-0,9±0,3**	-1,0±0,4**
BE, ммоль/л крові	-2,9±0,8	-0,3±0,1	-0,5±0,1**	-1,2±0,4**	-0,9±0,2**
O <sub>2</sub> , %	40,7±3,2	4,8±1,9	8,2±1,0**	5,6±1,4**	2,8±1,0**
<b>За умов блокади М-холінорецепторів атропіном (0,5 мг/кг)</b>					
pH	0,045±0,009	0,033±0,009	0,008±0,003**	0,013±0,005	0,005±0,002
pO <sub>2</sub> , кПа	8,1±0,8	1,5±0,6	1,3±0,4	2,3±0,6	1,4±0,4
pCO <sub>2</sub> , кПа	-1,3±0,4	-0,4±0,1	-0,6±0,2**	-0,5±0,1**	-0,2±0,1**
HCO <sub>3</sub> , ммоль/л плазми	-4,4±1,2	-2,2±0,7	-2,1±0,6**	-1,5±0,5**	-1,1±0,4**
CO <sub>2</sub> , ммоль/л плазми	-5,0±1,6	-2,1±0,7	-2,3±0,8**	-1,8±0,5**	-1,1±0,4**
BE, ммоль/л крові	-3,5±0,9	-1,2±0,5	-0,8±0,3	1,5±0,4**	0,7±0,2**
O <sub>2</sub> , %	53,9±1,9	4,5±1,2**	3,6±0,9**	4,3±1,1**	2,7±0,7**

Примітки: \* - вірогідність змін показників відносно вихідного рівня, P<0,05;

\*\* - вірогідність змін показників відносно контролю, P<0,05.

знижувалось більше, ніж в 2 рази, що можна пояснити інгібуванням інсуліном їх окиснення в міокарді [23].

Зміни кардіогемодинаміки в інтактних тварин у реакції на інсулін корелювали з величиною поглинання кисню кардіоміоцитами та закисненням крові, що відтікала від серця. Ці зміни, механізми яких були детально проаналізовані раніше [10, 11], відбувались внаслідок зниження адренергічної та підвищення холінергічної реактивності серця та судин під впливом інсуліну. Реакція розширення в'язцевих судин, зниження частоти та сили серцевих скорочень після введення інсуліну супроводжувались зменшенням виділення вуглекислоти, закиснення крові і поглинання кисню клітинами міокарда.

Отримані нами результати узгоджуються з даними досліджень на молекулярному рівні, в яких було показано, що інсулін знижує активність аденілатциклази і протеїнкінази та підвищує активність фосфодіестерази [24-26] і, таким чином, знижує ступінь адренергічної активності серця [12].

Для з'ясування ролі  $\beta$ -адренергічних компонентів реакцій кровообігу та пов'язаних з ними змін КЛР і газового складу крові була проведена серія дослідів з використанням блокади  $\beta$ -адренорецепторів пропранололом. Через 10 хв після введення пропранололу в'язцева АВР за рН,  $pO_2$  і насиченням киснем крові зменшувалась (відповідно, з  $0,054 \pm 0,008$  до  $0,040 \pm 0,004$ ,  $P < 0,05$ ; з  $7,6 \pm 0,5$  кПа до  $4,8 \pm 0,4$  кПа,  $P < 0,05$ ; з  $48,5 \pm 4,5$  % до  $40,7 \pm 3,2$  %,  $P < 0,05$ ). Зміни в'язцевої АВР інших показників КЛР та газового складу крові були незначними. Зменшення в'язцевої АВР за рН,  $pO_2$  і насиченням киснем крові були зумовлені зниженням поглинання кисню та зменшенням закиснення крові серця в результаті послаблення скорочувальної функції серця. Однак на тлі блокади  $\beta$ -адренорецепторів серця пропранололом після введення інсуліну виникало збільшення в'язцевої АВР за рН,  $pO_2$  і насиченням киснем крові, ступінь якого був найбільшим за рН на 30-й хв реакції, за  $pO_2$  і насиченням киснем крові – на 15-й хв реакції (на  $0,026 \pm 0,008$ ,  $P < 0,05$ ; на  $1,1 \pm 0,2$  кПа,  $P < 0,05$ ; на  $8,2 \pm 1,0$  %,  $P < 0,05$ , відповідно). Відзначалося незначне збільшення в'язцевої АВР і за іншими показниками КЛР та газового складу крові.

При порівнянні змін в'язцевої АВР показників КЛР та газового складу крові серця під впливом інсуліну, що спостерігалися на тлі блокади  $\beta$ -адренорецепторів серця пропранололом, зі змінами цих величин в контрольній групі тварин можна відзначити, що за умови зниження  $\beta$ -адренергічної стимуляції серця і судин зникає фаза дії інсуліну зі зменшенням в'язцевої АВР за насиченням киснем крові та зменшенням закиснення крові з в'язцевого синуса. Збільшення позитивної в'язцевої АВР за рН,  $pO_2$  і насиченням киснем крові та від'ємної в'язцевої АВР за іншими показниками КЛР і газового складу крові під впливом інсуліну на тлі блокади  $\beta$ -адренорецепторів серця обумовлені, очевидно, зрушеннями кровообігу та функції міокарда, де відмічалось підвищення периферичного опору та артеріального тиску і відповідне вторинне збільшення скорочувальної функції серця і тиску у лівому шлуночку серця, що було показано в раніше проведених кардіогемодинамічних дослідженнях [12]. Ці зміни не є наслідком прямої дії інсуліну на скорочувальну функцію серця і тонус судин, а виникають в результаті контррегуляторного збільшення секреції катехоламінів внаслідок гіпоглікемії [5, 8, 27].

Блокада М-холінергетичних рецепторів серця атропіном суттєво впливала на характер змін КЛР та газового складу крові серця в реакціях на введення інсуліну. Як відомо, блокада М-холінергічних систем посилює роботу серця, головним чином, за рахунок збільшення частоти серцевих скорочень та переваги симпатичних впливів на міокард, розширення в'язцевих судин у відповідь на інтенсифікацію енергетичного обміну в міокарді, а також рефлексорні зміни системного кровообігу [11]. Через 10 хв після введення атропіну зростала в'язцева АВР за рН,  $pO_2$  та насиченням киснем крові (відповідно, з  $0,036 \pm 0,007$  до  $0,045 \pm 0,009$ ,

$P < 0,05$ ; з  $7,5 \pm 0,6$  кПа до  $8,1 \pm 0,8$  кПа,  $P < 0,05$ ; з  $48,7 \pm 1,4$  % до  $53,9 \pm 1,9$  %,  $P < 0,05$ ), що свідчило про збільшення поглинання кисню міокардом та закислення крові, яка відтікала від серця. Під впливом інсуліну на тлі блокади М-холінорецепторів серця атропіном величина вінцевої АВР за  $pO_2$  і насиченням киснем крові зростала протягом реакції у порівнянні з вихідним рівнем (на  $2,3 \pm 0,6$  кПа,  $P < 0,05$  та на  $4,5 \pm 0,6$  %,  $P < 0,05$ , відповідно). Величина вінцевої АВР за рН зростала тільки до 5-ї хв реакції на інсулін (на  $0,033 \pm 0,009$ ,  $P < 0,05$ ). Зміни вінцевої АВР за іншими показниками були незначними. Збільшення вінцевої АВР за рН і насиченням киснем крові свідчать про закислення крові та приріст поглинання кисню міокардом. Ці дані корелюють з результатами кардіогемодинамічних досліджень, в яких було показано, що під впливом інсуліну за умов блокади М-холінорецепторів серця не виникало зниження скоротливої функції серця, а навпаки, встановлене її посилення [12].

Таким чином, як свідчать результати нашого дослідження, КЛР та газовий склад крові серця є наслідком модуляції інсуліном активності адренергічних та холінергічних механізмів і, відповідно, діяльності серця та тонусу судин, вторинних змін транспорту вуглекислоти та іонів  $H^+$ , компенсаторного напруження буферних систем [3, 4]. Зокрема, реалізація впливу інсуліну на КЛР і газовий склад крові вінцевого синусу здійснюється за участю холінергічних механізмів регуляції метаболізму і функції міокарда шляхом обмеження  $\beta$ -адренергічних механізмів. Тому за умов блокади останніх резерви холінергічного обмеження функції серця практично відсутні і контррегуляторна секреція катехоламінів призводить лише до стимуляції  $\alpha$ -адренорецепторів, підвищення опору периферичних судин, артеріального тиску та вторинного посилення роботи серця і відповідних енергозатрат. За умов вихідної підвищеної активності адренергічних і холінергічних механізмів стимуляція останніх інсуліном має домінуючий вплив та призводить до зниження поглинання кисню міокардом, зменшення виділення вуглекислоти та відповідних змін КЛР.

## Література

1. Czech N.P. Insulin action // *Am. J. Med.* 1981, 70, 142-150.
2. Sultan A.M.N., Khan Z.A. The impact of physiological insulin concentration and depletion on the metabolism of glucose, endogenous glycogen and triglycerides in the isolated perfused heart // *Biochem. Cell. Biology.* 1997, 75, N 3, 183-190.
3. Moore R.D. Stimulation of  $Na^+/H^+$  exchange by insulin // *Biophys. J.* 1981, 33, N 2, 203-210.
4. Klip A., Ramlal T., Cragoe E.J.J. Insulin-induced cytoplasmic alcalinisation and glucose transport in muscle cells // *Am. J. Physiol.* 1986, 250, N 7, C720-C728.
5. Scherrer U., Sartori C. Insulin as a vascular and sympathoexcitatory hormone: implications and blood pressure regulation, insulin sensitivity and cardiovascular morbidity // *Circulation.* 1997, 96, N 11, 4104-4113.
6. Raitakari M., Nuutila P., Knuuti J. et al. Effects of insulin on blood flow and volume in skeletal muscle of patients with IDDM: studies using  $[O-15]H_2O$ ,  $[O-15]CO$  and positron emission tomography // *Diabetes.* 1997, 56, N 12, 2017-2021.
7. Santizo R.A., Koenig H.M., Pelligrino D.A. Beta-adrenoreceptor and nNOS-derived NO interactions modulate hypoglycemic pial arteriolar dilation in rats // *Am. J. Physiol.* 2001, 280, is. 2, H562-H568.
8. Reboledo A., Milesi V., Rinaldi G., Grassi A. Insulin vascular reactivity and hypertension // *Medicina (Buenos Aires).* 1996, 56, N 5, Pt.1, 518-526.
9. Pierce G.N., Beamish R.E., Dhalla N.S. Heart dysfunction in diabetes. Florida: CRC Press, Ins. Boca Raton, 1988. 283 p.
10. Хомазюк А.И., Неццерет А.П., Глебова Л.Н. и др. Взаимодействие инсулина с адренергической системой сердца // *Эндокринология*, вып. 16. К.: Здоров'я, 1986, 94-98.
11. Хомазюк А.И., Неццерет О.П., Шепеленко І.В. Вплив інсуліну на діяльність серця, вінцевий та системний кровообіг // *Фізіол. журн.* 1994, 40, № 3-4, 3-9.

12. Хомазюк А.І. Взаємодія інсуліну і контрінсулінових гормонів у регуляції кровопостачання, метаболізму та функції міокарда // *Ендокринологія*. 1996, 1, № 1, 33-39.
13. Хомазюк А.І. Экстракорпоральная перфузия и резистография коронарных артерий у животных с интактной грудной клеткой // *Пат. физиол. эксперим. терапия*. 1986, № 2, 74-78.
14. Цюхно З.И., Славнов В.Н., Панченко Н.И. и др. Функциональные методы исследования в эндокринологии. К.: Здоров'я, 1981. 240 с.
15. Novac M. Colorimetric ultramicromethod of free fatty acids // *J. Lipid Res.* 1965, 6, N 3, 431-433.
16. Hogost H. L-lactate. Determination with lactic dehydrogenase and DPN // In: H.V.Begmeyer (ed.). *Methods of enzymatic analysis*. New York-London: Acad. Press, 1963, 266-270.
17. Teplinsky K., Otolle M., Olman M. et al. Effect of lactic acidosis on canine haemodynamics and left ventricular function // *Am. J. Physiol.* 1990, 258, N 4, Pt. 2, H1193-H1199.
18. Гончар И.В. Влияние инсулина на поглощение энергетических субстратов миокардом при экспериментальном аллоксановом диабете // *Журн. АМН Украины*. 2000, 6, № 2, 382-390.
19. Hagstromtoft E., Enokson S., Moberg E. Absolute concentrations of glycerol and lactate in skeletal muscle, adipose tissue and blood // *Am. J. Physiol.* 1997, 272, N 3, E584-E592.
20. Sceleymanlar G., Zhom H.Z., Mc Cormack M. et. al. Mechanism of impaired energy metabolism during acidosis: role of oxidative metabolism // *Am. J. Physiol.* 1992, 262, N 6, Pt 2, H1818-H1822.
21. Novel-Chate V., Rey V., Chiolero P. et. al. Role Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase in insulin induced lactate release by skeletal muscle // *Am. J. Physiol.* 2001, 280, is. 2, E296-E300.
22. Poole-Wilson P.A. Regulation of intracellular pH in the myocardium; relevance to pathology // *Mol. Cel. Biochem.* 1989, 89, N 2, 151-155.
23. Gamble J., Lopaschuk G. Insulin inhibition of adenosine monophosphate - activated protein kinase in heart in activation of acetyl coenzyme A carboxylase and inhibition of fatty acid oxidation // *Metabolism Clin. Experimental*. 1997, 46, N 11, 1270-1274.
24. Espinal I. Mechanism of insulin action // *Nature*. 1987, 328, N 6131, 574-575.
25. Morris N.J., Young P., Houslay M.D. Insulin inhibits the phosphorylation of alpha - G(1)-2 in intact hepatocytes // *Biochem. J.* 1995, 308, Pt 2, 693-696.
26. Rossini A.P. Insulin resistance and blood pressure regulation in obese and nonobese subjects. Special lecture // *Hypertension*. 1991, 17, N 6, Pt 2, 837-842.
27. Goldstein R., Jacobs J., Price L., Davis S.N. The effects of insulin on the counterregulatory response to hypoglycemia in normal females // *Diabetes*. 1993, 42, Suppl. 1, p. 246.

**Особенности изменений кислотно-щелочного равновесия и газового состава крови сердца здоровых собак в реакциях кровообращения на инсулин**

Н.В. Охрименко, А.П. Нещерет, И.В. Гончар, А.И. Хомазюк

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

Исследования проведены на 30 здоровых наркотизированных собаках *in vivo* без открытия грудной клетки с использованием метода катетеризации и экстракорпоральной программированной аутоперфузии бассейна огибающей ветки левой коронарной артерии, катетеризации и постоянного дренажа венечного синуса. В пробах коронарной венозной и артериальной крови сердца определяли показатели кислотно-щелочного равновесия и газового состава крови (газоанализатор "Corning-166") в реакциях кровообращения на инсулин. Было показано, что после внутривенного введения инсулина (1,0 МЕ/кг массы) на фоне увеличения поглощения глюкозы и уменьшения поглощения свободных жирных кислот ограничивается закисление крови из коронарного синуса и поглощение кислорода кардиомиоцитами. Изменения кислотно-щелочного равновесия и газового состава крови сердца обусловлены, главным образом, модуляцией инсулином активности адренергических и холинергических механизмов и, соответственно, деятельности сердца и тонуса коронарных сосудов, метаболических процессов в миокарде.

**Ключевые слова:** кислотно-щелочное равновесие, газовый состав крови, инсулин, метаболизм миокарда, адренергическая и холинергическая реактивность сердца и сосудов.

**Peculiarities of changes in acid-base balance and gases in heart blood flow in healthy dogs during insulin-induced circulation reactions**

N.V.Okhrimenko, A.P.Nescheret, I.V.Gonchar, A.I.Khomaziuk

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

The experiments were performed on 30 healthy dogs *in vivo* under chloralose anaesthesia. The method of catheterization and extracorporeal programmed autoperfusion of the circumflex branch of the left coronary artery, catheterization and continuous drainage of the coronary sinus were used. Components of acid-base balance and gas contents in coronary arterial and venous blood flow during circulation reactions after insulin injection (1,0 U/kg weight, *i./v.*) were determined (pH/Blood Gas Analyzer "Corning-166"). An uptake of O<sub>2</sub> by the myocardium and acidity of blood from the coronary sinus decreased, glucose uptake increased and FFA uptake decreased after insulin injection. It was suggested that insulin-induced modulation of adrenergic and cholinergic heart activity, level coronary vessels resistance and myocardial metabolism change the acid-base balance and gas contents in the coronary artery and venous blood flow.

**Key words:** acid-base balance, contents of gases in blood, insulin, metabolism of the myocardium, adrenergic and cholinergic heart and vessels activity.

(Надійшла 22.02.2002)

## ПРОЛАКТИН У ЧОЛОВІКІВ З ПОРУШЕННЯМ ПРОЦЕСІВ ПУБЕРТАТОГЕНЕЗУ

В.О.Бондаренко, О.М.Демченко

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

На підставі аналізу літератури та власних спостережень узагальнено дані про характер продукції пролактину у чоловіків з різними варіантами порушень процесів пубертатогенезу. Показано, що рівень пролактину підвищується синхронно з рівнями фолікулоstimулюючого та лютеїнізуючого гормонів, а також естрадіолу при первинному преубертатному гіпогонадизмі та у випадках гіпоплазії яєчок, яка є наслідком орхіпексії, проведеної з приводу крипторхізму. Встановлено, що у чоловіків, які отримували терапію гонадотропіном хоріонічним в період пубертату у зв'язку з його недостатністю, відмічається невласлива нормі негативна кореляція між рівнем пролактину та співвідношенням тестостерон/лютеїнізуючий гормон.

**Ключові слова:** гіпогонадизм, гонадотропіни, естрадіол, пролактин, пубертатопатії, тестостерон.

Відомо, що в період пубертатної активації гіпоталамо-гіпофізарної системи відмічається підвищення продукції не тільки фолікулоstimулюючого (ФСГ) та лютеїнізуючого (ЛГ) гормонів, а й пролактину (ПРЛ), що передбачає його участь у прискоренні початку статевого розвитку [1, 2]. Експериментальними дослідженнями було доведено, що для збереження активності рецепторів ЛГ в сім'яниках необхідний ПРЛ [3], бо він регулює не тільки свої власні, а й зв'язані з ЛГ місця в клітинах Лейдіга [4]. Крім того, ПРЛ разом з ЛГ залучається до підтримки 5 $\alpha$ -редуктази у сім'яниках статевонезрілих щурів [5], а в дорослих тварин ендогенний ПРЛ необхідний для повного виявлення ефекту ЛГ на секрецію тестостерону (Т) та посилення дії Т на синтез клітинних білків у передміхуровій залозі [6, 7].

Є дані літератури, що у хлопчиків та підлітків в нормі існує позитивна кореляція між рівнями ПРЛ та ФСГ і естрадіолу [8]. У той же час у практично здорових дорослих чоловіків рівні ПРЛ у сироватці крові позитивно корелюють з рівнями ЛГ та негативно – з рівнями Т [9]. Встановлена також в нормі у чоловіків пульсівна секреція ПРЛ, яка поєднується з максимальним збільшенням гормону вночі [10]. Крім того, є повідомлення, що циркадний ритм секреції ПРЛ у молодих чоловіків тісно пов'язаний з продукцією ЛГ [11].

Гіперпролактинемія як у експериментальних тварин, так і у чоловіків призводить до зниження продукції гонадотропінів та формування гіпогонадизму [12, 13]. Гіпогонадизм при гіперпролактинемії обумовлений порушенням секреції гонадотропін-рилізінг-гормону, що, насамперед, спричиняє зниження рівня ЛГ в крові [14, 15]. Як наслідок – це викликає зменшення секреції гонадотропінів [16, 17] та порушення обміну тестостерону [18]. Призначення агоніста дофаміну бромкриптину нормалізує не тільки рівень ПРЛ у чоловіків з гіперпролактинемією, а й секрецію ЛГ та відповіді ЛГ на стимуляцію гонадотропін-рилізінг-гормоном [19, 20]. При цьому відмічається також зростання рівня ФСГ та концентрації Т у сироватці крові.

У хлопчиків із затримкою статевого розвитку (ЗСР) середні рівні ПРЛ у сироватці крові не відрізняються від норми [8, 21]. У чоловіків з крипторхізмом та у випадках нормогонадотропного гіпогонадизму концентрації ПРЛ в крові теж відповідають показникам, характерним для практично здорових осіб

[22, 23]. У той же час у чоловіків, хворих на вторинний гіпогонадізм, рівні ПРЛ в крові знижені, тоді як при первинному гіпогонадізмі, особливо при синдромі Клайнфельтера, вони підвищені [22, 24]. Зниження рівня ПРЛ при дефіциті продукції гонадотропінів є, мабуть, наслідком порушення балансу статевих гормонів та суттєвого зменшення продукції Т та естрадіолу ( $E_2$ ), тоді як при первинній недостатності сім'яників підвищення рівня ПРЛ обумовлено відносним зростанням секреції  $E_2$  [25]. Цю тезу можуть пояснити деякі дослідження, які свідчать, що на рівень ПРЛ в крові прямо або опосередковано впливає концентрація Т в плазмі крові [26], а неспецифічна стимулююча продукцію ПРЛ дія гонадотропін-рилізінг-гормону обумовлена зменшенням дофамінергічної регуляції функції естрогенізованих лактотрофів [27]. Однак якщо одні дослідники при первинній недостатності статевих залоз знаходять позитивну кореляцію між рівнями ПРЛ та  $E_2$  у крові [28], то інші у випадках первинного гіпогонадізму відмічають між ними негативний кореляційний зв'язок, на відміну від позитивної кореляції між величинами ПРЛ та ФСГ у сироватці крові [23]. У випадках нормогонадотропного гіпогонадізму відмічається позитивний кореляційний зв'язок між рівнями ПРЛ та Т у крові [23].

Слід відмітити, що у хлопчиків пубертатного віку, хворих на первинний та вторинний гіпогонадізм, як до, так і після стимуляції тиреотропін-рилізінг-гормоном (ТРГ) не відмічається вірогідних змін в рівнях ПРЛ у порівнянні з нормою [29]. Не відрізняється і реакція ПРЛ на тиреотропін-рилізінг-гормон у підлітків з вторинним гіпогонадізмом і ЗСР [30], тоді як підвищення рівня ПРЛ у хлопчиків з вторинним гіпогонадізмом під впливом тесту з метоклопрамідом – антагоністом дофаміну, значно менше, ніж в осіб з ЗСР [31]. В останніх він не відрізняється від показників, характерних для здорових хлопчиків. Слід відмітити, що секреція ПРЛ в нормі після тесту с метоклопрамідом найбільш значна у хлопчиків; на етапах статевого розвитку вона більша, ніж у дорослих чоловіків [32].

Існують також дані, що у 19-20-річних чоловіків, хворих на вторинний гіпогонадізм, не відмічається різниці в концентраціях ПРЛ у порівнянні зі здоровими, тоді як нічне підвищення рівня гормону у них відсутнє [33].

Все це свідчить, що при патології пубертатогенезу у чоловіків, в залежності від її варіанту та віку обстежених хворих, спостерігається поліморфізм змін рівня ПРЛ в крові та різноманітні кореляційні зв'язки зі статевими та гонадотропними гормонами. Однак дотепер невідомо, який характер продукції ПРЛ і його взаємовідносини з гормонами системи гіпофіз-статеві залози та їх співвідношеннями, що характеризують рівень відносної андрогенізації і реалізації дії ЛГ на клітини Лейдіга у чоловіків з наявністю в анамнезі ЗСР та пубертатопатій.

З метою визначення особливостей цих взаємозв'язків ми обстежили 72-х чоловіків віком 20-36 років, які мали різноманітні варіанти порушення пубертатогенезу та в період статевого розвитку отримали різноманітні варіанти фармакотерапії. У всіх обстежених визначали сумарний показник статевого розвитку – індекс маскулінізації (ІМ) за загальновідомою методикою [34] та рівні Т,  $E_2$ , ФСГ, ЛГ і ПРЛ у сироватці крові за допомогою наборів для імуноферментного аналізу.

Чоловіки з пубертатопатіями були розподілені на такі групи: 1 група – оперовані з приводу крипторхізму із задовільною компенсацією соматостатевого розвитку (7 спостережень); 2 група – оперовані з приводу крипторхізму із вираженою недостатністю статевого розвитку й гіпоплазією яєчок (11 спостережень); 3 група – хворі на первинний гіпогонадізм (8 спостережень); 4 група – хворі на вторинний гіпогонадізм (9 спостережень); 5 група – хворі на гіпогонадізм з наявністю перинатального обтяження в анамнезі – перинатально детермінований гіпогонадізм (ПДГ, 9 спостережень); 6 група – чоловіки, які в

період пубертату у зв'язку з фізіологічним варіантом синдрому його недостатності (ФСНП) отримували гормоноредукційовану терапію (ГРТ), що спрямована на посилення продукції ендогенних гонадотропінів [34, 35], – 18 спостережень; 7 група – чоловіки, які в період пубертату у зв'язку з ФСНП отримували терапію хоріонічним гонадотропіном (ХГ) – 10 спостережень. Чоловіки з гіперпролактинемією (більше 15 нг/мл) в групі обстеження не включались.

Контролем служили 20 практично здорових чоловіків (8 група).

Матеріал було оброблено статистично на персональному комп'ютері з використанням критерію  $t$  Стьюдента та проведенням кореляційного аналізу [36].

Вивчення ІМ показало, що найменші його середні величини були в осіб 2-ї групи з гіпоплазією ячок після орхіпексії ( $4,48 \pm 0,28$  у.о., в контролі –  $7,45 \pm 0,05$  у.о.), що навіть вірогідно менше, ніж у чоловіків, хворих на первинний гіпогонадізм без постабляційних уражень сім'яників ( $5,28 \pm 0,16$  у.о.,  $P < 0,05$ ). ІМ при вторинному гіпогонадізмі та ПДГ був також значно знижений у порівнянні з контролем ( $5,03 \pm 0,36$  та  $5,20 \pm 0,24$  у.о., відповідно;  $P < 0,001$ ). Найбільш суттєва компенсація ІМ відмічалась у чоловіків, які мали ФСНП і отримували ГРТ ( $7,15 \pm 0,12$ ).

Такі зрушення рівня маскулізації у хворих 2-ї – 5-ї груп були обумовлені суттєвим зниженням у них продукції Т (табл.). Однак зміни в системі гіпофіз-статеві залози у них були різні. Так, у чоловіків з гіпоплазією ячок після орхіпексії відмічалось значне підвищення продукції як ФСГ, так і ЛГ, що було на рівні показників у хворих на первинний гіпогонадізм ( $P > 0,05$ ). У обстежених з вторинним гіпогонадізмом гонадотропіни були значно знижені ( $P < 0,001$ ), тоді як у хворих на ПДГ вони відповідали контролю ( $P > 0,05$ ). У чоловіків 1-ї та 6-ї груп середні значення гормонів системи гіпофіз-статеві залози, а також співвідношення Т/Е<sub>2</sub> і Т/ЛГ, що характеризують показники відносної андрогенізації та реалізації дії ЛГ на клітини Лейдіга, були в межах норми.

Вивчення середніх значень ПРЛ показало їх залежність не від величин ІМ та Т, а від рівнів ФСГ та ЛГ. Так, в осіб, у яких відмічався нормогонадотропний характер секреції ФСГ та ЛГ, були відповідні контролю середні показники ПРЛ. При гіпергонадотропному, гіпогонадотропному і нормогонадотропному гіпогонадізмі рівні ПРЛ були відповідно підвищені, знижені та відповідали контрольним значенням. У хворих на гіпогонадізм існує також синхронність змін середніх величин ПРЛ та середніх значень Е<sub>2</sub>. При підвищенні продукції Е<sub>2</sub> відмічається зростання секреції ПРЛ, зниження ж величин Е<sub>2</sub> поєднується зі зменшенням ПРЛ.

Однак проведений кореляційний аналіз не виявив будь-якої залежності між рівнями Е<sub>2</sub> та ПРЛ як у контролі, так і в групах осіб з пубертатопатіями. Не було відповідно кореляції і між величинами Т та ПРЛ. У той же час у хворих 2-ї групи з підвищеною продукцією гонадотропінів після орхіпексії існує позитивна кореляція між рівнями ПРЛ та ФСГ ( $r = 0,66$ ;  $P < 0,05$ ). В осіб з ФСНП, що отримували в період статевого розвитку ХГ і мають знижені показники абсолютної і відносної андрогенізації, існує негативна кореляція між величинами ПРЛ і Т/ЛГ ( $r = -0,65$ ;  $P < 0,05$ ).

Таким чином, вивчення показників функціонального стану системи гіпофіз-статеві залози у чоловіків з пубертатопатіями в анамнезі показало, що повна нормалізація її відбувається в осіб, оперованих з проводу крипторхізму при задовільній компенсації статевого розвитку та у тих, що мали фізіологічний варіант синдрому недостатності пубертату і отримували гормоноредукційовану терапію.

Рівень пролактину підвищується синхронно з рівнями ФСГ, ЛГ та естрадіолу при диспубертатопатіях, які проявляються гіпоплазією ячок, обумовленою первинним препубертатним гіпогонадізмом та орхіпексією з приводу крипторхізму.

Таблиця. Рівні статевих та гонадогормонних гормонів у сироватці крові та їх співвідношення у чоловіків з порушенням процесів губертагогенезу ( $\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$ )

Група спостереження	Кількість хворих	Тестостерон, нмоль/л	Естрадіол, нмоль/л	Співвідношення тестостерон/естрадіол, у.о.	ФСГ, МОД/мл	ЛГ, МОД/мл	Співвідношення тестостерон/ЛГ, у.о.	Прولاктин, нг/мл
1-а	7	16,5±2,6	0,18±0,03	113,7±21,0	5,8±0,6	5,6±0,6	3,03±0,51	7,5±0,9
2-а	11	5,0±1,0 <sup>а</sup>	0,24±0,03 <sup>а</sup>	23,9±4,4 <sup>а</sup>	23,4±3,4 <sup>а</sup>	21,0±2,5 <sup>а</sup>	0,32±0,12 <sup>а</sup>	11,7±0,8 <sup>а</sup>
3-а	8	5,0±0,7 <sup>а</sup>	0,24±0,02 <sup>а</sup>	23,1±5,3 <sup>а</sup>	19,6±1,8 <sup>а</sup>	18,0±1,7 <sup>а</sup>	0,31±0,06 <sup>а</sup>	13,8±0,9 <sup>а</sup>
4-а	9	4,8±0,9 <sup>а</sup>	0,11±0,02 <sup>а</sup>	57,8±13,0 <sup>а</sup>	1,0±0,4 <sup>а</sup>	1,5±0,4 <sup>а</sup>	3,73±0,47 <sup>а</sup>	2,6±0,4 <sup>а</sup>
5-а	9	5,5±0,8 <sup>а</sup>	0,19±0,02	35,8±9,2 <sup>а</sup>	5,6±1,1	5,1±0,9	1,33±0,25 <sup>а</sup>	8,2±1,0
6-а	18	16,5±1,1	0,15±0,02	128,2±12,7	5,3±0,6	5,7±0,5	3,17±0,36	8,7±0,8
7-а	10	10,4±2,2 <sup>а</sup>	0,25±0,03 <sup>а</sup>	42,4±7,4 <sup>а</sup>	6,1±1,0	5,3±0,9	2,49±0,58 <sup>а</sup>	10,1±1,4
8-а	20	19,0±1,1	0,17±0,01	118,4±7,7	4,4±0,4	4,8±0,4	4,10±0,31	7,5±0,7

Примітка: <sup>а</sup> – вірогідність змін порівняно з контролем.

У чоловіків, які отримували терапію гонадотропіном хоріонічним в період пубертату з приводу фізіологічного варіанту його недостатності, встановлена невластива нормі негативна кореляція між рівнями пролактину та величинами співвідношення тестостерон/лютеїнізуючий гормон, що свідчить про можливість блокуючу дію пролактину на реалізацію дії ЛГ на синтез тестостерону при даній екзогенній гіпергонадотропінізації.

## Література

1. Minuto F., Barreca A., Ferrini S. et al. Prolactin secretion in pubertat and adult male subjects // *J. Endocrinol. Invest.* 1984, 7, N 3, 193-196.
2. Reddy K., Venkala R., Gonindappa S. Prolactin induced advancement in structural organization of accessory sex organ during pubertal transition in albino rats // *Indian J. Exp.* 1986, 24, N 6, 356-362.
3. Zipe W.B., Payne A.H., Kelch R.P. Prolactin, growth hormone, and luteinizing hormone in maintenance of testicular luteinizing hormone receptors // *Endocrinology.* 1978, 103, N 2, 596-600.
4. Morris P.L., Saxena B.B. Dose- and age-dependent effect of prolactin (PRL) on luteinizing hormone- and PRL-binding sites in rat Leydig cell homogenates // *Endocrinology.* 1980, 107, N 5, 1639-1645.
5. Chose D.J., Payne A.H. Prolactin involvement in regulation of testicular 5- $\alpha$  reductase activity in the immature rat // *Biol. Reprod.* 1985, 33, N 3, 637-643.
6. Chandrashekar V., Bartke A. Influence of endogenous prolactin on the luteinizing hormone stimulation of testicular steroidogenesis and the role of prolactin in adult male rats // *Steroids.* 1988, 51, N 5-6, 559-576.
7. Бондаренко Т.В. Влияние пролактина на клеточные белки предстательной железы у гипофиз- и гонадэктомированных крыс // *Эндокринология.* 1999, 4, № 2, с. 207.
8. Косовцова А.В. Пролактин при задержке полового развития у мальчиков и подростков // *Эндокринология.* 2001, 6, додаток, с. 149.
9. Martikainen H., Tapanainen J., Vakkuri O. et al. Circannual concentrations of melatonin, gonadotrophins, prolactin and gonadal steroids in males in a geographical area with a large annual variation in daylight // *Acta Endocrinol.* 1985, 109, N 4, 446-450.
10. Cauter E.V., L'hermite M., Copinschi G. et al. Quantitative analysis of spontaneous variation of plasma prolactin in normal man // *Amer. J. Physiol.* 1981, 241, N 5, 355-363.
11. Veldhuis J.D., Johnson M.L. Operating characteristics of the hypothalamo-pituitary-gonadal axis in men: Circadian, ultradian and pulsatile release of prolactin and its temporal coupling with luteinizing hormone // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1988, 67, N 1, 116-123.
12. Bartke A., Klemcke H., Matt K. Effects of physiological and abnormally elevated prolactin levels on the pituitary-testicular axis // *Med. Biol.* 1985, 63, N 5-6, 264-272.
13. Сильницький П.А. Задержка полового развития и мужской гипогонадизм: Руководство по андрологии / Под. ред. О.Л.Тиктинского. Л.: Медицина, 1990, 275-296.
14. Porter J.C., Nansel D.D., Gudelsky G. A. Neuroendocrine control of gonadotropin secretion // *Fed. Proc.* 1980, 39, N 11, 2896-2901.
15. Bouchard P., Lagoguey M., Brailly S. et al. Gonadotropin-releasing hormone pulsatile administration restores luteinizing hormone pulsatility and normal testosterone levels in males with hyperprolactinemia // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1985, 60, N 2, 258-262.
16. Romeo J.H., Dombrowski R., Kwak Yun S. et al. Hyperprolactinemia and verpamil: Prevalence and potential association with hypogonadism in men // *Clin. Endocrinol.* 1996, 48, N 5, 571-575.
17. Тер-Аванесов Г. В., Овсянников Т.В., Кулаков В.И. и др. Эндокринное бесплодие у мужчин // *Пробл. репродукции.* 1997, 3, № 4, 30-37.
18. Имшинецкая Л.П. Гипогонадизм // В кн.: Сексология и андрология / Под. ред. А.Ф.Возианова, И.И.Горпинченко. К.: Абрис, 1997, 487-534.
19. Winters S.J., Troen P. Altered pulsatile secretion of luteinizing hormone in hypogonadal men with hyperprolactinaemia // *Clin. Endocrinol.* 1984, 21, N 3, 253-263.

20. Zini D., Caranic C., Baldini A. et al. Further acquisitions on gonadal function in fromeriptine treated hyperprolactinaemic male patients // *Pharmacol. Res. Commun.* 1986, 18, N 7, 601-609.
21. Gautier D., Mardelle T., Ealry F., Fromantin M. Etude de la fonction prolactinique dans les hipogonadismes masculins. Apropos de 84 observations // *Ann. Med. Interne.* 1979, 130, N 11, 559-561.
22. Nomov T.A., Ankov V.M. Study on male hypogonadism in young men // *Biol. Immunol. Reprod.* 1981, N 5, 64-70.
23. Корякин М.В., Акопян А.С., Васильев В.Н. О взаимосвязи андрогенов яичек и надпочечников при гипогонадизме // *Пробл. эндокринолог.* 1998, 44, № 1, 27-30.
24. Демченко А.Н. Значение пролактина в механизме мужского пубертата // *Пробл. эндокринолог.* 1988, 34, № 3, 91-94.
25. Spitz I.M., Zylber E., Cohen H. et al. Impaired prolactin response to thyrotropin-releasing hormone in isolated gonadotropin deficiency and exaggerated response in primary testicular failure // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1979, 48, N 6, 941-945.
26. Hipkin L.J., Diver M.J., Davis J.C. The relationship between plasma prolactin and testosterone levels in male hypogonadism // *J. Endocrinol. Invest.* 1986, 9, N 6, 453-457.
27. Gooren L.J.G., Harmsen-Louman W., Bergeyk L., Vankassel H. Studies on the prolactin-releasing capacity of luteinizing hormone releasins hormone in male subjects // *Exp. Clin. Endocrinol.* 1985, 86, N 3, 300-304.
28. Гладкова А.И., Морозов П.Г. Тестостерон/ингибиновое взаимодействие при мужском бесплодии // *Пробл. эндокринолог.* 1991, 37, № 1, 28-30.
29. Dickerman Z., Feldberg D., Laron Z. Prolactin secretion in adolescent boys with hypogonadism // *Andrologia.* 1983, 15, N 2, 155-158.
30. Moshang T., Mark B.S., Cara J.F., Sryder P.J. The prolactin response to thyrotropin-releasing hormone does not distinguish teenaged males with hipogonadotropic hypogonadism from those with constitutional delay of growth and development // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1985, 61, N 6, 1211-1213.
31. Dunkel L. Metoclopramide test in the diagnosis of isolated hypogonadotrophic hypogonadism // *Acta Endocrinol.* 1986, 111, N 2, 241-245.
32. Губернаторов Е.Е., Бершенский В.П., Пивоваров С.А, Орлов К.В. Возрастные особенности дофаминергической регуляции секреции пролактина у мужчин // *Пробл. эндокринолог.* 1993, 39, № 2, 22-24.
33. Sabranes J.A., Vela A., Alvoquera I. Partron de LH, FSH y prolactina durante el sueno en el hipogonadismo hipogonadotrofico // *Endocrinologia.* 1983, 30, N 2, 54-60.
34. Демченко А.Н. Клиническая диагностика и терапия мужского препубертатного гипогонадизма: Метод. рекоменд. Харьков, 2000. 16 с.
35. Демченко А.Н., Бондаренко В.А., Бурма Т.Е. и др. К вопросу о теории недостаточности мужского пубертата // *Врачебная практика.* 2000, № 3, 76-79.
36. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1998. 459 с.

## Пролактин у мужчин с нарушением процессов пубертатогенеза

В.А.Бондаренко, А.Н.Демченко

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

На основании анализа литературных и собственных наблюдений обобщены данные о характере продукции пролактина у мужчин с различными вариантами нарушений процессов пубертатогенеза. Показано, что уровень пролактина повышается синхронно с уровнем фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, а также эстрадиола при первичном препубертатном гипогонадизме и в случаях гипоплазии яичек, которая является следствием орхипексии, проведенной по поводу крипторхизма. Установлено, что у мужчин, которые получали терапию гонадотропином хорионическим в период пубертата в связи с его недостаточностью, отмечается несвойственная норме отрицательная корреляция между уровнем пролактина и соотношением тестостерон/лютеинизирующий гормон.

**Ключевые слова:** гипогонадизм, гонадотропины, эстрадиол, пролактин, пубертатопатии, тестостерон.

## **Prolactin in men with disorders of pubertatogenesis**

V.A.Bondarenko, A.N.Demchenko

*V. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems of AMS, 61002 Kharkiv, Ukraine*

Literature data and own observations on prolactin production in men with different disorders of pubertatogenesis have been analyzed and summarized. It has been shown that prolactin level increases with folliculostimulating, luteinizing hormones and estradiol levels synchronously in primary prepubertal hypogonadism in cases of testis hypoplasia which was the result of orchipexia performed for cryptorchidism. In men, treated with chorionic gonadotropin in puberty because of puberty failure, the abnormal negative correlation between prolactin levels and testosterone/luteinizing hormone contents has been established.

**Key words:** hypogonadism, gonadotropins, estradiol, prolactin, pubertatopathy, testosterone.

(Надійшла 1.08.2002)

## РОЛЬ АНДРОГЕНІВ У НЕЙРОЕНДОКРИННОМУ КОНТРОЛІ СТАТЕВОГО ДОЗРІВАННЯ САМОК

Л.Б.Літвінова

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

У самок щурів препубертатного віку моделювали гіперандрогенемію шляхом введення тестостерону пропіонату або інгібіторів ферментів метаболізму тестостерону. Встановлено, що стимулюючий ефект тестостерону (ін'єкція тестостерону пропіонату) в ініціації початкової стадії пубертації самок опосередкований його біотрансформацією у 5 $\alpha$ -відновлені андрогени і дією, насамперед, дигідротестостерону. Сам тестостерон не впливав на темп пубертації щурів. Тестостерон, на відміну від дигідротестостерону, стимулював дофамінергічну систему мозку та пригнічував утворення норадреналіну у гіпоталамусі. Тестостерон і дигідротестостерон не впливали на серотонінергічну ланку гіпоталамуса, що, імовірно, лежало в основі затримки настання першої овуляції.

**Ключові слова:** пубертація, відкриття піхви, овуляція, моноаміни, гонадотропіни, андрогени, інгібітори ферментів.

Пубертація – один з ключових періодів постнатального онтогенезу, протягом якого дозрівають різні ланки статевої системи, встановлюються прямі і зворотні зв'язки між її органами, і молодий організм набуває здатність до репродукції. Початок пубертації у самок пов'язують з активацією генеративної і ендокринної функції гонад, змінами рівня і шляхів метаболізму статевих стероїдів, насамперед, андрогенів [1-3]. До механізмів, що контролюють початок статевого дозрівання, на сьогодні доказана причетність нейромедіаторів мозку – норадреналіну (НА), дофаміну (ДА) і серотоніну (СТ), які активують гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникову систему [4, 5], а органи цієї системи є мішенями для естрогенів і андрогенів [1, 2]. У самок щурів основним андрогеном, що циркулює у крові, є тестостерон (Т) [2]. У досліджах на інтактних щурах пубертатного віку показано, що початкова фаза статевого дозрівання – відкриття піхви – супроводжувалась поступовим зниженням рівня Т у крові, яке вважалося обов'язковою передумовою в ініціації початку пубертації [6]. Разом з тим, в експериментах з використанням Т пропіонату (ТП) у різні вікові періоди до статевого дозрівання (з 21-ї або з 45-ї доби життя) продемонстровано прискорення відкриття піхви у самок [4, 7].

Суперечність даних літератури послужила приводом для виконання цього дослідження, метою якого стало – з'ясувати роль Т в ініціації статевого дозрівання самок щурів та визначити його вплив на моноамінергічну ділянку мозку.

### Матеріали і методи

Дослідження виконані на самках щурів популяції Вістар. У тварин у препубертаті моделювали надлишок Т двома шляхами. Введенням ТП (у дозі 1 мг на 100 г) викликали гіперандрогенемію за умов нормальних вікових концентрацій естрогенів та інших андрогенів у крові. Враховуючи здатність Т до метаболізму шляхом ароматизації (за допомогою ферменту ароматази) або 5 $\alpha$ -відновлення (за допомогою ферменту 5 $\alpha$ -редуктази) [2], було здійснено одночасне введення інгібіторів ферментів метаболізму Т. Інгібітор ферменту ароматази (ІА) – 4-гідроксиандростендіон – вводили у дозі 5 мг на 100 г [9]. Інгібітор ферменту 5 $\alpha$ -редуктази – 17 $\beta$ -діетил-3-оксо-4-метил-4-5 $\alpha$ -андростан-17 $\beta$ -карбоксамід – вводили у дозі 1 мг на самку [10]. Інгібітори ферментів або ТП вводили внутрішньом'язово одноразово (на 35-ту добу життя) в олійному розчині. Контрольні

самки отримували по 0,2 мл розчинника (кісточкової олії) за аналогічних умов. Крім того, була проведена серія досліджень на оваріектомованих (на 30-ту добу життя) щурах, яким у 35-добовому віці вводили ТП або дигідротестостерон (ДГТ) у дозі 1 мг на 100 г.

Статеве дозрівання оцінювали за часом відкриття піхви і появи першого вагінального еструсу, що передбачало настання овуляції. У 40-добовому віці, який відповідає початку пубертації у інтактних самок [6], тварин декапітували для гормональних та нейрохімічних досліджень. В екстракті цілісного гіпоталамуса після очищення на хроматографічній колонці з іонообмінною смолою дауекс-50wx10 20/50 меш у натрієвій формі фірми "Serva" визначали вміст НА, ДА та СТ флуориметричним методом [11]. Стандарт НА (НА-гідротартрат) був синтезований у лабораторії синтезу гормоноподібних сполук ШЕП (зав. лаб. Ф.Г.Яременко). Як стандарт СТ і ДА використовували відповідно серотонін-креатинін сірчанокислий фірми "Reanal" та дофамін солянокислий фірми "Sigma". У гомогенатах гіпофізів визначали вміст сумарних гонадотропінів методом біологічного тестування за реакцією відносної маси оваріально-маточного комплексу інфантильних щурів-реципієнтів [12] і виражали в умовних одиницях (у.о.). У периферичній крові визначали концентрацію прогестерону ( $\Delta^4P$ ), Т і естрадіолу ( $E_2$ ) радіоімунологічним методом.

## Результати та їх обговорення

**Введення ТП.** За умов гормональної дії у периферичній крові самок щурів рівень Т зростав (на 134,4 %) на тлі стабільної концентрації  $\Delta^4P$  і  $E_2$  (табл.). Співвідношення Т/ $E_2$  у піддослідних самок не відрізнялось від такого у контролі, але було значно нижчим, ніж у інтактних щурів до початку статевого дозрівання [6].

У піддослідних самок з таким гормональним тлом прискорювалось відкриття піхви більш ніж на два тижні. Першу вагінальну тічку, а можливо й овуляцію, у цих щурів було зареєстровано раніше, ніж у контрольних щурів. Разом з тим, суттєве подовження (на 90,4 %) періоду між стимульованим початком пубертації і овуляцією свідчило про затримку встановлення позитивного зворотного зв'язку у системі гонади-гіпофіз самок дослідної групи.

У гіпофізах піддослідних щурів знижувався вміст сумарних гонадотропінів, що могло бути наслідком їх посиленої секреції або, навпаки, пригнічення синтезу. Для відповіді на це питання було важливим проаналізувати реакцію ключової ланки центрального механізму регуляції гіпоталамо-гіпофізарної системи – нейромедіаторного комплексу гіпоталамуса – на підвищення рівня Т у крові.

Нейрохімічними дослідженнями встановлена стимуляція катехоламінергічної системи мозку, що виражалось у збільшенні вмісту НА і ДА у гіпоталамусі самок під впливом ТП (табл.). Ці дані узгоджувалися з результатами, отриманими на новонароджених самках після введення цього андрогену [13, 14]. Стимулюючий ефект НА на вивільнення люліберину при пубертації підтверджений у багатьох дослідженнях [4, 15]. Щодо ролі ДА у цьому процесі єдиної думки немає. З одного боку, ДА стимулює вивільнення люліберину на рівні присереднього випину (*eminentia medialis*), збільшує рівень фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) у крові [5, 16, 17], а з іншого, пригнічує секрецію пролактину (ПРЛ) [15, 18] та амплітуду хвилі лютенізуючого гормону (ЛГ) [16]. Тому зменшення вмісту сумарних гонадотропінів у гіпофізах піддослідних щурів (табл.) можна розцінювати як посилену секрецію ФСГ та зниження синтезу ЛГ і ПРЛ. Рівень СТ у гіпоталамусі щурів, яким вводили ТП, не змінювався, що могло гальмувати передовуляційний викид гонадотропінів і затримувати настання першої овуляції у самок. Співвідношення НА/СТ, зміни якого мають принципове значення протягом статевого дозрівання самок [4, 19], у нашому експерименті підвищувалось і було характерним для початку пубертації самок [19]. Це пояснювало стимуляцію відкриття піхви у щурів після введення ТП.

Отримані дані підтверджували результати інших дослідників відносно стимуляції відкриття піхви і затримки першої овуляції у самок під впливом ТП

Таблиця. Вплив Т на нейроендокринний стан та темп пубертації самок (M±m)

Показник	Контроль	ТП	ІА + ІР
Моноаміни гіпоталамуса (нмоль/г тканини)			
НА	(13) 5,27±0,52	(8) 7,73±0,89*	(7) 3,23±0,37***
ДА	(6) 10,86±1,84	(8) 16,99±1,41*	(7) 16,16±1,57*
СТ	(13) 3,93±0,26	(8) 4,18±0,58	(7) 3,39±0,34
ДА/НА	(6) 2,92±0,59	(8) 2,44±0,41	(7) 5,26±0,69***
ДА/СТ	(6) 3,28±0,84	(8) 4,44±0,50	(7) 5,49±1,14
НА/СТ	(13) 1,42±0,17	(8) 2,02±0,17*	(7) 1,13±0,25**
Сумарні гонадотропіни гіпофіза (у. о.)			
Гонадотропіни	(10) 1,81±0,18	(8) 1,27±0,22*	(7) 1,51±0,22
Стероїди периферичної крові (нмоль/л)			
Δ <sup>4</sup> P	(9) 4,38±0,83	(8) 3,82±0,89	(7) 3,74±0,42
Т	(10) 0,64±0,18	(8) 1,50±0,30*	(6) 1,92±0,35*
Е <sub>2</sub>	(10) 0,21±0,04	(8) 0,33±0,09	(6) 0,10±0,01***
Т/Е <sub>2</sub>	(8) 2,93±0,34	(8) 4,80±1,03	(6) 15,46±1,37***
Ознаки і строки пубертації (доба)			
Відкриття піхви	(18) 59,28±2,87	(16) 41,81±1,17*	(11) 57,00±4,49**
Перша овуляція	(18) 71,39±3,13	(16) 65,50±1,32*	(11) 72,10±1,41**
Інтервал між початком і закінченням пубертації	(18) 12,11±2,27	(16) 23,06±1,24*	(11) 18,11±2,16**

Примітки. Цифри в дужках – кількість досліджень (n).

\* – Вірогідність різниці ( $P < 0,05-0,01$ ) між контролем і дослідом, \*\* – двох дослідів.

[4, 7]. Однак дані не давали впевненості в тому, що саме Т причетний до стимуляції статевого дозрівання самок, оскільки цей андроген здатний перетворюватися як на естрогени, так і на ДГТ, яких вважають індукторами початку пубертації самок щурів [1, 4, 6, 20]. Крім того, доведено, що естрогени [4, 19] і ДГТ [21] стимулюють НА-ергічну систему головного мозку. СТ-ергічна система гіпоталамуса не реагує на вплив ДГТ [21], але зазнаючи дії естрогенів, відповідає зниженням вмісту СТ в гіпоталамусі [19]. Для вирішення питання щодо участі Т в ініціації пубертації самок щурів була проведена серія досліджень з використанням інгібіторів ферментів, що метаболізують Т (ІА+ІР).

Введення ІА+ІР. Аналіз гормонального стану щурів, у яких блокували конверсію Т двома шляхами, виявив зниження концентрації Е<sub>2</sub> та накопичення Т (зростання рівня на 200 %) у крові (табл.). Слід зазначити, що за умов введення ІА + ІР ступінь підвищення рівня Т був більш виразним, ніж у самок, яким вводили у фармакологічній дозі ТП. Це давало можливість припустити, що екзогенний Т (введення ТП) піддавався метаболізму більшою мірою шляхом 5α-відновлення, оскільки рівень Е<sub>2</sub> у крові піддослідних самок не змінювався.

У щурів після введення інгібіторів ферментів показники статевого дозрівання не мали вірогідної різниці з такими у контролі. Ці дані свідчили, що сам Т не впливав на початок пубертації самок, а стимуляція відкриття піхви після ін'єкції ТП була пов'язана з метаболізмом Т і дією 5α-відновлених андрогенів, насамперед ДГТ. Раніше нами було показано, що екзогенний ДГТ дозозалежно прискорював початок пубертації самок [20]. До того, у дослідях на овариєктомованих щурах, яким вводили ТП або ДГТ, відкриття піхви відбувалось, відповідно, на 60,14±1,36 добу та 50,88±0,66 добу ( $P < 0,001$ ). Ці дані переконливо доводили стимулюючу дію ДГТ, але не Т, в індукції початкової стадії пубертації самок щурів.

У гіпоталамусі щурів після введення інгібіторів ферментів (ІА + ІР) вміст ДА був таким же високим, як і у випадках введення ТП (табл.). Рівень НА у

гіпоталамусі самок, яким вводили ІА+ІР, вірогідно знижувався. Зіставлення даних у щурів двох дослідних груп давало підстави припустити, що Т активує ДА-ергічну систему мозку, але він, ймовірно, пригнічує активність ферменту ДА-β-оксидази, який бере участь у перетворенні ДА на НА [21]. Рівень СТ у гіпоталамусі піддослідних щурів під впливом Т не змінювався (табл.). Отже, під дією Т включалися більшою мірою гальмівні механізми нейроендокринного контролю регуляції статевого дозрівання самок щурів.

## Висновки

1. Стимуляція початкового етапу статевого дозрівання самок щурів – відкриття піхви – під впливом екзогенного Т пов'язана з його метаболізмом і дією 5α-відновлених андрогенів, насамперед ДГТ. Сам Т не впливав на темп пубертації самок.

2. Вплив Т на центральні механізми регуляції пубертації самок виражався в активації ДА-ергічної системи мозку та пригніченні утворення НА у гіпоталамусі.

3. СТ-ергічна ланка гіпоталамуса не реагує на підвищення рівня андрогенів – Т і ДГТ, що, можливо, лежить в основі механізму затримки настання першої овуляції у самок.

## Література

1. Савченко О.Н., Арутюнян Н.А., Степанов М.Г. Экспериментальное бесплодие. Эндокринологические аспекты. СПб.: Наука, 1992. 152 с.
2. Дегтярь В.Г. Роль 5α-восстановленных 3, 17-диолов у млекопитающих // Успехи соврем. биол. 1992, 112, вып. 3, 422-436.
3. Ojeda S.R., Urbanski H.R. Puberty in the rat // In: E.Knobil, J.D.Neil (eds). The physiology of reproduction. 2-nd ed. New York: Raven Press, Ltd., 1994, 363-409.
4. Бабичев В.Н. Нейроэндокринная регуляция репродуктивной системы. Пушино: ОНТИ ПНЦ РАН, 1995. 227 с.
5. Бабичев В.Н. Нейроэндокринный контроль процессов пубертации у человека и приматов // Пробл. эндокринологии. 1994, 40, № 4, 51-56.
6. Літвінова Л.В. Статеві стероїди в ініціації пубертатогенезу у самок // Фізіол. ж. 2000, 46, № 3, 33-37.
7. Юсфина Э.З., Плехова Е.И., Алтанец С.И. Роль моноаминов гипоталамуса в патогенезе дисфункции половой системы, вызванной гиперандрогенизацией // Физиол. ж. 1983, 29, № 4, 471-473.
8. Дегтярь В.Г., Кушлинский Н.Е. Метаболизм андрогенов // Успехи соврем. биол. 2000, 120, № 1, 48-59.
9. Abul-Hajj Yusuf J. The effect of the aromatase inhibitor, 4-(phenylthio)-4-androstene-3,17-dione, on dimethylbenz (a) anthracene – induced rat mammary tumor // J. Steroid. Biochem. 1989, 34, N 1-6, 439-442.
10. Brooks J.R., Baptista E.M., Berman C. et al. Response of rat ventral prostate to a new and novel 5α-reductase inhibitor // Endocrinology. 1981, 109, N 3, 830-836.
11. Макухин В.Н., Бердышева Л.В., Волиня Е.В. Одновременное определение катехоламинов и серотонина после их очистки на йонообменной смоле // Вопросы мед. химии. 1975, 21, № 3, 317-321.
12. Ludwig D.J. The effect of androgen on spermatogenesis // Endocrinology. 1950, 46, N 5, 453-481.
13. Reznikov A.G., Nosenko N.D. Prevention of the anovulatory syndrome and testosterone-induced rise in catecholamine level in the hypothalamus of newborn rats with steroid aromatase inhibitors // Exp. Clin. Endocrinol. 1987, 90, N 2, 185-189.
14. Резников А.Г. Перинатальный стресс и гормонально-медиаторный импринтинг нейроэндокринной системы репродукции // В кн.: Онтогенетические и генетико-эволюционные аспекты нейроэндокринной регуляции стресса. Новосибирск: Наука, 1990, 77-87.

15. Thyaga R.S., Mohankumar P.S., Quadri S.K. Cyclic changes in the release of norepinephrine and dopamine in the medial basal hypothalamus: Effect of agins // *Brain Res.* 1995, 689, N 1, 122-128.
16. Букия Н.Г., Бабичев В.Н., Адамская Е.И. Участие катехоламинов в регуляции вызванной волны гонадотропина у овариэктомированных крыс // *Пробл. эндокринолог.* 1986, 32, № 2, 47-54.
17. Бабичев В.Н., Перышкова Т.А., Адамская Е.И. Зависимость секреции фолликулостимулирующего гормона от уровня рецепторов половых гормонов в гипофизе и активности катехоламинергических систем ЦНС // *Пробл. эндокринолог.* 1990, 36, № 3, 53-57.
18. Бабичев В.Н., Сиднева Л.Н., Старкова Н.Т. Участие нейромедиаторных систем мозга в действии парлодела на секрецию пролактина и лютеинизирующего гормона гипофизом крыс // *Пробл. эндокринолог.* 1984, 30, № 2, 48-51.
19. Плехова Е.И. Половое созревание девочек и механизмы формирования его задержки (клинико-экспериментальное исследование): Автореф. дисс. докт. мед. наук. М., 1987. 47 с.
20. Литвинова Л.Б. Значения периферийной гормональной ланки у регуляції різних стадій статевого дозрівання самок щурів // *Ендокринологія.* 2000, 5, № 2, 201-206.
21. Литвинова Л.Б. Значение неароматизируемых андрогенов в центральной регуляции пубертации самок // *Нейрофизиология.* 2000, 32, № 6, 45-455.
22. Угрюмов М.В. Нейроэндокринная регуляция в онтогенезе (структурно-функциональные основы). М.: Наука, 1989. 247 с.

**Роль андрогенов в нейроэндокринном контроле регуляции полового созревания самок**  
Л.Б.Литвинова

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

У самок крыс препубертатного возраста моделировали гиперандрогению путем введения тестостерона пропионата или ингибиторов ферментов метаболизма тестостерона (Т). Установлено, что стимулирующий эффект Т (инъекция тестостерона пропионата) в инициации начальной стадии пубертации самок опосредован его биотрансформацией в 5 $\alpha$ -восстановленные андрогены и действием, прежде всего, дигидротестостерона. Сам Т не влиял на темп пубертации крыс. Т, в отличие от дигидротестостерона стимулировал дофаминергическую систему мозга, но угнетал образование норадреналина в гипоталамусе. Т и дигидротестостерон не влияли на серотонинергическое звено гипоталамуса, что, вероятно, лежало в основе механизма задержки наступления первой овуляции.

**Ключевые слова:** пубертация, открытие вагины, овуляция, моноамины, гонадотропины, андрогены, ингибиторы ферментов.

**The role of androgens in the neuroendocrine control of the regulation of female puberty**  
L.B.Litvinova

*V.Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems of AMS, 61002 Kharkiv, Ukraine*

In prepuberty hyperandrogenia was modulated in female rats by injection of testosterone propionate (TP) or of the inhibitors of testosterone (T) metabolism enzymes. It has been established that stimulation effect of T (injection of TP) in the initiation of the initial stage of rat puberty depends on biotransformation of T in 5 $\alpha$ -reduced androgens, in particular, dihydrotestosterone (DHT), and its influence on the rate of rat pubertation. T, unlike DHT, stimulated dopaminergic system of the brain, but suppressed the synthesis of noradrenaline in the hypothalamus. T and DHT did not influence the serotonergic link that is probably the basis of the mechanism of the first ovulation delay.

**Key words:** puberty, opening vagine, ovulation, monoamins, gonadotropins, androgens, enzyme inhibitors.

(Надійшла 1.08.2002)

## СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ ПЕРОРАЛЬНИМИ ЦУКРОЗНИЖУЮЧИМИ ЗАСОБАМИ

*А.С.Єфімов, М.Д.Тронько, Т.П.Безверха, Н.А.Скробонська*

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

В огляді узагальнено дані літератури про фармакотерапевтичні властивості 5 основних класів пероральних цукрознижуючих засобів (інгібітори  $\alpha$ -глюкозидаз, тiazолідинедіони, бігуаніди, похідні сульфонілсечовини, регулятори прандіальної глюкози). Наведені результати їх застосування у клінічній практиці як окремо, так і в різних поєднаннях. Обґрунтовується необхідність впровадження в життя сучасної стратегії лікування цукрового діабету 2 типу, основою якої є регуляція прандіальної глюкози.

**Ключові слова:** цукровий діабет 2 типу, лікування, цукрознижуючі засоби, інгібітори  $\alpha$ -глюкозидаз, тiazолідинедіони, бігуаніди, похідні сульфонілсечовини, регулятори прандіальної глюкози.

Цукровий діабет залишається однією з найскладніших медико-соціальних проблем. За даними ВООЗ, поширеність діабету у світі серед людей у віці 20 років і більше у 1995 р. становила 4,0 % і зростає до 5,4 % у 2025 р. Відмічається вищий відсоток захворюваності у розвинутих країнах порівняно з тими, що розвиваються. Число дорослих хворих на діабет із 135 млн. у 1995 р. збільшиться до 300 млн. у 2025 р. [1]. Передбачається епідемічний характер поширення діабету у світі в першій чверті ХХІ століття. При цьому у 80-85 % хворих діагностують інсуліннезалежний тип захворювання – цукровий діабет 2 типу (ЦД-2). Відмітними ознаками ЦД-2 є інсулінорезистентність, порушення функції  $\beta$ -клітин підшлункової залози, збільшення продукції ендогенної глюкози. Дотепер саме ЦД-2 є головною причиною інвалідності і смертності як у розвинутих, так і в країнах, які розвиваються, внаслідок тривалих метаболічних порушень, що несприятливо впливають на судинну систему, тканини і органи. Для уникнення ускладнень діабету і збереження якості життя хворих на сьогодні основну увагу в клінічній практиці спрямовують на оптимальне лікування цього захворювання. Метою лікування є нормалізація маси тіла, глікемії, ліпідемії і кров'яного тиску. Основою лікування ЦД-2 нині є:

- 1) дієтотерапія з метою нормалізації/зниження маси тіла,
- 2) дозовані фізичні навантаження,
- 3) цукрознижуючі пероральні засоби,
- 4) самоконтроль перебігу діабету.

Дослідження United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) [2, 3] і Diabetes Intervention Study (DIS) [4] переконливо продемонстрували, що смертність, пов'язану з діабетом, можна значно знизити, якщо добре контролювати рівень глікемії.

Зменшення калорійності їжі і збільшення фізичної активності складають основу лікування інсулінорезистентності і ЦД-2, однак реальне число хворих, що лікуються таким чином, невелике.

Виконаним в Китаї дослідженням у 577 осіб з порушеною толерантністю до глюкози (ПТГ) переконливо засвідчено, що активне застосування дієти і збільшення фізичної активності призводять до вірогідного зниження поширеності ЦД-2 [5]. Так, якщо за 6 років спостереження у контрольній групі осіб з ПТГ маніфестація ЦД-2 відбулася у 67,7 %, то в групі на дієті – у 43,8 %, у групі з фізичним навантаженням – у 41,1 %, в групі дієта + фізичне навантаження – у 46 %. Лікування дієтою і/або підвищенням фізичної активності 181 особи з ПТГ і 41 хворого з ранньою стадією ЦД-2 показало, що толерантність до глюкози нормалізувалася у понад 50 % осіб з ПТГ і лише у 10,6 % з них відбулася маніфестація діабету; понад 50 % хворих на ЦД-2 були в ремісії протягом 6 років спостереження. Тиск крові, ліпіди і гіперінсулінемія знижувалися і рання фаза відповіді інсуліну на глюкозу зберігалася. Вага тіла в учасників дослідження зменшилася на 2,3-3,7 % [6]. Отже, впровадження дієти і/або фізичних вправ значуще сповільнює розвиток ЦД-2.

У Північній Ірландії упродовж 10 років спостерігали за 432 тільки-но діагностованими хворими на ЦД у віці 40-69 років, яким інтенсивно проводилося дієтичне лікування [7]. Вторинна неспроможність терапії дієтою виявилася у 41 пацієнта на 2-4 році (9,5 %), у 67 – на 5-7 році (15,5 %) і у 51 – на 8-10 році (11,8 %); 173 пацієнти (40 %) залишалися тільки на терапії дієтою до смерті або кінця дослідження. Продовження тільки дієти асоціювалося з нижчою глюкозою плазми натще, вищою функцією  $\beta$ -клітин (визначеною оральним тестом толерантності до глюкози) і старшим віком.

У проспективному дослідженні, здійсненому вченими Оксфорда (Англія), засвідчено, що для досягнення глікемічного контролю (глюкоза плазми натще нижче 7,8 ммоль/л і  $HbA_{1c}$  нижче 7 %) із хворих, що лікуються тільки дієтою, уже через 3 роки приблизно половині пацієнтів треба відмовитися від монотерапії дієтою, а через 9 років вона залишається лише у 25 % з них [8]. Для збереження глікемічного контролю на тривалій час більшість хворих, окрім дієти і фізичної активності, потребує складної різноманітної фармакологічної терапії.

Антигіперглікемічні засоби покликані послаблювати інсулінорезистентність і зменшувати ефекти гіперглікемії (“токсичності глюкози”) на дію інсуліну та його секрецію. З 1955 р., коли вперше був випробуваний на людях сульфоніламідний препарат (карбутамід) з гіпоглікемічною дією, почалося переможне входження пероральних таблетованих цукрознижувальних засобів у широку клінічну практику. На сьогодні у розпорядженні ендокринолога є 5 окремих класів доступних цукрознижувальних пероральних препаратів (інгібітори  $\alpha$ -глюкозидаз, тiazолідинедіони, бігуаніди, сульфонілуреати, прандіальні регулятори глюкози), кожен з яких проявляє унікальні фармакологічні властивості, і за допомогою яких відкриваються нові можливості індивідуалізованого лікування хворих на ЦД-2 [9]. Зупинимось детальніше на кожному із названих класів пероральних гіпоглікемічних засобів (ПГЗ).

ПГЗ призначаються хворим з вперше виявленим цукровим діабетом 2 типу за неможливості досягти компенсації вуглеводного обміну дієтою, дозованим фізичним навантаженням і зниженням маси тіла протягом 3 міс при ретельному контролі глікемії і нагляді ендокринолога. Відповідно до сучасних вимог, при лікуванні хворих на ЦД-2 слід прагнути досягнути таких показників: глюкоза плазми натще – 6,1 ммоль/л, через 2 год після їжі – до 7,5 ммоль/л,  $HbA_{1c}$  – 6,5 %. У хворих з довготривалим діабетом, з вираженими серцево-судинними ускладненнями ці показники можуть становити: глікемія натще – 7 ммоль/л, після їжі протягом дня – до 10 ммоль/л,  $HbA_{1c}$  – 7,0 %.

### 1. Інгібітори $\alpha$ -глюкозидаз

Ці препарати зворотно пригнічують кишкові ферменти ( $\alpha$ -глюкозидази), які розщеплюють ди-, оліго- і полісахариди до стану моносахаридів. Сповільнення

перетравлювання і всмоктування вуглеводів у тонкому кишечнику спричиняє зменшення абсорбції глюкози, тому зростання гіперглікемії після прийому їжі стає повільнішим, плавним, згладжуються коливання глюкози в крові протягом доби і вміст глюкози в крові при цьому знижується. Сповільнення засвоюваності вуглеводів із їжі пропорційне дозі препарату, який діє у просвіті кишечника і практично не всмоктується із травного каналу. До наявних нині інгібіторів  $\alpha$ -глюкозидаз відносяться акарбоза (глюкобай), міглітол і воглібоз. Ці препарати використовуються на тлі дієтотерапії як монотерапія і у поєднанні з іншими протидіабетичними засобами – у комплексній терапії хворих на ЦД-2. Широкого застосування препарати цієї групи набули за останнє десятиріччя.

Численними рандомізованими плацебо-контрольованими дослідженнями протягом 6 міс – 5 років засвідчена ефективність монотерапії інгібіторами  $\alpha$ -глюкозидаз (акарбоза, міглітол) у зниженні глікемії після їжі (постпрандіальної глікемії) на 2,2-3,4 ммоль/л, невеликому зниженні глікемії натще і помірно зменшенні HbA<sub>1c</sub> у межах 0,5-1,1 % [10-15]. Відзначалося зниження постпрандіального рівня інсуліну і С-пептиду у крові [12, 13, 16, 17], що свідчить про послаблення інсулінорезистентності і сприяє збереженню резервної функції острівців підшлункової залози. Інгібітори  $\alpha$ -глюкозидаз поліпшують чутливість до інсуліну в осіб з порушеною толерантністю до глюкози, але у хворих на ЦД-2 цей ефект мало помітний. Також встановлене зниження рівня тригліцеридів у сироватці крові [18] і невелике зменшення маси тіла [15-17]. Описаний випадок благотворного впливу лікування акарбозою на перебіг постпрандіальної гіпотензії у хворого на ЦД-2 [19].

Акарбоза і міглітол загалом добре переносяться і є препаратами вибору для лікування хворих на ЦД-2, у яких дієтою і фізичними навантаженнями не вдається досягти адекватного контролю вуглеводного обміну. За монотерапії інгібіторами  $\alpha$ -глюкозидаз не буває гіпоглікемії. Побічні ефекти при лікуванні цими препаратами стосуються розладів шлунково-кишкового тракту (метеоризм, болі у животі, рідкі випорожнення). Ці симптоми є дозозалежними, помірно тяжкої, трапляються на початку лікування, з часом послаблюються і вимагають швидкого рішення про регулювання дози препарату чи припинення прийому. Зниження початкової дози препарату, повільне збільшення її протягом кількох тижнів помітно знижують частоту шлунково-кишкових порушень. Акарбоза застосовується по 50-100 мг 3 рази на день, міглітол – 50-100 мг 3 рази на день, воглібоз – 0,2-0,6 мг 3 рази на день. У порівняльних дослідженнях міглітол мав ефективність, подібну до акарбози, але у меншій терапевтичній дозі (50 і 100 мг 3 рази на день, відповідно) [12]. Вважають, що міглітол, індивідуально призначений, може бути корисним і у пацієнтів похилого віку з порушеннями печінки чи помірними ушкодженнями нирок, яким інші протидіабетичні пероральні засоби протипоказані або можуть використовуватись з обережністю [12-13].

## 2.Тіазолідинедіони (глітазони)

Для лікування хворих на ЦД-2 тіазолідинедіони або глітазони використовуються з 1997 р. З 1999 р. доступні і рекомендовані для клінічної практики два препарати цього класу – розіглітазон (авандія) і піоглітазон (актос). Вони можуть застосовуватися окремо, як монотерапія, або в комбінації з іншими ліками.

Тіазолідинедіони (ТЗД) є потенціаторами дії інсуліну, які посилюють його ефекти у скелетних м'язах, жировій тканині та печінці і підвищують чутливість периферичних тканин до інсуліну. За відсутності інсуліну дія ТЗД не проявляється. Глюкозознижувальний ефект ТЗД здійснюють повільно, головним чином, через підвищення опосередкованого інсуліном периферичного використання глюкози і зниження продукції ендогенної глюкози печінкою [20]. Після лікування ТЗД швидкість інсулінстимульованого поглинання глюкози в усьому тілі зростала на 20-78 %; поліпшувався стан резистентності до

інсуліну через полегшення активного транспорту глюкози, удосконалення внутрішньоклітинної утилізації її і резервування енергії [21, 22]. Збільшення утилізації глюкози в організмі і зменшення її продукції печінкою спричиняють зниження рівня у плазмі крові як глюкози, так і циркулюючого інсуліну і С-пептиду, та підвищення індексу чутливості до інсуліну [23, 24], що сприяє зниженню гіперсекреції  $\beta$ -клітин панкреатичних острівців.

Механізм дії ТЗД ще повністю не в'яснений. Вважають, що головним способом реалізації їх ефектів є активація ними ядерного рецептора the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPAR $\gamma$ ) – транскрипційного фактора, який відіграє ключову роль у диференціації адипоцитів, акумуляції ліпідів і сенсibiлізації до інсуліну. ТЗД є синтетичними лігандами і агоністами цього рецептора [25]. Однак індукована ТЗД активація PPAR $\gamma$  прямо не співпадає з глюкозознижувальною дією цих сполук [20]. Крім участі у гомеостазі ліпідів і глюкози, PPAR $\gamma$  залучений до контролю циклу клітини, канцерогенезу, запалення, атеросклерозу та імуномодуляції.

Поряд з відчутним ефектом на контроль глюкози, ТЗД впливають на інші порушення, які супроводжують інсулінорезистентність. Так, якщо лікування розіглітазоном викликає вірогідне підвищення тригліцеридів, холестерину ліпопротеїнів низької густини (ЛПНГ) і тенденцію до зниження холестерину ліпопротеїнів високої густини (ЛПВГ), то терапія піоглітазоном спричиняє тенденцію до поліпшення рівня у крові всіх ліпідів [26, 27]. ТЗД пригнічують прогресування ранніх атеросклеротичних уражень судин, зменшуючи товщину стінки (інтима + медіа) загальної сонної артерії [28], а у хворих з початковими стадіями діабетичної нефропатії суттєво зменшують мікроальбумінурію [29].

Клінічна ефективність ТЗД у якості монотерапії показана у хворих з вперше діагностованим ЦД-2. Для підтримання глікемічного контролю у цих пацієнтів розіглітазон пропонується приймати з початкової дози 4 мг в один прийом, або розділити її на два прийоми (2 мг двічі на день) без відношення до їжі; максимальною клінічною дозою є 8 мг (4 мг двічі на день). Вживання розіглітазону (2 і 4 мг двічі на день) суттєво знижує глікемію натще (на 3,22 і 4,22 ммоль/л) і пік концентрації постпрандіальної глюкози в крові; значно знижується інсулін та проінсулін, резистентність до інсуліну (на 16 % і 24,6 %), неестерифіковані жирні кислоти, екскреція альбуміну з сечею; поліпшується функція  $\beta$ -клітин порівняно з вихідною (на 49,5 % і 60,0 %) [30].

Розіглітазон дозозалежно знижував HbA<sub>1c</sub> на 0,8, 0,9, 1,1 і 1,5% при дозах 4 мг 1 раз на день, 2 мг двічі на день, 8 мг 1 раз на день і 4 мг двічі на день [31]. В усіх групах спостереження зросла вага пацієнтів і ліпіди сироватки.

Загальні побічні ефекти при довготривалому лікуванні розіглітазоном включають інфекції нижніх дихальних шляхів, головний біль, набряк, приріст ваги і підвищення концентрації холестерину ЛПНГ. Рекомендується уникати розіглітазону у пацієнтів з хворобами печінки і рівнем аланін-амінотрансферази вищим від норми у 2,5 рази, а також у тих, хто полюбляє алкоголь. Критично важливим є моніторинг функцій печінки, який повинен здійснюватися щомісяця.

Піоглітазон у дозі від 15 до 45 мг (найчастіше – 30 мг) один раз на день як монотерапія чи в комбінації з іншими протидіабетичними засобами проявляє і відтворює подібний до інших ТЗД цукрознижувачий ефект. Крім того, він має сприятливий вплив на рівень у плазмі крові вільних жирних кислот, тригліцеридів і ЛПНГ, які клінічно важливі. Піоглітазон добре переноситься хворими [32].

Застосування ТЗД у якості монотерапії не викликає гіпоглікемії. Докладно монотерапія ТЗД висвітлена в огляді [33].

### 3. Бігуаніди

Відомі три групи препаратів бігуанідів – фенформін, метформін (глюкофаж, гліформін, сіофор) і буформін (глібутид, адебіт, силубін). З кінця 50-х років

вони застосовувалися для лікування хворих на ЦД-2, однак у зв'язку з повідомленнями про летальні випадки внаслідок розвитку молочнокислого ацидозу, в 1975 р. у США бігуаніди були вилучені з аптечної мережі. За хімічною будовою фенформін і буформін сприяють розвитку лактат-ацидозу значно більшою мірою, ніж метформін. Тому на сьогодні в усіх країнах світу із групи бігуанідів використовується переважно метформін, рідше – препарати буформіну. З 1995 р. у США метформін знову був дозволений для використання.

Точний клітинний механізм дії метформіну повністю не вивчений. Вважається, що бігуаніди не стимулюють секрецію інсуліну і не виявляють ефекту за його відсутності. Позитивний вплив на вуглеводний обмін вони здійснюють через пострецепторні механізми дії інсуліну, специфічно впливаючи на синтез і пул глюкозних транспортерів у клітині. Саме цим пояснюється їх потенціювання дії інсуліну. Крім того, ефект метформіну може опосередковуватися через зміну ліпідного обміну, яка полягає у зменшенні абсорбції жиру із травного каналу і циркулюючих ліпідів із плазми крові та зменшенні окиснення ліпідів. Результатом цих ефектів є суттєве поліпшення поглинання й утилізації глюкози у м'язах, сприяння утворенню глікогену і послаблення інсулінорезистентності у хворих на ЦД-2 при лікуванні метформіном. Водночас метформін незаперечно зменшує прискорену продукцію ендогенної глюкози у печінці і нирках хворих на ЦД-2, що є наслідком гальмування глюконеогенезу, хоча можливе і додаткове пригнічення розщеплення глікогену. Переконливим аргументом поліпшення чутливості до інсуліну під впливом метформіну є зниження підвищеного рівня інсуліну у крові хворих, що страждають на ЦД-2 і ожиріння, та зниження потреби в екзогенному інсуліні (приблизно на 25-30 %) при додаванні метформіну до лікування хворих інсуліном [34, 35]. Прийом метформіну або не змінює вагу тіла, або призводить до втрати ваги за рахунок зменшення жирової тканини [9, 17, 36].

Недавно проведений мета-аналіз всіх опублікованих з 1957 р. рандомізованих контрольованих випробувань метформіну порівняно з плацебо і сульфонілуреатами [37] засвідчив, що середня різниця між метформіном і плацебо після лікування (середня тривалість лікування 4,5 міс) для глюкози плазми натще складала -2,0 ммоль/л, для  $HbA_{1c}$  – -0,9 %. Вага тіла помітно не змінювалася. Похідні сульфанілсечовини і метформін однаково знижували глюкозу плазми (відповідно, -2,0 і -1,8 ммоль/л) і  $HbA_{1c}$  (відповідно, -1,1 і -1,3 %), але за лікуванням сульфонілуреатами вага тіла зростала в середньому на 1,7 кг, а метформіном – зменшувалася на 1,2 кг (середня тривалість лікування 6 міс).

Крім поліпшення глікемічного контролю, метформін сприяє помірному (10-20 %) зниженню рівня циркулюючих тригліцеридів, що пояснюють зменшеним синтезом у печінці ліпопротеїнів дуже низької густини (ЛПДНГ), невеликому зменшенню (5-10 %) загального холестерину, що пов'язують із зниженням рівня ЛПНГ або зменшенням його абсорбції в кишечнику, і зменшує тиск крові [34].

Відмічено також благотворний вплив препарату на підвищення фібринолізу, зниження рівня інгібітора-1 активатора плазміногену, зменшення здатності тромбоцитів до агрегації. Ці властивості метформіну визначають перевагу його над похідними сульфонілсечовини та інсуліном у плані макроваскулярних ускладнень.

У проспективному дослідженні інтенсивного контролю діабету засвідчено, що у групі хворих на ЦД-2 з ожирінням, які отримували метформін, через 10 років спостереження середній  $HbA_{1c}$  становив 7,4 % проти 8,0 % у групі порівняння. При лікуванні метформіном ризик всіх пов'язаних з діабетом ускладнень зменшився на 32 %, а смертність від діабету знизилася на 42 % [3].

Детальні відомості про можливості та перспективи лікування хворих на ЦД-2 метформіном наведені в огляді [38].

Самим серйозним, хоча і рідкісним, побічним ефектом лікування метформіном є молочнокислий ацидоз. При лікуванні метформіном він зустрічається

в 10-20 разів рідше, ніж при прийомі фенформіну. Серед 9875 хворих на ЦД-2, що отримували метформін, за 20 міс спостереження відмічено один випадок лактат-ацидозу [39]. Більшість випадків цього ускладнення спостерігалися у хворих, які мали прямі протипоказання до призначення препарату. Якщо строго дотримуватися розроблених критеріїв, що виключають можливість лікування метформіном (захворювання печінки і нирок, серцева і легенева недостатність, зловживання алкоголем, вагітність, епізоди лактат-ацидозу в анамнезі, похилий вік хворих, використання контрастних радіографічних засобів), то ризик лактат-ацидозу можна звести до мінімуму.

Таким чином, метформін є препаратом вибору як першочерговий засіб для лікування хворих на ЦД-2 з надлишком ваги/ожирінням у випадках неефективності лікування дієтою і фізичним навантаженням. Метформін можна застосовувати як монотерапію і в комбінації з іншими протидіабетичними засобами. На відміну від сульфонілуреатів, він не стимулює секрецію інсуліну, не збільшує гіперінсулінемію, тому не спричиняє гіпоглікемій і природно ваги. Він може рекомендуватися і хворим з нормальною вагою. Ефективно знижуючи гіперглікемію і гіперінсулінемію, він також знижує ризик розвитку атеросклеротичних серцево-судинних ускладнень діабету.

#### 4. Похідні сульфонілсечовини

Цукрознижуючі препарати сульфонілсечовини почали застосовувати у клінічній практиці з середини 50-х років. З 1955 до 1966 р. для лікування хворих на ЦД-2 використовували сульфонілуреати 1-го покоління – толбутамід (бутамід), карбутамід (букарбан), хлорпропамід (діабінез), толазамід, ацетогексамід і глімідин. Добова лікувальна доза препарату складала кілька грамів. Тепер із названих препаратів застосовується тільки хлорпропамід. З 1966 р. у клінічну практику увійшли похідні сульфонілсечовини 2-го покоління – глібенкламід (глібурид, манініл, даоніл), гліпізид (мінідіаб), гліборнурид, гліклазид (діабетон, діамікрон, предіан) і гліквідон (глюренорм). Цукрознижувальна дія цих препаратів у 50-100 разів сильніша ніж препаратів 1-го покоління, тому їх добова терапевтична доза становить тисячні долі грама. У 1996 р. отримав схвалення для застосування у людей перший препарат сульфонілсечовини 3-го покоління – глімепірид (Амарил).

Фармакологія, молекулярний механізм дії і клінічна ефективність сульфонілуреатів висвітлені в літературі досить докладно. Головна антиглікемічна дія похідних сульфонілсечовини ґрунтується на їх здатності стимулювати секрецію інсуліну із  $\beta$ -клітин острівців підшлункової залози. Зв'язуючись з рецепторами на плазматичній мембрані  $\beta$ -клітин, вони блокують АТФ-залежні калієві канали, що призводить до деполяризації мембрани  $\beta$ -клітин, відкриття вольтажзалежних кальцієвих каналів і переходу іонів  $\text{Ca}^{2+}$  всередину клітини; це і викликає вивільнення інсуліну із  $\beta$ -клітин шляхом екзоцитозу. Стимулюючий вплив сульфонілуреатів на секрецію інсуліну проявляється переважно у другій (пізній) фазі прандіальної відповіді інсуліну і відсутній у першій (ранній) фазі, за винятком гліклазиду, який відновлює у хворих на ЦД-2 також ранню фазу секреції інсуліну. Але саме ослаблення ранньої фази прандіальної секреції інсуліну у хворих на ЦД-2 є фундаментальним дефектом, що відіграє ключову роль у розвитку захворювання.

ЦД-2 характеризується прогресуючим зниженням прандіальної секреції інсуліну на тлі існуючої резистентності до інсуліну. Спочатку недостатність першої фази інсулінової відповіді на прийом їжі компенсується посиленням другої фази секреції інсуліну; однак поступово це компенсаторне підвищення послаблюється і загальна секреція інсуліну стає нижчою норми. При ЦД-2 секреція інсуліну завжди недостатня відносно наявної гіперглікемії і найбільший розрив між секрецією інсуліну і потребою у ньому відмічається у прандіальний

період [40, 41]. Якщо врахувати, що рання фаза прандіальної відповіді інсуліну має визначальну роль у порушенні секреції глюкагону та ендогенної продукції глюкози печінкою, а при ЦД-2 вироблення ендогенної глюкози продовжується, незважаючи на прандіальне навантаження, то стає очевидним, що у поєднанні з недостатнім викидом інсуліну це призводить до гіперглікемії. Дефіцит прандіальної секреції інсуліну проявляється підвищенням прандіальних піків глікемії при маніфестації ЦД-2, а у подальшому розвитку хвороби спричиняє базальну гіперглікемію.

Щодо периферичної дії похідних сульфонілсечовини, то ясності тут значно менше. Помірне посилення периферичної утилізації глюкози і зменшення продукції ендогенної глюкози під впливом препаратів сульфонілсечовини здійснюються паралельно з аналогічним за масштабами підвищенням рівня інсуліну у плазмі внаслідок інсулінотропної дії сульфонілуреатів [9]. В той же час підвищенню чутливості до інсуліну може сприяти збільшення числа і спорідненості рецепторів інсуліну на плазматичних мембранах клітин в тканинах-мішенях дії інсуліну та поліпшення інсулінорецепторної взаємодії [42].

Центральні і периферичні ефекти похідних сульфонілсечовини взаємопов'язані, хоча вираженість їх у різних препаратів неоднакова. Найбільш активним за гіпоглікемічним ефектом, впливом на процеси інсулінорецепторної взаємодії і на секреторну активність  $\beta$ -клітин виявився глібенкламід, який використовується в якості "золотого стандарту" для оцінки відповідної дії всіх заново синтезованих цукрознижувальних препаратів. Його висока терапевтична активність пояснюється найвищою, порівняно з іншими препаратами сульфонілуреатів, спорідненістю до комплексування з рецептором  $\beta$ -клітин. За вираженістю гіпоглікемічної дії близьким до глібенкламиду є гліпізид [43], а гліклазид, окрім гіпоглікемічної активності і відновлення першої фази секреції інсуліну, проявляє відчутний благотворний вплив на гематологічні показники, реологічні властивості крові, систему гемостазу, стан мікроциркуляції і показники пероксидації ліпідів [44]. У порівняльних дослідженнях встановлено, що гліклазид є потужним гіпоглікемічним агентом, який помітно відрізняється від інших сульфонілуреатів (хлорпропамід, гліпізид, гліквідон, глібенкламід) меншим відсотком побічних проявів і гіпоглікемії та тривалішою ефективністю [45].

Особливістю гліквідону (глюренорму) є те, що 95 % орально прийнятого препарату виділяється із організму через травний канал і лише 5 % – нирками, тоді як майже 100 % хлорпропаміду і 50 % глібенкламиду екскретуються з сечею. Клінічні спостереження показали, що препарат може використовуватися як гіпоглікемічний засіб у хворих на ЦД-2 з паренхіматозними захворюваннями печінки і з ураженням жовчовивідних шляхів без будь-яких побічних явищ з боку функціонального стану печінки [46]. Також тривало він може використовуватися з позитивним результатом за наявності у хворих початкових стадій діабетичної нефропатії.

Похідні сульфонілсечовини широко застосовуються для лікування ЦД-2. У порівняльному дослідженні інтенсивного контролю глюкози сульфонілуреатами та інсуліном проти традиційного лікування дієтою у хворих з вперше діагностованим ЦД-2 показано, що через 10 років спостереження  $HbA_{1c}$  у групах інтенсивної терапії становив 7,0 % проти 7,9 % у групі порівняння і ризик мікрovasкулярних ускладнень у них був менший на 25 %, але не макроваскулярних уражень. За інтенсивного лікування на 12 % знизився ризик всіх ускладнень, пов'язаних з діабетом, і на 10 % – пов'язаної з діабетом смертності. В той же час за інтенсивного лікування у хворих зростала вага (при прийомі хлорпропаміду – на 2,6 кг, глібенкламиду – на 1,7 кг, інсуліну – на 4,0 кг) і збільшувалося число епізодів гіпоглікемії протягом року (на хлорпропаміді – 1,0 %, глібенкламіді – 1,4 %, інсуліні – 1,8 % проти 0,7 % у групі порівняння) [2].

Ефективність терапії сульфонілуреатами забезпечується строгим підпорядкуванням способу життя і харчування хворого вимогам лікування. Тривалість дії цих препаратів різна – від 8 до 24 год і вони стимулюють секрецію інсуліну протягом усього цього терміну без огляду на пов'язані з їжею коливання глюкози у крові. Це призводить до гіперінсулінемії у проміжках між їжею, викликає гіпоглікемічні реакції і вимагає додаткових перекусок, що врешті-решт сприяє зростанню маси тіла хворих і прогресуванню хвороби. Широкомасштабні дослідження показали, що гіпоглікемія є розповсюдженим і тяжким недоліком цих засобів [47]. Частіше викликають гіпоглікемії препарати з вираженою гіпоглікемічною активністю, наприклад, при лікуванні глібенкламідом гіпоглікемія відмічалася у 16,3 – 17,7 % хворих [9]. Гіпоглікемії спостерігаються у хворих зі зниженою видільною функцією нирок і кумуляцією сульфонілуреатів в організмі, у пацієнтів з хворобами печінки – через зменшення запасів глікогену. Слід також пам'ятати про можливість тяжких гіпоглікемії при одночасному прийомі ліків, які потенціюють дію похідних сульфонілсечовини, – саліцилати, бутадіон та інші похідні піразолону, сульфаніламід, кумаринові антикоагулянти, симпатолітики тощо. Характерною особливістю клінічних проявів цих гіпоглікемії є неврологічна симптоматика, що нагадує гострі порушення мозкового кровообігу, особливо у літніх людей. Крім того, ці гіпоглікемії мають здатність до рецидивів навіть після відміни препаратів, тому після ліквідації гіпоглікемії хворі ще деякий час повинні перебувати під наглядом медперсоналу.

Несприятливий вплив лікування похідними сульфонілсечовини на стан серцево-судинної системи у хворих на ЦД-2 помічений ще у 70-ті роки. Шкідливість тривалої гіперглікемії для серцево-судинної системи хворих на цукровий діабет підтверджений експериментально і клінічно. Водночас сульфонілуреати можуть підвищувати ризик серцево-судинних ускладнень ще і завдяки механізму їх дії. Вплив цих препаратів на закриття калієвих каналів може мати клінічне значення, особливо за умов ішемічної хвороби серця, яка нерідко зустрічається у хворих на ЦД-2. Експериментальними дослідженнями встановлено, що введення у вінцеву артерію серця глібенкламід у чи гліклазиду спричиняє зменшення коронарного кровотоку з підвищенням опору судин, ослаблення механічної роботи серця, і посилює виведення кисню із серцевого м'яза. Внутрішньовенне введення глібенкламід у гліпізиду викликало негайне підвищення артеріального тиску. Показана також атерогенна і агрегаційна дія сульфонілуреатів [17].

Коли похідні сульфонілсечовини приймаються в гіперінсулінемічній фазі ЦД-2, то сприяють подальшому збільшенню гіперінсулінемії, гіперфагії, погіршенню інсулінорезистентності і зростанню ваги. Тому сульфонілуреати показані хворим на ЦД-2 з нормальною масою тіла і не рекомендуються пацієнтам з надлишком ваги/ожирінням [9].

Недоліки цього класу протидіабетичних засобів стимулювали постійний науковий пошук, що призвів до створення нового похідного сульфонілсечовини 3-го покоління – глімепіриду (Амарилу). Цукрознижуючий ефект Амарилу дещо вищий від глібенкламід у ця відмінність пов'язана з кількома особливостями фармакокінетики і фармакодинаміки препарату. Глімепірид вивільняє інсулін із  $\beta$ -клітин таким же механізмом, як і інші сульфонілуреати, але при цьому зв'язується з субодиницею рецептора 65 кД. Інші препарати цього класу (глібенкламід) спочатку зв'язуються з субодиницею 140 кД, а пізніше взаємодіють з білком 65 кД. В результаті ефект Амарилу на вивільнення інсуліну настає швидше і в діапазоні доз 1-6 мг має дозозалежний характер. Амарил не тільки швидше зв'язується з рецептором, а й значно швидше дисоціює із зв'язку з білком, бо спорідненість Амарилу до рецептора сульфонілсечовини в 2-3 рази нижча, ніж у глібенкламід у ця особливість призводить до зменшення тривалості гіперінсулінемії, притаманної традиційним препаратам сульфо-

нілуреатів, і до зменшення ризику розвитку гіпоглікемії. Оскільки гіперінсулінемію вважають провідним чинником розвитку метаболічних порушень (ожиріння, гіперліпідемія, артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця), то уже завдяки своїй фармакодинаміці Амарил позбавлений більшості небажаних ефектів сульфонілуреатів. Це розширює показання для його застосування, включаючи осіб похилого віку, хворих з артеріальною гіпертензією та ішемічною хворобою серця.

Найвищий цукрознижувальний ефект Амарилу порівняно з іншими сульфонілуреатами свідчить про наявність у нього також суттєвого екстрапанкреатичного впливу. Він здійснює периферичну дію через процеси дефосфорилування і активування ключових ферментів транспорту і метаболізму глюкози [17].

Амарил виявляє унікальні фармакокінетичні властивості. Після прийому препарат швидко і майже повністю всмоктується із травного каналу, його біодоступність складає 97-100 %. Всмоктування препарату не залежить від прийому їжі. Час напіввиведення Амарилу становить 9 год, метаболіти виводяться з сечею (60 %) і з калом (40 %). В організмі він діє протягом 24 год. Принципово важливою є можливість приймати препарат один раз на добу, доцільніше безпосередньо перед першим основним вживанням їжі; оптимальна доза дорівнює 1-4 мг.

Ефективність Амарилу є однаковою у хворих з нормальною і надлишковою масою тіла, при фізичному навантаженні. Він може застосовуватися за наявності патології серцево-судинної системи, печінки та нирок. Рідше викликає гіпоглікемію ніж глібенкламід, суттєво не впливає на масу тіла, добре переноситься пацієнтами. Результати двійних сліпих рандомізованих досліджень при лікуванні Амарилом понад 5 000 хворих переконливо засвідчили надійний контроль глікемії, нормалізацію рівня HbA<sub>1c</sub> і підвищення якості життя хворих. Використовуючись разом з інсуліном, Амарил у середньому на 30 % знижує потребу в інсуліні. Отже, сукупність позитивних якостей глімепіриду (Амарилу) дозволяє стверджувати, що в найближчому майбутньому він посяде належне місце в системі надання допомоги хворим на ЦД-2 [48].

### 5. Регулятори прандіальної глікемії

Як відмічалось вище, регуляція глюкози при ЦД-2 найбільше порушується у прандіальний період, тому для досягнення оптимального глікемічного контролю логічним є обмежити підйоми глікемії саме в цей час.

Першим препаратом, розробленим виключно для прандіальної регуляції глюкози, став репаглілід (НовоНорм) – похідне карбамоїлметилбензойної кислоти. Механізм дії репагліліду частково подібний до сульфонілуреатів: вивільнення інсуліну із панкреатичних  $\beta$ -клітин стимулюється закриттям АТФ-залежних калієвих каналів. Однак репаглілід регулює ці канали через інший зв'язуючий сайт на  $\beta$ -клітинах, ніж глібенкламід, здійснює цей ефект лише у присутності глюкози і не придушує біосинтезу білка в острівцях, у тому числі синтезу проінсуліну [49]. Прийнятий в час їжі, він своєю дією – відносно швидким початком і короткою тривалістю – протистоїть фундаментальній патофізіологічній ознаці ЦД-2: виснаженню прандіальної відповіді інсуліну. Репаглілід стимулює прандіальну секрецію інсуліну, відновлюючи і прискорюючи ранню фазу його секреції, тобто він імітує фізіологічний характер секреції інсуліну в час їжі.

Репаглілід вживається безпосередньо перед основними прийомами їжі, починає діяти через 15-20 хв, досягаючи максимальної концентрації у плазмі через 50 хв після прийому; час його напіввиведення складає менше 1 год [50]. Репаглілід метаболізується у печінці на неактивні метаболіти, 92 % з них виводяться із жовчю, 8 % – нирками, що дозволяє використовувати його при лікуванні хворих з нирковою патологією.

Клінічні випробування репагліліду показали, що його ефективність у поліпшенні всіх показників глікемічного контролю була такою ж або кращою, як у

глібенкламід. У порівняльних дослідженнях репаглінід 0,5-4 мг 2 чи 3 рази на день до їжі забезпечував такий же глікемічний контроль, як глібенкламід (глібурид) в дозі 2,5-15 мг [51]. Через 12 тиж спостереження репаглінід (0,5-4 мг до їжі) знизив глюкозу плазми натще до 3,4 ммоль/л ( $P < 0,05$ ) і глюкозу плазми через 2 год після їжі – до 5,8 ммоль/л ( $P < 0,001$ ),  $HbA_{1c}$  знизився вірогідно з 8,5 % до 7,9 % [52]. В іншому дослідженні репаглінід (1 і 4 мг перед їжею) спричиняв зниження піку постпрандіальної глікемії до 5,8 ммоль/л і глікемії натще – до 3,1 ммоль/л із зменшенням  $HbA_{1c}$  на 1,8-1,9 % порівняно з плацебо [53, 54]. Найкращий дозозалежний ефект відмічено у хворих, які раніше не лікувалися.

У 5 однорічних багатоцентрових двійних сліпих дослідженнях репаглінід (0,5-4 мг до їжі) був ефективнішим від гліпізиду у контролі глікемії і еквівалентним глібенкламід у зниженні  $HbA_{1c}$ . Гіпоглікемії відмічалися у 16 % хворих на репаглініді і у 15-20 % – на сульфонілуреатах [52].

Хворі, які приймали репаглінід, менше схильні до розвитку гіпоглікемії, коли пропускають або відкладають їжу, у порівнянні з тими, хто приймає глібенкламід; рівень глікемії під час гіпоглікемічного стану у пацієнтів на глібенкламіді був вірогідно нижчим, ніж у хворих, які отримували репаглінід. У порівняльних дослідженнях, які охоплюють 1000 пацієнтів, показано, що незважаючи на однаковий рівень метаболічного контролю, визначеного за рівнем  $HbA_{1c}$ , лікування репаглінідом знижує ризик розвитку тяжкої гіпоглікемії на 60 % у порівнянні з терапією сульфонілуреатами [55].

За лікування репаглінідом, на тлі нормалізації показників глюкози крові відмічено скорочення інтервалу ізоглікемічної кривої та зниження базального рівня інсуліну, С-пептиду, глюкагону і тригліцеридів [56]. Автори припускають, що крім цукрознижуючого ефекту репаглінід має здатність прямо чи опосередковано впливати на чутливість периферичних тканин до інсуліну.

Прандіальна регуляція глюкози репаглінідом обумовлює появу у пацієнтів відчуття полегшення і свободи стосовно їх способу життя і можливості вільно міняти режим харчування [57]. Терапія репаглінідом здійснюється за правилом: “Споживання їжі – вживання препарату, нема їжі – нема препарату”. Лікування репаглінідом не спричиняє збільшення ваги, відмічено навіть деяке зменшення маси тіла в осіб з її надлишком. Препарат є терпимим і може використовуватися як самостійно, так і в сполученні з іншими цукрознижувальними засобами. Оскільки репаглінід метаболізується, головним чином, у печінці, то слід мати на увазі, що в осіб з патологією цього органа кліренс препарату знижується [58], тому у хворих на ЦД-2 з хворобами печінки репаглінід може використовуватися з обережністю. В той же час він може застосовуватися у пацієнтів з порушеннями функції нирок.

Початкова разова доза репаглініду складає 0,5 мг і приймається безпосередньо перед їжею або за 30 хв до кожного основного прийому їжі. Збільшувати дозу недоцільно раніше, ніж через 7 днів лікування. Вища разова доза препарату не повинна бути більшою 4 мг, добова – 16 мг. У середньому рекомендується 4-6 мг/добу.

Другим препаратом, дозволеним для використання у хворих на ЦД-2 з метою регуляції прандіальної глікемії, є натеглінід (Старлікс). Натеглінід є похідним амінокислоти D-фенілаланіну. Він стимулює секрецію інсуліну також шляхом закривання АТФ-чутливих калієвих каналів  $\beta$ -клітин. Характерною особливістю його є швидкий початок і коротка тривалість дії, стимуляція ранньої фази секреції інсуліну.

Для вивчення фармакологічного впливу чотирьох різних доз натеглініду виконано дослідження у 24 хворих на ЦД-2. Оральні дози 60 і 180 мг або 120 і 240 мг призначалися двом групам пацієнтів за 10 хв до їжі або натще протягом 7 днів. При прийомі натеглініду перед їжею спостерігалася найвища секреція інсуліну порівняно з рівнями інсуліну при прийомі препарату натще або

після їжі. Натеглілід дозозалежно знижував концентрацію глюкози у плазмі. Піковий ефект спостерігався у межах 2 год після прийому препарату. Дози 120 і 240 мг були ефективніші ніж 60 мг. Найефективнішою була доза 120 мг натегліліду. Гіпоглікемії і серйозних побічних ефектів не відмічено [59].

З метою оцінки ефективності і безпечності натегліліду виконане рандомізоване, двійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження у 289 пацієнтів, яким призначали 30, 60, 120 і 180 мг препарату або плацебо перед трьома основними прийомами їжі протягом 12 тиж. В кінці строку спостереження зниження глюкози плазми натще вірогідним було лише у групі з 120 мг натегліліду (-1,14 ммоль/л). Зниження HbA<sub>1c</sub> у хворих, що приймали 60, 120 і 180 мг препарату, становило відповідно -0,45 %, -0,62 % і -0,64 %. Результати навантаження стандартною рідкою їжею підтвердили швидкий дозозалежний початок секреції інсуліну через 15 хв після прийому препарату з максимумом через 30 хв-1 год; через 3-4 год показники вернулися до вихідного рівня. Зниження середніх рівнів глюкози у плазмі через 1-4 год після прийому препарату було вірогідним при дозах 60, 120 і 180 мг натегліліду [60]. Загалом препарат був терпимим. Із побічних ефектів відмічено помірні симптоми гіпоглікемії. Виражена гіпоглікемія (глюкоза в крові нижча 3,3 ммоль/л) зафіксована у 3 пацієнтів (1,3 %).

У рандомізованому, двійному сліпому, плацебо-контрольованому багаточетровому дослідженні, що охоплювало 152 пацієнти, порівнювали лікування хворих на ЦД-2 протягом 8 тиж натеглілідом (120 мг 3 рази в день перед їжею), глібуридом (5 мг кожний день, до 10 мг кожний день після 2 тиж) чи плацебо [61]. Обидва препарати однаково знижували рівень глюкози, але натеглілід знижував рівень глюкози під час їжі, а глібурид – натще. У результаті натеглілід зменшував коливання піків глюкози упродовж 12-годинного дня, а глібурид збільшував їх. Натеглілід посилював тільки ранню фазу секреції інсуліну і збільшував інсуліногенний індекс, а глібурид за той же час у 2 рази (порівняно з натеглілідом) збільшував загальний рівень інсуліну. Ці дані засвідчують, що відновлення натеглілідом фізіологічного характеру секреції інсуліну призводить до хорошого контролю постпрандіальної глюкози з мінімальним впливом на загальний рівень інсуліну.

Натеглілід може використовуватися для лікування хворих на ЦД-2 як у режимі монотерапії, тобто самостійно, так і в комбінації з іншими цукрознижувачими препаратами. Найефективнішим він може бути у пацієнтів з підвищеною постпрандіальною глікемією і нормальною або незначно підвищеною глікемією натще. Також його можна рекомендувати хворим похилого віку і тим, в кого є порушення функції нирок. Доречно сказати, що призначення репагліліду і натегліліду хворим, які багато років вживали препарати сульфонілсечовини, особливо за вторинної сульфаніламідорезистентності, як правило, мало ефективно. Найкращий результат спостерігається в осіб з вперше виявленим ЦД-2.

Поява у клінічній практиці перших лікарських препаратів, спроможних коригувати фундаментальний дефект ЦД-2 – порушення прандіальної секреції інсуліну, відображає значний поступ у можливості ефективного лікування і досягнення компенсації цієї недуги. Якщо ж взяти до уваги дані недавніх епідеміологічних досліджень, які показали, що ризик розвитку пов'язаних з діабетом судинних захворювань і смертності від них тісніше зв'язаний з постпрандіальною гіперглікемією, ніж з глікемією натще [4, 62, 63], то стає цілком очевидним, наскільки важливою є прандіальна регуляція глюкози і селективне посилення секреції інсуліну тільки у період підвищеного рівня глюкози у крові.

#### 6. Комбіноване використання пероральних цукрознижувачих засобів

Препарати усіх вищеназваних класів ПГЗ можуть застосовуватися для лікування хворих на ЦД-2 в режимі монотерапії. Проте так само, як і у випадку лікування лише дієтою, з часом монотерапія одним фармпрепаратом втрачає

ефективність. Порівняльні спостереження за понад 4000 тільки-но діагностованими хворими на ЦД-2, які були рандомізовані для терапії дієтою, інсуліном, сульфонілуреатами чи метформіном і обстежувалися через 3, 6 і 9 років після взяття на облік, виконані у Великій Британії [8]. Через 9 років монотерапії дієтою, інсуліном, сульфонілуреатами чи метформіном досягли рівня глюкози плазми натще нижче 7,8 ммоль/л, відповідно, 8 %, 42 %, 24 % і 18 %, а HbA<sub>1c</sub> нижче 7 % – відповідно, 9 %, 28 %, 24 % і 13 %. Отже, кожен ПГЗ як монотерапія, порівняно з лікуванням тільки дієтою, підвищує від 2 до 3 раз пропорцію пацієнтів, що досягають HbA<sub>1c</sub> нижче 7 %. Проте зростаюче погіршення глікемічного контролю примушує більшість з них уже через кілька років відмовитися від монотерапії. Така ситуація обумовлена тим, що кожен з препаратів коригує переважно одну ланку в патогенезі порушень регуляції глюкози, не впливаючи на інші, тому неспроможний зупинити прогресування хвороби. Додавання другого чи третього цукрознижуючого агента має за мету одночасний вплив на різні ланки патогенезу захворювання.

Коли вибирають препарат, то враховують і фармакологічні властивості препаратів (профіль, ефективність і безпечність), і клінічні характеристики пацієнта (маса тіла, тривалість хвороби, ускладнення). Сучасні ПГЗ дозволяють вибірково впливати як на розлади секреції інсуліну, так і на інсулінорезистентність. Тепер доступними є три групи препаратів: стимулятори секреції інсуліну (сульфонілуреати, регулятори прандіальної глюкози), сполуки, які підвищують чутливість до інсуліну (бігуаніди, тiazолідинедіони) і чинники, які зменшують потребу в інсуліні (інгібітори  $\alpha$ -глюкозидаз). Як правило, застосовують комбінацію препаратів з різним механізмом дії і таким чином поглиблюють глікемічний контроль.

Терапія повинна бути індивідуалізована і ґрунтуватися на ступені гіперглікемії, гіперінсулінемії чи недостатку інсуліну [64]. Хворих з середнім ступенем гіперглікемії найкраще лікувати метформіном, інгібіторами  $\alpha$ -глюкозидаз чи ТЗД (яким не властивий ризик гіпоглікемії), тоді як у пацієнтів з високою гіперглікемією надають перевагу стимуляторам секреції інсуліну. Хворих з помірною гіперглікемією і нормальною масою переважно лікують похідними сульфонілсечовини, в той же час метформін і ТЗД є пріоритетними у опасистих інсулінорезистентних хворих на ЦД-2.

Нещодавно показано, що визначення інсуліну сироватки у хворих з вперше діагностованим ЦД-2 є важливим орієнтиром для вибору цукрознижуючого препарату [65]. Хворі з початковою гіперінсулінемією натще усі мали підвищений артеріальний тиск ( $\leq 140/90$  мм рт. ст.). За лікування гліпізидом у них залишався поганим глікемічний контроль, зростав вміст тригліцеридів у сироватці крові і підвищувався артеріальний тиск. Лікування такої ж групи хворих метформіном ефективно знижувало рівень глюкози і тригліцеридів у сироватці крові та нормалізувало артеріальний тиск. Із групи хворих з початковим нормальним і низьким рівнем інсуліну у сироватці крові натще лише 30 % мали гіпертензію. Лікування цих пацієнтів гліпізидом сприяло помітному зниженню гіперглікемії і тригліцеридемії, тоді як застосування у такої ж групи хворих метформіну продемонструвало значно менші позитивні зрушення.

В літературі є багато публікацій про комбіноване лікування хворих на ЦД-2 ПГЗ. Найчастіше зустрічаються доповнення початкового лікування сульфонілуреатами, які виснажують функціональні можливості панкреатичних  $\beta$ -клітин, іншими цукрознижуючими засобами. Найпоширенішими комбінаціями є: сульфонілуреати + метформін, сульфонілуреати + ТЗД, сульфонілуреати + інгібітори  $\alpha$ -глюкозидаз. Розповсюджене також додавання інших гіпоглікемізуючих агентів до початкового лікування метформіном: метформін + ТЗД, метформін + інгібітори  $\alpha$ -глюкозидаз. Зустрічаються і варіанти застосування трьох препаратів: сульфонілуреати + метформін + інгібітори  $\alpha$ -глюкозидаз,

сульфонілуреати + метформін + ТЗД. Із впровадженням у клінічну практику регуляторів прандіальної глюкози (репаглінід, натеглінід) появилися повідомлення про результати комбінованого лікування хворих за участю цих препаратів: репаглінід або натеглінід + ТЗД, натеглінід + метформін тощо. Треба застерегти лікарів від комбінації регуляторів прандіальної глюкози з похідними сульфонілсечовини, так як обидва класи препаратів є стимуляторами секреції інсуліну. Комбінована терапія забезпечує суттєво кращий глікемічний контроль (значуще зменшення  $HbA_{1c}$ , глюкози плазми натще і постпрандіальної глікемії), ніж кожен з цих препаратів окремо. При поєднанні ПГЗ доповнюють один одного, що призводить до удосконалення регуляції глюкози і зниження дози кожного з них. При цьому несприятливі побічні ефекти нерідко зменшуються. Всі ПГЗ можуть додаватися до лікування хворих інсуліном.

Щодо лікування ПГЗ дітей і підлітків, хворих на ЦД-2, то як засвідчують дослідження ендокринологів-практиків у США, тільки ті з них, хто на початку захворювання має помірну симптоматику, починає лікування з ПГЗ на тлі дієти і фізичних вправ. Пацієнти з реальним кетозом, кетоацидозом чи явно підвищеним рівнем глюкози у крові починають лікування з інсуліну, у подальшому зменшуючи дозу і додаючи ПГЗ після встановлення контролю глюкози у крові і спаду симптомів хвороби. За їх даними, 48 % дітей з ЦД-2 лікуються інсуліном і 44 % – одним ПГЗ чи їх поєднанням. З тих, що отримують ПГЗ, 71 % вживають метформін, 46 % – сульфонілуреати, 9 % – ТЗД і 4 % – регулятори прандіальної глюкози [66].

За останні роки отримані переконливі докази провідної ролі постпрандіальної глікемії (порівняно з глікемією натще) у розвитку і прогресуванні ЦД-2 та його мікро- і макросудинних ускладнень, встановлено виразний вплив постпрандіальної гіперглікемії на підвищення рівня  $HbA_{1c}$ , виявлено взаємозв'язок між рівнем глюкози в крові через 2 год після їжі понад 11,1 ммоль/л (за вмісту глюкози натще менше 7,0 ммоль/л) і зростанням загальної смертності і смертності від серцево-судинних ускладнень [67]. Зважаючи на ці дані, стає очевидним, що для адекватного контролю перебігу діабету, крім визначення глюкози в крові натще, необхідно визначати показники глікемії через 2 год після їжі. Це дозволить вивити постпрандіальну гіперглікемію і вжити заходи для її корекції.

Проте навіть використовуючи всі доступні зараз протидіабетичні засоби, добитися хорошого контролю глюкози вдається далеко не у всіх пацієнтів. І причини цього явища не тільки медичні. Значна частина хворих не виконує рекомендацій лікаря, забуває вживати ліки у потрібний час тощо. Особливо це стосується самотніх людей похилого віку. А поганий глікемічний контроль призводить до значно швидшого прогресування діабету і його ускладнень. Тому останнім часом актуальності набуває проблема комплаєнтності (англ. – compliance) – порозуміння між лікарем і пацієнтом, спрямоване на усвідомлене виконання хворим рекомендацій лікаря [48]. Саме лікар повинен поінформувати пацієнта про суть його хвороби і обґрунтувати необхідність призначення конкретного препарату; пояснити, як діє цей препарат, які може давати побічні ефекти і як повинен діяти хворий у випадку їх появи. Хворий повинен знати про взаємодію цього препарату з іншими ліками, їжею, як його зберігати; він повинен усвідомлювати переваги повноцінного лікування (підвищення якості життя, профілактика тяжких ускладнень).

Поліпшенню комплаєнтності сприяє і об'єднання в одній таблетці двох препаратів, які на практиці часто використовуються для комбінованого лікування ЦД-2. Так, клінічні випробування Глібомету ("Berlin-Chemie", Німеччина), що складається з 2,5 мг глібенкламіду і 400 мг метформіну, засвідчили позитивні результати у поліпшенні глікемічного контролю хворих і зручність у застосуванні [68]. Останнім часом в Україні зареєстровані і дозволені для застосування у клініці комбіновані препарати фірми "MICRO LABS": Дибізид-

М (гліпізид 5 мг + метформін 500 мг), Діанорм-М (гліклазид 80 мг + метформін 500 мг), Діанорм Ретард (гліклазид 80 мг з модифікованим вивільненням).

Основним критерієм ефективності терапії хворих на ЦД-2 є підтримання глікемії в межах, максимально наближених до норми, незалежно від засобу, яким це досягається. Якщо комбінації різних пероральних препаратів не дають бажаного ефекту, необхідно не відкладаючи призначити хворому інсулін. Безперечною перевагою комбінованої терапії інсуліном і пероральними препаратами є можливість одночасно впливати на різні ланки патогенезу захворювання. При комбінованій терапії залишають середню терапевтичну дозу глібенкламиду або іншого препарату, який отримував хворий, і призначають невеликі дози інсуліну. Наш досвід свідчить, що у деяких випадках добова доза перорального препарату може бути навіть зменшена. Інсулін призначають за різними схемами, частіше – один раз на добу перед сніданком або на ніч вводять інсулін середньої тривалості дії, починаючи з мінімальних доз (0,1-0,2 ОД/кг маси тіла).

Як бачимо, за останнє десятиліття інтенсивний пошук ефективних пероральних цукрознижуючих засобів призвів до появи нових препаратів відомих і невідомих раніше класів, перелік яких з кожним роком збільшується. Тепер в Україні більшість хворих на ЦД-2 забезпечена препаратами глібенкламиду, менша частина отримує метформін. Хворих, які мають ускладнення серцево-судинної системи, порушення функції печінки і нирок, доцільно спробувати перевести на інші цукрознижуючі препарати, які не мають негативного впливу на ці системи. Якщо при цьому компенсація цукрового діабету не досягається, то треба призначити інсулінотерапію (монотерапію або комбіновану). Хворих з вперше виявленим захворюванням, яких не вдається компенсувати без медикаментозних засобів, бажано починати лікувати препаратами сульфонілсечовини 3-ї генерації, регуляторами прандіальної глікемії. Така тактика буде сприяти профілактиці вторинної сульфамідорезистентності, віддалить строк переходу на інсулін, лікування яким значно дорожче і складніше для пацієнтів.

Таким чином, диференційована терапія цукрового діабету 2 типу із застосуванням всього арсеналу цукрознижуючих засобів, в тому числі й інсуліну, дозволяє досягти і підтримувати стійку компенсацію, яка є головним чинником профілактики діабетичних ускладнень.

## Література

1. King H., Aubert R.E., Herman W.H. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections // *Diabetes Care*. 1998, 21, N 9, 1414-1431.
2. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // *Lancet*. 1998, 352, N 9131, 837-853.
3. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKDPS 34) // *Lancet*. 1998, 352, N 9131, 854-865.
4. Hanefeld M., Fischer S., Julius U et al. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up // *Diabetologia*. 1996, 39, 1577-1583.
5. Pan X.R., Li G.W., Hu Y.H. et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study // *Diabetes Care*. 1997, 20, N 4, 537-544.
6. Eriksson K.F., Lindgarde F. Prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise. The 6-year Malmo feasibility study // *Diabetologia*. 1991, 34, N 12, 891-898.
7. Levy J., Atkinson A.B., Bell P.M. et al. Beta-cell deterioration determines the onset and the rate of progression of secondary dietary failure in type 2 diabetes mellitus: the 10-years follow-up of the Belfast Diet Study // *Diabet. Med.* 1998, 15, N 4, 290-296.
8. Turner R.C., Cull C.A., Frighi V., Holman R.R. Glycemic control with diet, sulfo

- nylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49) // *JAMA*. 1999, 281, N 21, 2005-2012.
9. Matthaël S., Stumvoll M., Kellerer M., Haring H.-U. Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin resistance // *Endocr. Rev.* 2000, 21, N 6, 585-618.
  10. Coniff R.F., Shapiro J.A., Robbins D. et al. Reduction of glycosylated hemoglobin and postprandial hyperglycemia by acarbose in patients with NIDDM. A placebo-controlled dose-comparison study // *Diabetes Care*. 1995, 18, N 6, 817-824.
  11. Lebovitz H.E. Alpha-glucosidase inhibitors // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 1997, 26, N 3, 539-551.
  12. Johnston P.S., Feig P.U., Coniff R.F. et al. Long-term titrated-dose alpha- glucosidase inhibitors in non-insulin-requiring Hispanic NIDDM patients // *Diabetes Care*. 1998, 21, N 3, 409-415.
  13. Scott L.J., Spencer C.M. Miglitol: a review of its therapeutic potential in type 2 diabetes mellitus // *Drugs*. 2000, 59, N 3, 521-549.
  14. Campbell L.K., Baker D.E., Campbell R.K. Miglitol: assessment of its role in the treatment of patients with diabetes mellitus // *Ann. Pharmacother.* 2000, 34, N 11, 1291-1301.
  15. Mertes G. Safety and efficacy of acarbose in the treatment of type 2 diabetes: data from a 5-year surveillance study // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2001, 52, N 3, 193-204.
  16. Salman S., Salman F., Satman I. et al. Comparison of acarbose and gliclazide as first-line agents in patients with type 2 diabetes // *Curr. Med. Res. Opin.* 2001, 16, N 4, 296-306.
  17. Балаболкин М.И. *Диабетология*. М.: Медицина, 2000. 672 с.
  18. Mughal M.A., Memon M.Y., Zardari M.K. et al. Effect of acarbose on glycemic control, serum lipids and lipoproteins in type 2 diabetes // *J. Pak. Med. Assoc.* 2000, 50, N 5, 152-156.
  19. Sasaki E., Goda K., Nagata K et al. Acarbose improved severe postprandial hypotension in patients with diabetes mellitus // *J. Diabetes Complications*. 2001, 15, N 3, 158-161.
  20. Day C. Thiazolidinediones: a new class of antidiabetic drugs // *Diabet Med*. 1999, 16, N 3, 179-192.
  21. Petersen K.F., Krssak M., Inzucchi S. et al. Mechanisms of troglitazone action in type 2 diabetes // *Diabetes*. 2000, 49, N 5, 827-831.
  22. Yokoyama I., Yonekura K., Moritan T. et al. Troglitazone improves whole-body insulin resistance and skeletal muscle glucose use in type II diabetic patients // *J. Nucl. Med.* 2001, 42, N 7, 1005-1010.
  23. Prigeon R.L., Kahn S.E., Porte D.Jr. Effect of troglitazone on B cell function, insulin sensitivity, and glycemic control in subjects with type 2 diabetes mellitus // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998, 83, N 3, 819-823.
  24. Sung B.H., Izzo J.L.Jr., Dandona P., Wilson M.F. Vasodilatory effects of troglitazone improve blood pressure at rest and during mental stress in type 2 diabetes mellitus // *Hypertension*. 1999, 34, N 1, 83-88.
  25. Auwerx J. PPARgamma, the ultimate thrifty gene // *Diabetologia*. 1999, 42, N 9, 1033-1049.
  26. Blickle J.F. Thiazolidinediones: clinical data and perspectives // *Diabetes Metab.* 2001, 27, N 2, Pt 2, 279-285.
  27. Gegick C.G., Altheimer M.D. Comparison of effects of thiazolidinediones on cardiovascular risk factors: observations from a clinical practice // *Endocr. Pract.* 2001, 7, N 3, 162-169.
  28. Koshiyama H., Shimono D., Kuwamura N. et al. Rapid communication: inhibitory effect of pioglitazone on carotid arterial wall thickness in type 2 diabetes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001, 86, N 7, 3452- 3456.
  29. Nakamura T., Ushiyama C., Shimada N. et al. Comparative effects of pioglitazone, glibenclamide, and voglibose on urinary endothelin-1 and albumin excretion in diabetes patients // *J. Diabetes Complications*. 2000, 14, N 5, 250-254.
  30. Lebovitz H.E., Dole J.F., Patwardhan R. et al. Rosiglitazone monotherapy is effective in patient with type 2 diabetes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001, 86, N 1, 280-288.

31. Phillips L.S., Grunberger G., Miller E. et al. Once- and twice-daily dosage with rosiglitazone improves glycemic control in patient with type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 2001, 24, N 2, 308-315.
32. Paul M. Mechanisms and clinical effects of pioglitazone as a new agent for the treatment of type 2 diabetes // *Atzneimittelforschung*. 1999, 49, N 10, 835-842.
33. Тронько М.Д., Єфімов А.С., Безверха Т.П., Скробонська Н.А. Тіазолідинедіони або глітазони – новий клас протидіабетичних засобів з широким спектром дії // *Ендокринологія*. 2002, 7, № 1, 77-88.
34. Guigliano D., Quatraro A., Consoli G. et al. Metformin for obese, insulin-treated diabetic patients: improvement in glycaemic control and reduction of metabolic risk factors // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1993, 44, N 2, 107-112.
35. Aviles-Santa L., Sinding J., Raskin P. Effects of metformin in patients with poorly controlled, insulin-treated type 2 diabetes mellitus. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Ann. Intern. Med.* 1999, 131, N 3, 182-188.
36. Yki-Jarvinen H., Ryysy L., Nikkila K. et al. Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial // *Ann. Intern. Med.* 1999, 130, N 5, 389-396.
37. Johansen K. Efficacy of metformin in the treatment of NIDDM. Meta-analysis // *Diabetes Care*. 1999, 22, N 1, 33-37.
38. Сергієнко О.О., Урбанович А.М. Метформін: нові можливості та перспективи в лікуванні хворих на цукровий діабет // *Укр. мед. часопис*. 1998, N 5 (7), 90-96.
39. Selby J.V., Ettinger B., Swain B.E., Brown J.B. First 20 months' experience with use of metformin for type 2 diabetes in a large health maintenance organization // *Diabetes Care*. 1999, 22, N 1, 38-44.
40. Polonsky K.S., Given B.D., Hirsch L.J. et al. Abnormal patterns of insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus // *New Engl. J. Med.* 1998, 318, 1231-1239.
41. Owens D.R., Luzio S.D., Coates P.A. Insulin secretion and sensitivity in newly diagnosed NIDDM Caucasians in the UK // *Diabetic Med.* 1996, 13, Suppl. 6, S19-S24.
42. Балаболкин М.И., Недосугова Л.В. Влияние длительной терапии препаратами сульфонилмочевины на отношения между секрецией инсулина и инсулин-связывающей способностью его рецепторов // *Терап. архив*. 1988, № 12, 91-96.
43. Van der Wal, Heine R.J. Characteristics of pancreatic beta-cell secretion in type 2 diabetic patients treated with gliclazide and glibenclamide // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2001, 52, N 2, 103-111.
44. Jennings P.E., Belch J.J. Free radical scavenging activity of sulfonylureas: a clinical assessment of the effect of gliclazide // *Metabolism*. 2000, 49, N 2, Suppl. 1, 23-26.
45. Harrower A.D. Efficacy of gliclazide in comparison with other sulfonylureas in the treatment of NIDDM // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1991, 14, Suppl. 2, S65-67.
46. Балаболкин М.И., Недосугова Л.В. Применение глюренорма в лечении больных инсулиннезависимым сахарным диабетом с заболеваниями печени и желчевыводящих путей // *Пробл. эндокринолог.* 1993, 39, № 4, 16-18.
47. Щербак О.В. Гіпоглікемічні стани у хворих на цукровий діабет при використанні пероральних протидіабетичних препаратів похідних сульфонілсечовини // *Ліки*. 1997, № 2, 90-93.
48. Карпов О.И. Глимепирид (Амарил) – клиническая фармакология и комплаенс при сахарном диабете (обзор) // *Пробл. эндокринолог.* 2001, 47, № 3, 41-44.
49. Fuhendorff J., Rorsman P., Koford H. et al. Stimulation of insulin release by repaglinide and glibenclamide involves both common and distinct processes // *Diabetes*. 1998, 47, N 3, 345-351.
50. Oliver S., Ahmad S. Pharmacokinetics and bioavailability of repaglinide, a new oral antidiabetic agent for patients with type 2 diabetes (NIDDM) // *Diabetologia*. 1997, 40, Suppl 1, A320.
51. Balfour J.A., Faulds D. Repaglinide // *Drugs Aging*. 1998, 13, N 2, 173-180.
52. Gomis R. Repaglinide as monotherapy in type 2 diabetes // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 1999, 107, Suppl. 4, S133-135.
53. Owens D.R. Repaglinide – prandial glucose regulator: a new class of oral antidiabetic drugs // *Diabet. Med.* 1998, 15, Suppl. 4, S28-S36.

54. Jovanovic L., Dailey G. 3<sup>rd</sup>, Huang W.C. et al. Repaglinide in type 2 diabetes: a 24-week, fixed-dose efficacy and safety study // *J. Clin. Pharmacol.* 2000, 40, N 1, 49-57.
55. Smedegaard K.J., Brown F.K., Bayer T., Muller P.G. Repaglinide is associated with significantly less severe hypoglycaemic events compared to sulphonylureas // *Diabetologia.* 1999, 42, Suppl 1, A4.
56. Карабун П.М., Анастасій Л.В., Малижев В.О., Сакало О.А. Стан регуляції вуглеводного обміну у хворих на цукровий діабет 2 типу при застосуванні репаглініду // *Ендокринологія.* 2002, 7, № 1, 13-20.
57. Landgraf R., Frank M., Bauer C., Leyck Dicken M. Prandial glucose regulation with repaglinide: its clinical and lifestyle impact in a large cohort of patients with type 2 diabetes // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2000, 24, Suppl. 3, S38-S44.
58. Hatorp V., Walther K.H., Christensen M.S., Haug-Pihale G. Single-dose pharmacokinetics of repaglinide in subjects with chronic liver disease // *J. Clin. Pharmacol.* 2000, 40, N 2, 142-152.
59. Keilson L., Mather S., Walter Y.H. et al. Synergistic effects of nateglinide and meal administration on insulin secretion in patients with type 2 diabetes mellitus // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000, 85, N 3, 1081-1086.
60. Hanefeld M., Bouter K.P., Dickinson S., Guitard C. Rapid and short-acting mealtime insulin secretion with nateglinide controls both prandial and mean glycemia // *Diabetes Care.* 2000, 23, N 2, 202-207.
61. Hollander P.A., Schwartz S.L., Gatlin M.R. et al. Importance of early insulin secretion: comparison of nateglinide and glyburide in previously diet-treated patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care.* 2001, 24, N 6, 983-988.
62. DECODE study group, European Diabetic Epidemiology group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria // *Lancet.* 1999, 354, 617-621.
63. Tominage M., Eguchi H., Manaka H. et al. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose // *Diabetes Care.* 1999, 22, 920-924.
64. Scheen A.J., Lefebvre P.J. Oral antidiabetic agents. A guide to selection // *Drugs.* 1998, 55, N 2, 225-236.
65. Saxena T., Maheshwari S., Goyal R.k. Serum insulin assay: an important therapeutic tool in management of freshly diagnosed type 2 diabetes mellitus // *J. Assoc. Physicians India.* 2000, 48, N 8, 815-817.
66. Silverstein J.H., Rosenbloom A.L. Treatment of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2000, 13, Suppl. 6, 1403-1409.
67. Маньковский Б.Н. Постпрандиальная гипергликемия и подходы к ее коррекции у больных сахарным диабетом // *Журн. практ. лікаря.* 2000, № 6, 34-39.
68. Анциферов М.Б., Майоров А.Ю. Использование комбинированного перорального сахароснижающего препарата глибомет в лечении больных сахарным диабетом типа 2 // *Пробл. эндокринолог.* 2002, 48, № 2, 47-50.

**Современные подходы к лечению больных сахарным диабетом 2 типа пероральными сахароснижающими средствами**

А.С.Ефимов, Н.Д.Тронько, Т.П.Безверхая, Н.А.Скробонская  
*Институт эндокринологии и обмена веществ им.В.П.Комиссаренко АМН Украины, 04114 Киев, Украина*

В обзоре обобщены данные литературы о фармакотерапевтических свойствах 5 основных классов пероральных сахароснижающих средств (ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидаз, тиазолидинедионы, бигуаниды, производные сульфонилмочевины, регуляторы прандиальной глюкозы). Представлены результаты их применения в клинической практике как в режиме монотерапии, так и в различных сочетаниях. Аргументирована необходимость внедрения в жизнь современной стратегии лечения сахарного диабета 2 типа, основой которой является регуляция прандиальной глюкозы.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, лечение, гипогликемические средства, ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидаз, тиазолидинедионы, бигуаниды, производные сульфонилмочевины, регуляторы прандиальной глюкозы.

**Current approaches to the treatment of type 2 diabetes mellitus with peroral hypoglycemic agents (a review of literature)**

A.S.Yefimov, M.D.Tronko, T.P.Bezverkha, N.A.Skrobonska

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

The review summarizes literature data on pharmacotherapeutic properties of five major classes of peroral hypoglycemic agents (alpha-glucosidase inhibitors, thiazolidinediones, biguanides, derivatives of sulphonylurea, regulators of prandial glucose). The results of their use in clinical practice both in monotherapy and in various combinations are given. The necessity to implement modern treatment strategies for type 2 diabetes mellitus based on regulation of prandial glucose is emphasized.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, treatment, hypoglycemic agents, alpha-glucosidase inhibitors, thiazolidinediones, biguanides, derivatives of sulphonylureas, regulators of prandial glucose.

(Надійшла 22.05.2002)

## МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ ПОРУШЕННЯ ІНСУЛІНОВОЇ СЕКРЕЦІЇ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ ТА МОЖЛИВІСТЬ ЇХ КОРЕКЦІЇ ЗА ДОПОМОГОЮ ПОХІДНИХ БУРШТИНОВОЇ КИСЛОТИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ)

Н.І.Горбенко, В.В.Полторак

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

Розглянуто особливості глюкозного метаболізму в панкреатичних бета-клітинах та можливі механізми порушення секреторної функції останніх у хворих на цукровий діабет 2 типу. Специфічні дефекти можуть спостерігатися на рівні транспорту гексоз через плазматичну мембрану бета-клітин, в процесі їх фосфорилування та подальшого дефосфорилування або катаболізму шляхом оксидативного гліколізу. В світлі даної концепції застосування неглюкозних секретогенів, зокрема, похідних бурштинової кислоти, які здатні обійти вищезначені метаболічні дефекти, є перспективним напрямком розробки нових антидіабетичних агентів. Наведено власні дані щодо позитивного впливу тривалого використання оригінального похідного бурштинової кислоти фенсукциналу на інсулінпродукуючий апарат підшлункової залози у кролів з дитизоновим діабетом.

**Ключові слова:** цукровий діабет 2 типу, секреторна функція панкреатичних бета-клітин, похідні бурштинової кислоти.

Нещодавно завершені широкомасштабні клінічні дослідження (United Kingdom Prospective Diabetes Study – UKPDS) наочно продемонстрували, що прогресивне погіршення глікемічного контролю у хворих на цукровий діабет 2 типу пов'язане з поступовим зниженням функції панкреатичних бета-клітин [1]. На жаль, жоден із застосованих в даному дослідженні пероральних антидіабетичних препаратів не міг забезпечити тривалого глікемічного контролю [2], що свідчить про необхідність впровадження нових фармакологічних агентів, які поєднують виразний цукрознижуючий ефект із здатністю зберігати або поліпшувати секреторну функцію бета-клітин.

Відомо, що у хворих на цукровий діабет 2 типу (інсуліннезалежний цукровий діабет – ІНЦД) спостерігається порушення секреторної відповіді панкреатичних бета-клітин переважно на глюкозу при збереженні адекватної реакції на інші секретогени.

В нормі регульована чутливість бета-клітин до глюкози зумовлена особливою експресією вуглеводних транспортерів та ферментів, що дозволяє забезпечити адекватну секреторну реакцію у відповідь на зміни концентрації цукру у крові. Виділяють три основні молекулярні відмінності глюкозного метаболізму в бета-клітинах. 1). Глюкоза перетинає плазматичну мембрану за допомогою низькоафінного транспортера GLUT2 [3]. 2). Фосфорилування глюкози до глюкозо-6-фосфату каталізує фермент з високою  $K_m$  – гексокіназа IV (глюкокіназа), що є швидкістю-лімітуючим ферментом гліколізу, який отримав назву “сенсора глюкози” [4]. 3). Піруват, що утворюється в процесі гліколізу, в основному надходить до мітохондрій, в яких понад 90% глюкозних вуглеців перетворюються до  $CO_2$  [5]. Крім того, бета-клітинам притаманна надзвичайно низька активність лактатдегідрогенази – ферменту, що каталізує перетворен-

ня пірувату до лактату [6]. До того ж, незначна експресія транспортеру монокарбоксилатів в плазматичній мембрані пояснює відсутність у пірувату та лактату здатності до стимулювання секреції інсуліну в нативних бета-клітинах, що є особливо важливим за умов фізичного навантаження [7].

Надходження пірувату до мітохондрій забезпечує субстратом цикл трикарбонових кислот, активація якого призводить до підвищення продукції відновлюючих еквівалентів НАДН і ФАДН<sub>2</sub> в мітохондріальному матриксі та переносу електронів до електрон-транспортного ланцюга, до якого також надходять електрони з гліцерофосфатного шунта. Внаслідок цього підвищується цитозольне співвідношення АТФ/АДФ, закриваються АТФ-чутливі К<sup>+</sup>-канали, відкриваються вольтажзалежні Са<sup>2+</sup>-канали і Са<sup>2+</sup> проникає в бета-клітини за електрохімічним градієнтом. В присутності АТФ Са<sup>2+</sup> стимулює екзоцитоз інсулінових гранул і виконує роль внутрішньоклітинного вторинного месенджера, який об'єднує глюкозний метаболізм та секрецію інсуліну [8].

В останні роки було виявлено 5 основних дефектів метаболізму глюкози в панкреатичних бета-клітинах у хворих на цукровий діабет 2 типу, які отримали назву "G-квінтет". До них належать: недостатня експресія транспортеру глюкози GLUT2, мутація гена глюкокінази, гіперактивність глюкозо-6-фосфатази, зниження активності ФАД-залежної гліцерофосфатдегідрогенази та акумуляція глікогену. В той же час, не виключається ймовірність ідентифікації в майбутньому інших чинників, до яких, зокрема, можна віднести нещодавно встановлений дефект мітохондріальної ДНК [9].

Недостатню експресію транспортеру глюкози GLUT2 відмічали у тварин з різними моделями ІНЦД, що також співпадає з даними про порушення захвату 3-О-метил-D-глюкози острівцевими клітинами [10].

Дефект у фосфорилуванні D-глюкози було розглянуто як одну з причин порушення інсулінової секреції більше 30 років тому, коли встановили, що D-маногептулоза одночасно пригнічує як фосфорилування глюкози, так і стимулювану глюкозою секрецію інсуліну в гомогенатах острівців. Нещодавно було виявлено, що мутація глюкокінази детермінує неадекватну секрецію інсуліну у хворих на діабет MODY2 [11].

Однією з можливих причин порушення глюкозного метаболізму в бета-клітинах за умов ІНЦД може бути знижена активність ФАД-залежного мітохондріального ферменту – гліцерофосфатдегідрогенази. Цей фермент відіграє дуже важливу роль в глюкозочутливому апараті бета-клітини, оскільки його активація цитозольним Са<sup>2+</sup> забезпечує переважну стимуляцію оксидативного гліколізу, що пов'язане з реокисненням цитозольного НАДН в гліцерофосфатному шунті. Таким чином, генерація АТФ, що об'єднує метаболічні та катіонні процеси в глюкозостимульованій секреції інсуліну, підвищується як за рахунок активації гліцерофосфатного шунта, так і внаслідок інтенсифікації мітохондріального окиснення пірувату. Зниження активності мітохондріальної гліцерофосфатдегідрогенази спостерігали в острівцях щурів з неонатально індукованим стрептозотоциновим діабетом, а також на інших моделях ІНЦД, в тому числі спадкового генезу (щери Goto-Kakizaki, миші db/db та щери fa/fa) [12]. Крім того, активність вищевказаного ферменту була знижена в острівцях хворих на ІНЦД на відміну від інсулінзалежного цукрового діабету [13].

Окрім первинних дефектів бета-клітин за умов ІНЦД, можливі також вторинні зміни в їх секреторному потенціалі, індуковані хронічною гіперглікемією (феномен десенситизації або глюкотоксичності). Головні специфічні риси глюкотоксичності полягають у парадоксальному зниженні інсулінової секреції у відповідь на внутрішньовенне введення глюкози у хворих на ІНЦД [14].

Можливі механізми розвитку вищевказаного феномену включають: накопичення сорбітолу та глікогену в бета-клітинах, неферментативне глікози-

лювання клітинних протеїнів, секреторну гіперактивність бета-клітин, що спричиняє їх виснаження [15].

Таким чином, порушена секреторна відповідь на глюкозу у хворих на ІНЦД може бути результатом цілої низки первинних та вторинних змін метаболізму гексоз в бета-клітинах, що призводить до недостатньої ідентифікації глюкози в якості стимулу для синтезу проінсуліну та секреції інсуліну. В той же час збереження реакції на неглюкозні секретогени свідчить про можливість їх застосування в терапії ІНЦД.

До останніх належать цукрознижуючі сульфаніламідні, агоністи кальцію, потенційний попередник аденінових нуклеотидів – АІСА рибозид та активатори аденілатциклазної активності в бета-клітинах [16]. Неглюкозні секретогени заслуговують на особливу увагу тому, що здатні виявляти подібний до глюкози ефект не тільки на секрецію інсуліну, а й на біосинтез проінсуліну [17].

В останні роки велика увага приділяється дослідженню інсулінотропної дії ефірів бурштинової кислоти. В 1988 році з'явилися перші повідомлення про здатність моно- та діметилового ефірів бурштинової кислоти стимулювати секрецію інсуліну в панкреатичних острівцях [18]. На відміну від неестерифікованої бурштинової кислоти, її ефіри проникають в бета-клітини та гепатоцити, де гідролізуються до сукцинату, що посилює мітохондріальне дихання. Індукція інсулінової секреції ефірами бурштинової кислоти свідчить про те, що стимуляція мітохондріального метаболізму є достатньою для активації інсулін-продуруючої функції бета-клітин. В той же час застосування інгібіторів мітохондріального метаболізму – ангіміцину А та ротенону призводило до ліквідації інсулінотропної активності вищевказаних ефірів [18]. Слід зазначити, що ефіри інших метаболітів циклу трикарбонових кислот (фумарату, пірувату та цитрату) не проявляли здатності до стимулювання інсулінової секреції, що свідчить про можливість ефірів бурштинової кислоти підвищувати надходження НАДН до мітохондріального дихального ланцюга не тільки за рахунок активації дегідрогеназ вищеназваного циклу [19].

Як свідчать результати експериментальних досліджень, ефіри бурштинової кислоти мають багато переваг в якості потенційних засобів для лікування ІНЦД.

1. Ефіри сукцинату виявляють інсулінотропну дію за рахунок підвищеного надходження бурштинової кислоти та ацетил КоА до циклу Кребса, що дозволяє обійти специфічні дефекти в глюकोзному транспорті, фосфорилуванні та подальшому катаболізмі, які спостерігаються за умов ІНЦД, та забезпечити синтез АТФ, необхідний для адекватної секреції інсуліну [20].

2. Будучи нутрієнтним секретогеном, ефіри бурштинової кислоти стимулюють як секрецію інсуліну, так і біосинтез проінсуліну. В експериментах, проведених *in vivo* на інтактних щурах, вони виявляли в молярному еквіваленті навіть вищу інсулінотропну активність, ніж D-глюкоза [21]. Порівняльна характеристика інсулінотропного потенціалу 10 ефірів бурштинової кислоти на ізольованих острівцях щурів, що була проведена за допомогою 6 різних методів, дозволила встановити наступну ієрархію серед вищевказаних сполук: 4-тертбутил-сукцинат < або = гліцерол-1,2-диметилсукцинат-3-гідросукцинат < або = трейтол-3-сукциноіл-1,2,4-триметилсукцинат < або = етандіол-1,2-діетилсукцинат < або = гліцерол-1,2-диметилсукцинат < або = гліцерол-3-гідрокси-1,2-диметилсукцинат < або = арабітол-5-гідрокси-1,2,3,4-тетраметилсукцинат < або = трейтол-1,2,4-триметилсукцинат < або = етандіол-1,2-диметилсукцинат < пропандіол -1,2-диметилсукцинат [22]. Серед ефірів, які окрім інсулінотропної активності виявляють високу здатність до стимулювання біосинтетичної активності в ендокринній частині підшлункової залози, заслуговують на увагу гліцерил-1,2-диметилсукцинат та пропандіол-1,2-диметилсукцинат. Вищевказані ефіри суттєво підвищували біосинтез пептидів *de novo* в острівцях підшлункової залози у щурів Goto-Kakizaki (спадкова форма ІНЦД) [23].

3. Ефіри бурштинової кислоти індують секрецію інсуліну за умов дуже високої концентрації глюкози як у присутності, так і при відсутності цукрознижувачих сульфаніламідів. В перфузованій підшлунковій залозі нормоглікемічних щурів та тварин, яким попередньо вводили протягом 48 год гіпертонічний розчин глюкози, диметилловий ефір бурштинової кислоти в дозі 10 мМ суттєво підвищував секрецію інсуліну, індуювану високою концентрацією глюкози (16,7 мМ) в присутності або відсутності глібеніриду (0,5 мкМ) [24].

4. У тварин, що отримали субдіабетогенну дозу стрептозотоцину, ефіри бурштинової кислоти зберігали здатність до стимуляції інсулінової секреції навіть тоді, коли бета-клітини виявляли парадоксальну секреторну реакцію на швидкі зміни в глюкозній концентрації. Так, через 13 діб після введення стрептозотоцину (40 мг/кг) у щурів спостерігали зниження секреції інсуліну при підвищенні концентрації глюкози в інфузаті з 6 до 26 ммоль/л та стимуляцію інсулінової продукції при зменшенні рівня глюкози до 6 ммоль/л. В той же час введення монометилового ефіру бурштинової кислоти (10 ммоль/л) призводило до позитивної секреторної відповіді за умов низької концентрації глюкози [25].

5. Ефіри бурштинової кислоти здатні підвищувати інсулінотропну активність цукрознижувачих агентів *in vitro* та *in vivo*. Дослідження інсулінотропної активності аналогів меглітиніду KAD-1229, A-4166 та репаглініду за наявності метилового ефіру бурштинової кислоти дозволило встановити виразний стимулюючий ефект останнього на продукцію інсуліну в ізольованих острівцях щурів [26]. Крім того, було встановлено, що молекули сполук (HD154 та HD166), які були утворені в результаті поєднання фрагментів натеглініду та ефірів бурштинової кислоти, на відміну від натеглініду, через 30 хв після їх інфузії призводили до вторинного підвищення концентрації інсуліну в плазмі крові щурів Goto-Kakizaki. Автори даного дослідження роблять припущення, що використання змішаних молекул, які містять фрагменти гіпоглікемічних сульфаніламідів або аналогів меглітиніду разом з ефірами бурштинової кислоти може мати певні переваги у порівнянні з даними антидіабетичними сполуками в забезпеченні фізіологічної стимуляції інсулінової секреції у хворих на ІНЦД [27]. Встановлено, що інсулінотропний агент глюкагоноподібний пептид GLP-1, який розглядають в якості потенційного антидіабетичного препарату, не виявляє вищезначеної активності за відсутності глюкози. В той же час додавання диметилового ефіру бурштинової кислоти до перфузату підшлункової залози сприяло повному прояву інсулінотропного потенціалу GLP-1 у щурів Goto-Kakizaki [28]. Крім того, на моделі неонатально індюваного стрептозотоцинового діабету було встановлено, що даний ефір сприяє пролонгації інсулінстимулюючої дії GLP-1 [29]. Вважають, що неглюкозні секретогени, зокрема диметилловий ефір бурштинової кислоти, здатні оптимізувати секреторну відповідь бета-клітин на GLP-1 за умов ІНЦД [30]. Показано, що внутрішньовенне введення 1,2,3-триметилсукцинілгліцеролу анестезованим щурам в низькій дозі (0,07 мкмоль/г маси тіла) посилювало інсулінотропну дію гліквідону та репаглініду. Застосування метилового ефіру бурштинової кислоти також призводило до підвищення інсулінстимулюючого ефекту глібенкламіду *in vivo*. В той же час ентеральне введення даних ефірів не впливало на секреторну функцію бета-клітин [31].

6. Ін'єкції ефірів сукцинату протягом кількох днів поліпшували секреторний потенціал ендокринної частини підшлункової залози щурів, які отримали субдіабетогенну дозу стрептозотоцину [32].

7. Ефіри бурштинової кислоти захищають бета-клітини від цитотоксичної агресії стрептозотоцину та інтерлейкіну-1. Введення стрептозотоцину в комбінації з метиловим ефіром бурштинової кислоти суттєво знижувало розвиток гіперглікемії у щурів [33]. В іншій групі експериментів преінкубація острівцевих клітин протягом 24 год з інтерлейкіном-1 призводила до суттєвого зменшення секреції інсуліну, тоді як присутність ефіру бурштинової кислоти в

середовищі інкубації відвертала розвиток секреторного дефекту, індукованого інтерлейкіном. Крім того, наявність даного ефіру знижувала ступінь порушень глюкозного окиснення в острівцях, які спостерігали під впливом цитокіну [34]. Отримані дані свідчать про можливість застосування метилового ефіру бурштинової кислоти для гальмування клінічної маніфестації ІЗЦД.

8. Ефіри сукцинату не виявляють глюкагонотропну активність як *in vitro*, так і *in vivo* [24].

9. Монометиловому ефіру бурштинової кислоти також притаманні антиоксидантні властивості, що може відігравати позитивну роль в гальмуванні розвитку діабетичних ангіопатій. Інтраперитонеальне застосування останнього протягом 10 діб (60 мг/кг) призводило до зниження рівня малонового діальдегіду в легенях, нирках та серці щурів із стрептозотоциновим діабетом [35].

В той же час слід зазначити, що впровадження монометилового та диметилового ефірів бурштинової кислоти в клінічну практику може мати суттєві перешкоди, які пов'язані із втратою антидіабетичних властивостей при пероральному застосуванні та небажаним утворенням токсичного метанолу внаслідок їх внутрішньоклітинного гідролізу [25]. Тому зостається актуальним пошук нових похідних бурштинової кислоти, які поєднують виразну антидіабетичну активність із відсутністю суттєвих побічних ефектів.

Тепер проходить клінічні дослідження новий гіпоглікемічний агент КAD-1229, що є похідним бензилсукцинату та належить до групи меглітинідів. Окрім стимуляції секреції інсуліну за рахунок закриття АТФ-чутливих калієвих каналів, вищеназаний агент проявляє екстрапанкреатичну дію на глюкозний метаболізм в печінці, гальмуючи активність фруктозо-1,6-біфосфатази, стимулюючи 6-фосфогрукто-1-кіназу реакцію та активність циклу трикарбонових кислот [36].

Серед похідних спіроносукциніміду заслуговують на увагу речовини, що містять в структурі фрагменти ізоіндолону та бензізотіазол-1,1-діоксиду, які за результатами доклінічних досліджень знижують виразність гіперглікемії та активність альдозоредуктази у щурів із спадковими формами ІНЦД, що свідчить про перспективність їх подальшого дослідження як можливих фармакологічних агентів для профілактики діабетичних ангіопатій [37].

В Інституті проблем ендокринної патології ім. В.Я.Данилевського АМН України було синтезовано оригінальне похідне бурштинової кислоти (бета-фенілетиламід-2-оксисукцинанілової кислоти) – фенсукцинал з комплексними антидіабетичними властивостями. В експериментах на ізольованих панкреатичних острівцях було встановлено, що застосування фенсукциналу попереджає розвиток функціональної неповноцінності бета-клітин у щурів з неонатально індукованим стрептозотоциновим діабетом [38]. Крім того, введення фенсукциналу протягом 7 діб сприяло нормалізації енергетичних процесів та вільнорадикального окиснення ліпідів в мітохондріях печінки діабетичних тварин. Вивчення антидіабетогенних властивостей фенсукциналу дозволило встановити, що профілактичне введення препарату (25 мг/кг *per os* протягом 14 діб) також захищає панкреатичні бета-клітини від цитотоксичної агресії стрептозотину і дитизону. Підтвердженням цьому була відсутність базальної гіперглікемії, порушень толерантності до вуглеводів і змін морфоструктури острівців підшлункової залози у тварин, що одержували фенсукцинал (моделі дитизонного і низькодозового стрептозотоцинового діабету) [39, 40].

Тривале (протягом 6 міс) використання фенсукциналу в дозі 50 мг/кг у кролів з дитизоновим діабетом призводило до зниження базальної глікемії, поліпшення толерантності до глюкози (табл. 1) та підвищення рівня інсулінемії (табл. 2) у порівнянні з діабетичним контролем. Слід зазначити, що коефіцієнт функції панкреатичних бета-клітин, розрахований за формулою НОМА [20 x інсулін натще: (глюкоза натще -3,5)] [41], у тварин, які отримували

Таблиця 1. Глікемія (ммоль/л) під час орального тесту толерантності до глюкози (1 г глюкози на кг маси тіла) у кролів з дитизоновим діабетом, що отримували фенсукцинал або плацебо протягом 6 міс ( $\bar{X} \pm \text{S}\bar{X}$ ), n = 5

Умови досліджу	Початковий рівень	Після введення глюкози через ... хв			Інтегральна глікемія	
		30	60	120		180
Інтактний контроль	4,24±0,31 <sup>2)</sup>	7,68±0,27 <sup>2)</sup>	6,53±0,31 <sup>2)</sup>	4,79±0,19 <sup>2)</sup>	3,90±0,26 <sup>2)</sup>	24,9±0,78 <sup>2)</sup>
Діабет + плацебо	18,5±2,3 <sup>1)</sup>	25,7±2,4 <sup>1)</sup>	24,9±2,6 <sup>1)</sup>	21,9±1,9 <sup>1)</sup>	21,5±2,5 <sup>1)</sup>	111,3±6,4 <sup>1)</sup>
Діабет + фенсукцинал	8,2±0,3 <sup>1) 2)</sup>	13,9±0,5 <sup>1) 2)</sup>	13,9±0,9 <sup>1) 2)</sup>	12,2±1,0 <sup>1) 2)</sup>	9,9±0,5 <sup>1) 2)</sup>	54,7±1,8 <sup>1) 2)</sup>

*Примітки.* Інтегральна глікемія розраховується як сума показників глікемії до та через 30, 60, 120 хв після введення глюкози.

В табл. 1 і 2: <sup>1)</sup> відхилення вірогідне відносно інтактного контролю (P<0,05);

<sup>2)</sup> відхилення вірогідне відносно групи "діабет + плацебо" (P<0,05).

Таблиця 2. Інсулінемія (нмоль/л) під час орального тесту толерантності до глюкози (1 г на кг маси тіла) у кролів з дитизоновим діабетом, що отримували фенсукцинал або плацебо протягом 6 міс ( $\bar{X} \pm \text{S}\bar{X}$ ), n = 5

Умови досліджу	Початковий рівень	Після введення глюкози через ...хв		
		30	60	120
Інтактний контроль	114,0±10,7 <sup>2)</sup>	141,0±16,3 <sup>2)</sup>	135,0±12,2 <sup>2)</sup>	99,0±10,2 <sup>2)</sup>
Діабет + плацебо	48,0±11,7 <sup>1)</sup>	54,0±21,9 <sup>1)</sup>	50,0±14,5 <sup>1)</sup>	52,0±12,7 <sup>1)</sup>
Діабет + фенсукцинал	103,0±9,9 <sup>2)</sup>	137,0±23,8 <sup>2)</sup>	127,0±18,7 <sup>2)</sup>	120,0±11,5 <sup>2)</sup>

фенсукцинал, майже в 5 разів перевищував аналогічний показник в контрольній діабетичній групі ( $69,8 \pm 13,37$  проти  $13,32 \pm 2,40$ ,  $P < 0,01$ , та  $356,46 \pm 57,68$  – у інтактних кролів), що свідчить про позитивний вплив даного препарату на інсулінпродукуючий апарат підшлункової залози.

Таким чином, глюкозосенсорна функція бета-клітин, що обумовлена такими метаболічними особливостями, як швидке перенесення D-глюкози через плазматичну мембрану за допомогою специфічних транспортерів GLUT-2, інтенсивне фосфорилування глюкози та переважна стимуляція процесів мітохондріального окиснення відносно загального гліколізу може бути порушена за умов ІНЦД. Специфічні дефекти можуть спостерігатися на рівні транспорту гексоз через плазматичну мембрану бета-клітин, в процесі їх фосфорилування та подальшого дефосфорилування або катаболізму шляхом оксидативного гліколізу [16].

В світлі даної концепції застосування нутрієнтних секретогенів, які здатні обійти вищеперечислені метаболічні дефекти, може бути одним з напрямків розробки нових антидіабетичних агентів, що стимулюють біосинтез проінсуліну, підвищують інсулінотропну активність гіпоглікемічних препаратів та виявляють тривалий позитивний ефект на секреторний потенціал едокринної частини підшлункової залози у хворих на ІНЦД. Крім того, захисний ефект похідних бурштинової кислоти стосовно бета-цигтоксичної агресії та їх антиоксидантні властивості обумовлюють перспективність застосування похідних сукцинату для первинної, вторинної та третинної профілактики цукрового діабету 1 та 2 типів.

## Література

1. Weyer C., Bogardus C., Mott D.V., Pratley R.E. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus // *J. Clin. Invest.* 1999, 104, 787-794.
2. Turner R.C., Cull C.A., Frighi V., Holman R.R. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49) // *JAMA.* 1999, 281, 2005-2012.
3. Newgard C.B., McGarry J.D. Metabolic coupling factors in pancreatic  $\beta$ -cell signal transduction // *Ann. Rev. Biochem.* 1995, 64, 689-719.
4. Matschinsky F.M. A lesson in metabolic regulation inspired by the glucokinase glucose sensor paradigm (Banting Lecture 1995) // *Diabetes.* 1996, 45, 223-241.
5. Schuit F., De Vos A., Garfari S. Metabolic fate of glucose in purified islet cells // *J. Biol. Chem.* 1997, 272, 18572-18579.
6. Sekine N., Cirulli V., Regazzi R. et al. Low lactate dehydrogenase and high mitochondrial glycerol phosphate dehydrogenase in pancreatic  $\beta$ -cell. Potential role in nutrient sensing // *J. Biol. Chem.* 1994, 269, 4895-4902.
7. Ishihara H., Wang H., Drewes L.R., Wollheim C.B. Overexpression of monocarboxylate transporter and lactate dehydrogenase alters insulin secretory responses to pyruvate and lactate in  $\beta$ -cell // *J. Clin. Invest.* 1999, 104, 1621-1629.
8. Wollheim C.B. Beta-cell mitochondria in the regulation of insulin secretion: a new culprit in type II diabetes // *Diabetologia.* 2000, 43, N 3, 265-277.
9. Malaisse W.J. On the track to the beta-cell // *Diabetologia.* 2001, 44, N 4, 393-406.
10. Johnson J.H., Ogawa A., Chen L. et al. Underexpression of  $\beta$ -cell high  $K_m$  glucose transporters in non-insulin-dependent diabetes // *Science.* 1990, 250, 546-549.
11. Fajans S.S., Bell G.I., Bowden D.W. et al. Maturity-onset diabetes of the young // *Life Sci.* 1994, 55, 413-422.
12. Malaisse W.J., Malaisse-Lagae F., Kukul S. et al. Could non-insulin-dependent diabetes mellitus be attributable to a deficiency of FAD-linked glycerophosphate dehydrogenase? // *Biochem. Med. Metab. Biol.* 1993, 50, 226-232.
13. Malaisse W.J., Zahner D., Malaisse-Lagae F., Sener A. Absence of FAD-glycerophosphate dehydrogenase deficiency in lymphocytes of insulin-dependent diabetic subjects // *Med. Sci. Res.* 1993, 21, 269-270.

14. Malaisse W.J. The anomeric malaise: a manifestation of  $\beta$ -cell glucotoxicity // *Horm. Metab. Res.* 1991, **23**, 307-311.
15. Malaisse W.J. Physiology of insulin secretion and its alteration in diabetes: the concept of glucotoxicity // In: D.Andreani, J.L.Gueriguian, G.E.Striker (eds.). *Diabetic complications: epidemiology and pathogenic mechanisms.* New York: Raven Press, 1991, 3-23.
16. Malaisse W.J. The beta cell in non-insulin-dependent diabetes: giving light to the blind // *Diabetologia.* 1994, **37**, Suppl. 2, S36-S42.
17. Laghmich A., Ladriere L., Malaisse-Lagae F. Stimulation of biosynthetic activity by novel succinate esters in rat pancreatic islets // *Biochem. Pharmacol.* 1998, **55**, N 6, 909-913.
18. MacDonald M.J., Fanien L.A. Glycerol phosphate and methyl esters of succinic acid: two "new" potent insulin secretagogues // *Diabetes.* 1988, **37**, N 7, 997-999.
19. MacDonald M.J. Metabolism of the insulin secretagogue methyl succinate by pancreatic islets // *Arch. Biochem. Biophys.* 1993, **300**, N 1, 201-205.
20. Malaisse W.J. Regulation, perturbation, and correction of metabolic events in pancreatic islets // *Acta Diabetol.* 1996, **33**, is. 3, 173-179.
21. Vicent D., Villanueva-Penacarrillo M.L., Malaisse-Lagae F. et al. In vivo stimulation of insulin release by succinic acid methyl esters // *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 1994, **327**, N 2, 246-250.
22. Ladriere L., Laghmich A., Malaisse-Lagae F. et al. Comparison between the insulinotropic potential of ten new esters of succinic acid // *Eur. J. Pharmacol.* 1998, **344**, N 1, 87-93.
23. Laghmich A., Ladriere L., Malaisse-Lagae F., Malaisse W.J. Effects of glycerol-1,2-dimethylsuccinate and propanediol-1,2-dimethylsuccinate on insulin release and protein biosynthesis in islets of Goto-Kakizaki rats // *Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.* 1997, **98**, N 1, 91-101.
24. Leclercq-Meyer V., Malaisse W.J. Enhancement by succinic acid dimethyl ester of insulin release evoked by D-glucose and glimepiride in the perfused pancreas of normoglycemic and hyperglycemic rats // *Biochem. Pharmacol.* 1994, **327**, N 9, 1519-1524.
25. Malaisse W.J. The esters of carboxylic nutrients as insulinotropic tools in non-insulin-dependent diabetes mellitus // *Gen. Pharmacol.* 1995, **26**, 1133-1141.
26. Bakkali Nadi A., Zhang T.M., Malaisse W.J. Effects of the methyl esters of pyruvate, succinate and glutamate on the secretory response to meglitinide analogues in rat pancreatic islets // *Pharmacol. Res.* 1996, **33**, N 3, 191-194.
27. Laghmich A., Ladriere L., Dannacher H. et al. New esters of succinic acid and mixed molecules formed by such esters and a meglitinide analog: study of their insulinotropic potential // *Pharmacol. Res.* 2000, **41**, N 5, 543-554.
28. Leclercq-Meyer V., Malaisse W.J. Potentiation of GLP-1 insulinotropic action by a nonglucidic nutrient in the pancreas of diabetic GK rats // *Biochem. Mol. Med.* 1996, **59**, N 1, 87-90.
29. Garcia-Martinez J.A., Cancelas J., Villanueva-Penacarrillo M.L. et al. Prolongation of the insulinotropic action of glucagon-like peptide 1 by the dimethyl ester of succinic acid in an animal model of type-2 diabetes // *Int. J. Mol. Med.* 2000, **6**, N 3, 319-321.
30. Leclercq-Meyer V., Malaisse W.J. Potentiation of glucagon-like peptide 1 insulinotropic action by succinic acid dimethyl ester // *Life Sci.* 1996, **58**, N 14, 1195-1199.
31. Garcia-Martinez J.A., Villanueva-Penacarrillo M.L., Valverde I. et al. Stimulation of insulin release and potentiation of the insulinotropic action of antidiabetic agents by 1,2,3-tri(methylsuccinyl)glycerol ester in anaesthetized rats // *Pharmacol. Res.* 1997, **36**, N 5, 369-372.
32. Akkan A.G., Malaisse W.J. Iterative pulse administration of succinic acid monomethyl ester to streptozotocin diabetic rats // *Diabetes Res.* 1993, **23**, N 2, 55-63.
33. Akkan A.G., Malaisse W.J. Protective effect of succinic acid monomethylester against streptozotocin-induced diabetes mellitus // *Med. Sci. Res.* 1993, **21**, p. 467.
34. Eizirik D.L., Welsh N., Niemann A. et al. Succinic acid monomethyl ester protects rat pancreatic islet secretory potential against interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) without preventing IL-1 $\beta$ -induced nitric oxide production // *FEBS Letters.* 1993, **337**, 298-302.
35. Ozyazgan S., Senses V., Ince E. et al. The effect of succinic acid monomethyl ester (SAM) on the responses of isolated thoracic aorta in streptozotocin-diabetic rats // *Pharmacol. Res.* 1998, **38**, N 1, 73-79.

36. Nakashima E., Nakamura J., Koh N. et al. Effect of a novel hypoglycemic agent, KAD-1229 on glucose metabolism and fructose-2,6-bisphosphate content in isolated hepatocytes of normal rats // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1996, 34, N 1, 13-22.
37. Wrobel J., Dietrich A., Woolson S.A. et al. Novel spirosuccinimides with incorporated isoindolone and benzisothiazole 1,1-dioxide moieties as aldose reductase inhibitors and antihyperglycemic agents // *J. Med. Chem.* 1992, 35, N 24, 4613-4627.
38. Горбенко Н.И., Полторац В.В., Гладких А.И. и др. Влияние фенсукцинала на функциональное состояние панкреатических бета-клеток у крыс с неонатально-индуцированным сахарным диабетом // *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* 2001, 132, № 7, 26-29.
39. Gorbenko N., Poltorack V., Gladkih A. et al. Novel antioxidant phensuccinal attenuates the development of dithizone diabetes in rabbits // *Diabetologia.* 1999, 42, Suppl. 1, Abst. 874, p.A233
40. Горбенко Н.И., Полторац В.В., Гладких О.И., Иванова О.В. Превентивний ефект фенсукцинала щодо розвитку абсолютної інсулінової недостатності аутоімунного генезу // *Ліки.* 2000, № 3-4, 106-110.
41. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man // *Diabetologia.* 1985, 28, 412-419.

**Молекулярные механизмы нарушения инсулиновой секреции у больных сахарным диабетом 2 типа и возможность их коррекции с помощью производных янтарной кислоты (обзор литературы и результаты собственных исследований)**

Н.И. Горбенко, В.В. Полторац

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

Рассмотрены особенности глюкозного метаболизма в панкреатических бета-клетках и возможные механизмы нарушения секреторной функции последних у больных сахарным диабетом 2 типа. Специфические дефекты могут наблюдаться на уровне транспорта гексоз через плазматическую мембрану бета-клеток, в процессе их фосфорилирования и дальнейшего дефосфорилирования или катаболизма путем окислительного гликолиза. В свете данной концепции применение неглюкозных секретогенов, в частности, производных янтарной кислоты, которые способны обойти вышеуказанные метаболические дефекты, представляется перспективным направлением разработки новых антидиабетических агентов. Приведены собственные данные относительно положительного влияния длительного использования оригинального производного янтарной кислоты фенсукцинала на инсулинпродуцирующий аппарат поджелудочной железы у кроликов с дитизиновым диабетом.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, секреторная функция панкреатических бета-клеток, производные янтарной кислоты.

**Molecular mechanisms of insulin secretion impairment in Type 2 diabetes mellitus and possibility of its correction by succinic acid derivatives (review and own results)**

N.I.Gorbenko, V.V.Poltorak

*V.Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems of AMS, 61002 Kharkiv, Ukraine*

The particularity of glucose metabolism in pancreatic beta-cells and possible mechanisms of its dysfunction in type 2 diabetes mellitus are reviewed. The specific defects may be revealed in either transport of hexose across the beta-cell plasma membrane, its phosphorylation and further dephosphorylation or its catabolism by oxidative glycolysis. In the light of this concept, it is proposed that the use of non-glucidic secretagogues able to bypass these metabolic disorders, such as succinic acid derivative, may represent perspective direction of novel antidiabetic agents development. The positive impact of long-term treatment with the original succinic acid derivative phensuccinal on insulin secretion in rabbits with dithizone-induced diabetes is discussed.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, secretory function of pancreatic beta-cells, succinic acid derivatives.

(Надійшла 3.06.2002)

## BLOOD GLUCOSE MONITORING IN DIABETIC PATIENTS

Yu.I.Posudin<sup>1</sup>, G.G.Dull<sup>2</sup>, S.J.Kays<sup>3</sup>

<sup>1</sup>National Agricultural University, 03041 Kyiv, Ukraine;

<sup>2,3</sup>The University of Georgia, Department of Horticulture, Plant Sciences Bldg., Athens, Georgia 30602-7273, USA

The following review is a critical analysis of the existing state-of-the-art technology and techniques for blood glucose monitoring, including invasive, minimally-invasive and noninvasive approaches. The principles and operative mechanisms utilized by these monitoring devices, along with the advantages and shortcomings of each, are discussed. Progress continues to be made in invasive techniques, however, the benefits that can be realized with the advent of noninvasive methods have resulted in tremendous interest in developing this potential. Critical problems hindering the development of noninvasive techniques include the effect of water, temperature, light scattering, and heterogeneous distribution of blood and glucose in tissues. The lack of calibration models that can accurately predict *in vivo* glucose concentration is evident and an assessment of the effect of blood proteins and glucose-protein complexes on the precision of noninvasive techniques is needed. The assessment of new light sources is a priority, including a comparison of their efficiency to conventional sources, and determination of relevant spectral indices and criteria that correlate with blood glucose concentration. Considerable research is needed before these new technologies can be integrated into diagnostic practice. The potential health and quality of life benefits to patients with diabetes mellitus and financial impact on the health care system argue for a high research priority. A pragmatic analysis of problems associated with blood glucose monitoring makes it possible to predict needed diagnostic and treatment strategies for the future.

**Key words:** diabetes mellitus, blood, glucose, monitoring

Diabetes mellitus is the fourth most common disease of a man, after traumatism, cardiovascular and oncology diseases. Worldwide over 154 million people suffer from diabetes; a number that is predicted to double by 2025. Current estimates of the number of diabetic patients in China, India, USA, and Ukraine are 28, 25, 16, and 1 million people, respectively. Equally alarming is a 5-7 % annual increase in the diabetic population of the world. The treatment of diabetes and diabetes-related complications necessitates a staggering commitment of resources – in the U.S.A. alone, the direct costs are currently estimated at about \$100 billion per year (i.e., direct medical costs, skilled nursing service, home health visits, emergency room visits, office consultations, disability, mortality).

Complications associated with diabetes are largely due to poor glucose control and occur when blood glucose levels are outside the normal range (3.3-6.7 mmol · L<sup>-1</sup>). Blood glucose levels below the normal safe range (< 3.3 mmol · L<sup>-1</sup>) are referred to as *hypoglycemia*, while those that are above the normal range (> 11.1 mmol · L<sup>-1</sup>) are termed *hyperglycemia*. Progress in diagnosis and treatment of diabetes mellitus is closely related to the frequency and precision of blood glucose monitoring.

*Blood glucose monitoring* involves the estimation of blood glucose levels in diabetes patients that is interfaced with an assessment of the individual patient's health status and the implementation of a plan for care – medication, diet, exercise. The ability to modulate blood glucose level facilitates the prevention or slowing down of the development of associated complications. Blood glucose mo-

monitoring techniques can be divided into three general categories – invasive, minimally-invasive, and noninvasive.

### Invasive Methods

Invasive methods involve the direct contact of the measurement sensor device with the patient's tissue or body fluid. This is typically achieved by puncturing the skin with a needle or small lancet to obtain a blood sample. A drop of blood is applied to a test strip that is impregnated with a chemical sensitive to blood glucose. Glucose in the blood is oxidized enzymatically producing either a color change in the strip (*color reflectance* or *reflectance photometry*) or a change in the electrical charge generated during oxidation (*electrochemical sensor*) that is measured. The change in color or electrical charge is proportional to glucose concentration in a blood sample. Test strips for glucometers cost about \$0.52US each and since blood sugar is typically monitored 2 to 3 times per day, the annual cost for strips alone is between \$380 and \$570. A variation of this approach allows decreasing tissue damage during sampling [1]. The skin is pricked with a very small lancet and blood is pulled into a reaction area via capillary action. When the blood touches the reaction layer, the chemicals present dissolve instigating an enzymatic reaction. Blood glucose is converted to gluconic acid, while potassium ferricyanide, functioning as an electron carrier is reduced to potassium ferrocyanide. The amount of potassium ferrocyanide is proportional to glucose concentration. When potassium ferrocyanide has been accumulated for a specific time interval, it is electrochemically oxidized by application of a voltage and the response current is measured and related to glucose concentration using a computer incorporated in the detecting unit.

Disadvantages of invasive methods are: 1) the pain and emotional trauma associated with puncturing the skin; 2) the risk of infection or transmission of diseases such as hepatitis or HIV through contaminated needles/lancets; and 3) long-term invasive procedures can cause calluses on the fingers and poor blood circulation.

Blood samples are typically obtained by puncturing the skin using a needle or lancet, the latter being a small razor-type device that is often attached to a spring-driven plunger that controls the rate and depth of entry. To minimize recurring tissue damage at the sites of blood collection (often the fingers tips), several new devices have been developed. For example, a portable, battery-operated Erbium-YAG laser (Lasette), made by Cell Robotics, Inc., is designed for use instead of a lancet. It uses a small diameter laser beam to puncture the surface, causing only a slight sensation of pressure. The Lasette costs approximately \$2,000US.

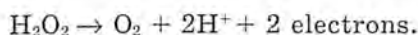
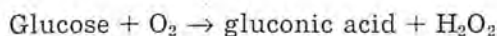
### Minimally-Invasive Methods

Minimally-invasive methods are based on the measurement of glucose levels in the interstitial fluid that occupies about 45% of human skin tissue. Blood vessels, in contrast, represent only 5%. The minimally-invasive approach is based upon a very rapid exchange of glucose molecules between blood plasma and interstitial fluid of the skin or subcutis, insuring a good correlation between glucose concentration in the blood and the interstitial fluid [2].

*Glucose electrodes.* This technique utilizes two thin electrodes each made of a different metal, with an insulating layer between them. Immobilized between electrodes is a glucose-specific enzyme (glucose oxidase) and the change in current across this junction is proportional to the amount of the enzyme-catalyzed hydrogen peroxide formed and therefore, glucose present. Disadvantages of this method are related to: 1) a relatively short long-term stability of the sensor signal; 2) the lack of compatibility between the tissue and the electrode surface; and 3) drift in the sensor signal over time. In addition, penetration of electrodes into the skin can

cause local infection and inflammatory reaction against the material inserted [3].

*Transdermal techniques.* One type of transdermal glucose monitor attaches a device to the skin that removes interstitial intradermal fluid for analysis. The *Glucose Watch Biographer* (Glucose Watch, Cygnus, USA) applies low current to the skin to stimulate the flow of ions and interstitial fluid through the skin to the surface, a process called *reverse iontophoresis* [4]. Uncharged molecules of glucose are also carried along with the ions by convective transport. Glucose in the fluid is then measured with a biosensor. Biologically selective element of biosensor is the enzyme glucose oxidase that catalyzes the oxidation of glucose to gluconic acid and hydrogen peroxide that subsequently degrades *via* the following reactions:



Each glucose molecule yields two electrons and by measuring the resulting electric current, it is possible to determine the amount of glucose in the blood. The range of glucose concentration that can be accurately measured is between 2.2 and 22.2 mmol · L<sup>-1</sup>. Shortcomings of transdermal techniques are: 1) the necessity of calibrating the device against a finger prick blood test each time a new sensor is used (typically a single sensor can only be used for 12 hours); 2) relatively long time (≈ 20 minutes) between fluid extraction and glucose measurement; 3) local skin irritation caused by the electric current; and 4) the accuracy can be significantly affected by excessive hairiness, sweating, and movement of the wrist. The current price for the Glucose Watch Biographer is \$350US plus \$50US for a box of 16 auto-sensors.

Another transdermal technique utilizes a fluorescence glucose sensor that is implanted 0.5 mm under the skin. The sensor is comprised of a small (0.5 mm × 5 mm) hollow fiber capsule filled with a fluorescent substance. There are two primary types of glucose sensors – glucose oxidase-based sensors and affinity-binding sensors. Glucose oxidase sensors utilize electroenzymatic oxidation of glucose by an enzyme that produces an optical signal the intensity of which is a function of glucose concentration [5-9]. Fluorescent affinity-binding sensors in contrast, utilize the binding of glucose and a labeled fluorescent substance to a common receptor site. Fluorescence of the complex is excited by an external source of light that penetrates the skin with the fluorescence intensity being proportional to glucose concentration. As free glucose from surrounding tissue enters through the pores of the capsule, the fluorescent compound binds to glucose inducing changes in fluorescence intensity or fluorescent lifetime. The presence of glucose causes changes in the molecule's electron configuration and a more intense fluorescence emission or longer fluorescent lifetime. Changes in fluorescence parameters are detected by a watch-size device worn just above the implant. The advantages of fluorescent sensors are their sensitivity and the high specificity between glucose and the fluorescent binding compounds. A number of fluorescent glucose-binding compounds have been proposed, e.g., concanavalin A labeled dextran, tetramethylrhodamine isothiocyanate labeled dextran, ruthenium-concanavalin A and maltose-insulin-malachite green [10-11]. Time-resolved NIR fluorescence system for transdermal glucose monitoring has also been studied [12]. A disadvantage of fluorescence methods is the influence of different exogenous chemicals that can penetrate glucose-permeable pores of the sensor, compromising accuracy. In addition, some of these chemicals induce photobleaching or denaturation of the fluorescence substance.

*Microdialysis.* Dialysis is a process by which compounds are separated due to differences in their diffusion rate through a semipermeable membrane [13]. Mi-

cro-dialysis techniques require the insertion of a semipermeable fiber into the subcutaneous tissue that is filled with an isotonic, glucose-free fluid and the collection of the dialysate of the interstitial fluid. Glucose diffuses from the interstitial fluid through the dialysis membrane into the interior based upon the differential in concentration between the interior and exterior. The dialysate is then pumped into a glucose sensor and glucose concentration is determined [14-15]. The advantage of this method is the elimination of possible adverse reactions to a foreign body. Primary disadvantages are the long time interval required (5 to 45 minutes) for the interior to reach an equilibrium and the necessity for daily recalibration.

*Open-flow microperfusion.* This method involves the insertion of a double-lumen catheter containing microholes into patient's subcutaneous tissue [16]. A sterile, ion-free isotonic perfusion fluid is pumped through the inner cannula of the catheter, then the perfusion fluid is mixed with the interstitial fluid at the top of the catheter and the mixture is removed with a pump through a perforation in the outer cannula. Glucose concentration in the sample is then determined using a glucose sensor. Two additional sensors monitor the degree of mixing (conductivity sensor) and the temperature (temperature sensor). The advantage of this technique is that it does not require a calibration procedure. The disadvantage is a short longevity of the catheter, i.e., 4 days without calibration or 7 days with calibration.

Two problems associated with the interstitial fluid technology are that the monitoring procedure is a disposable, single use assay and the time required for the measurement can result in patient's actual blood glucose concentration having already changed significantly [17].

### Noninvasive Methods

Noninvasive methods involve calculating blood glucose concentration after applying radiation to a tissue and measuring the interaction. This technique allows measuring *in vivo* blood glucose concentrations without collecting a blood sample. The most promising noninvasive technologies being tested for blood glucose monitoring are radio wave impedance, polarimetry, and spectroscopy.

*Radio Wave Impedance.* If two electrodes are attached to a material, the resistance between them can be measured by applying a voltage and measuring the current that flows through the material. When radio waves are applied to an aqueous solution containing nonionic solute such as glucose, the solute interacts with the radio wave energy causing an attenuation of the wave amplitude and a phase shift that result in an increased impedance. The impedance of a blood sample (estimated using clips attached to the body) is proportional to the concentration of glucose in the blood [17]. The disadvantage of this method is the effect of blood factors on impedance. For example, the concentration of electrolytes in the blood, the size of the body part where the measurement is made (e.g., finger), and body temperature can each modulate impedance and hence, the accuracy of glucose estimation.

*Polarimetry.* An optically active substance rotates the plane of polarization of transmitted light, and the angle through which the light is rotated depends on the type and length of the sample, wavelength, and concentration of the substance in a solution. Determination of blood glucose requires measuring the rotation produced by a fixed length of solution (polarimetry) with the angle of rotation being proportional to glucose concentration. The primary disadvantage of human skin polarimetry is related to the fact that the skin causes a high degree of light scattering and hence, depolarization of the light passing through body tissue and a low light-to-noise ratio. In an attempt to circumvent this problem, glucose con-

tent was measured in the aqueous humor of the eye (rabbit model) [18-20] where the anterior chamber exhibits relatively low scattering properties [21]. Likewise, glucose concentration in the aqueous humor is closely related to glucose concentration in the blood [22]. Polarimetry of glucose *in vitro* was described by S.Y. Wang et al. [23]. *In vivo* measurements of glucose concentration show reasonable correlations with blood glucose concentration [19-20]. Glucose was determined *in vitro* in the 5.6-33 mmol · L<sup>-1</sup> range in cell growth media and *in vivo* in bovine ocular fluid [24]. An amplitude-sensitive optical heterodyne polarimeter for noninvasive monitoring of glucose in a rabbit's eye was reported by C.Chou et al. [25]. The amplitude of the heterodyne signal is linearly related to the optical rotation angle of the aqueous glucose. No human clinical data have been published on the use of polarimetry to determine glucose concentration *in vivo*, however, the appearance of a number of scientific publications dedicated to polarimetry [26-29] underscores the interest of investigators in this approach. There are several problems associated with polarimetry of the eye. First, the signal that is analyzed is rather small. A 0.06 mmol · L<sup>-1</sup> change in glucose concentration induces an angle of rotation for a 1 cm optical path of less than 0.00004°. Second, there is a lag time between the blood and the aqueous solution between 5 and 30 min [19, 20, 26]. Third, the collagen structure of the cornea results in a birefringence that must be differed from the optical rotation.

*Spectroscopic approaches.* Spectroscopic methods analyze the difference between the input light energy and the energy absorbed, transmitted, reflected, or re-emitted after the interaction of the radiation with the blood. These methods provide fast, precise, nondestructive, and noninvasive monitoring of blood glucose that do not require the use of reagents. Spectroscopic methods also make it possible to correct for changes of blood glucose concentration due to the pulsatile blood flow caused by the heart beat [30]. The principles and practical applications of spectroscopic methods for noninvasive blood glucose monitoring are considered in this section.

*Near-Infrared Transmission Spectroscopy.* Initial near-infrared (NIR) investigations focused upon transmission spectroscopy. Two primary spectroscopic phenomena participate in the interaction of infrared radiation with human tissue – light scattering in the region of 1.52-1.85 μm and molecular absorption (water, fat, and protein) in the 2.0-2.5 μm region. The tissue must be thick enough to provide absorption of NIR radiation by glucose but thin enough to allow sufficient NIR energy to pass through. Water, hemoglobin (the pigment that renders blood red), and melanin (the pigment that gives skin its color) present in human surface tissue, exert a significant effect on the absorption of optical radiation. The spectral range within the “*therapeutic window*” is between 600 and 1300 nm due to absorption by water and pigments. Near-infrared calibration models have been developed for the measurement of total protein, albumin protein, globulin protein, triacylglycerols, cholesterol, urea, glucose, and lactate [31]. Spectra were collected in the 5000-4000 cm<sup>-1</sup> region where there is a strong correlation between predicted and actual glucose levels. The transmission infrared spectra of diabetic subjects in two overlapping regions (750-1050 and 850-1300 nm) gave mean prediction errors ranging from 1.1 to 2.1 mmol · L<sup>-1</sup> depending on the spectrometer configuration and chemometric model used [32]. Derivatives were used in an attempt to minimize baseline shifts. Using samples of skin, muscle and fat tissue from animals in a manner similar to measurements made using the webbing between the human thumb and forefinger, the effects of experimental conditions on reproducibility of blood glucose sensing were assessed [33]. The cheek, lower lip, upper lip, nasal septum, tongue, and webbing tissue were also examined using NIR transmission spectroscopy as sites for measurement [34]. It was demonstrated that the tongue is a suitable site for noninvasive glucose measurement due to

its optical path length and low fat content. When glucose was measured using first overtone transmission spectra (1400-2000 nm range) collected across the tongues of five diabetes patients, the best standard error of prediction was  $> 3.0 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  [35]. However, the data from one subject did not predict blood glucose level and was deemed void of glucose-specific information. It was concluded that the model was actually completely void of glucose-specific information and glucose predictions were limited by the spectral signal-to-noise ratio and sample thickness. As a consequence, significant improvements are needed before clinically useful measurements are possible.

*Near-Infrared Reflectance Spectroscopy.* Wavelengths in the 700 to 2500 nm (13000 – 4000  $\text{cm}^{-1}$ ) range comprise the near-infrared region of the electromagnetic spectrum. Near-infrared spectroscopy (NIRS) is based on the measurement of the ratio of radiation reflected from the sample to incident radiation. NIRS techniques include irradiation of blood containing tissue with a broad-band low-energy NIR radiation emitted by a source and subsequent measurement of the radiation reflected from the tissue. The detected radiation is used to create a graph of  $-\lg R/R_s$ , where  $R$  is the reflectance spectrum of the skin and  $R_s$  is the reflectance of the instrument calibration.

The absorption and reflection of optical radiation in the NIR region is due to the participation of higher harmonics of overtones and combinations of these harmonics with fundamental vibrations. Overtones and combinations of fundamental vibration transitions are due to characteristic molecular groups such as  $-\text{CH}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}$ . Water is one of the important components of human body and is characterized by three NIR absorption bands: 2.0-2.5  $\mu\text{m}$  (the combination region), 1.54-1.82  $\mu\text{m}$  (the first overtone region), 0.7-1.33  $\mu\text{m}$  (the short-wave NIR region). Glucose has major absorption bands near 2.10, 2.27, and 2.32  $\mu\text{m}$  (the combination region) and 1.73, 1.69, and 1.61  $\mu\text{m}$  (the first overtone region), in addition to bands centered at 0.76, 0.92, and 1.00  $\mu\text{m}$  [36]. The calculated near-infrared overtone and combination spectra of glucose overlap with several (more intense) combinations and overtone bands from water, fat, protein, and hemoglobin [24].

The possibility of using diffuse reflectance NIR spectroscopy for noninvasive blood glucose monitoring in diabetic patients has been reported by several groups [37-41]. For example, NIR reflectance spectroscopy coupled with multivariate analysis has been tested on glucose-fortified aqueous solutions, whole blood, and *in vivo*. The 2.0-2.5  $\mu\text{m}$  NIR region was used to quantify glucose in whole blood [37] and the 1111-1835 nm spectral range in oral mucosa [39, 42-45]. In the mucosa, the reflected signal correlated with blood glucose concentration. Likewise, reflected light from the finger in the wavelength range between 900-1200 nm was collected using a fiber bundle touching the skin [46-48]. NIR measurements on the finger and cuticle have shown good correlations with blood glucose, however, 10% of predictions were not clinically acceptable [46]. The best standard error of prediction reported was  $2.4 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  in aqueous solutions [49],  $1.7\text{-}2.8 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  in blood and plasma [37, 50], and  $1.1\text{-}3.1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  *in vivo* [32, 39, 51-54]. Diffuse reflectance techniques for blood sugar monitoring have been tested at a cross-section of positions (e.g., fingertip [32], earlobe, tongue, forearm [55] and lip [56]). Inner lip measurements displayed good correlations with blood glucose [39].

A method and apparatus for the rapid, noninvasive determination of blood composition using near-infrared spectroscopy was proposed by K.Kaffka et al. [57]. The body part is irradiated with near infrared and radiation transmitted through the tissue is monitored at wavelengths from 700 nm to approximately 1100 nm or radiation reflected by the tissue in the range from around 1000 nm to 1800 nm. The composition of the blood is then determined using transmittance or reflectance and/or interactive spectra values using appropriate calibration values.

Advantages of NIR spectroscopy are: 1) the possibility of analyzing opaque liquid samples containing high concentrations of components; 2) the fact that samples reflect optical radiation in NIR region; and 3) the ability to make quantitative and qualitative analyses with a fairly high level of precision. There are, however, a number of limitations of noninvasive NIR spectroscopic monitoring of blood glucose. For example, the skin and subtending tissues are dynamic and their optical and spectral properties depend upon the physical, structural, and chemical status of the sample. In addition, other substances present in the blood can absorb NIR radiation, complicating measurement. Variation in triacylglycerols, albumin, and other blood components, for example, can interfere with NIR glucose measurement [53]. Errors can also occur due to variation in environmental factors such as changes in temperature, pH, light scattering, humidity, skin pigmentation and hydration, carbon dioxide, and atmosphere pressure [11]. Likewise, medication mediated alterations in the ratio of tissue fluids, changes in the vasculature, aging, disease, and variation in the metabolic activity of the individual can affect the accuracy of glucose measurement [58]. A primary disadvantage of NIR technology is the necessity for frequent recalibration due to the influence of other components within the tissue that alter NIR absorption: e.g., water, fat, skin, muscle, and bone [17].

Another approach currently being explored for blood glucose monitoring is Fourier-transformed infrared (FTIR) spectroscopy combined with attenuated total reflection (ATR). The main component of a traditional FTIR instrument is the modulator – an interferometer that is comprised of a source of radiation, infrared beam-splitter, and fixed and moving mirrors. Measurements involve two steps: 1) an interferogram of the radiation under investigation is recorded, and 2) the spectrum is calculated using Fourier transformation of the signal. It is very difficult to analyze aqueous solutions using infrared spectroscopy because of the strong absorption by water, however, ATR can overcome this problem, allowing infrared spectra of aqueous solutions such as blood to be obtained. N.Kaiser [59] proposed measuring physiological concentrations of glucose noninvasively in very thin layers using ATR-FTIR spectroscopy, a method later used by K.Kajiwara et al. [60] and H.M.Heise and R.Marbach [61]. A peak at  $1033\text{ cm}^{-1}$  showed the greatest sensitivity to glucose, however, all glucose specific peaks underwent baseline drift due to the ATR prism attachment and the background spectra from constituents other than glucose. Using second derivatives of the peaks at  $1033$  and  $2920\text{ cm}^{-1}$ , however, eliminated the prism attachment interference. Human oral mucosa with varying blood glucose concentration was also studied using ATR-FTIR spectroscopy [61]. An advantage of FTIR spectroscopy over dispersive infrared techniques is that all the wavelengths of the optical radiation are detected simultaneously making it possible to obtain an entire spectrum in a short period of time. Primary shortcomings of FTIR are very shallow penetration depth into tissue and the effect of intra- and inter-patient variability of measurement. It was concluded that there was no clear evidence at the present that blood glucose concentration could be monitored using ATR-FTIR spectroscopy [61]. Reproducibility and tissue heterogeneity limit the use of this type of infrared analysis.

The spectroscopic basis for NIR determination of glucose has not been well established in the scientific literature. Most data are based on *in vitro* models and none provides an adequate proof that the measured signal is related to the actual blood glucose concentration. As a consequence, considerable additional research is needed before NIR based techniques reach clinical practice.

*Mid-Infrared Spectroscopy.* The mid-infrared (MIR) region spans a range from  $2.5$  to  $25\text{ }\mu\text{m}$  where absorption due to fundamental stretching and bending modes of molecules takes place. Spectroscopic monitoring of blood glucose in this portion of the spectrum is noninvasive, specific, rapid, and potentially inexpensive [62].

MIR transmission spectroscopy has been tested for the quantification of glucose in whole blood [63] and in solutions [64-65]. Attenuated total reflection MIR spectroscopy for blood glucose suffers from the strong absorption by water in this part of spectrum and the current lack of good MIR radiation sources [42]. The OptiScan company proposed circumventing these problems by measuring normal thermal emissions from the body [55]. When thermal radiation is emitted, glucose in the blood absorbs a portion of the energy with minimal interference from other absorbing species. A major deficiency of the technique is caused by temperature gradients such that glucose near the cooler surface of the body absorbs more energy than it emits [17].

*Photoacoustic Spectroscopy.* Spectroscopy using photoacoustics is based on the irradiation of the sample with amplitude-modulated radiation that produces changes in the temperature and pressure of the surrounding air. These pressure alterations are detected as acoustic vibrations using a sensitive microphone or piezoelectric device positioned on the surface of the skin. Photoacoustic methods are considered to be more sensitive than other NIR methods because the detector collects all signals generated in a given volume of tissue and detects the long-wavelengths. For blood glucose monitoring, photoacoustic measurements weakly detect the absorbance of glucose molecules in the 1000-1800 nm region; however, the magnitude of a pulsed photoacoustic signal depends on the absorption and thermal properties of the solution [66-71]. In a preliminary study using a gelatin-based model, it was possible to identify certain NIR photoacoustic characteristics that could affect the sensitivity in human tissue [68]. Investigators differ in their assessment of the potential of the technique. G.B.Quan et al. [68] believe that pulsed photoacoustic techniques may offer better detection sensitivity than other conventional optical transmission measurement systems, while O.S.Khalil [24] found no data supporting an advantage over NIR transmission or reflectance techniques

*Raman Spectroscopy.* Raman spectroscopy utilizes the inelastic scattering of light (with frequency shifts) and the loss (Stokes shift) or gain (anti-Stokes shift) of vibrational quantum energy by molecules. Raman scattering has two stages – absorption of the primary photon of energy  $h\nu$  and emission of a photon of energy  $h\nu'$ , where  $\nu' = \nu \pm \nu_i$  (here  $\nu_i$  is one of the proper vibrational frequencies of the molecule). The spectral combinations that result in the vibrational spectra during Raman scattering are very specific for each molecule because they depend on the molecular structure, polarizability, dipole moments, atomic state of the nuclei, chemical bonding within the molecule, and interactions of the molecule with its surroundings. Several approaches have been used to monitor blood sugar. For example, anti-Stokes Raman spectroscopy was used to quantify glucose in blood plasma and serum [72] and Stokes Raman spectroscopy for glucose in serum [73]. An anti-Stokes Raman band at  $1130 \text{ cm}^{-1}$  was identified in serum and plasma samples that could be used to detect glucose as low as  $2.5 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  [74]. Initial attempts to use Raman scattering for *in vitro* glucose monitoring in serum, plasma and the whole blood identified problems such as the high light absorption and the presence of fluorescence and Raman-active compounds [72, 75]. Because of the weak Raman signal, the application of the latest technological advances (slow photomultipliers, charged coupled arrays, and laser diodes) have been essential for identifying and distinguishing blood constituents in real time [76]. A laboratory Raman system for *in vitro* blood analysis using a tunable diode laser (830 nm, 500 mW), a holographic imaging spectrograph, liquid-cooled CCD detector, and special collection optics has been tested [77]. The following spectral characteristics of glucose were found to be useful for concentration determinations –  $2900 \text{ cm}^{-1}$  (C-H stretch Raman band) or  $900\text{-}1200 \text{ cm}^{-1}$  (C-O and C-C stretch Raman bands) [78]. A clinical Raman system for *in vivo* investigation of peripheral arte-

ries was described by J.F.Brennan et al. [79]. The application of partial least-squares analysis to the Raman spectral data derived from blood samples (69) demonstrated that accurate concentration information on blood components could be obtained [80]. A newly developed disposable Raman cell, coupled with a special fiber optic signal collector, made it possible to conduct Raman analyses in 10 s with a sample of only 0.5  $\mu$ L [81]. It is estimated the system, though not currently commercially available, will cost between \$20,000 and \$30,000US.

The eye is an attractive site for glucose monitoring with Raman spectroscopy [ 23, 75, 82-85 ] in that the aqueous humor (liquid that fills the anterior chamber of the eye between the lens and the cornea) is a relatively non-absorptive substance that contains Raman-active molecules such as glucose, lactate, urea, and ascorbate. In addition, there is only a small amount of protein minimizing the fluorescence background. Raman spectra of aqueous humor specimens (e.g., rabbit and humans) have demonstrated spectral peaks attributed to glucose and other components [75]. The application of Raman spectroscopy combined with multifactor analysis to artificial aqueous humor samples allowed identifying four principal metabolites [83]. Promising results were also obtained for glucose concentration in blood serum [73].

The advantages of Raman spectroscopy are a significant tissue penetration depth ( $> 1$  mm) of the NIR region, narrow and specific spectral bands, the linear dependence of the intensity of spectral bands on the concentration of each component, weak absorption by water, and high spatial and time resolution. Raman spectroscopy provides a rapid means of analysis and requires a much smaller sample volume than conventional reagent techniques.

Disadvantages of Raman spectroscopy include a relatively low sensitivity and the confounding effect of other chemicals present (e.g., high molecular weight proteins) that overlap Raman signals. It is possible to eliminate background fluorescence by using long wavelength regions of the spectrum; however, the intensity of the Raman signal falls off sharply as excitation wavelength increases.

*Fluorescence Spectroscopy.* Fluorescence is a radiative process that occurs with a molecule transition from the singlet to the ground state. The molecule is excited by a specific wavelength and emits radiation at a higher wavelength. The use of fluorescence methods for minimally-invasive blood glucose monitoring has been previously described in this article.

Noninvasive monitoring can be done through analysis of the fluorescence parameters of proteins and amino acids present in the skin. It is possible to excite primary fluorescence (autofluorescence) of tryptophan at 270-290 nm, tyrosine at 275 nm, and phenylalanine at 260 nm and to measure fluorescence emission at 353-354 nm (tryptophan), 303-304 nm (tyrosine) and 275-289 nm (phenylalanine) [86]. The fluorescence properties of these substances depend on their chemical composition, the solvent, pH of the medium, and temperature. It is possible to assess the effect of glucose concentration on fluorescence parameters of human skin [87]. Patients with diabetes had higher autofluorescence of the skin than control patients. Tissue autofluorescence has been associated with the presence of glycosylation end-products. The total autofluorescence (the summation of the intensities between 420-600 nm) and total autofluorescence corrected for the amount of light reflected by the skin were used. Further research is needed to determine the robustness of these signals in animal models and in humans.

An unusual noninvasive fluorescence spectroscopy method uses nanoliter amounts of human tear fluid collected with a capillary tube that is analyzed for glucose content [88]. The tear fluid is subjected to two enzymatic reactions to generate a fluorescent compound that is proportional to the concentration of glucose in the sample. Capillary electrophoresis with laser-induced fluorescence detection is used to monitor the

fluorescent species generated, hence glucose in the sample. The results indicated that a higher glucose content in tear samples is consistent with the higher glucose content in blood samples. Glucose concentration of tear samples ranged from 128 to 166  $\mu\text{M} \cdot \text{L}^{-1}$  and that of blood ranged from 3.3 to 4.3  $\mu\text{M} \cdot \text{L}^{-1}$ .

*Laser Doppler Fluximetry and Imaging.* If a moving object is illuminated by monochromatic light, the frequency of the scattered light will depend on the object's movement velocity. The scattered light undergoes a Doppler frequency shift and measurement of this shift can be used to provide the velocity. Human skin consists of a number of small capillaries located close to the surface. The velocity of blood flow in the capillaries is in the range of 0.01-10  $\text{mm} \cdot \text{s}^{-1}$  and laser Doppler fluximetry can be used to assess microcirculation *in vivo* [89]. By scanning a laser beam across a tissue surface, the blood flow can be mapped using a color-coded image display.

*Diabetes mellitus* affects eyes, destroying the vasculature in the conjunctiva retina and central nervous system. Diabetic retinopathy results in the appearance of numerous tiny blood vessels (the induction of which is related to the altered glucose level) that result in a change in blood's velocity. Application of laser Doppler fluximetry to assess microcirculation *in vivo* [89] has demonstrated that abnormalities in microvascular functions occur early in the progression of the disease and are associated with poor glycemic control. Microvascular responses in diabetes patients to endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilators (substances that dilate blood vessels) were measured at the dorsum of the foot using laser Doppler fluximetry [90]. Results confirmed that vascular responses in diabetic patients were significantly reduced compared with control subjects. Monitoring retinal haemodynamics with bi-directional laser Doppler velocimetry corroborated that changes in retinal flow measured in a vein following strict diabetic control are associated with progression of retinopathy [91].

## Conclusions

Recent published advances in blood glucose monitoring for diabetic patients have been considered. The central objective of the research described has been the development of techniques and instruments for blood glucose monitoring that can be used to impede the development of the disease and the onset of chronic complications. While distinct progress has been made in blood glucose monitoring technology, significant additional improvements are needed to increase the precision and decrease the invasiveness of the measurement. Decreasing the size and expense and increasing the portability of such instruments is essential for widespread use. Progress continues to be made in invasive techniques; however, the benefits that can be derived from the advent of noninvasive methods have resulted in tremendous interest in developing this potential. Critical problems hindering the development of noninvasive techniques include the effect of water, temperature, light scattering, and heterogeneous distribution of blood and glucose in tissues. The lack of calibration models that can accurately predict *in vivo* glucose concentration is evident and an assessment of the effect of blood proteins and glucose-protein complexes on the precision of noninvasive techniques is needed. The assessment of new light sources is a priority, including a comparison of their efficiency to conventional sources, and determination of relevant spectral indices and criteria that correlate with blood glucose concentration. While substantial progress has been made in noninvasive techniques, considerable research is needed before these new technologies can be integrated into diagnostic practice. The potential health and quality of life benefits to diabetic patients and financial impact on the health care system argue for a high research priority.

## References

1. Kawanaka S. Blood measuring instrument. Patent N 6 349 230, 2002, Japan.
2. Roe J.N., Smoller B.R. Bloodless glucose measurements // *Crit. Rev. Care.* 1998, **15**, 199-241.
3. Koschinsky T., Heinemann L. Sensors for glucose monitoring: technical and clinical aspects // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2001, **17**, 113-123.
4. Tamada J.A., Bohannon N.J., Potts R.O. Measurements of glucose in diabetic subjects using noninvasive transdermal extraction // *Nat. Med.* 1995, **1**, 1198-1201.
5. Abdel-Latif M.S., Guilbault G.G. Fiber-optic sensor for the determination of glucose using micellar enhanced chemiluminescence of the peroxyate reaction // *Anal. Chem.* 1988, **60**, 2671-2674.
6. Gunsingham H., Tan C.-H., Seow J.K.L. Fiber-optic glucose sensor with electrochemical generation of indicator reagent // *Anal. Chem.* 1990, **62**, 755-759.
7. Li L., Walt D.R. Dual-analyte fiber-optic sensor for the simultaneous and continuous measurement of glucose and oxygen // *Anal. Chem.* 1995, **67**, 3746-3753.
8. Moreno-Bondi M.C., Wolfbeis O.S., Leiner M.J., Shaffar B.P. Oxygen optrode for use in a fiber-optic glucose biosensor // *Anal. Chem.* 1990, **62**, N 21, 1408-1413.
9. Schaffar B.P., Wolfbeis O.S. A fast responding fiber optic glucose biosensor based on an oxygen optrode // *Biosens. Bioelectron.* 1990, **5**, N 2, 137-148.
10. Cote G.L. Noninvasive and minimally-invasive optical monitoring technologies // *Amer. Soc. Nutritional. Sci.* **131**, 1596S-1604S.
11. McNichols R.J., Cote G.L. Optical glucose sensing in biological fluids: an overview // *J. Biomed. Opt.* 2000, **5**, 5-16.
12. Rolinski O.J., Birch D.J.S., McCartney L.J., Pickup J.C. A time-resolved near-infrared fluorescence assay for glucose: opportunities for trans-dermal sensing // *J. Photochem. Photobiol.* 2000, **54**, 26-34.
13. The Oxford Medical Companion. Oxford-New York-Tokyo: Oxford Univ. Press, 1994.
14. Hashiguchi K., Sakakida M., Nishida K. et al. Development of a miniaturized glucose monitoring system by combining a needle-type glucose sensor with microdialysis sampling method // *Diabetes Care.* 1994, **17**, N 5, 387-388.
15. Summers L.K., Clark M.L., Humphrey S.M. et al. The use of microdialysis to monitor rapid changes in glucose concentration // *Horm. Metab. Res.* 1999, **31**, 424-428.
16. Trajanovski Z., Brunner G., Schaupp L. et al. Open-flow microperfusion of subcutaneous adipose tissue for on-line continuous *ex vivo* measurement of glucose concentration // *Diabetes Care.* 1997, **20**, 1114-1121.
17. Klonoff D.C. Noninvasive Blood Glucose Monitoring // *Diabetes Care.* 1997, **20**, N 3, 433-437.
18. March W., Engerman R., Rabinovich B. Optical monitor of glucose // *ASAIO Trans.* 1979, **25**, 28-31.
19. March W.F., Rabinovich B., Adams R.L. Noninvasive glucose monitoring of the aqueous humor of the eye. II. Animal studies and the scleral lens // *Diabetes Care.* 1982, **5**, 259-265.
20. Rabinovich B., March W.F., Adams R.L. Noninvasive glucose monitoring of the aqueous humor of the eye. I. Measurement of very small optical rotations // *Diabetes Care.* 1982, **5**, 254-258.
21. McNichols R.J., Cameron B.D., Cote G.L. Development of a non-invasive polarimetric glucose sensor // *Leos Newsletter.* 1998, **12**, N 2.
22. Pohjola S. The glucose content of the aqueous humor in man // *Acta Ophth.* 1966, Suppl. 8, 11-80.
23. Wang S.Y., Hastay C.E., Watson P.A. et al. Analysis of metabolites in aqueous solutions using laser Raman spectroscopy // *Appl. Optics.* 1993, **32**, N 6, 925-929.
24. Khalil O.S. Spectroscopic and clinical aspects of noninvasive glucose measurements // *Clin. Chem.* 1999, **45**, 165-177.
25. Chou C., Han C.-Y., Kuo W.-C. et al. Noninvasive glucose monitoring *in vivo* with an optical heterodyne polarimeter // *Appl. Optics.* 1998, **37**, N 16, 3553-3557.
26. Cameron B.D., Baba J.S., Cote G.L. Optical polarimetry applied to the development of a noninvasive *in vivo* glucose monitor // *SPIE-BIOS Conf. Proc.* 2000, V3923.

27. Cameron B.D., Cote G.L. Polarimetric glucose sensing in aqueous humor utilizing digital closed-loop control // Proc. of the 18<sup>th</sup> Intern. Conf. of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. CD Rom extended abstract 1.4.2-5, 1996.
28. Cote G.L., Fox M.D., Northrop R.B. Noninvasive optical polarimetric glucose sensing using a true phase measurement technique // IEEE Trans. Biomed. Eng. 1992, **39**, 752-756.
29. Goetz M.J. Microdegree Polarimetry for Glucose Detection // Master of Science thesis, University of Connecticut, CT., 1992.
30. Heise H.M., Marbach R., Bittner A. Clinical chemistry and near infrared spectroscopy: technology for non-invasive glucose monitoring // J. Near Infrared Spectrosc. 1998, **6**, 649-359.
31. Hazen K.H., Arnold M. A., Small G.W. Measurement of glucose and other analytes in undiluted human serum with near-infrared transmission spectroscopy // Anal. Chim. Acta. 1998, **371**, 255-267.
32. Robinson M.R., Eaton R.P., Haaland D.M. et al. Noninvasive glucose monitoring in diabetic patients: A preliminary evaluation // Clin. Chem. 1992, **38**, N 9, 1618-1622.
33. Burmeister J.J., Chung H., Arnold M.A. Phantoms for noninvasive blood glucose sensing with near infrared transmission spectroscopy // Photochem. Photobiol. 1998, **67**, N 1, 50-55.
34. Burmeister J.J., Arnold M.A. Evaluation of measurement sites for noninvasive blood glucose sensing with near-infrared transmission spectroscopy // Clin. Chem. 1999, **45**, 1621-1627.
35. Burmeister J.J., Arnold M.A., Small G.W. Noninvasive blood glucose measurements by near-infrared transmission spectroscopy across human tongues // Diabetes Technology & Therapeutic. 2000, **2**, N 1, 5-15.
36. Burmeister J.J., Arnold M.A. Spectroscopic considerations for noninvasive blood glucose measurements with near infrared spectroscopy // IEEE-LEOS Newsletter. 1998, **12**, N2.
37. Haaland D.M., Robinson M.R., Koepf G.W. et al. Reagentless near-infrared determination of glucose in whole blood using multivariate calibration // Appl. Spectroscopy. 1992, **46**, 1575-1578.
38. Marbach R. Meßverfahren zur IR-spektroskopischen Blutglucosebestimmung // Fortschr.-Ber. VDI, **346**, Dusseldorf, 1993.
39. Marbach R., Koshinsky T.H., Gries F.A., Heise H.M. Noninvasive blood glucose assay by near-infrared diffuse reflectance spectroscopy of the human inner lip // Appl. Spectroscopy. 1993, **47**, 875-881.
40. Danzer K., Fischbacher Ch., Jagemann K.U., Reichelt K.J. Near-infrared diffuse reflection spectroscopy for non-invasive blood-glucose monitoring spectroscopy // IEEE-LEOS Newsletter. 1998, **12**, N 2.
41. Heise H.M., Bittner A., Marbach R. Near-infrared reflectance spectroscopy for noninvasive monitoring of metabolites // Clin. Chem. Lab. Med. 2000, **38**, N 2, 137-145.
42. Heise H.M., Marbach R., Janatsch G., Kruze-Jarres J.D. Multivariate determination of glucose in whole blood by attenuated total reflection spectroscopy // Anal. Chem. 1989, **61**, 2009-2015.
43. Heise H.M., Marbach R., Koschinsky T.H., Gries F.A. Multicomponent assay for blood substrates in human plasma by mid-infrared spectroscopy and its evaluation for clinical analysis // Appl. Spectroscopy. 1993, **47**, 875-881.
44. Heise H.M., Marbach R., Koschinsky T.H., Gries F.A. Non-invasive blood glucose sensors based on near-infrared spectroscopy // Artif. Org. 1994, **18**, 439-447.
45. Heise H.M., Marbach R. Effect of data pretreatment on the noninvasive blood glucose measurement by diffuse reflectance near-IR spectroscopy // SPIE Proc. 1994, **2089**, 114-115.
46. Jagemann K.U., Fischbacher C., Danzer K. et al. Application of near-infrared spectroscopy for noninvasive determination of blood/tissue glucose using neural networks // Zeit. Physik Chemie. 1995, **191**, 179-190.
47. Müller U.A., Mertes B., Danzer K. et al. Non-invasive blood glucose measurement by means of infrared spectroscopy: calibration models and results // J. Artif. Org. 1997, **20**, 285.

48. Fischbacher C., Jagemann K.U., Danzer K. et al. Enhancing calibration models for non-invasive near-infrared spectroscopical blood glucose determination // *Fresenius J. Anal. Chem.* 1997, **359**, 78.
49. Hazen K.H., Arnold M.A., Small G.W. Temperature-insensitive near-infrared spectroscopic measurement of glucose in aqueous solutions // *Appl. Spectroscopy*. 1994, **48**, 477-483.
50. Small G.W., Arnold M.A., Marquart L.A. Strategies for coupling digital filtering with partial least-squares regression: application to the determination of glucose in plasma by fourier transform near-infrared spectroscopy // *Anal. Chem.* 1993, **65**, 3279-3289.
51. Gabriely I., Wozniak R., Mevorach M. Transcutaneous glucose measurement using near-infrared spectroscopy during Hyperglycemia // *Diabetes Care*. 1999, **22**, N 12, 2026-2032.
52. Heise H.M., Bittner A., Marbach R. Clinical chemistry and near infrared spectroscopy: technology for non-invasive glucose monitoring // *J. Near-Infrared Spectroscopy*. 1998, **6**, 349-359.
53. Malin S.F., Rucht T.L., Blank T.B. et al. Noninvasive prediction of glucose by near-infrared diffuse reflectance spectroscopy // *Clin. Chem.* 1999, **45**, N 9, 1651-1658.
54. Samann A., Fischbacher C., Jagemann K.U. et al. Non-invasive blood glucose monitoring by means of near-infrared spectroscopy: investigation of long term accuracy and stability // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 2000, **108**, 408-413.
55. Robinson M.R. Blood analysis: Noninvasive methods hover on horizon // *Biophotonic International*. 1998, **5**, N 3, 48-52.
56. Heise H.M. Diffuse reflectance near-infrared spectrometry for noninvasive blood glucose monitoring // *IEEE-LEOS Newsletter*. 1998, **12**, N 8, 1073-1078.
57. Kaffka K., Abel J., Gyarmati L. et al. Method and apparatus for non-invasive determination of blood composition parameters. Patent N 5 974 337, 1999, Hungary.
58. Waynant R.W., Chenoault V.M. Overview of non-invasive fluid glucose measurement using optical techniques to maintain glucose control in diabetes mellitus // *IEEE-LEOS Newsletter*. 1998, **12**, N 2.
59. Kaiser N. Laser absorption spectroscopy with an ATR prism // *Appl. Phys.* 1978, **17**,1-4.
60. Kajiwara K., Uemura T., Kishikawa H. et al. Noninvasive measurement of blood glucose concentrations by analysing Fourier transform infra-red absorbance spectra through oral mucosa // *Med. & Biol. Eng. Comput.* 1993, **31**, S17-S22.
61. Heise H.M., Marbach R. Human oral mucosa studies with varying blood glucose concentration by non-invasive ATR-FT-IR-Spectroscopy // *Cell Mol. Biol.* 1998, **44**, N 6, 899-912.
62. Klonoff D.C., Braig J.R., Sterling B.B. et al. Mid-infrared spectroscopy for noninvasive blood glucose monitoring // *IEEE-LEOS Newsletter*. 1998, **12**, N 2, 13-14.
63. Zeller F., Novak P., Landgraf R. Blood glucose measurement by infrared spectroscopy // *Int. J. Artif. Organs*. 1989, **12**, N 2, 129-135.
64. Bhandare P., Mendelson Y., Stohr E., Peura R.A. Glucose determination in simulated plasma solutions using infrared spectrophotometry // *Proc. IEEE*. 1992, **14**, 163-164.
65. Bhandare P., Mendelson Y., Peura R.A. et al. Multivariate determination of glucose in whole blood using partial least-squares and artificial neural networks based on midinfrared spectroscopy // *Appl. Spectroscopy*. 1993, **47**, N 8, 1214-1221.
66. Christison G.B., MacKenzie H.A., Hodgson P. Glucose determination of physiological glucose concentration in human whole blood // *Med. Biol. Eng. Comput.* 1993, **31**, 284-290.
67. MacKenzie H.A., Ashton H.S., Spiers S. et al. Advances in photoacoustic noninvasive glucose testing // *Clin. Chem.* 1999, **45**, N 9, 1587-1595.
68. Quan G.B., Christison G.B., MacKenzie H.A., Hodgson P. Glucose determination by a pulsed photoacoustic technique: an experimental study using a gelatin-based tissue phantom // *Phys. Med. & Biol.* 1993, **38**, 1911-1922.
69. Spanner G., Niessner R. A photoacoustic laser sensor for the non-invasive determination of blood content // *Anal. Methods*. 1993, **1**, 208-212.
70. Spanner G., Niessner R. New concept for the non-invasive determination of physiological glucose concentrations using modulated laser diodes // *Fresenius J. Anal. Chem.* 1996, **354**, 306-310.

71. Spanner G., Niessner R. Noninvasive determination of blood constituents using an array of modulated laser diodes and a photoacoustic sensor head // *Fresenius J. Anal. Chem.* 1996, **355**, 327-328.
72. Dou X., Yamaguchi Y., Yamamoto H. et al. Biological applications of anti-Stokes Raman spectroscopy: quantitative analysis of glucose in plasma and serum by a highly sensitive multichannel Raman spectrometer // *Appl. Spectroscopy*. 1996, **50**, 1301-1306.
73. Koo T.-W., Berger A.J., Itzkan I. et al. Measurement of glucose in human blood serum using Raman spectroscopy // *IEEE-LEOS Newsletter*. 1998, **12**, N 2.
74. Tarr R.V., Tarr P.G.S. Non-invasive blood glucose measurement system and method using stimulated Raman spectroscopy // *US Patent 5 243 983*, 1993.
75. Berger A.J., Itzkan I., Feld M.S. Feasibility of measuring blood glucose concentration by near infrared Raman spectroscopy // *Spectrochimica Acta*. 1997, **53**, 287-292.
76. Cote G.L. Noninvasive optical glucose sensing - an overview // *J. Clin. Engineer.* 1997, **22**, 253-259.
77. Hanlon E.B., Manoharan R., Koo T.-W. et al. Prospects for *in vivo* Raman spectroscopy // *Phys. Med.* 2000, **45**, R1-R59.
78. Berger A.J., Wang Y., Feld M.S. Rapid, noninvasive concentration measurements of aqueous biological analytes by near-infrared Raman spectroscopy // *Appl. Optics*. 1996, **35**, 209-212.
79. Brennan J.F., Romer T.J., Lees R.S. et al. Determination of human coronary artery composition by Raman spectroscopy // *Circulation*. 1997, **96**: 99-105.
80. Berger A.J., Koo T.-W., Itzkan I. et al. Multicomponent blood analysis by near-infrared Raman spectroscopy // *Appl. Optics*. 1999, **38**, 2916-2926.
81. Robinson M.R. Raman spectroscopy analyzes blood chemistry // *Biophotonics Int.* 2000, **3**, 52-53.
82. Goetz M.J., Cote G.L., Erkens R.J. et al. Application of multivariate technique to Raman spectra for quantification of body chemicals // *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 1995, **42**, 728-731.
83. Lambert J., Storrle-Lombardie M., Borchert M. Measurement of physiological glucose levels using Raman spectroscopy in rabbit aqueous humor model // *IEEE-LEOS Newsletter*. 1998, **12**, N 2.
84. Tarr R.V. The non-invasive measure of D-glucose in the ocular aqueous humor using stimulated Raman spectroscopy. Doctoral dissertation, Georgia Institute of Technology, 1991, Atlanta, GA, USA.
85. Wicksted J.P., Erkens R.J., Motamedi M., March W.F. Monitoring of aqueous humor metabolites using Raman spectroscopy // *SPIE Proc.* 1994, **2135**, 264-274.
86. Posudin Yu.I. *Lasers in agriculture* enfield, New Hampshire: Science Publishers, Inc., 1998. 188 p.
87. Meerwaldt R., Smit A.J., Links Th.P. et al. Simple noninvasive measurement of skin autofluorescence in diabetes mellitus. Abstract 0210. <http://www.diabetolognytt.nu/abstract/2000/210.pdf>.
88. Chen R., Jin Z., Colon L.A. Analysis of tear by CE/LIF: A noninvasive approach for glucose monitoring // *J. Capillary Electrophoresis*. 1996, **3**, N 5, 243-248.
89. Jaap A.J., Shore A.C., Tooke J.E. Relationship of insulin resistance to microvascular dysfunction in subjects with fasting hyperglycaemia // *J. Diabetes & its Complications*. 1997, **40**, 238-243.
90. Khan F., Elhadd T.A., Greene S.A., Belch J.J.F. Impaired skin microvascular function in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes // *Diabetes Care*. 2000, **23**, 215-230.
91. Grunwald J.E., Brucker A.J., Schwartz S.S. et al. Strict metabolic control and retinal blood flow in diabetes // *Br. J. Ophthalmol.* 1994, **78**, 598-604.

## Моніторинг глюкози в крові у хворих на цукровий діабет

Ю.І.Посудін<sup>1</sup>, Д.Далл<sup>2</sup>, С.Кейз<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Національний аграрний університет, 03041 Київ, Україна;

<sup>2,3</sup> Університет штата Джорджія, Афіни, Джорджія, 30602-7273 США

Даний огляд присвячений критичному аналізу сучасного стану технології та техніки моніторингу глюкози в крові, зокрема, інвазивним, мінімально-інвазивним та неінвазивним підходам. Розглядаються принципи та механізми дії приладів, що реалізують ці підходи, разом з обговоренням переваг та недоліків кожного з них. Незважаючи на певний прогрес в розробці інвазивних приладів, перспективними вважаються прилади на основі неінвазивних методів моніторингу, що викликає значний інтерес до них. Обговорюються критичні проблеми, що супроводжують впровадження неінвазивної техніки, а саме: вплив води, температури, розсіювання світла, неоднорідний розподіл крові та глюкози в тканинах. Слід відмітити недостатність розроблених моделей, що спроможні з великою точністю передбачити концентрацію глюкози в крові *in vivo* та врахувати вплив білків та глюкозо-білкових комплексів на точність вимірювань під час застосування неінвазивної техніки. Пріоритетними вважаються розробки нових джерел світла та порівняння їх з традиційними джерелами, а також визначення відповідних спектральних індексів та критеріїв, що відповідають концентрації глюкози в крові. Впровадження цих нових технологій у діагностичну практику потребуватиме значних зусиль. Збереження здоров'я та якості життя хворих на цукровий діабет виправдують фінансові затрати на дослідницькі пріоритети. Прагматичний аналіз проблем, пов'язаних з моніторингом глюкози в крові, сприятиме розробці діагностичної та терапевтичної стратегії у майбутньому.

**Ключові слова:** цукровий діабет, кров, глюкоза, моніторинг.

## Моніторинг глюкози в крові у больных сахарным диабетом

Ю.И.Посудин<sup>1</sup>, Д.Далл<sup>2</sup>, С.Кейз<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Национальный аграрный университет, 03041 Киев, Украина;

<sup>2,3</sup> Университет штата Джорджия, Афины, Джорджия, 30602-7273, США

Настоящий обзор посвящен критическому анализу современного состояния технологии и техники мониторинга глюкозы в крови, в частности, инвазивным, минимально-инвазивным и неинвазивным подходам. Рассматриваются принципы и механизмы действия приборов, которые реализуют эти подходы, наряду с обсуждением преимуществ и недостатков каждого из них. Несмотря на определенный прогресс в разработке инвазивных приборов, перспективными считаются приборы на основе неинвазивных методов мониторинга, что определяет существенный интерес к ним. Обсуждаются критические проблемы, сопровождающие внедрение неинвазивной техники, в частности, влияние воды, температуры, рассеяния света, неоднородное распределение крови и глюкозы в тканях. Следует отметить недостаток разработанных моделей, которые были бы в состоянии предсказать с большой точностью концентрацию глюкозы в крови *in vivo* и учесть влияние белков и глюкозо-белковых комплексов на точность измерений в процессе использования неинвазивной техники. Приоритетными считаются разработка новых источников света и сравнение их с традиционными источниками, а также установление соответствующих спектральных индексов и критериев, которые соответствуют концентрации глюкозы в крови. Существенные усилия необходимы для внедрения этих новых технологий в диагностическую практику. Сохранение здоровья и качества жизни больных сахарным диабетом оправдают финансовые затраты на эти исследовательские приоритеты. Прагматический анализ проблем, связанных с мониторингом глюкозы в крови, позволит разработать диагностическую и терапевтическую стратегии в будущем.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, кровь, глюкоза, мониторинг.

## СИСТЕМНА ПАТОЛОГІЯ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ: КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА, ПРОФІЛАКТИКА І ЛІКУВАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВЛАСНІ ДАНІ)

*В.А.Олійник, В.В.Поворознюк\*, Г.М.Терехова*

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

Представлено аналіз даних літератури щодо діагностики, профілактики та лікування остеопорозу, результати дослідження структурно-функціонального стану кісткової тканини у хворих на патологію щитоподібної залози. Показано, що остеопороз є частим ускладненням захворювань щитоподібної залози. У хворих на дифузний токсичний зоб зміни у кістковій тканині виникають вже на початкових стадіях захворювання, а при первинному гіпотиреозі остеопороз розвивається пізніше. З метою запобігання прогресуванню змін у кістковій тканині хворим з патологією щитоподібної залози доцільно здійснювати моніторинг структурно-функціонального стану кісткової тканини. Для профілактики розвитку вторинного остеопорозу у хворих на патологію щитоподібної залози бажано використовувати біологічно активний продукт харчування "Космол". Лікування вторинного остеопорозу у хворих на патологію щитоподібної залози повинно бути комплексним та включати препарати антирезорбтивної дії (зокрема, препарати кальцію, альфакальцидол).

**Ключові слова:** щитоподібна залоза, дифузний токсичний зоб, гіпотиреоз, кісткова тканина, вторинний остеопороз, профілактика, лікування.

За останні роки відзначається значне погіршення стану здоров'я населення України як серед дітей та підлітків, так і серед дорослих, що пов'язують з дією різних чинників. Серед них, насамперед, можна виділити несприятливу екологічну ситуацію. На території України є чимало ендемічних місцевостей за вмістом деяких хімічних сполук, зокрема регіони, ендемічні за фтором та йодом; у багатьох населених пунктах підвищеним є природне радіаційне тло; велика кількість людей проживає на територіях, що є контрольованими внаслідок забруднення радіонуклідами в результаті аварії на ЧАЕС. Екологічна напруженість притаманна великим промисловим регіонам, особливо тим, де спостерігаються геохімічні аномалії, через які вплив несприятливих чинників значно посилюється [1].

Упродовж останнього десятиріччя в Україні відбувається значне збільшення питомої ваги патології щитоподібної залози (ЩЗ) у структурі ендокринної захворюваності, що також пов'язано з погіршенням екологічної ситуації в країні. Відмічено зміни і у структурі патології ЩЗ. Насамперед, це стосується збільшення числа випадків доброякісних та злоякісних пухлин, аутоімунного тиреоїдиту, гіпотиреозу. Разом з тим, частота тиреотоксикозу з зобом та без нього не змінюється [2].

Значний прогрес сучасної фармакотерапії призвів до появи нових можливостей щодо лікування патології ЩЗ. Своєчасна діагностика та лікування цих патологічних станів обумовлює подовження життя хворих, однак його якість залежить також і від виявлення та лікування основних ускладнень тиреоїдної патології. Зміни функціональної активності ЩЗ при її захворюваннях впливають практично на всі органи та системи організму. При цьому найменш вивченими на сьогоднішній день є структурно-функціональні зміни з боку кісткової тканини [3-5]. Характер ураження кісткової системи при різних захворюваннях ЩЗ ще й досі залишається дискусійним. На думку багатьох вчених,

класична рентгенологічна семіотика змін, яка спостерігається у кістковій тканині хворих на тиреотоксикоз та гіпотиреоз, не відрізняється від остеопорозу [6]. Вивчення етіології та патогенезу остеопорозу при захворюваннях ЩЗ набуває надзвичайної актуальності у зв'язку зі значною поширеністю цього стану та збільшенням кількості переломів, що виникають внаслідок порушення мікроархітектури кісткової тканини [7-10].

За даними експертів ВООЗ, остеопороз посідає третє місце після серцево-судинних захворювань та цукрового діабету серед основних медико-соціальних проблем сучасності [11].

Кісткова тканина – це динамічна, метаболічно активна система. Протягом життя людини відбувається постійне оновлення кістки, що проявляється у резорбції окремих ділянок скелета з майже одночасним формуванням нової кістки. Цей процес має велике еволюційне значення, тому що дозволяє ліквідувати мікротравми та мікротріщини кісток, які виникають за життєдіяльності. Перебудова є локальною і не змінює геометрію чи розміри кісток [12]. Кісткове ремоделювання (перебудова) триває впродовж усього життя людини [13]. Щороку від 2 до 10 % маси скелета перебудовується [12]. На трабекулярну кісткову тканину припадає тільки 20 % скелета, але у ній відбувається 80 % ремоделювання кісток. Кортикальна кісткова тканина становить 80 % скелета і забезпечує 20 % кісткової перебудови [14].

На клітинному рівні процеси перебудови відбуваються у кожній окремо взятій одиниці ремоделювання; вони розміщені у скелеті дискретно. Кожен цикл оновлення кістки складається з п'яти фаз:

- активації або підготовки до резорбції кістки, під час якої остеокласти розташовуються на кістковій поверхні;
- резорбції, коли остеокласти утворюють лауну в губчастій кістковій тканині чи канал в середині кортикальної частини кістки;
- реверсії (заповнення лауни остеобластами);
- формування нової кісткової тканини;
- фази спокою [15].

На тканинному рівні метаболічні процеси у скелеті визначаються загальною кількістю активних одиниць ремоделювання (у нормі близько 1 млн) та балансом ремоделювання – відношенням кількості резорбованої та знов сформованої кістки у кожній одиниці [13, 16]. На підставі вивчення фізіологічних процесів кісткового ремоделювання запропоновано декілька можливих варіантів виникнення остеопорозу. По-перше, у всіх точках кістки, що оновлюються, резорбуюча активність остеокластів є вищою, ніж кісткоутворюючі можливості остеобластів; по-друге, різке збільшення кількості дільниць, що оновлюються у всьому скелеті, призводить до загальної резорбції кістки, тому що тривалість цієї фази є меншою за тривалість фази формування нової кістки [17].

Таким чином, остеопороз розглядається як результат порушення процесів ремоделювання кісткової тканини і виникає спочатку в метаболічно активнішій трабекулярній тканині, де зменшується кількість та товщина пластинок і порожнини між ними збільшуються внаслідок перфорації трабекул. Ці зміни зумовлені порушенням балансу між глибиною резорбованих порожнин та товщиною пластинок, які знов виникли [12, 18].

Метаболічні процеси, що відбуваються в кістковій тканині, та її ремоделювання значною мірою визначаються функціональним станом гормональних систем. Паратиреоїдний гормон, тироксин, трийодтиронін, соматотропін та активні метаболіти вітаміну D<sub>3</sub> здатні стимулювати кісткову перебудову, а кальцитонін, естрогени, глюкокортикоїди пригнічують цей процес [19-21]. Гормональний дисбаланс, що виникає при ендокринній патології, є чинником ризику виникнення вторинного остеопорозу, але механізми його розвитку, зокрема, при патології ЩЗ, вважаються вивченими недостатньо [22].

Ендокринний остеопороз складає найбільш поширену групу у структурі вторинного остеопорозу. Частіше ця форма захворювання розвивається в осіб молодого та середнього віку, відрізняється більшою виразністю процесу, тяжким тривалим перебігом зі спонтанними загостреннями та періодами ремісій. Діагностується, як правило, пізно [23]. Справжня частота цього грізного ускладнення ендокринної патології до цього часу залишається невідомою, також як частота і типи переломів кісток, які нерідко спостерігаються при ендокринних захворюваннях [24].

За останнє десятиріччя було запропоновано багато варіантів класифікацій ендокринного остеопорозу. Частіше за все це було послідовне подання ендокринних захворювань, що призводили до розвитку остеопоротичного процесу. Так, Е. І. Марова [25] серед причин вторинного остеопорозу виділяє наступні захворювання ендокринної системи:

- ендогенний гіперкортицизм (при хворобі або синдромі Іценка-Кушинга);
- тиреотоксикоз;
- гіпогонадізм;
- гіперпаратиреоз;
- цукровий діабет 1 типу (інсулінзалежний);
- гіпопітуїтаризм (полігландулярна ендокринна недостатність).

Подібні ж класифікації наводяться й в інших роботах [24, 26].

Серед чинників, що впливають на метаболізм кісткової тканини, важливу роль відіграють тиреоїдні гормони. Порушення функції ЩЗ може призводити до зниження щільності кісткової тканини та зменшення її міцності, тобто до розвитку остеопорозу [7, 8].

S.L.Greenspan et al. [27] вважають, що хоча в останні роки було проведено багато досліджень щодо вивчення стану кісткової системи з урахуванням віку, статі, менструальної функції у жінок, до цього часу зберігаються розбіжності у поглядах на механізми впливу тиреоїдних гормонів на кістку. Незважаючи на гостроту проблеми, патогенез тиреоїдної остеопатії залишається недостатньо вивченим.

Надлишкова продукція тироксину та трийодтироніну посилює катаболізм у кістковій тканині, сприяє збільшенню виділення кальцію та фосфору з сечею. Це призводить, у свою чергу, до розвитку вторинного гіперпаратиреозу, який у подальшому сприяє розвитку остеопенії і остеопорозу [17, 28]. Важливим моментом патогенезу остеопорозу при гіпертиреозі вважається гальмування синтезу мукополісахаридів колагену, які входять до складу білкового матриксу кістки [29].

Надлишок тиреоїдних гормонів, який виникає в організмі ендогенно при дифузному токсичному зобі або екзогенно при проведенні супресивної терапії препаратами лівотироксину, викликає прискорення процесів ремоделювання кісткової тканини з одночасним підвищенням як швидкості резорбції, так і швидкості кісткоутворення [30]. При цьому процеси кісткової резорбції переважають над кісткоутворенням, що спричинює негативний кальцієвий баланс та зниження маси кістки. Посилення активності як остеокластів, так і остеобластів найбільш виражено у кістках з переважно кортикальним типом будови. Встановлено негативний вплив гіпертиреозу у жінок в менопаузі стосовно розвитку остеопорозу та збільшення ризику виникнення переломів кісток [31, 32]. При дифузному токсичному зобі остеопороз виявлено у хворих з тривалим тяжким перебігом захворювання [33, 34].

Остеопороз, прояви якого можуть виступати на перший план, є одним з важливих ускладнень первинного гіпотиреозу [35]. Він пов'язаний із порушенням утворення білкової матриці кістки внаслідок зниження синтезу білка [36]. Рентгенологічно при цьому стані визначається виразна втрата кісткової маси у периферичному та центральному скелеті. У кістках зап'ястя виявля-

ються ознаки розрідження кортикальної кісткової тканини. При первинному гіпотиреозі виділення з сечею оксипроліну знижено, що відображає зменшення розпаду колагену у кістках. Рівень остеокальцину (кісткового GLA-протеїну) у плазмі крові знижується. У хворих гіпотиреозом на тлі деструкції парафолікулярних клітин ЩЗ секреція кальцитоніну може зменшуватися [35]. При цьому захворюванні збільшується екскреція кальцію нирками. У багатьох клінічних дослідженнях показано, що терапія гіпотиреозу лівотироксидом істотно не змінює масу кісткової тканини [37]. Разом з тим, при тривалій, неадекватній замісній терапії гіпотиреозу препаратами лівотироксиду може розвиватися негативний баланс кальцію в організмі [28, 38]. Можливий розвиток вторинного гіперпаратиреозу у цих хворих. Після тиреоїдектомії з приводу карцином ЩЗ хворі потребують тривалої супресивної терапії препаратами лівотироксиду. У цих випадках, за відсутності інших чинників ризику розвитку остеопорозу, лікування також не призводить до виникнення метаболічних порушень у кістковій тканині [39]. Однак інші дослідники [40] все ж помічали незначні відхилення від норми мінерального складу кісткової тканини і вважали, що лікування лівотироксидом супроводжується ризиком розвитку остеопорозу. С. Ribot та співавтори [37] показали, що у пацієнтів похилого віку за наявності ознак демінералізації кісткової тканини необхідно на тлі супресивної терапії препаратами тиреоїдних гормонів здійснювати профілактичну антиостеопоротичну терапію.

Останнім часом клініцисти багатьох країн відзначають збільшення кількості хворих на автоімунний тиреоїдит [7]. Захворювання частіше реєструється у сім'ях, де вже є хворі на автоімунні ендокринні та неендокринні захворювання (інсулінзалежний цукровий діабет, дифузний токсичний зоб, хронічна недостатність надниркових залоз автоімунного генезу, вітіліго, ендокринна офтальмопатія, ревматичні захворювання, патологія легень та верхніх дихальних шляхів). Виникненню захворювання також сприяють тривалий прийом великих доз йодмістких лікарських засобів, часті рентгенологічні обстеження з використанням контрастних речовин, що містять йод, дія іонізуючої радіації, екоантропогенні чинники (погіршення екологічних умов у багатьох регіонах України, особливо після аварії на ЧАЕС, одночасна дія хімічних чинників та радіонуклідів).

Питання діагностики та лікування автоімунного тиреоїдиту постають у низці найактуальніших через таке важливе його ускладнення як гіпотиреоз (часто субклінічний), що спричинює інвалідизацію, передчасне постаріння організму хворих через можливий вплив практично на всі системи і органи [7, 41]. З огляду на значну поширеність автоімунного тиреоїдиту серед населення України, найважливішими, поряд з первинною діагностикою захворювання, є питання діагностики і лікування ускладнень цієї патології [7].

Зміни фосфорно-кальцієвого обміну та структурно-функціонального стану кісткової тканини у хворих на автоімунний тиреоїдит дотепер повністю не вивчені.

Гормональний дисбаланс, який виникає при патології ЩЗ, разом із порушеннями кальцій-фосфорного балансу може спричинити не тільки метаболічні зміни у скелеті, але й стати причиною серцево-судинних ускладнень захворювань ЩЗ.

Підтримка позаклітинної концентрації іонів кальцію у вузьких межах має важливе значення для функціонування багатьох тканин. У скелетному та серцевому м'язі перерозподіл іонів кальцію між цитозолем та саркоплазматичним ретикулумом необхідний для реалізації функції скорочення та розслаблення м'язів. Контрактильність м'язових клітин судинної стінки та міокарда залежить від концентрації як внутрішньоклітинного, так і іонізованого кальцію плазми крові. Від цих чинників залежить електрична активність мембран міо-

карда та м'язових елементів судинної стінки. При зниженні концентрації іонізованого кальцію у сироватці крові підвищується здатність мембран м'язових клітин судинної стінки та міокарда до збудження, що, в свою чергу, призводить до підвищення тонусу периферичних судин, змін артеріального тиску та метаболічних зрушень у міокарді. Тонус периферичних судин та рівень артеріального тиску знаходяться у зворотній залежності від концентрації іонізованого кальцію у сироватці крові [7]. Дотепер дослідження стану серцево-судинної системи у хворих на вторинний остеопороз при патології ЦЗ не проводилися.

Для оцінки функціонального стану кісткової системи використовують: фізіологічні, морфологічні, рентгенологічні, морфометричні, гістологічні, біохімічні, клініко-інструментальні та інші методи. Вони відрізняються між собою за точністю, складністю виконання, собівартістю, доступністю тощо.

Найчастіше остеопороз діагностується за рентгенограмами грудного та поперекового відділів хребта в бічній проекції. Основною перевагою цього методу є його доступність та поширеність. Головним же недоліком є те, що остеопороз рентгенологічно може бути діагностований лише при втраті кісткової маси понад 20-30%, що характерно для глибоких метаболічних порушень. При використанні тільки рентгенологічного методу важко контролювати ефективність проведених лікувально-профілактичних заходів [42].

Для більш точної оцінки даних рентгенологічного обстеження вираховують рентгенморфометричні індекси (метакарпальний та індекс деформації хребців). Такі розрахунки виконують на базі вивчення особливостей рентгенограм кистей рук та аналізу рентгенограм поперекового відділу хребта у бічній проекції [43].

Використання рентгенологічних та рентгенморфометричних методів у комплексі діагностичних заходів, які застосовуються у діагностиці остеопенії і остеопорозу, забезпечує отримання об'єктивної інформації про структурно-функціональний стан кісткової системи. Однак як показує клінічний досвід [44], ефективно застосовувати цю методик у якості контролю за станом скелету протягом лікування хворих можна лише раз у 1-1,5 роки для осіб із зміненими показниками, так як рентгенографічні прояви метаболічних порушень у кістковій тканині визначаються при їх значній виразності.

Одним з найточніших методів визначення стану скелета та мінеральної щільності кісткової тканини є одно- або двофотонна остеоденситометрія. Двофотонна остеоденситометрія використовується для безпосереднього визначення кісткової маси поперекових хребців та проксимальної ділянки стегна. Точність даного методу коливається у межах 2-4%. Використання двофотонної рентгенівської денситометрії дозволяє підвищити точність вимірів до 0,5%. На сьогодні рентгенівська денситометрія є найкращим методом визначення мінеральної щільності кісткової тканини хребта, стегна та усього скелету. Доза радіаційного навантаження на організм обстежуваних значно нижча, ніж при проведенні низки звичайних рентгенологічних досліджень.

Фотонна остеоденситометрія – адекватний метод оцінки скелету, що дозволяє виявляти остеопенічні стани. Разом з тим, його використання також обмежується у зв'язку із радіаційним навантаженням на організм хворих, що утруднює проведення контролю за ефективністю лікування остеопенії і остеопорозу. Крім вищезазначеного, треба відмітити, що апаратуру для проведення таких досліджень нині в Україні мають у своєму арсеналі лише поодинокі центри, а її технічне забезпечення досить складне. Тому заслуговують уваги такі більш доступні та менш шкідливі для організму обстежуваного методи, як ультразвукова остеометрія та остеоденситометрія [45].

Ультразвукова остеометрія є менш чутливою методикою у порівнянні із двофотонною остеоденситометрією, однак в останні роки з'явилися нові класи ультразвукових денситометрів із комп'ютерними приставками, що дозволя-

ють значно підвищити точність визначення стану кісткової тканини. Слід також зазначити такі суттєві переваги ультразвукової остеоденситометрії, як її неінвазивність, компактність та портативність пристроїв, що усе разом дозволяє робити дослідження в амбулаторних умовах і, при необхідності, повторювати їх. Сучасна комп'ютерна обробка даних дає змогу отримати об'єктивну картину змін у кістковій системі та слідувати за їх динамікою упродовж лікування. Точність вимірів мінеральної щільності кістки з допомогою цього методу коливається у межах 1,5-5 %, що залежить від типу остеоденситометрів, які використовуються [44]. Метод базується на визначенні швидкості поширення ультразвуку по кістковій тканині. При використанні вітчизняних остеометрів реєструється час проходження ультразвуку досліджуваними ділянками скелета. Крім цього, вимірюють їх товщину, а потім на підставі отриманих даних вираховують швидкість поширення ультразвуку, яка відображає щільність кісткової тканини (між швидкістю поширення ультразвукових коливань та щільністю кісткової тканини існує пряма пропорційна залежність). Швидкість поширення ультразвуку (ШПУ) по кістковій тканині в основному досліджують у дистальних відділах променевої, великої гомілкової кісток, п'ятки (переважно губчаста кісткова тканина) та середніх фаланг II-III пальців кисти (переважно компактна кісткова тканина).

Нещодавно з'явилися нові пристрої для здійснення ультразвукової остеоденситометрії, які дозволяють з допомогою сучасних комп'ютерних приставок отримувати більше показників, що відображають структурно-функціональний стан кісткової тканини (зокрема, прилад "Achilles plus"). Дослідження виконуються на кісткових структурах п'ятки, що складається з трабекулярної кісткової тканини. Методика дозволяє визначати ШПУ, широкосмугове ослаблення ультразвуку (ШОУ) і вираховувати на підставі цих показників індекс міцності кісткової тканини (ІМ), який більш точно відображає щільність кісткової тканини. Порівняльний аналіз ефективності застосування однофотонної остеоденситометрії та ультразвукової остеоденситометрії для діагностики остеопорозу показав, що ультразвукова методика є достатньо ефективною та більш доступною для використання, при цьому вона не має шкідливого радіаційного впливу на організм хворих [45].

Дослідження метаболічних змін, визначення дистрофічно-деструктивних процесів у кістковій системі, а також контроль за ефективністю реабілітаційних заходів не може обходитися без біохімічних досліджень. Нині клінічна біохімія представлена широким спектром різних маркерів метаболізму кістково-хрящової тканини (білків, ферментів, глікозаміногліканів, макро- та мікроелементів), які дозволяють виявляти порушення процесів ремоделювання кістки на початкових стадіях [46].

До маркерів кісткової резорбції відносяться кальцій сироватки крові та сечі, фракції гідроксипроліну, піридинолінів у сечі. Маркерами формування кістки є лужна фосфатаза, остеокальцин, проколагенові пептиди. Біохімічні маркери у поєднанні із вимірами мінеральної щільності кісткової тканини можуть бути корисними при визначенні швидкості перебудови кісткової тканини, а також для контролю ефективності терапії остеопорозу [8, 45].

Біохімічні дослідження дозволяють зробити диференційно-діагностичне розмежування щодо остеопорозу та інших метаболічних остеопатій. Головним органічним субстратом кісткової тканини є колаген, який складає 95% органічної матриці. Вивчення вмісту метаболітів колагену у біологічних рідинах є достатньо інформативним тестом для оцінки органічної складової кісткової тканини [46].

Таким чином, своєчасна оцінка структурно-функціонального стану кісткової системи у хворих з ендокринною патологією за допомогою сучасних клінічних та інструментальних методів дозволяє виявляти остеопатії у хворих на ранніх етапах їх формування (до виникнення переломів).

У наш час основу первинної і вторинної профілактики метаболічних порушень у скелеті складає концепція вилучення або зменшення впливу чинників ризику, які призвели до їх розвитку, та ефективні заходи щодо нормалізації функціонального стану опорно-рухового апарату. На сьогоднішній день заходи профілактики ендокринного остеопорозу (зокрема, у хворих на патологію ЩЗ) нерозроблені.

Загальні рекомендації щодо профілактики остеопорозу у хворих старших вікових груп частіше за все включають у комплекс заходів лікувальні фізкультуру та масаж, статичні розвантаження хребта у функціонально корисному положенні тулуба та, при відсутності протипоказань, тракційну терапію, бальнеотерапію, фізіотерапію (парафіно-озокеритні аплікації). Після проведення такого комплексу реабілітаційних заходів відмічено поліпшення стану у 95% пацієнтів [47].

В.В.Поворознюк та співавтори [48] пропонують розділяти профілактику та лікування остеопорозу на три етапи:

- 1 – первинна профілактика, спрямована на досягнення піку кісткової маси у період дозрівання скелету;
- 2 – вторинна профілактика на стадії фізіологічної втрати кісткової маси;
- 3 – лікування остеопорозу та його ускладнень.

На першому етапі основну увагу слід приділяти харчуванню, регулярним фізичним навантаженням, достатньому споживанню вітаміну D. Формування скелета та досягнення “піку кісткової маси” в осіб жіночої статі завершується до 20-25 років, чоловічої статі – до 30-35 років. У середньому доросла людина повинна споживати 1000-1200 мг кальцію на добу із продуктами харчування. Крім цього, важливим є також і отримання з їжею достатньої кількості білків (м’ясо, бобові) та, що особливо важливо, вітаміну D, який міститься у великих кількостях у морській рибі, яйцях, какао, вершках [49].

Істотна роль у профілактиці остеопорозу відводиться правильному стилю життя. Так, як відомо, паління негативно впливає на метаболізм естрадіолу в організмі жінок, знижується його біодоступність, що, у свою чергу, сприяє зниженню “піку кісткової маси”. Негативний вплив на формування даного показника мають алкоголь, зловживання кавою, надмірне споживання кухарської солі [48].

Групу ризику формування “дефіциту кісткової маси” складають особи жіночої статі з порушеннями менструального циклу, раннім або пізнім початком менструацій. Своєчасне виявлення цих пацієнтів, а також моніторингу стану кісткової тканини у них, повноцінне за споживанням кальцію харчування, фізичні вправи, спостереження та лікування жінок у гінеколога дають значний ефект. До цієї групи ризику слід також відносити дітей та підлітків із обтяженим сімейним анамнезом (низька щільність кісткової тканини та наявність переломів кісток у батьків) [49].

На другому етапі головним є виявлення груп ризику, проведення естрогензамісної терапії у жінок, які знаходяться у післяменопаузальному періоді. Вищий ризик розвитку остеопорозу та переломів кісток мають біляві жінки невеликого зросту з нормальною або зниженою масою тіла, ті, що палять, зловживають кавою чи алкоголем [50].

До групи ризику розвитку остеопорозу (особливо вторинних його форм) відносять осіб, що отримують довготривалу терапію препаратами глюкокортикоїдних гормонів, тироксину, антиконвульсантів, гепарину, барбітуратів, антагоністів альдостерону, а також тих, що зловживають проносними засобами [48]. Серед профілактичних заходів щодо розвитку остеопорозу у цієї категорії хворих основне місце посідають такі, що сприяють зменшенню дії вищезазначених чинників, а також споживання з їжею достатньої кількості кальцію, що легко засвоюється. Важливе значення має регулярний денситометричний контроль стану кісткової системи.

На третьому етапі при наявності діагностованого остеопорозу та його ускладнень (переломів кісток) головне місце посідає медикаментозна терапія із застосуванням антиостеопоротичних засобів. Препарати, які можуть впливати на стан кісткової тканини, розділяють на такі, що запобігають процесам резорбції кістки, і ті, що стимулюють кісткоутворення. Група антирезорбентів включає у себе препарати кальцію, естрогени, кальцитонін, біфосфонати, анаболічні стероїди, тіазидові діуретики, вітамін D [51].

Серед препаратів кальцію, що застосовуються у лікуванні остеопорозу, перевага надається карбонату та цитрату кальцію, що пов'язано із більшим вмістом у них іонів кальцію та вищою його біодоступністю. Поряд з цим, у лікувальній практиці вважається можливим застосування препаратів глюконату та лактату кальцію. Для профілактики та лікування остеопорозу застосовується середньодобове дозування препаратів, при якому організм хворого отримує 500-1000 мг кальцію, при цьому важливим є моніторування показників кальцієвого балансу для попередження розвитку гіперкальціємії [51].

Для профілактики та лікування остеопорозу Інститутом геронтології АМН України, Українським науково-дослідним інститутом м'ясної та молочної промисловості розроблено новий лікувально-профілактичний засіб "Космол", що сприяє нормалізації білково-мінерального обміну у кістковій тканині.

Космол – це сухий молочний продукт, що містить сухе коров'яче молоко, декстрин-мальтозу, вітаміни С, D, Е, лактат кальцію. Оптимальні співвідношення у продукті між вмістом білка, кальцію, фосфору та лактози сприяють нормалізації обміну кальцію, засвоєнню його кістковою тканиною. У порівнянні з сухим коров'ячим молоком у продукті підвищено вміст поліненасичених жирних кислот, що надає йому антисклеротичні властивості, а наявність у його складі вітаміну Е підсилює його антиоксидантну дію. Клінічні дослідження засвідчили, що його використання збільшує мінеральну насиченість та міцність кісткової тканини, поліпшує ліпідний та вуглеводний обмін, сприяє підвищенню рівня здоров'я. Показана ефективність застосування Космолу у хворих старших вікових груп [52]. Разом з тим, вплив препарату на показники кальцієвого балансу та стан кісткової системи у хворих на вторинний ендокринний остеопороз не досліджено.

Показаннями для застосування Космолу є прискорене старіння та патологічні зміни в опорно-руховому апараті [52].

Окрім вищезазначеного, слід нагадати, що препарати кальцію необхідно призначати на ніч. Це пов'язано з існуванням добових ритмів втрати кісткової маси, яка за відсутності кальцію у кишечнику розпочинається у другій половині ночі. Вважають, що вечірній прийом кальцію дозволяє загальмувати циркадне посилення резорбції кісткової тканини у нічний час. На тлі прийому кальцію слід вживати більше рідини (1,2-1,5 л/добу), натомість зменшити надходження солі (натрію).

Останніми роками в усьому світі неухильно підвищується цікавість до комплексу питань, що стосуються вітаміну D. Це пов'язано з тим, що на основі результатів сучасних експериментальних досліджень та клінічних апробацій істотно розширені уявлення про роль вітаміну D у життєдіяльності, докладно вивчені шляхи його метаболізму в організмі, роль у регуляції фізіологічних реакцій, участь у патогенезі низки патологічних станів; створені нові лікарські препарати, що дозволяє цілеспрямовано використовувати терапевтичний потенціал цієї речовини [53-55]. Порушення метаболізму та рецепції вітаміну D відіграють провідну роль у патогенезі як інволюційних форм остеопорозу (сенільного), так і вторинних його форм.

У клінічній практиці частіше за все застосовують два синтетичних метаболіти вітаміну D – кальцитріол ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ) та альфакальцидол (альфа- $\text{D}_3$ -Тева). Найперспективнішим препаратом для базисної терапії остеопорозу вважають

альфакальцидол, оскільки він добре переноситься хворими, не викликає побічних ефектів у вигляді гіперкальціємії та гіперкальциурії. Перевага альфакальцидолу перед кальцитріолом полягає в тому, що для прояву специфічної дії в організмі він потребує гідроксилювання у печінці з утворенням вже натуральної для організму форми 1,25-дигідроксихолекальциферолу. Альфакальцидол суттєво не впливає на абсорбцію кальцію до перетворення його на кальцитріол, а швидкість даної реакції регулюється фізіологічними потребами організму, що запобігає розвитку гіперкальціємії й кальциурії. Після застосування у лікуванні кальцитріолу відмічається негайне підвищення рівня кальцію в крові із закономірним зростанням кальциурії, що може обмежувати можливість застосування препарату [54].

Препарати вітаміну D можуть з успіхом використовуватися як для профілактики остеопенії та остеопорозу, так і для їх лікування. Таке твердження ґрунтується на тому, що основний механізм дії даного гормону спрямований на нормалізацію мінерального обміну за рахунок посилення кишкової абсорбції кальцію, яка порушується внаслідок гормонального дисбалансу, що виникає при патології ЩЗ. Нині вважається доведеним, що застосування активних метаболітів вітаміну D<sub>3</sub> сприяє не лише відновленню абсорбції кальцію в кишечнику, але й призводить до стабілізації мінеральної щільності кісткової тканини [56].

Спільна дія кальцію та вітаміну D<sub>3</sub> на підвищений рівень біохімічних маркерів резорбції кісткової тканини у крові та сечі хворих на остеопороз (після лікування показники зменшувалися на 50 % відносно вихідних даних) може бути порівняна з дією естрогензамісної терапії або лікуванням за допомогою біфосфонатів [57].

Важливою складовою комплексного лікування остеопорозу на сьогодні слід вважати препарати кальцитоніну. Кальцитонін (КТ) – ендогенний поліпептид, що проявляє виражену антиостеокластичну активність. В останні роки було виділено специфічний рецептор КТ на остеокластах. Препарати КТ нині з успіхом використовують у лікуванні метаболічних захворювань скелету, що супроводжуються підвищеною резорбцією кісткової тканини. У клінічній практиці знайшли застосування препарати кальцитоніну свині, лосося, вугра та синтетичний людський КТ. За біологічною активністю КТ лосося й вугра у 20-40 разів перевищують натуральний кальцитонін свині та синтетичний людини [58]. Важливою перевагою КТ є його знеболюючий ефект, який опосередковується взаємодією з опіатними системами мозку, пригніченням синтезу тромбоксану А<sub>2</sub> та простагландину Е<sub>2</sub>, а також стимуляцією вивільнення ендогенного агоніста опіоїдних рецепторів – β-ендорфіну. Це зумовлює можливість його використання у хворих з переломами хребців та вираженим больовим синдромом [59].

Метаболічні порушення, які виникають в організмі хворих з патологією ЩЗ, можуть призводити до змін статевої функції у жінок [7], що супроводжуються змінами секреції естрогенів. Механізм захисного впливу естрогенів на кісткову тканину зумовлений збільшенням синтезу КТ, зниженням активності паратиреоїдного гормону (ПТГ) внаслідок зменшення його синтезу або зниження чутливості до нього остеокластів, збільшенням активності гідроксилювання 1,25-гідроксихолекальциферолу у кальцитріол при безпосередній участі 1α-гідроксилази, підсиленням всмоктування кальцію у кишечнику, зниженням чутливості кісткової тканини до резорбтивної дії метаболітів вітаміну D [60, 61]. Зважаючи на це, дослідження стану секреції естрогенів у жінок, хворих на патологію ЩЗ із наявними ознаками остеопорозу, є актуальними. На сьогодні дані про такі дослідження у літературі відсутні, як і результати дослідження ефективності застосування естрогензамісної терапії у жінок в стані менопаузи із діагностованою патологією ЩЗ.

Серед препаратів, які застосовуються у терапії остеопорозу, одне з основних місць посідають препарати групи біфосфонатів, що відрізняються вираженим антирезорбтивним ефектом. Це зовсім новий клас препаратів, що запобігає остеокластичній резорбції кісткової тканини [62]. Незважаючи на велику кількість експериментальних даних, мало відомо про те, як біфосфонати пригнічують функцію остеокластів. Певно, структура біфосфонатів дозволяє їм проникати у кістку, а додаткові модифікації бічного ланцюжка визначають їхній потенціал і діапазон антиостеокластичної активності [62]. Подібно до кальцитоніну, біфосфонати здатні зменшувати резорбцію кісткової тканини, у зв'язку з чим вони широко використовуються у лікуванні захворювань скелета, що характеризуються підвищеною резорбцією кістки. Розрізняють пряму взаємодію між біфосфонатами, фіксованими на кістковій матриці, й остеокластами, втягнутими в її резорбцію, а також вплив біфосфонатів на формування й диференціацію попередників остеокластів або запобігання доступу преостеокластів до кісткової тканини. У клінічних дослідженнях показана ефективність використання препаратів цієї групи стосовно збільшення мінеральної щільності кісткової тканини у хворих з остеопорозом [63]. Таким чином, біфосфонати можна розглядати як ефективні препарати у профілактиці і лікуванні остеопорозу. Разом з тим, відомості про ефективність застосування препаратів цієї групи у лікуванні вторинного остеопорозу при ендокринній патології на сьогодні відсутні.

Окремо слід розглядати препарати, що можуть впливати на кісткоутворення. У цій групі лікарських засобів окремий клас складають так звані іприфлавиони або біофлавоноїди – натуральні метаболіти бензопіролу, що синтезуються вищими та нижчими рослинами. Описані антивірусні, антиалергічні, антимітогенні, протизапальні, антимікробні, спазмолітичні їх властивості. Препарат іприфлавону (остеохін) має помірний стимулюючий вплив на проліферацію остеобластів та гальмує реплікацію клітин-попередників остеокластів, а також потенціює ефект естрогенів. У літературі є відомості про можливість застосування цього препарату та його позитивний вплив на щільність кісткової тканини у жінок з постменопаузальним остеопорозом [64].

Частіше всього як стимулятори кісткоутворення використовуються препарати, у склад яких входять фтористі солі. Фтористий натрій та монофлюорофосфат були запропоновані для лікування остеопорозу ще у 1961 році [65]. З тих пір значно розширилися наші уявлення про механізм лікувальної дії цих препаратів при втраті маси кісткової тканини внаслідок гальмування кісткоутворення. Результати проведених експериментальних та клінічних досліджень показали, що препарати цієї групи мають виразний анаболічний ефект щодо кісткової тканини. Приріст у формуванні кісткової тканини пояснюють кількісним збільшенням остеобластів внаслідок мітогенного впливу на їх клітини-попередники [64, 66]. Мітогенний вплив на клітини-попередники остеобластів пояснюють пригніченням остеобластичної кислотої фосфатази, фосфотирозилпротеїнофосфатази [67]. Гістоморфометричні дослідження біоптатів з гребеня клубової кістки пацієнтів з первинним остеопорозом, які отримували лікування із застосуванням фтористих сполук, показали збільшення об'єму трабекулярної кістки з потовщенням трабекул, але не було виявлено змін у параметрах резорбції [68]. Разом з тим, треба відмітити, що використання флюоридів у лікуванні остеопорозу обмежується у зв'язку із тим, що при високих дозах препарату, а також тривалому лікуванні, як і при застосуванні форм препаратів з високою біодоступністю, можуть спостерігатися порушення мінералізації кісткової тканини, імовірний розвиток остеомалачії [69].

Останнє десятиріччя триває інтерес до можливості використання препаратів ПТГ у лікуванні остеопорозу. Показана ефективність препаратів ПТГ, що у фізіологічних дозах виявляють потенційний стимулюючий ефект на утворення кісткової тканини (зокрема, на трабекулярну кісткову тканину) [70].

Однак результати клінічних досліджень свідчать про те, що зона лікувального впливу препаратів ПТГ обмежується хребтом, а в інших ділянках скелета відмічається його негативний вплив на кортикальну кістку [71].

Таким чином, аналіз даних літератури показав, що характер та інтенсивність процесів ремоделювання кістки визначаються функціональним станом гормональних систем, але патофізіологічні механізми розвитку остеопорозу при ендокринній патології, зокрема, у хворих з патологією ЩЗ, до кінця нез'ясовані та потребують подальшого вивчення. Не розроблені сучасні методи діагностики, профілактики і лікування остеопорозу у хворих з патологією ЩЗ, немає чітких рекомендацій щодо диференційованого використання препаратів анти-остеопоротичної дії для лікування остеопенії та остеопорозу.

Ми здійснили комплексне обстеження групи жінок (32 особи), хворих на ДТЗ (віком  $32,6 \pm 3,5$  роки, з середньою тривалістю захворювання  $1,8 \pm 1,5$  роки). На підставі вивчення анамнезу, клінічних проявів захворювання у всіх пацієнтів підтверджено діагноз дифузного токсичного зобу, тиреотоксикозу середнього ступеня тяжкості.

При анкетуванні хворих з'ясовано, що у 18 пацієток в анамнезі мали місце переломи Колліса. Усі обстежені жінки скаржилися на наявність болів у кістках (переважна більшість хворих локалізувала болі у хребті), швидко втомлюваність протягом дня. За вербальною ранговою шкалою вираженість болювого синдрому оцінювалася як середня у 27, як інтенсивна – у 5 хворих. Ортопедичне обстеження пацієток дозволило охарактеризувати болі у хребті як дорсалгії у 20 та як люмбалгії – у 12 жінок.

Визначення загального кальцію у групі хворих та контрольній не виявило вірогідних відмінностей. Ці дані збігаються з наведеними у літературі результатами дослідження основних біохімічних маркерів остеопорозу, які свідчать про те, що рівень загального кальцію у крові хворих на тиреотоксикоз частіше за все залишається незмінним [10]. Таким чином, цей показник не може розглядатися як надійний маркер змін кісткової структури у хворих з патологією ЩЗ.

У групі обстежених спостерігалось вірогідне зниження іонізованого кальцію крові ( $1,12 \pm 0,03$  ммоль/л – у хворих,  $1,3 \pm 0,02$  ммоль/л – в контрольній групі,  $P < 0,05$ ) з виразною гіперкальциурією ( $19,46 \pm 2,03$  ммоль/добу – у хворих,  $10,4 \pm 1,22$  ммоль/добу – в контрольній групі,  $P < 0,05$ ). Під час вивчення гормональних показників не виявлено змін добової екскреції 11-ОКС, 17-ОКС та 17-КС з сечею ( $P > 0,1$ ). В той же час встановлено зниження добової екскреції сумарних естрогенів з сечею ( $74,6 \pm 1,18$  нмоль/добу – у групі хворих,  $102,3 \pm 5,16$  нмоль/добу – у контрольній,  $P < 0,05$ ). Такі зміни можуть бути додатковими чинниками формування структурних порушень у скелеті хворих на ДТЗ, крім основних патогенетичних механізмів розвитку метаболічних змін у кістках (прямий негативний вплив підвищених концентрацій тиреоїдних гормонів у крові на клітини кісткової тканини та метаболізм колагену).

Дослідження рівня екскреції метаболіту колагену оксипроліну з сечею по відношенню до екскреції креатиніну показало, що у групі хворих на ДТЗ відбувається збільшення екскреції цього маркеру кісткової резорбції ( $P < 0,05$ ). Отримані дані дозволяють припустити, що у хворих на ДТЗ відбувається посилення кісткової резорбції, яке при тривалому перебігу захворювання може призводити до формування остеопенії і остеопорозу.

Оцінено стан кісткової тканини у хворих на ДТЗ. При рентгенологічному дослідженні аксиального та периферичного скелета виявлено чіткі ознаки остеопорозу у 18 пацієток. Найбільш виразними були зміни у грудному та поперековому відділах хребта і проявлялися вони зниженням висоти тіл хребців та їх деформацією (подібно до "риб'ячих"). Рентгенморфометричне дослідження показало зниження індексу деформації хребців у цих хворих (показник складав у середньому 0,68 у. о. у хворих на ДТЗ та 1,02 у. о. – у контрольній

групі). При рентгеноморфометричному дослідженні кистей рук пацієнток, що мали рентгенологічні ознаки остеопорозу, виявлено зниження метакарпального індексу у середньому до 0,43 у. о., при значеннях цього показника у контрольній групі – 0,88 у. о. Ці дані свідчать про зміни у структурі як трабекулярного, так і кортикального шарів кісткової тканини.

Ультразвукова остеоденситометрія дозволила підтвердити наявність остеопорозу та виявити зміни у кістковій тканині у всіх обстежених. Визначено вірогідне зниження показників ШПУ та ІМ кістки:  $1561,0 \pm 2,0$  м/с та  $69,3 \pm 4,6$  % – у хворих,  $1598,0 \pm 6,2$  м/с та  $106,0 \pm 4,1$  % – в контрольній групі ( $P < 0,05$ ).

Дослідження показало, що зміни кальцієвого балансу та остеопороз можуть виникати у хворих на ДТЗ на початкових етапах захворювання, тому при виявленні ознак тиреотоксикозу, моніторинг стану кальцієвого балансу та кісткової системи є важливим.

Ми обстежили також 25 жінок, хворих на первинний гіпотиреоз середнього ступеня тяжкості (віком  $34,6 \pm 3,2$  роки, з тривалістю захворювання  $3,8 \pm 1,2$  роки). У всіх пацієнток були наявні скарги на швидку втомлюваність, зміни шкіри (сухість, потоншення), млявість, зниження пам'яті, сонливість, зниження апетиту, закрепи.

У 16 пацієнток в анамнезі мали місце переломи Колліса. У всіх хворих відмічено скарги на наявність болю у кістках та суглобах. При ортопедичному обстеженні у 15 осіб болі охарактеризовано як дорсалгії та у 10 – як люмбалгії. У 15 хворих виявлено клінічні ознаки остеоартрозу хребта з нейрорефлекторними проявами. При аналізі характеру больового синдрому згідно даних анкетування хворих за вербальною ранговою шкалою болі у кістках мали середню вираженість у 9 пацієнток та були інтенсивними – у 16.

Біохімічне дослідження не виявило змін концентрації у сироватці крові загального та іонізованого кальцію в групі хворих на гіпотиреоз порівняно з показниками контрольної групи ( $P > 0,1$ ), але відмічалася підвищення екскреції кальцію з сечею ( $14,95 \pm 1,23$  ммоль/добу – у хворих,  $10,4 \pm 1,22$  ммоль/добу – в контрольній групі,  $P < 0,05$ ). Виділення з сечею 11-ОКС, 17-ОКС та 17-КС у хворих на гіпотиреоз також не відрізнялося від норми ( $P > 0,1$ ).

У всіх пацієнток встановлено зниження добової екскреції сумарних естрогенів з сечею ( $64,3 \pm 1,74$  нмоль/добу у групі хворих,  $102,3 \pm 5,16$  – у контрольній,  $P < 0,05$ ).

Аналіз добової екскреції оксипроліну з сечею по відношенню до екскреції креатиніну у хворих на гіпотиреоз показав, що має місце зниження цього показника ( $P < 0,05$ ). Ці дані можуть бути підставою для припущення про гальмування процесів кісткового ремоделювання у даної групи пацієнток.

Оцінка стану кісткової системи у хворих на гіпотиреоз виявила рентгенологічні ознаки остеопорозу у 4 пацієнток, що мали переломи Колліса в анамнезі. Зміни були виражені у грудних та поперекових відділах хребта, проявлялися зниженням висоти тіл хребців, їх деформацією. У 15 пацієнток спостерігалися ознаки остеоартрозу хребта із виразними змінами у міжхребцевих дисках та явища спондиліозу. При рентгеноморфометричному аналізі рентгенограм грудного та поперекового відділів хребта у бічній проекції в цілому по групі визначено зниження індексу деформації хребців до 0,81 у. о., при його значеннях  $1,02$  у. о. у контрольній групі.

За даними ультразвукової остеоденситометрії зміни у кістковій тканині відмічались у всіх хворих. Виявлено вірогідне зниження показників ШПУ та ІМ:  $1558,0 \pm 3,2$  м/с та  $62,0 \pm 5,2$  % – у хворих,  $1598,0 \pm 6,2$  м/с і  $106,0 \pm 4,1$  % – у контрольній групі,  $P < 0,05$ .

Таким чином, остеопороз є грізним ускладненням первинного гіпотиреозу. Визначення маркерів кісткової резорбції у хворих та проведення ультразвукової остеоденситометрії дозволяють виявляти зміни у структурі кісткової

тканини на початкових етапах формування остеопоротичного процесу та диференційовано підходити до призначення лікування.

## Підсумки

Наше дослідження показало, що остеопороз є частим тяжким ускладненням захворювань щитоподібної залози. Зміни у кістковій тканині виникають у пацієнтів вже на ранніх етапах хвороби. У хворих на дифузний токсичний зоб структурно-функціональні порушення у скелеті pojawiaються при тривалості захворювання до 3 років. При первинному гіпотиреозі остеопороз є більш пізнім ускладненням, виникає при тривалості хвороби більше 3 років. У значної частини пацієнтів на тлі змін у кістковій тканині виникають типові остеопоротичні переломи кісток, що призводить до зниження якості їх життя. Больовий синдром, що супроводжує перебіг остеопоротичного процесу, обмежує рухову активність хворих, це може бути додатковою причиною інвалідизації пацієнтів з патологією ЩЗ.

Додатковим механізмом формування остеопорозу у жінок, хворих на дифузний токсичний зоб та гіпотиреоз, можна вважати зменшення продукції естрогенів, що проявляється зниженням їх добової екскреції з сечею.

Визначення біохімічних маркерів кісткового ремоделювання показало, що остеопороз при ДТЗ супроводжується підсиленням кісткової резорбції, а при гіпотиреозі переважають процеси гальмування кісткоутворення. Виявлені зміни дають підстави для диференційованого підходу до призначення антиостеопоротичної терапії пацієнтам (з урахуванням результатів дослідження маркерів кісткового ремоделювання).

Ультразвукова остеоденситометрія є сучасним інформативним методом діагностики змін у кістковій тканині (ще до виникнення клінічних проявів остеопорозу), нешкідливим для пацієнтів. Низка показників, що визначаються при ультразвуковій денситометрії, різнобічно характеризує структурно-функціональні зміни у кістковій тканині та дає змогу прослідкувати ефективність лікування хворих. Ця методика має суттєві переваги над традиційними рентгенологічними та рентгеноморфометричними дослідженнями, що перш за все проявляються у її нешкідливості для пацієнтів та більшій інформативності (у нашому дослідженні з допомогою рентгенологічних методик зміни у кістковій тканині були виявлені лише у 40% хворих).

З метою запобігання розвитку вторинного остеопорозу у хворих на патологію ЩЗ необхідно виконувати моніторингу стану кісткової тканини усім пацієнтам з вперше виявленими: дифузним токсичним зобом, гіпотиреозом, автоімунним тиреоїдитом, хворим, прооперованим з приводу раку ЩЗ, пацієнтам, що отримують супресивну терапію препаратами лівотироксину. Дослідження показників кальцієвого балансу, маркерів кісткового ремоделювання, рентгенологічне дослідження периферичного та аксиального скелета, ультразвукову остеоденситометрію слід проводити один раз на 6-12 міс.

Для профілактики розвитку вторинного остеопорозу у хворих з патологією ЩЗ можна застосовувати біологічно активний продукт харчування Космол та активні метаболіти вітаміну D<sub>3</sub> (зокрема, α-D<sub>3</sub>-Тева).

Лікування вторинного ендокринного остеопорозу у хворих з патологією ЩЗ повинно бути тривалим та комплексним. Важливою складовою такого лікування повинна бути його контрольованість (обов'язкові обстеження пацієнтів із визначенням структурно-функціонального стану кісткової тканини та оглядами ортопедів не рідше 1 разу на 6 міс).

## Література

1. Романенко А.Ю., Гридько О.М. Результати вивчення перебігу захворювань щитоподібної залози у осіб, що брали участь у ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС, через 5-7 років після опромінення // Ендокринологія. 1997, 2, № 1, 17-24.

2. Богданова Т.І., Тронько М.Д., Соболев Б.Г. та ін. Аналіз зв'язку між опроміненням щитоподібної залози внаслідок аварії на ЧАЕС і частотою розвитку солідно-фокулярного варіанту папілярної карциноми у дітей України // Там же, 10-17.
3. Калинин А.П., Лукьянчиков В.С., Нгуен Кхань Вьет. Современные аспекты тиреотоксикоза (лекция) // Пробл. эндокринологии. 2000, 46, № 4, 23-25.
4. Черенько С.М. Динаміка рівня сироваткового тиреоглобуліну у хворих з нетоксичним вузловим зобом під час консервативної супресивної терапії та після хірургічної операції // Ендокринологія. 1997, 2, №1, 24-30.
5. Олійник В.А., Поворознюк В.В., Терехова Г.М. Вторинний остеопороз при ендокринній патології // Проблеми остеології. 1998, 1, №1, 51-58.
6. Подрушняк Е.П. Остеопороз – проблема века. Симферополь: Одиссей, 1997. 216 с.
7. Клиническая эндокринология: Руководство для врачей / Под. ред. Н.Т. Старковой. М.: Питер, 1996. 540 с.
8. Франке Ю., Рунге Г. Остеопороз. М.: Медицина, 1995. 165 с.
9. Вудли М., Уэлан А. Терапевтический справочник Вашингтонского университета. М: Практика, 1995. 831 с.
10. Baran D.T., Braverman L.E. Thyroid hormones and bone mass // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1991, 72, №1, 1182-1183.
11. Поворознюк В. В. Остеопороз. // Лікування та діагностика. 1997, № 3, 20-26.
12. Canalis E., Centrella M., McCarthy J. Z. The role of insulin-like growth factors in bone remodeling and bone metabolism: basic and clinic aspects // Excerpta Medica, Vol. 11, Amsterdam: Elsevier Press, 1992, 258-265.
13. Reid I.P. Pathogenesis and treatment of osteoporosis // Clin. Endocrinol. 1989, 30, N 1, 83-103.
14. Smith R. Disorders of bone matrix // Med. Int. 1990, 73, № 1, 3038-3040.
15. Riggs B. L. Osteoporosis. Etiology, diagnosis and management. New-York: Lippincott-Raven Press, 1995. 524 p.
16. Lindsay R. Osteoporosis // Med. Int. 1990, 73, № 1, 3051-3055.
17. Eriksen E. F. Osteoporosis. Denmark: Novo, 1992. 152 p.
18. Поворознюк В. В. Остеопороз і вік // Проблеми остеології. 1999, 2, №1, 12-27.
19. Теппермен Дж., Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. Прага: Авиценум, 1989. 653 с.
20. Поворознюк В.В. Постменопаузальний остеопороз: механізми розвитку, фактори ризику, клініка, діагностика, профілактика та лікування // Педіатрія, акушерство, гінекологія. 1998, № 1 (додаток), 98-112.
21. Canalis E. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. New-York: Raven Press, 1993, 33-37.
22. Олейник В.А., Поворознюк В.В., Терехова Г.Н., Орленко В.Л. Эндокринный остеопороз // Проблеми остеології. 2000, 3, №1, 65-79.
23. Garnero P., Delmas P.D. New developments in biochemical markers of osteoporosis // Calcif. Tissue Intern. 1996, 59, N 3, 52-59.
24. Kanis J.A. Osteoporosis. London: Blackwel Science, 1994. 254 p.
25. Марова Е.И. Классификация остеопороза // Остеопороз и остеопатии. 1998, № 1, 8-12.
26. Geusens P. (ed.) Osteoporosis in clinical practice. A practical guide for diagnosis and treatment. London: Novo, 1998. 188 p.
27. Greenspan S.L., Greenspan F.S., Oppenheim D.S. et al. Thyrototoxicosis and bone // Endocr. Rev. 1999, 32, 21-35.
28. Ахкубекова Н.К., Марова Е.И., Рожинская Л.Я. и др. Показатели кальций-фосфорного обмена и костного метаболизма у больных с диффузным токсическим зобом // Пробл. эндокринологии. 1997, № 5, 12-16.
29. Ширалиев О.К., Мамедов Т.Ф., Гагиева Ж.И. Гормоны и остеопороз // Пробл. эндокринологии. 1994, № 3, 49-54.
30. Lindsay R. Osteoporosis. A guide to diagnosis, prevention and treatment. New-York: Raven Press, 1992. 40 p.
31. Eriksen E. F. Osteoporosis. Denmark: Gladsaxe-Soedeborg Bostry Keri, 1996. 154 p.
32. Tremollieres F., Pouilles M., Larvet J.P., Ribot C. Perte osseux transitoire an cours

- du traitement substitutif de le hypothyroidism. Resultants d'une etude prospective de deux ans // *Rev. Rhum. Mat. Osteoartic.* 1991, 58, 869-875.
33. Riggs B.L. (ed.) *Osteoporosis. Etiology, diagnosis and management.* New-York: Raven Press, 1995. 524 p.
  34. Мкртумян А.М. Особенности минерального обмена и костной системы при некоторых эндокринных заболеваниях: Автореф. дис. докт. мед. наук. М., 2000. 44 с.
  35. Марова Е.И., Ахкубекова Н.К., Рожинская Л.Я. И др. Кальций-фосфорный обмен и костный метаболизм у больных с первичным гипотиреозом // *Остеопороз и остеопатии.* 1999, № 1, 13-17.
  36. Ribot C., Tremollieres F., Pouilles J.M. Retentissement osseux des endocrinopathies // *La Presse Medicale.* 1994, 23, N 21, 985-990.
  37. Ribot C., Tremollieres F., Pouilles J.M. Bone mineral density and thyroid hormone therapy // *Clin. Endocrinol.* 1990, 33, N 1, 143-153.
  38. Saggese S., Bertelloni S., Baroncelli G.I. et al. Bone mineral density in adolescent females treated with l-thyroxine: a longitudinal study // *Eur. J. Pediatr.* 1996, 155, 452-457.
  39. Langdahl B.L., Loft A.G. R., Eriksen E.F. et al. Bone mass, bone turnover and body composition in former hypothyroid patients receiving replacement therapy // *Eur. J. Endocrinol.* 1996, 134, 702-709.
  40. Foldes J., Lakatos P., Zsadyani J., Horvath C. Decreased serum IGF-1 and dehydroepiandrosterone sulphate may be risk factors for the development of reduced bone mass in postmenopausal women with endogenous subclinical hypothyroidism // *Eur. J. Endocrinol.* 1996, 136, 277-281.
  41. Терехова Г.М. Диагностика, профілактика, лікування остеопенічного синдрому у хворих на гіпертрофічну форму аутоімунного тиреоїдину // *Проблеми остеології.* 1999, 2, № 1, 54-57.
  42. Поворознюк В. В. Ультразвуковая денситометрия в оценке структурно-функционального состояния костной ткани // *Проблеми остеології.* 1999, 2, № 3, 35-45.
  43. Подрушник Е.П., Поворознюк В.В., Орлова Е.В., Битнер М.К. Диагностика, профилактика и лечение остеопороза у больных различного возраста. К., 1993. 17 с.
  44. Поворознюк В.В., Подрушник Е.П., Коштура И.Д. Оценка структурно-функционального состояния костно-мышечной системы у лиц различного возраста, подвергающихся воздействию ионизирующего излучения вследствие аварии на ЧАЭС: Метод. пособие. К., 1996. 23 с.
  45. Gluer C.C. Роль количественной ультразвуковой денситометрии в диагностике остеопороза // *Остеопороз и остеопатии.* 1999, № 3, 33-40.
  46. Малишкіна С.В., Поворознюк В.В., Горідова Л.Д., Сторожук Л.М. Біохімічні маркери метаболізму кісткової тканини // *Проблеми остеології.* 1999, 2, № 4, 4-15.
  47. Поворознюк В.В. Инволюционный остеопороз: механизмы развития, клиника, диагностика, профилактика и лечение // *Новости науки и техн. Сер. Мед., вып. Геронтол. ВИНТИ,* 1998, № 1, 3-24.
  48. Поворознюк В.В., Подрушник Е.П., Орлова Е.В. и др. Остеопороз на Украине. К.: Здоров'я, 1995. 48 с.
  49. Поворознюк В.В., Татарчук Т.Ф. Менопауза та остеопороз // *Актуальні проблеми геріатричної ортопедії: Зб. матер. наук.-практ. конф.* К., 1996, 83-85.
  50. Поворознюк В.В., Борис Е.Н., Регада С.И. Региональные особенности постменопаузальной потери костной ткани // *Там же,* 80-82.
  51. Родионова С.С., Зацепин С.Т., Кузьмина Л.П. Системный остеопороз (механизмы развития, диагностика, лечение). М.: Медицина, 1990. 16 с.
  52. Подрушник Е.П., Поворознюк В.В., Орлова Е.В. и др. Применение биологически активного продукта питания "Космол" при переломах костей у экспериментальных животных: экспериментальный поиск и клиническое использование. К., 1990, 35 с.
  53. Quesada J.M., Coopmans W., Ruiz B. et al. Influence of vitamin D on parathyroid function in the elderly // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992, 75, N 1, 494-501.
  54. Родионова С.С., Акмаев А.Р., Рокитская Л.Я. и соавт. Системный остеопороз // *Медицинская помощь.* 1993, № 6, 21-26.
  55. *Гормонотерапия* / Под ред. Х.Шамбаха, Г.Кнаппе, В.М.Карола. М.: Медицина, 1988. 416 с.

56. Reginster J.Y., Kuntz D., Verdickt W. et al. Prophylactic use of alfacalcidol in corticosteroid-induced osteoporosis // *Osteoporosis Int.* 1999, **9**, 75-81.
57. Prestwood K.M., Pilbeam C.C., Burleson J.A. et al. The short-term effects of conjugated estrogen on bone turnover in older women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994, **79**, 366-371.
58. Поворознюк В.В., Євтушенко О.О. Міакальцик у профілактиці та лікуванні хворих з метаболічними захворюваннями скелета // *Український медичний часопис.* 1999, **2**, № 10, 49-56.
59. Головач І.Ю. Остеопороз та кальцій-фосфорний метаболізм у жінок постменопаузального віку при лікуванні глюкокортикоїдами // *Буковинський медичний вісник.* 1998, **2**, №4, 13-19.
60. Фролькис В.В. Старение и возрастная патология // *Журн. АМН України.* 1995, **1**, № 1, 15-25.
61. Татарчук Т.Ф. Принципы заместительной гормональной терапии в менопаузе // *В кн.: Актуальные вопросы гинекологии / Под ред. Е.В. Коханевич. К.: Книга-плюс, 1998. 80-102.*
62. Поворознюк В.В. Бифосфонаты в профилактике и лечении остеопороза и его осложнений // *Фармакол. вісник.* 1997, № 2, 18-22.
63. Harris S.T., Watts N.B., Jackson R.D. et al. Four-years intermittene cyclic etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis: three years of blinded therapy followed by one year of open therapy // *Am. J. Med.* 1993, **95**, 557-567.
64. Зотов В.П., Коштура І.Д., Поворознюк В.В. та ін. Комплексна реабілітація хворих з патологією кістково-м'язової системи, які тривалий час перебувають під впливом малих доз іонізуючого випромінювання, за умов спеціалізованих відділень клінік та санаторіїв // *Проблеми остеології.* 1998, **1**, № 2-3, 129-135.
65. Pak C.Y.C., Sakhaee K., Rubin C.D. et al. Sustained-release sodium fluoride in the management of established postmenopausal osteoporosis // *Am. J. Med. Sci.* 1997, **313**, 23-32.
66. Burgener D., Bonjour J.P., Caverzasio J. Mechanisms of fluoride action on osteogenic cells: first evidence for increased thyrosine kinase activity // *Calcif. Tissue Int.* 1993, **52**, p. 57.
67. Rich C., Ensink F. Effect of sodium fluoride on calcium metabolism of human beings // *Nature.* 1961, **191**, 184-185.
68. Riggs B.L., Hodgson S.F., O'Fallon W.M. et al. Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis // *N. Engl. J. Med.* 1990, **322**, 802-809.
69. Ribot C., Pouilles J.M., Bonneu M. et al. Assesment of the risk of postmenopausal osteoporosis using clinical factors // *Clin. Endocrinol.* 1992, **36**, 225-228.
70. Dempster D.W., Cosman F., Parisien M. et al. Anabolic actions of parathyroid hormone on bone // *Endocr. Rev.* 1993, **14**, 690-709.
71. Sogaard C.H., Wronski T.J., Me Osker J.E. et al. The positive effect of parathyroid hormone on femoral neck bone atrength in ovariectomized rats is more pronounced than that of estrogen or bisphosphonates // *Endocr. Res.* 1994, **134**, 650-657.

**Системная патология костной ткани у больных с заболеваниями щитовидной железы: клиника, диагностика, профилактика и лечение (обзор литературы и собственные данные)**

В. А. Олейник, В. В. Поворознюк\*, Г. Н. Терехова

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

*\*Институт геронтологии АМН Украины, 04114 Киев, Украина*

Представлен анализ данных литературы о диагностике, профилактике и лечении остеопороза, результаты исследования структурно-функционального состояния костной ткани у больных с патологией щитовидной железы. Показано, что остеопороз является частым осложнением заболеваний щитовидной железы. У больных диффузным токсическим зобом изменения в костной ткани возникают на начальных стадиях заболевания, а при первичном гипотиреозе такие изменения развиваются позднее. С целью предупреждения прогрессирования изменений в костной ткани целесообразно проводить мониторинг структурно-функционального состояния кости у больных с момента выявления патологии щитовидной железы. Для профилактики развития вторичного остеопороза у больных с тиреоидной патологией может быть использован биологически активный продукт питания "Космол". Лечение вторичного остеопороза у больных с патологией щитовидной железы должно быть комплексным и включать препараты антирезорбтивного действия (препараты кальция, альфакальцидол).  
**Ключевые слова:** щитовидная железа, диффузный токсический зоб, гипотиреоз, костная ткань, вторичный остеопороз, профилактика, лечение.

**Systemic pathology of the osseous tissue in patients with thyroid diseases: clinical picture, diagnosis, prevention and treatment (literature review and authors' data)**

V.A.Oliynyk, V.V. Povoroznyuk\*, G.M. Terekhova

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

The authors present a review of literature data on diagnosis, prevention, and treatment of osteoporosis, data of investigation of functional state of the osseous tissue in patients with thyroid pathology. It has been shown that osteoporosis is a frequent complication of thyroid diseases. In patients with diffuse toxic goiter changes in the osseous tissue appear at early stages of the disease, while in primary hypothyroidism these changes develop at later periods. In order to prevent development of changes in the osseous tissue, it is recommended to monitor structural and functional state of bones in patients from the moment of detection of thyroid pathology. Kosmol – a biologically active foodstuff – may be used to prevent the development of secondary osteoporosis in patients with thyroid pathology. Treatment of secondary osteoporosis in patients with thyroid pathology should be a combined therapy including antiresorptive drugs (calcium preparations, alphacalcidol).

**Key words:** thyroid, diffuse toxic goiter, hypothyroidism, osseous tissue, secondary osteoporosis, prevention, treatment.

(Надійшла 22. 05. 2002)

## ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІКИ УРАЖЕННЯ СЕРЦЯ ПРИ ГІПОТИРЕОЗІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ І ВЛАСНІ ДАНІ)

*Н.Б.Зелінська*

*Вінницький обласний клінічний ендокринологічний диспансер, 21010 Вінниця, Україна*

В огляді наведені результати досліджень вітчизняних та зарубіжних вчених, а також власні дані, що стосуються ураження серцево-судинної системи при гіпотиреозі. Описуються клінічні прояви, розглядаються причини та механізми виникнення серцево-судинних порушень. Особлива увага приділяється поєднанню гіпотиреозу та атеросклерозу коронарних артерій.

**Ключові слова:** гіпотиреоз, серце.

В структурі ендокринних захворювань гіпотиреоз займає одне з провідних місць, особливо з урахуванням часто недиагностованих легких та субклінічних його форм, поширеність яких коливається, за даними різних авторів, від 1,3 до 10,3 % зі зростанням в осіб старшого віку [1], переважно – жінок, серед яких прихований гіпотиреоз при проведенні скринінгу виявляється у 0,71 % проти 0,2 % – у чоловіків [2].

Серце є головним органом-мішенню для дії тиреоїдних гормонів. Вони впливають на нього безпосередньо (на кардіоміоцити) та опосередковано [3]. Ураження серцево-судинної системи спостерігається у 70-80 % хворих на гіпотиреоз [4] і часто є найпершим проявом захворювання. Ступінь вираженості симптомів залежить від тяжкості хвороби, тривалості її, компенсації, віку хворого. Основними фізикальними симптомами цього процесу є брадикардія, слабкий пульс, діастолічна гіпертензія, ослаблення тонів серця, зниження толерантності до фізичного навантаження, задуха при фізичному навантаженні, застійна серцева недостатність [5]. Класичними проявами “мікседематозного серця” вважається гіпертрофія та дилатація серця, брадикардія, низький вольтаж ЕКГ, депресія сегменту ST, інверсія зубця T, а також перикардіальний ексудат [6]. М. Klein і співавт. [7] до головних серцево-судинних ускладнень гіпотиреозу відносять ішемічну хворобу серця (ІХС), діастолічну гіпертензію, атріовентрикулярні блокади, перикардит.

Артеріальна гіпертензія (АГ) зустрічається, за даними різних авторів, в середньому у 15-30 % хворих на гіпотиреоз, особливо якщо він виник внаслідок операції з приводу дифузного токсичного зоба [8, 9]. Частіше артеріальний тиск (АТ) при цій патології нормальний або знижений при зменшенні пульсового тиску [4, 10, 11]. Серед обстежених нами 105 хворих на гіпотиреоз АГ була у 33 % з них, причому незалежно від причини, що призвела до виникнення гіпотиреозу. Найчастіше АГ спостерігалась серед хворих у віці понад 50 років (у 57,1 % з них), а також при тривалості хвороби більше 5 та 10 років (відповідно у 47,8 % та 40 %) (табл. 1 і 2). Наш висновок про те, що гіпертензія не відноситься до типових проявів гіпотиреозу, хоча досить часто поєднується з ним, співпадає з думкою Ф.М.Эгарт і співавт. [12]. Авторами відмічений позитивний вплив лікування тиреоїдними гормонами на стабілізацію АТ. Згідно з нашими даними, у хворих АТ знижений при тяжкому, а також декомпенсованому гіпотиреозі, в інших випадках частіше спостерігається збільшення діастолічного АТ. М. Pies і співавт. [13] наявність діастолічної гіпертензії відмічають навіть при транзиторному гіпотиреозі. АГ при цьому захворюванні пов'я-

зана з підвищенням периферичного опору (завдяки компенсаторному зменшенню поперечного перетину судинного русла у відповідь на зниження хвилинного об'єму крові, об'єму циркулюючої крові, мукоїдного набряку дрібних судин), з надмірним рівнем альдостерону, катехоламінів (а саме – норадреналіну), мукополісахаридів, що депонують натрій в тканинах, знижують рівень натрійуретичного фактора, дофаміну [3, 4, 8, 12].

С.Е.Устинова і співавт. [14] при гіпотиреозі з гіпертензією відзначають зниження активності реніну та підвищення рівня альдостерону (низькоренінова форма АГ), причому останнє пов'язують зі зниженням дофамінергічної активності та збільшеною секрецією тиреоїберину з причини дефіциту тиреоїдних гормонів. На думку авторів, гіперальдостеронемія, що має безпосереднє відношення до розвитку АГ при гіпотиреозі, є заключною стадією гуморальних порушень в системі гіпоталамус (тиреоїберин-дофамін)-гіпофіз (ТТГ-пролактин)-кора наднирників (альдостерон). Позитивний вплив замісної терапії тиреоїдними гормонами на зниження АТ, що призводить до зменшення рівнів пролактину та альдостерону, наводить авторів на думку про особливу форму АГ, яка етіологічно пов'язана з гіпотиреозом, але патогенетично зумовлена гіперальдостеронемією.

Про збільшення при гіпотиреозі утримання води у тканинах, у позаклітинному водному секторі, особливо – в інтерстиціальному просторі, повідомляє ряд дослідників [4, 15]. Це може бути наслідком надмірного накопичення у внутрішніх органах кислих мукополісахаридів, що підвищують гідрофільність сполучної тканини і завдяки цьому затримують натрій, або зменшення секреції передсердного натрійуретичного гормону, що обмежує натрійурез [16], або надмірним синтезом вазопресину за умов дефіциту тиреоїдних гормонів (в нормі тиреоїдні гормони гальмують його синтез) [17]. В.Х.Василенко [10], інші автори [18] пов'язують підвищення АТ з високим вмістом у крові інсуліну (особливо при тяжкій формі гіпотиреозу), який прямо корелював з периферичним опором судин і обернено – з величиною серцевого викиду. Той факт, що гіпотензивний ефект тиреоїдної терапії відбувається швидко, ще задовго до компенсації гіпотиреозу, може свідчити про те, що АГ не викликана глибокими структурними змінами в міокарді та судинній стінці [19]. Ф.М.Эгарт і співавт. [12] описують можливість поєднання гіпотиреозу з симпто-адреналовими кризами, які зникають при компенсації захворювання.

Ексудативний перикардит у хворих на гіпотиреоз, за даними літератури, зустрічається з різною частотою – від 30-78 % [8] до постійного, обов'язкового симптому гіпотиреозу [4]. Розширення тіні серця та низький вольтаж ЕКГ є проявом випоту у перикард [5]. Таке накопичення рідини у перикарді та інших серозних порожнинах є наслідком підвищеного виходу альбуміну з плазми крові та зниженого лімфатичного кліренсу білків інтерстиціальної рідини [29]. Причому перикардіальний випіт рідко має значення для гемодинаміки, навіть якщо він значний, можливо тому, що повільне накопичення рідини дозволяє міокарду розтягуватись. Ступінь розповсюдження та розмір випоту корелює з тяжкістю гіпотиреозу і, як правило, ліквідується через 2-12 міс лікування тироксином [5]. Перикардіальний випіт може бути варіантом “моносимптомного” гіпотиреозу, у тому числі його легкої форми, коли переважають кардіальні прояви захворювання [30]. Характерною особливістю цього симптому є невиражена клінічна симптоматика при надмірному накопиченні рідини в порожнині перикарда [31], без значної задухи, прогресування правошлуночкової недостатності, а також схильність до брадикардії, відсутність запальних змін периферичної крові, добра терпимість до великих доз тиреоїдних гормонів, повільність досягнення позитивного ефекту [32].

У хворих на гіпотиреоз виділяють два різновиди болей в ділянці серця [19], що клінічно важко розрізнити: справжні коронарогенні (особливо в осіб похилого віку), що можуть ставати частішими та інтенсивними навіть при обережному призначенні тиреоїдних препаратів, а також болі метаболічного походження, що зникають під час замісної терапії. R. Bernstein і співавт. [33] вважають, що останні можуть бути проявом або зворотної ендокринної кардіоміопатії у вигляді асиметричної міжшлуночкової гіпертрофії, або зворотного анатомічного звуження коронарних артерій. На тлі функціональної недостатності щитоподібної залози знижується частота серцевих скорочень, систолічний об'єм крові та скорочувальна здатність міокарда. Об'єм фракції викиду серця зменшується наполовину. Потреба серця в кисні зменшується, внаслідок чого випадки захворювання на стенокардію у таких хворих зустрічаються рідко. Таким чином, стан гіпотиреозу, можливо, є фактором захисту серця, діяльність якого порушена ішемічною хворобою [34]. Разом з тим, при гіпотиреозі на тлі зниженої реакції бета-адренорецепторів та підвищеної секреції норадреналіну, який є, головним чином, альфа-стимулятором, можуть відбуватись спазми коронарних артерій [34]. Хворі похилого віку можуть відмічати перебої в серці, напади серцебиття, які викликані супутніми ІХС та атеросклеротичним кардіосклерозом [8]. Крім того, частина хворих висловлює багато невротичних скарг, в тому числі на неприємні відчуття та болі різного характеру у ділянці серця (особливо жінки та чоловіки періоду клімактерію), які часто є підставою для гіпердіагностики ІХС. Болі в серці при гіпотиреозі характеризуються помірністю, тривалістю, вони виникають у спокої, при фізичному навантаженні, не знімаються прийомом антиангінальних препаратів [20]. Серед обстежених нами хворих на гіпотиреоз скарги на періодичну (і частіше помірну) кардіалгію були у 78,1 %. Це були переважно особи віком 41-50 років (у 84 % з них) з тривалістю хвороби від 3 до 5 років (у 95,5 % з числа хворих цієї групи). Причому лише у 19,7 % жінок з проявами клімаксу та в менопаузальному періоді відмічалась помірна, періодична кардіалгія.

Г.А.Котова та Г.Я.Лившиц [35] на підставі результатів скінтинграфії міокарда з хлоридом талію-201 (це дослідження дозволяє оцінити стан перфузії міокарда лівого шлуночка, розподіл в ньому функціонально активних кардіоіоцитів) виявили, що у міокарді хворих на гіпотиреоз вже на ранніх стадіях виникають дистрофічні порушення, які пов'язані з розладами метаболізму, а не коронарного кровообігу. Крім того, автори вважають, що існує універсальний механізм розвитку дистрофії міокарда при гіпо- та гіпертиреозі. Оскільки гіпотиреоз пригнічує окиснювальні процеси та порушує використання глікогену і жирів як субстратів енергії, вони накопичуються в м'язових волокнах і призводять до набряку строми міокарда [1, 6]. Жирова дистрофія серця виникає вже на самих ранніх строках гіпотиреозу, з часом вона поступово наростає аж до глибоких морфологічних змін із загибеллю клітин і наступним склерозом та фіброзом органа [36].

Характерною особливістю будь-якої міокардіодистрофії, у тому числі за гіпотиреозу, є її зворотний характер при адекватному лікуванні [37, 38]. Разом з тим, И.В.Гурьева із співавт. [39] відмічали значне поліпшення, а не повне відновлення показників як ЕКГ, так і ЕхоКГ в процесі лікування, особливо в осіб після 45 років, що автори пояснюють розвитком незворотних або повільно зворотних змін міокарда за наявності кардіосклеротичного процесу. Виникає гіпотиреоїдна міокардіодистрофія внаслідок зменшення споживання міокардом кисню (за умов дефіциту тиреоїдних гормонів), уповільнення в ньому обмінних процесів, підвищення вмісту натрію та води в інтерстиції та міофібрилах, зниження калію в міокардіоцитах, зменшення синтезу білка. Все це спричиняє порушення скорочувальної функції міокарда у вигляді зменшення серцевого викиду, хвилиного та ударного викиду крові, об'єму циркулюючої крові (ОЦК),

коронарного кровотоку [10, 25]. Клінічно гіпотиреоїдна міокардіодистрофія проявляється скаргами на слабкість, задишку при фізичному навантаженні, біль в ділянці серця (не за грудиною), а також брадикардією, зменшенням пульсового тиску, ослабленням тонів серця, розширенням його меж (за рахунок інтерстиціального набряку, розширення його порожнин); на ЕКГ – брадикардією, зниженням вольтажу зубців, інверсією зубця Т, можливо подовженням інтервалу Q-T, уповільненням передсердно-шлуночкової провідності, з розвитком блокади лівої та правої ніжок пучка Гіса. Ці ознаки є характерною, але неспецифічною особливістю гіпотиреоїдної міокардіодистрофії [25, 37]. Наявність кардіоміопатії може бути єдиним симптомом, яким проявляється гіпотиреоз [40], тому ряд авторів рекомендують обстежувати на наявність субклінічного гіпотиреозу всіх хворих з ідіопатичною дилатаційною кардіоміопатією [41], а також пацієнтів з симптомами серцевої недостатності неясного походження, хворих з ехокардіографічними ознаками асиметричної септальної гіпертрофії та ідіопатичного гіпертрофічного субаортального стенозу [42, 43].

Тиреоїдні гормони мають значний вплив на утворення електричного імпульсу (хронотропний ефект) та на скорочення міокарда (дромотропний ефект). Брадикардія є найхарактернішим порушенням ритму серця при гіпотиреозі [5, 20, 21] і зустрічається, за даними різних авторів, у 8-60 % хворих [4, 8, 22, 23]. Серед обстежених нами пацієнтів вона відмічалась у 61 % з них і частота її залежала від стану компенсації хвороби: при клінічній компенсації брадикардія була у 14,7 % хворих, при субкомпенсації та декомпенсації – у 53,1 % та 32,2 % з них, відповідно. Наявність брадикардії вірогідно корелювала з гіпотонією. Брадикардія пов'язана зі зниженням концентрації катехоламінів в крові і ослабленням чутливості до них адренорецепторів серця [7]. В експериментальному дослідженні [24] у тиреоїдектомованих та гіпофізектомованих щурів частота серцевих скорочень була однаково знижена і пропорційна рівню  $T_3$ . Рідко спостерігаються синусова тахікардія, екстрасистоля, миготіння передсердь [25]. Згідно наших досліджень, синусова тахікардія відмічена у 2,88 %, екстрасистоля – у 2,56 % хворих, в т. ч. екстрасистоля у поєднанні з миготливою аритмією – у 0,4 % з них. Крім брадикардії, при гіпотиреозі можливе порушення атріовентрикулярної або внутрішньошлуночкової провідності з розвитком блокади лівої та правої ніжок пучка Гіса [7], що спостерігалось у 25,6 % обстежених нами хворих. В осіб похилого віку при поєднанні гіпотиреозу з ІХС та гіпертонічною хворобою порушення ритму зустрічаються частіше, ніж у молодих, та призводять до розвитку серцевої недостатності [8]. Низька частота появи тахіаритмії схилила R.Policar і співавт. [26] до гіпотези, що знижена функція щитоподібної залози має швидше антиаритмічну, ніж захисну дію. В патогенезі шлуночкових аритмій, можливо, відіграє роль метаболізм тиреоїдних гормонів на периферії, а саме, надмірне перетворення  $T_4$  в  $T_3$  [27]. При лікуванні тиреоїдними гормонами можуть проявлятися порушення ритму (особливо екстрасистоля), частіше у хворих похилого віку при наявності супутнього атеросклеротичного кардіосклерозу [28], що зумовлене підвищенням збудженості міокарда та посиленням симпатичних впливів на серце, викликаних лікуванням тиреоїдними гормонами [8]. Разом з тим, відмічають відсутність збільшення випадків аритмій при лікуванні достатніми дозами тироксину [13, 26].

Окремої уваги заслуговує питання про поєднання гіпотиреозу та атеросклерозу коронарних артерій. Протягом останніх років неодноразово повідомлялось про розвиток у хворих на гіпотиреоз ІХС. Вже давно відмічено схожість клініки гіпотиреозу та передчасного старіння. Ще Г.Ф.Ланг наголошував на значенні зниження функції щитоподібної залози у прискореному розвитку атеросклерозу. У 1968 році при патологоанатомічному дослідженні вперше було повідомлено про можливий взаємозв'язок між гіпотиреозом та розвитком

ІХС. У хворих на гіпотиреоз порівняно з загальною популяцією була виявлена вірогідно більша частота артеріосклерозу [34]. Згідно даних коронарної ангіографії, ІХС розвивається швидше у хворих з підвищеним вмістом у крові ТТГ, ніж у хворих на гіпотиреоз, у яких на тлі замісної терапії рівень ТТГ підтримується в межах норми [44]. Дослідники [44, 45] відмічають, що при адекватній замісній терапії тиреоїдними гормонами може бути попереджено прогресування захворювання коронарних артерій. Разом з тим, при призначенні хворим з гіпотиреозом та коронарним атеросклерозом замісної терапії тиреоїдними гормонами, які підвищують потребу міокарда в кисні, може виникати або посилюватись коронарна недостатність, порушення ритму, іноді навіть розвивається інфаркт міокарда [8].

Гіпотиреоз може спричиняти розвиток атеросклерозу за двома основними причинами: через наявність гемодинамічних та метаболічних порушень, що є факторами ризику атерогенезу (гіперхолестеринемія, гіпертензія) [46], а також через утворення відносного негативного хронотропного та інотропного стану, при якому зменшується потреба міокарда в кисні і при лікуванні тиреоїдними гормонами може проявлятися прихована коронарна ішемія [5]. Припускають [47], що гіпотиреоз може сприяти розвитку атеросклерозу, а з другого боку, атеросклероз може призвести до появи гіпотиреозу внаслідок атрофії щитоподібної залози. Гіпотиреоз прискорює розвиток атеросклерозу серця та великих судин, що проявляється значною мірою дилатацією серця, слабкістю його роботи, розширенням аорти, яке стійко тримається через виражений атероматоз її стінок. В судинній стінці накопичуються мукополісахариди (головним чином, хондроїтинсульфат), підвищується активність фібробластів. Порушуються еластичні структури, як і при атеросклерозі. Гіпотиреоз викликає коронарит та коронарну недостатність не тільки у хворих похилого віку, а й у молодих. Характерним є зниження скорочувальної здатності міокарда, іноді – набряк м'язових волокон та інтерстиціальної тканини серця. Можлива дегенерація м'язових волокон та заміщення їх сполучною тканиною. Особливо часто атеросклеротичний процес вражає коронарні артерії серця, рідше – судини мозку, нирок та кінцівок; значення має поєднання гіпотиреозу з артеріальною гіпертензією, яка спричиняє тяжкий атеросклероз коронарних та церебральних артерій [3]. Разом з тим, при гіпотиреозі відносно рідкісні випадки інфаркту міокарда та ІХС [5, 47], що пояснюють зниженням інтенсивності обмінних процесів в міокарді та зменшенням вимог до коронарного кровотоку. Автори описують виникнення ІХС переважно в осіб похилого віку і надають значення в її розвитку гіпертензії та порушенню ліпідного обміну [34]. Таким чином, гіпотиреоз має опосередкований вплив на розвиток ІХС у хворих.

## Література

1. Koutras D.A. Subclinical hypothyroidism // *Thyroid International*. 1999, N 3. 12 p.
2. Potesta P., Murolo R., Costantini S. et al. High prevalence of asymptomatic hypothyroidism and hyperthyroidism in hospitalized elderly females // *Riv. eur. sci. med. farmacol.* 1996, 18, N 3, 129-133.
3. Mohr-Kahaly S., Kahaly G., Meyer J. Cardiovascular effect of thyroid hormones // *Z. Kardiol.* 1996, 85, N 6, 219-231.
4. Славина Л.С. Поражение сердечно-сосудистой системы при токсическом зобе и первичном гипотиреозе // *Терап. архив.* 1989, № 10, 87-93.
5. Kahaly G.J. The Thyroid and the Heart // *Thyroid International*. 1998, N 4. 24 p.
6. Orgiazzi J. Hypothyroidism: causes, mechanisms, clinical presentation, diagnosis, treatment // *Thyroid International*. 1996, N 3. 20 p.
7. Klein M., Pascal V., Aubert V. et al. Heart and thyroid // *Ann. Endocrinol. (Paris)*. 1995, 56, N 5, 473-486.
8. Левина Л.И. Сердце при эндокринных заболеваниях. М.: Медицина, 1989, 112-136.

9. Kahaly G., Mohr-Kahaly S., Beyer J., Meyer J. Left ventricular function analyzed by Doppler and echocardiographic methods in short-term hypothyroidism // *Am. J. Cardiol.* 1995, **75**, 645-648.
10. Василенко В.Х., Фельдман С.Б., Хитров Н.К. Миокардиодистрофия. М.: Медицина, 1989. 254 с.
11. Report of the 11th International Thyroid Congress (by G. Henneman, E. Krenning) // *Thyroid International.* 1995, N 5-6. 20 p.
12. Эгарт Ф.М., Камалов К.Г., Васильева Е.В. и др. Нетипичные клинические варианты гипотиреоза // *Пробл. эндокринолог.* 1991, **37**, № 5, 4-7.
13. Pies M., Hellermann J., Treese N. et al. Cardiovascular parameters in transitory hypothyroidism // *Z. Kardiol.* 1995, **34**, 668-674.
14. Устинова С.Е., Мычка В.Б., Герасимов Г.А. Состояние гуморальной системы пролактин-альдостерон у больных с постоперационным гипотиреозом и артериальной гипертензией // *Пробл. эндокринолог.* 1994, № 3, 25-28.
15. Назаров А.Н., Лобачик В.И., Жидков В.В. и др. Особенности гидратационного статуса у больных гипотиреозом // *Пробл. эндокринолог.* 1987, **33**, № 1, 18-21.
16. Кривич Н.В. Хроноритми функції щитовидної залози, екскреторної функції нирок у хворих на дифузний токсичний зоб та гіпотиреоз: Автореф. дис. канд. мед. наук. К., 1998. 18 с.
17. Кривич Н.В., Пішак В.П. Стан водно-сольової рівноваги у хворих на дифузний токсичний зоб та гіпотиреоз // *Лікар. справа.* 1997, № 4, 110-114.
18. Добровольская Л.М., Халимов Ю.Ш. Взаимосвязь между показателями артериального давления и секрецией инсулина у больных гипотиреозом // *Артериал. гипертензия.* 1993, **3**, № 1, с. 24.
19. Старкова Н.Т., Эгарт Ф.М., Атаманова Т.М. О патогенезе и лечении артериальной гипертензии у больных гипотиреозом // *Клин. мед.* 1986, № 8, 27-30.
20. Белецкая О.М. Гипотиреоз: клиника, лечение // *Харьковский мед. журнал.* 1996, № 1-2, 66-69.
21. Клиническая эндокринология / Под ред. Н.Т.Старковой. М.: Медицина, 1991. 288 с.
22. Калинин А.П., Измайлов Г.И. Клинические проявления гипотиреоза // *Терап. архив.* 1985, № 12, 97-102.
23. Сахатов Б.Я. Клинические, гормональные и иммунологические особенности различных форм первичного гипотиреоза: Автореф. дисс. канд. мед. наук. Харьков, 1992. 18 с.
24. Valente M., De Santo C., De Martino Rosaroll P. et al. The direct effect of the thyroid hormone on cardiac chronotropism // *Arch. Int. Physiol. Biochem.* 1988, **97**, 431-440.
25. Маколкин В.И., Старовойтова С.П., Щедрина И.С. Терапевтические "маски" первичного гипотиреоза // *Терап. архив.* 1996, **68**, № 1, 49-52.
26. Policar R., Feld G.K., Dittrich H.C. et al. Effect of thyroid replacement therapy on the frequency of benign atrial and ventricular arrhythmias // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1989, **14**, 999-1002.
27. Biagini A., Iervasi G., Clerico A. et al. Peripheral thyroid hormone metabolism in patients with complex ventricular arrhythmias // *Am. J. Cardiol.* 1995, **75**, 630-633.
28. Khanna C.M., Dubey Y.S., Shancar R., Kaur G. Effect of long-term thyroid hormone suppressive treatment on the cardiac function // *Indian Heart J.* 1997, **49**, 289-292.
29. Parving H.H., Hansen J.M., Nielsen S.L. et al. Mechanisms of edema formation in myxedema – increased protein extravasation and relatively slow lymphatic drainage // *N. Engl. J. Med.* 1979, **301**, 460-465.
30. Зефирова Г.С., Гурьева И.В., Войчик Э.А. и др. Случай массивного гидроперикарда при гипотиреозе, симулировавшего кардиомегалию // *Клин. мед.* 1988, № 2, 133-136.
31. Казарян Г.А., Азатян В.Г., Попов А.Ф., Акопян А.В. Случай экссудативного перикардита при микседеме // *Кровообращение.* 1989, № 1, 53-56.
32. Котова Г.А., Голощанов О.А., Захаренко Р.В. и др. Перикардальный выпот при гипотиреозе // *Сов. мед.* 1988, № 9, 112-113.
33. Bernstein R., Muller C., Midtbo K. et al. Silent myocardial ischemia in hypothyroidism // *Thyroid.* 1995, N 5-6, 443-447.

34. Ellyin F.M., Kumar Y., Somberg J.C. Hypothyroidism complicated by angina pectoris: therapeutic approaches // *J. Clin. Pharmacol.* 1992, 32, 843-847.
35. Котова Г.А., Лившиц Г.Я. О поражении миокарда при гипер- и гипотиреозе // *Пробл. эндокринологии.* 1992, 38, № 1, 24-27.
36. Балаболкин М.И., Жижина С.А., Попкова А.М. Миокардиодистрофия при некоторых заболеваниях щитовидной железы // *Вестн. АМН СССР.* 1984, № 2, 55-61.
37. Кузько Н.В. Кардиология в поликлинике. К.: Вища школа, 1993, 423-435.
38. De Andrade E.J., Castelar E., Carvalho F. et al. Evaluation of cardiac manifestation in hypothyroidism: documentation of reversibility // *Arg. Bras. Cardiol.* 1990, 55, N 6, 367-370.
39. Гурьева И.В., Кузьмишин Л.Е., Ткаченко В.М., Сидоренков А.М. Особенности морфофункционального состояния миокарда у больных гипотиреозом // *Терап. архив.* 1990, № 8, 105-108.
40. Federico P., Guarino G., Mattera E. et al. Cardiomyopathy in hypothyroidism. Description of clinical case // *Clin. Ter.* 1994, 145, N 7, 71-74.
41. Fruhwald F.M., Ramschak-Schwarzer S., Pichler B. et al. Subclinical thyroid disorders in patient with dilated cardiomyopathy // *Cardiology.* 1997, 88, N 2, 156-159.
42. Gundersen T., Paulsen A.Q., Gallefoss F., Aslaksen B.B. Hypothyroid cardiomyopathy – an underdiagnosed cause of heart failure // *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* 1990, 110, N 15, 1948-1951.
43. Ladenson P.W. Recognition and management of cardiovascular disease related to thyroid dysfunction // *Am. J. Med.* 1990, 88, N 6, 638-641.
44. Perc M., O'Neil B.J. The effect of thyroid hormone therapy on angiographic coronary artery disease progression // *Can. J. Cardiol.* 1997, N 13, 273-276.
45. Dillmann W.H., Oppenheimer J.H. Thyroid hormones and the heart: basic mechanistic and clinical issues // *Thyroid Today.* 1996, 19, 1-11.
46. Kinlaw W.B. Atherosclerosis and the thyroid // *Thyroid Today.* 1991, 14, N 2.
47. Боряк П.М., Калинин А.П. Гипотиреоз и атеросклероз // *Кардиология.* 1978, 18, № 4, 139-146.

**Особенности клиники поражения сердца при гипотиреозе (обзор литературы и собственные данные)**

Н.В.Зелинская

*Винницкий областной клинический эндокринологический диспансер, 21010 Винница, Украина*

В обзоре приводятся результаты исследований отечественных и зарубежных ученых, а также собственные данные, касающиеся поражения сердечно-сосудистой системы при гипотиреозе. Описываются клинические проявления, рассматриваются причины и механизмы возникновения сердечно-сосудистых нарушений. Особое внимание уделяется сочетанию гипотиреоза и атеросклероза коронарных артерий.

**Ключевые слова:** гипотиреоз, сердце.

**Clinical peculiarities of cardiac disorders in hypothyroidism (Literature review and own data)**

N.B.Zelinska

*Vinnitsia regional clinical endocrinological dispensary, 21010 Vinnytsia, Ukraine*

The review gives data on cardiovascular disorders in hypothyroidism. Clinical symptoms are described. Causes and mechanisms of cardiovascular disturbances are given. Special attention is paid to the combination of hypothyroidism with coronary atherosclerosis.

**Key words:** hypothyroidism, heart.

(Надійшла 5.09.2001; надійшла в остаточній формі 21.11.2001).

## ГАММА-АМІНОМАСЛЯНА КИСЛОТА В ОРГАНАХ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ

Т.М.Мишуніна

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

В огляді наведені сучасні дані про локалізацію гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК), функціональні характеристики і структуру ферментів її обміну, транспортерів та різних типів рецепторів в органах жіночої (яйцепровід, яечник, матка, піхва, плацента) та чоловічої (сім'яники, їх придатки, сім'яні пухирці, простата, сім'яні протоки) систем репродукції, а також у статевих клітинах. ГАМК в цих органах, поряд із нейромедіаторною функцією, відіграє регулюючу або модуляторну роль щодо утворення або секреції статевих гормонів, транспорту яйцеклітини по яйцепроводу, скорочення матки, рухливості сперматозоїдів та їх здатності до запліднення, контролю артеріального тиску у судинах репродуктивних органів, а також транспорту активних речовин до плоду через плаценту.

**Ключові слова:** гамма-аміномасляна кислота, органи жіночої та чоловічої репродуктивної системи, статеві клітини.

Вміст ГАМК у ненейрональних тканинах на порядок, а то й два, менший, ніж у мозку, де амінокислота є основним гальмівним медіатором. Серед функцій ГАМК на периферії, крім нейромедіаторної та метаболічної, розглядають також її модуляторну або паракринну роль у регуляції секреції гормонів в деяких ендокринних залозах та органах системи травлення, а також в процесах проліферації, транспорту, регуляції тонуусу судин [1-3].

В той же час, при вивченні метаболічних та рецепторних ланок, що забезпечують стан ГАМК-ергічної системи у ненейрональних тканинах, було встановлено, що в деяких органах жіночої репродуктивної системи вміст ГАМК та кількість її рецепторів цілком порівнюються із такими у мозку. Це спонукало підвищення інтересу до вивчення системи ГАМК та її можливих функцій в репродуктивних органах та статевих клітинах. Результатам цих досліджень присвячений цей огляд.

### Органи жіночої репродуктивної системи

Складові системи ГАМК та її функціональна роль найкраще вивчені серед органів жіночої репродуктивної системи в яйцепроводі. ГАМК присутня у яйцепроводі різних ссавців – від 100-200 нмоль/г тканини у кроля та людини до 2-5 мкмоль/г у щурів. Отже, концентрація ГАМК у цьому органі щурів порівнюється із вмістом амінокислоти у ГАМК-ергічних структурах мозку. Знаходиться ГАМК в основному у слизовій, а також у поверхневій частині вій епітеліальних клітин [1, 3].

Такий високий вміст ГАМК у яйцепроводі не відповідає низькій активності в цьому органі ферментів синтезу та подальшого метаболізму амінокислоти – глутаматдекарбоксілази (ГДК) та ГАМК-амінотрансферази (ГАМК-Т). В яйцепроводі виявлені обидві ізоформи ГДК (з переважанням ГДК<sub>65</sub>); фермент за своїми біохімічними та імунологічними характеристиками дуже подібний до ферменту мозку і локалізується в епітеліальних клітинах слизового шару [4]. Активність ГАМК-Т в яйцепроводі низька, визначається у клітинах епітелію та ендометрію, але не в нейрональних структурах органа та його серозній оболонці. Гістохімічне вивчення топографічної локалізації ГАМК-Т у

щурів показало, що специфічна активність ферменту визначається в ампулі та перешийку, а також у місці з'єднання яйцепроводу із маткою. Активність ферменту в ампулі нижча, ніж у перешийку та усередині стінок яйцепроводу [5]. В яйцепроводі щурів зафіксована також активність дегідрогенази напівальдегіду бурштинової кислоти – ферменту, що каталізує реакцію окиснення напівальдегіду бурштинової кислоти, який утворюється внаслідок переамінування ГАМК.

В яєчниках тварин рівень ГАМК також різниться у різних видів. Так, у щурів він на порядок нижчий, ніж у яйцепроводі, тоді як у людини – близький до вмісту амінокислоти у фаллопієвих трубах. У гранулярних клітинах яєчника ГАМК відсутня [6]. Активність ГДК та ГАМК-Т в яєчниках також є низькою [3]. Вважають, що останнє, а також неспроможність інгібіторів ГАМК-Т підвищити рівень ГАМК у яєчниках (а також у фаллопієвих трубах) можуть свідчити про наявність у тканинах цих органів альтернативних шляхів метаболізму ГАМК. ГАМК тут може утворюватися з путресцину, проте невідомо чи відбувається катаболізм ГАМК до спермідину, як невідома і присутність у яєчниках і матці дегідрогенази напівальдегіду бурштинової кислоти. Донині залишається до кінця нез'ясованою також клітинна локалізація ГАМК та ГДК у матці ссавців. Вміст амінокислоти та активність ферментів її обміну тут нижчі, ніж у яєчниках та яйцепроводі [3]. ГАМК присутня у плаценті; введення одного з інгібіторів ГАМК-Т – гамма-вініл-ГАМК підвищувало рівень амінокислоти у плаценті, а також в тканинах ембріонів [7].

На мембранах всіх зазначених вище органів жіночої репродуктивної системи, а також ооцитах, визначені специфічні місця зв'язування ГАМК [8]. Щільність високоафінних місць зв'язування ГАМК на мембранах фаллопієвих труб та яєчників людини є дуже високою і може бути порівняною із щільністю місць зв'язування ГАМК у мозку; кількість ГАМК-рецепторів (ГАМК-Р) на мембранах яйцепроводу та яєчників щурів у декілька разів менша [3]. За допомогою специфічних фармакологічних препаратів у зазначених органах були ідентифіковані як ГАМК<sub>A</sub>-Р, що входять до олігомерного рецепторного комплексу ГАМК<sub>A</sub>/бензодіазепін/Cl<sup>-</sup>-канал, так і ГАМК<sub>B</sub>-Р, причому характеристики їх виявилися дуже близькими до таких для ГАМК-Р мозку [3, 9]. В яєчниках специфічне зв'язування мусцимолу (агоніста ГАМК<sub>A</sub>-Р) зафіксовано у фолікулах, ооцитах, а також у стінках судин [10]. мРНК ГАМК<sub>B</sub>-Р експресується в матці та яєчниках [11, 12], в останніх – у вигляді двох ізоформ – а і b [12], а експресія мРНК рі-субодиниці ГАМК<sub>A</sub>-Р, яка виявляється лише в периферичних органах і не експресується у мозку, особливо значна у матці щурів та людини, у порівнянні з іншими органами жіночої репродуктивної системи [13]. У всіх них також виявляється експресія ГАМК<sub>A</sub>-Р-асоційованих білків, у яєчнику та плаценті вона значна для одного з них при середній інтенсивності експресії двох інших [14].

Застосування блокувальних засобів, а також агентів, що стимулюють вивільнення ГАМК у нейронах мозку дозволило виявити в яйцепроводі кролів (переважно в епітеліальних секреторних клітинах ампулярного кінця) існування системи активного транспорту ГАМК, яка, певно, відсутня у матці [3]. За деякими характеристиками процес вивільнення ГАМК, зокрема з клітин яйцепроводу, відрізняється від такого у нейронах або гліальних клітинах. У плаценті та яєчниках експресується мРНК ГАМК-транспортера, який за своїми характеристиками близький до мозкового [15], інтенсивність експресії цього білка та функція його контролюється багатьма внутрішньоклітинними сигнальними системами, зокрема, тирозинкіназою та протеїнкіназою С [16].

Результати досліджень складових ГАМК-системи у репродуктивних органах дозволили зробити деякі припущення відносно можливої ролі амінокислоти в цих органах. Так, існує ряд непрямих доказів медіаторної ролі ГАМК в

яйцепроводі: а) присутність достатньої кількості амінокислоти; б) наявність ферменту синтезу ГАМК, який за своїми характеристиками близький до ферменту мозку; в) інтенсивне вивільнення ГАМК із зрізів яйцепроводу внаслідок деполаризації мембран клітин; г) наявність специфічних ГАМК<sub>A</sub>-Р та ГАМК<sub>B</sub>-Р, які медіують скорочення яйцепроводу у відповідь на введення ГАМК та її агоністів; д) існування активної системи захвату ГАМК, а також ГАМК-Т, які беруть участь в інактивації і реутилізації ГАМК в яйцепроводі; е) суттєве зниження рівня ГАМК та активності ГДК в органі за умов його денервації. Усі ці дані свідчать на користь гіпотези про медіаторну роль ГАМК в яйцепроводі.

У той же час результати інших досліджень ставлять під сумнів ці висновки. Як вже зазначалося, низька активність ГДК суперечить значній інтенсивності утворення ГАМК в цьому органі, а альтернативні шляхи синтезу амінокислоти є маловідомими, як і шляхи катаболізму її, так як така кількість ГАМК, яка є в яйцепроводі, не може бути метаболізована за участю ГАМК-Т із урахуванням швидкості цієї ферментативної реакції. Крім того, характер відповіді системи захвату ГАМК у яйцепроводі на дію різних інгібіторів нейронального захвату значно відрізняється від характеристик такої у мозку. Це свідчить про перевагу ненейрональних елементів у процесах акумуляції ГАМК в яйцепроводі. Дані морфологічних досліджень із застосуванням антитіл підтримують цю думку, бо більша частина ГАМК, ГДК та ГАМК-Т присутня у екстранейрональних структурах яйцепроводу, а клітини, які накопичують амінокислоту, є у більшості своїй епітеліальними. Отже, переважна частина ГАМК в яйцепроводі виконує іншу роль, ніж медіаторну.

Свідчення про те, що деполаризація мембран клітин яйцепроводу супроводжується вивільненням ГАМК у середовище інкубації, вказує на участь ГАМК у фізіологічній модуляції скорочувальної функції яйцепроводу. Дійсно, ГАМК стимулює цей процес [3], що може непрямо свідчити про роль амінокислоти у транспорті яйцеклітини. Підтвердженням цього припущення є дані про індукцію ГАМК ацетилхолінзалежного скорочення яйцепроводу у щурів у період метаеструсу, тобто саме під час транспорту яйцеклітини [17]. Крім того, показано, що ГАМК стимулює спонтанне скорочення гладеньких м'язів яйцепроводу, що відбувається за рахунок взаємодії з ГАМК<sub>B</sub>-Р.

Аналогічна гіпотеза була висловлена і про участь ГАМК-ергічної системи матки у механізмах периферичної регуляції її скорочувальної функції, що постулюється на основі даних про вплив ГАМК, агоністів і антагоністів її рецепторів на інтенсивність скорочення цього органа [18]. При чому допускають, що ГАМК, яка взаємодіє з ГАМК-Р матки, утворюється поза нею і потрапляє до органа внаслідок транспорту [19].

Існує ще декілька гіпотез про значення периферичної ГАМК у функціонуванні яйцепроводу і матки. Так, амінокислота підвищує включення міченого лейцину у рибосоми яйцепроводу щурів [20], що подібно до дії ГАМК на синтез білка у мозку. Так як ГАМК-імунореактивний матеріал в основному виявляється у місцях морфологічної локалізації кінетосом вій епітелію яйцепроводу, то допускають, що в цих структурах ГАМК може відігравати роль модулятора рухливості вій [3]. Крім того, ГАМК у рідині яйцепроводу сприяє фізіологічній мобілізації сперматозоїдів [1]. Не виключають також роль амінокислоти у регуляції кровотоку у судинах репродуктивних органів [3].

Цікавими є дослідження із з'ясування взаємозв'язку ГАМК-ергічної системи репродуктивних органів та гормонів, які продукуються ними, або регулюють їх функцію. Так, результати ряду експериментів свідчать про залежність концентрації ГАМК, активності ГДК та ГАМК-Т, кількості та стану рецепторів ГАМК в репродуктивних органах самок від рівня статевих гормонів. Встановлено, що вміст ГАМК в яєчнику, яйцепроводі, матці та піхві змінюється впродовж естрального циклу [1]. Рівень ГАМК у яйцепроводі у стадії естру-

су та метаеструсу суттєво змінюється [21]. Гіпофізектомія або оваріектомія викликали значне зменшення активності ГДК та рівня ГАМК в яєчнику [22] та яйцепроводі щурів [23]. Останнє повністю нівелювалося після введення гонадотропіну або одночасного введення естрогену і прогестерону. *In vitro* ці гормони не запобігали падінню активності ГДК, як і *in vivo* у випадку окремого їх введення або попередньої денервації яйцепроводу. Вважають, що між ГАМК-ергічною та гіпоталамо-гіпофізарно-гонадною системами існує взаємодія на рівні власне яйцепроводу [23], а в регуляцію оваріальними стероїдами активності ГДК частково залучені мускаринові холінергічні рецептори [24].

Протягом вагітності рівень ГАМК у яйцепроводі щурів падав, що співпадало із підвищенням активності ГАМК-Т; у яєчнику, навпаки, концентрація ГАМК в цей період прогресивно збільшувалася [3]. Експресія специфічної рибодініци ГАМК<sub>A</sub>-Р у матці щурів впродовж вагітності не зазнавала суттєвих змін і різко зменшувалася на початку пологів, тоді як експресія  $\alpha_1$ -субодініци збільшувалася, а  $\alpha_2$ - та  $\sigma$ -субодініци зменшувалася протягом вагітності. Зв'язування мусцимолу ГАМК<sub>A</sub>-Р матки під впливом алопрегнанолону підвищувалося починаючи з 19-го дня вагітності і до кінця пологів [18]. У плаценті людини ГАМК, як вважають, разом з іншими нейротрансмітерами може брати участь у регуляції артеріального тиску або транспорту активних речовин до плоду [25]. Встановлено, що у плаценті зі сторони матері існує стереоспецифічна Na<sup>+</sup>-залежна система захвату ГАМК [26]. Крім того, був показаний вплив ГАМК на секрецію хоріонічного гонадотропіну. Підвищення інтенсивності цього процесу у культурі тканини плаценти при внесенні до середовища ГАМК, а також імпульсний характер його, на відміну від монотонного у контрольних культурах, спостерігали протягом значного часу. Цей ефект ГАМК можна було повторити при внесенні до середовища мусцимолу [27].

Кількість ГАМК-Р у фаллопієвих трубах людини залежала від віку жінки та ендокринного статусу [3], а у фолікулах та ооцитах щурів значно зменшувалася протягом розвитку фолікулів [10]. Показано, що наявність у рекомбінантних ГАМК<sub>A</sub>-Р саме рибодініци, яка, як зазначалося вище, відсутня у мозку, але є у складі ГАМК<sub>A</sub>-Р репродуктивних органів, особливо у матці, сприяє підвищенню чутливості рецепторів до ендогенних стероїдів [13].

### Органи чоловічої репродуктивної системи

Концентрація ГАМК у сім'яниках, їх придатках, сім'яних пухирцях, простаті та сім'яних протоках різниться між собою: вона складає від 2 % (у сім'яниках) до 10 % (у їх протоках) від такої у мозку [3]. Серед ізоферментів ГДК присутня лише ГДК<sub>67</sub>, яка за даними гібридизації, визначення амінокислотної послідовності та результатів імунологічних досліджень дуже близька до ферменту мозку [4, 28]. мРНК ГДК<sub>67</sub> визначена у зародкових клітинах чоловічого організму різних видів, включаючи щура, мишу, морську свинку, мавпу та людину [28]. У сім'яниках ГДК<sub>67</sub> локалізована у сперматозитах та сперматозоїдах, але не у клітинах Лейдіга чи Сертолі. Слід зазначити, що у яєчках людини експресується і коротка форма ГДК<sub>67</sub> – ГДК<sub>25</sub> [29]. В еякуляті людини інтенсивна ГДК-імунореактивність виявляється у середній частині більшості сперматозоїдів, тобто у тій частині клітин, де локалізовані мітохондрії [28]. Як і ГДК, ГАМК-Т з яєчка людини також подібна до ферменту з мозку [30].

Існування ГАМК<sub>A</sub>-Р на мембранах сперматозоїдів, яєчка та простати показано в експериментах *in vitro* при визначенні впливу ГАМК, агоністів та антагоністів ГАМК<sub>A</sub>-Р та ГАМК<sub>B</sub>-Р на функції цих органів і фізіологічну активність статевих клітин [31], а також у серії молекулярно-біологічних досліджень з клонування різних форм ГАМК-Р [12, 14, 32]. Так, було встановлено, що у простаті та сім'яниках дорослих щурів експресується лише мРНК довгої (B<sub>1</sub>) субодініци ГАМК<sub>B</sub>-Р, яка в останніх виявляється у вигляді двох

ізоформ – а та b. За іншими даними, у тканині сім'яників та сперматогенних клітинах експресуються білки, які були ідентифіковані як ГАМК<sub>В1а</sub>-Р, ГАМК<sub>В1b</sub>-Р та ГАМК<sub>В1c</sub>-Р [33]. В яєчках щурів має місце експресія  $\gamma_1$ - (але не  $\gamma_2$ - та  $\gamma_3$ -) субодиниці ГАМК<sub>А</sub>-Р, причому вона виявляється у сперматидях, сперматоцитах та сперматозоїдах. Присутність виключно  $\gamma_1$ -субодиниці ГАМК<sub>А</sub>-Р у яєчках може свідчити про її функціональну роль [34]. В простаті та яєчках людей встановлена експресія усіх трьох ГАМК<sub>А</sub>-Р-асоційованих білків, що пов'язані із  $\gamma$ -субодиницею ГАМК<sub>А</sub>-Р; інтенсивність експресії одного з них значна [14].

У сім'яниках мишей процес транскрипції ГАМК-транспортера-1 має ряд особливостей, які відрізняються від характеру його транскрипції у мозку [35, 36]. Цей транспортер локалізований на мембранах сперматидів та сперматозоїдів [37]. Транспорт ГАМК є Na<sup>+</sup>- та Cl<sup>-</sup>-залежним, інтенсивність його має значні індивідуальні відмінності, що не корелюють із величиною параметрів рухливості або особливостями морфології сперматозоїдів людини [38].

Серед функцій, які може відігравати ГАМК у сім'янику, спочатку відзначали її можливу роль у регуляції рухливості сперматозоїдів за рахунок генерації енергії внаслідок функціонування ГАМК-шунта [28]. Крім того, була висловлена думка, що амінокислота може мати значення у процесах контролю аглютинації сперматозоїдів і що це опосередковано ГАМК-Р [1]. Автори допускали, що амінокислота у сім'яній рідині може сприяти фізіологічній мобілізації чоловічих статевих клітин.

Пізніше була встановлена участь ГАМК<sub>А</sub>-Р у регуляції прогестероном акросомної реакції у ссавців [39, 40]. Цей процес відбувається за участю двох функціонально взаємопов'язаних рецепторних механізмів: один з них стимулює вхід Ca<sup>2+</sup> у клітину, а інший, через ГАМК<sub>А</sub>-Р, вихід Cl<sup>-</sup> [41]. Вважають, що тільки одночасна активація двох цих процесів забезпечує індукцію прогестероном акросомної реакції [39, 42]. Подібні висновки були зроблені і в дослідженнях іншої групи вчених на основі результату вивчення акросомального екзоцитозу у мишей та здатності до запліднення сперматозоїдів у людини під впливом ГАМК [43]. Крім того з'ясовано, що прогестерон стимулює транспорт ГАМК через плазматичну мембрану сперматозоїдів людини. Швидкість захвату амінокислоти підвищувалася у 2 рази після дії гормону, а передувало активації цього процесу збільшення внутрішньоклітинної концентрації Ca<sup>2+</sup>. Такі зміни у транспорті ГАМК та мобілізації Ca<sup>2+</sup> мають певне значення для індукції прогестероном та іншими стероїдами акросомної реакції [44].

В досліджах на хом'яках було показано, що рівень ГАМК у сім'яниках значно підвищувався у препубертатному періоді. Це відбувалося одночасно із збільшенням концентрації попередника ГАМК глутамінової кислоти та до початку зростання концентрації тестостерону [45]. У подальшому ці ж дослідники встановили, що при утриманні хом'яків протягом 9-22 тиж за умов короткого світлового періоду (6:18 год відповідно світло:темрява) на тлі прогресуючої інволюції сім'яників та їх придатків, а також зниження концентрації тестостерону, рівень ГАМК та глутамінової кислоти у цих органах між 12 та 18 тиж спостереження був різко зниженим. Проте в подальшому, у період максимальної інволюції репродуктивних органів хом'яків, концентрація ГАМК круто підвищувалася в обох органах, тоді як глутамінової кислоти залишалася зниженою. Активність ГДК в сім'яниках, але не у їх придатках, починала зростати після 14 тиж утримання тварин за подібних експериментальних умов. Автори роблять висновок, що, по-перше, глутамінова кислота є попередником ГАМК у сім'яниках, але не у їх придатках; по-друге, зміна вмісту ГАМК у сім'яниках тварин, репродуктивна функція яких залежить від тривалості фотоперіоду, може бути важливим автокринним або паракринним модуляторним сигналом для регуляції процесів стероїдогенезу у сім'яниках [46].

Отже, метаболізм ГАМК, як і структура її рецепторів в органах репродуктивної системи ссавців мають значні відмінності у порівнянні із аналогічними параметрами у мозку [2]. Можливо, це є важливим для реалізації тих функцій, які відіграє ГАМК в зазначених органах. До таких слід віднести нейромедіаторну, модуляторну щодо утворення або секреції статевих гормонів, регулюючу транспорт яйцеклітини по яйцепроводу, скорочення матки, а також рухливість сперматозоїдів та їх здатність до запліднення. Не виключене значення амінокислоти у регуляції артеріального тиску у судинах репродуктивних органів або транспорту активних речовин до плоду через плаценту. Знання цих особливостей може бути корисним для практичного застосування ГАМК-ергічних препаратів у медичній практиці. Так, наприклад, показано, що як ГАМК<sub>B</sub>-Р, так і рецепторний комплекс ГАМК<sub>A</sub>/бензодіазепін/Cl<sup>-</sup>-канал є молекулярними мішенями для потенціальних гравіпротекторів [9], застосування яких може виявитися корисним у разі загрози невиношування вагітності за умов патологічного гіпертонусу м'язів матки ГАМК-дефіцитної природи [47].

## Література

1. Erdo S. (ed.) GABA outside the CNS. New-York: Springer-Verlag, 1992. 195 p.
2. Мишуніна Т.М. Компоненти ГАМК-ергічної системи та її функція в органах системи травлення // Журнал АМН України. 2002, 8, N 3, 427-440.
3. Erdo S., Bowery N. (eds.). GABA-ergic mechanisms in mammalian periphery. New-York: Raven Press, 1986. 367 p.
4. Tillakaratne N., Erlander M., Collard M. et al. Glutamate decarboxylases in non-neural cells of rat testis and oviduct: differential expression of GAD<sub>65</sub> and GAD<sub>67</sub> // J. Neurochem. 1992, 58, N 2, 618-627.
5. Amenta F., Cavallotti C., Mione M., Erdo S. Segmental distribution and gestational changes of GABA-transaminase activity in the rat oviduct // J. Reprod. Fertil. 1986, 78, N 2, 593-599.
6. Schaeffer J., Hsueh A. Identification of gamma-aminobutyric acid and binding sites in the rat ovary // Life Sci. 1982, 30, N 19, 1599-1604.
7. Abdulrazzaq Y., Padmanabhan R., Bastaki S. et al. Placental transfer of vigabatrin (gamma-vinil GABA) and its effect on concentration of amino acids in the embryo of TO mice // Teratology. 2001, 63, N 3, 127-133.
8. Akinci M., Schofield P. Widespread expression of GABA(A) receptor subunits in peripheral tissues // Neurosci Res. 1999, 35, N 2, 145-153.
9. Сергеев П.В., Сизов П.И., Духанин А.С., Минеева Е.Н. Исследование ГАМК-бензодиазепиновых рецепторных систем миометрия человека // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 1990, 60, N 10, 382-384.
10. Amenta F., Erdo S., Mione M., Napoleone P. <sup>3</sup>H-muscimol binding sites withing guinea pig ovary. A histoautoradiographic study // Pharmacology. 1986, 32, N 1, 202-207.
11. Calver A., Medhurst A., Robbins M. et al. The expression of GABA(B1) and GABA(B2) receptor subunits in the CNS differs from that in peripheral tissues // Neuroscience. 2000, 100, N 1, 155-170.
12. Castelli V., Ingianni A., Stefanini E., Gessa G. Distribution of GABA(B) receptor mRNAs in the rat brain and peripheral organs // Life Sci. 1999, 64, N 15, 1321-1328.
13. Hedblom E., Kirkness E. A novel class of GABA<sub>A</sub> receptor subunit in tissues of the reproductive system // J. Biol. Chem. 1997, 272, N 24, 15246-15350.
14. Xin Y., Yu L., Chen Z. et al. Cloning, expression patterns, and chromosome localization of three human and two mouse homologues of GABA(A) receptor-associated protein // Genomics. 2001, 74, N 3, 408-413.
15. Rasola A., Galiotta L., Barone V. et al. Molecular cloning and functional characterization of a GABA betaine transporter from human kidney // FEBS Lett. 1995, 373, N 3, 229-233.
16. Law R., Stafford A., Quick M. Functional regulation of gamma-aminobutyric transporters by direct tyrosine phosphorylation // J. Biol. Chem. 2000, 275, N 31, 23986-23991.
17. Fernandez I., Orensanz L., deCeballos M. GABA modulation of cholinergic transmission in rat oviduct // Life Sci. 1984, 35, N 3, 357-364.

18. Fujii E., Mellon S. Regulation of uterine gamma-aminobutyric acid(A) receptor subunit expression throughout pregnancy // *Endocrinology*. 2001, **142**, N 5, 1770-1777.
19. Riez M., Erdo S. GABA(A) receptors in the rabbit uterus may mediate contractile responses // *Eur. J. Pharmacol.* 1985, **119**, N 2, 199-204.
20. Orezanz L., Azuara C., Fernandez I. Lack of effect GABA on <sup>3</sup>H-leucine incorporation into a rat oviduct ribosomal system // *Neurochem. Res.* 1985, **10**, N 6, 789-795.
21. Duvilanski B., del Carmen Diaz M., Lasaga M., Sellicovich A. L-Glutamate decarboxylase activity in ovary and fallopian tube during the estrous cycle // *IRCS Med. Sci. Biochem.* 1985, **13**, p. 81.
22. Schaeffer J., Hsueh A. Identification of gamma-aminobutyric acid and binding sites in the rat ovary // *Life Sci.* 1982, **30**, N 19, 1599-1604.
23. Celotti F., Apud J., Rovescalli A. et al. Possible involvement of ovarian mechanisms other than estrogen-progesterone secretion in the regulation of glutamic acid decarboxylase activity of the rat fallopian tubes // *Endocrinology*. 1987, **120**, N 2, 700-706.
24. Apud J., Monasterolo L. Acetylcholine modulates the effect of ovarian steroids on glutamic acid decarboxylase activity in the rat fallopian tube // *Eur. J. Pharmacol.* 1991, **205**, N 3, 315-317.
25. Kaplan L., Lopez C., Carbone S. et al. Neurotransmitters in human term placenta: Biochemistry and immunochemistry // *Placenta*. 1989, **10**, N 5, 502-503.
26. Challier J., Rey E., Bintein T., Olive G. Passage of S(+) and R(-) g-vinyl-GABA across the human isolated perfused placenta // *Brit. J. Clin. Pharmacol.* 1992, **34**, N 2, 139-143.
27. Licht P., Merz W. Evidence for a GABA-ergic modulation of hCG secretion by human first trimester placenta tissue // *Placenta*. 1989, **10**, N 5, 505-507.
28. Person H., Pelto-Huikko M., Metsis M. et al. Expression of the neurotransmitter-synthesizing enzyme glutamic acid decarboxylase in male germ cells // *Mol. Cell Biol.* 1990, **10**, N 11, 4701-4711.
29. Chessler S., Lernmark A. Alternative splicing of GAD67 results in the synthesis of a third form of glutamic-acid decarboxylase in human islets and other non-neural tissues // *J. Biol. Chem.* 2000, **275**, N 7, 5188-5192.
30. Medina-Kauwe L., Tillakaratne N., Wu J. , Tobin A. A rat brain cDNA encodes enzymatically active GABA transaminase and provides a molecular probe for GABA-catabolizing cells // *J. Neurochem.* 1994, **62**, N 6, 1267-1275.
31. Delasheras M., Valcarcel A., Peres L. In vitro capacitating effect of gamma-aminobutyric acid in rat spermatozoa // *Biol. Reprod.* 1997, **56**, N 4, 964-968.
32. Belley M., Sullivan R., Reeves A. et al. Synthesis of the nanomolar photoaffinity GABA(B) receptor ligand CGP 71872 reveals diversity in the tissue distribution of GABA(B) receptor form // *Bioorg. Med. Chem.* 1999, **7**, N 12, 2697-704.
33. He X., Hu J., Wu Q. et al. Identification of GABA (B) receptor in rat testis and sperm // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2001, **283**, N 1, 243-247.
34. Hu J., Yan Y. Identification of gamma 1 subunit of GABA(A) receptor in rat testis // *Cell Res.* 2002, **12**, 1, 33-37.
35. Jin X., Huang F., Yang N. et al. GABA transporter 1 transcriptional starting site exhibiting tissue specific difference // *Cell Res.* 2001, **11**, N 2, 161-163.
36. Ma Y., Hu J., Zhou X. et al. Gamma-aminobutyric acid transporter (GAT1) overexpression in mouse affects the testicular morphology // *Cell Res.* 2000, **10**, N 1, 59-69.
37. Hu J., He X., Yan Y. Identification of gamma-aminobutyric acid (GAT1) on the rat sperm // *Cell Res.* 2000, **10**, N 1, 51-58.
38. Aanesen A., Fried G., Anderson E., Gottlieb C. Carrier-mediated gamma- aminobutyric acid uptake in human spermatozoa indicating the presence of a high-affinity gamma-aminobutyric acid transport protein // *Biol. Reprod.* 1996, **54**, N 4, 841-846.
39. Meizel S., Turner K. Chloride efflux during the progesterone-initiated human sperm acrosome reaction is inhibited by Lavendustin A, a tyrosine kinase inhibitor // *J. Androl.* 1996, **17**, N 4, 327-330.
40. Meizel S. Amino acid neurotransmitter receptor/chloride channels of mammalian sperm and the acrosome reaction // *Biol. Reprod.* 1997, **56**, N 3, 569-574.
41. Calogero A., Burrello N., Barone N. et al. Effects of progesterone on sperm function: mechanisms of action // *Hum. Reprod.* 2000, **15**, Suppl. 1, 28-45.

42. Blackmore P., Bleasdale J. The cell surface progesterone receptor which stimulates calcium influx in human sperm is unlike the A ring reduced steroid site on the GABA(A) receptor chloride channel // *Mol. Cell. Endocrinol.* 1994, 14, N 2, 237-243.
43. Shi Q., Yuan Y., Roldan E. Gamma-aminobutyric acid (GABA) induced the acrosome reaction in human spermatozoa // *Mol. Human Reprod.* 1997, 3, N 8, 677-683.
44. Aanesen A., Fried G., Anderson E., Gottlieb C. Progesteron stimulates GABA uptake in human spermatozoa // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1996, 226, N 1, 88-93.
45. Frungieri M., Gonzalezcalvar S., Chabdrashekar V. et al. Testicular gamma-aminobutyric acid and circulating androgens in Syrian and Djungarian hamsters during sexual development // *Int. J. Androl.* 1996, 19, N 3, 164-170.
46. Frungieri M., Gonzalezcalvar S., Calandra R. Influence of photoinhibition on GABA and glutamic acid levels, and on glutamate decarboxylase activity in the testis and epididimis of the golden hamster // *Int. J. Androl.* 1996, 19, N 3, 171-178.
47. Сизов П.И., Яснецов В.С. Участие ГАМК<sub>A</sub>- и ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов в механизме торможения сократительной активности миометрия кроликов под влиянием ГАМК, АОУК и фенибута // *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* 1990, 60, N 11, 503-504.

#### Гамма-аминомасляная кислота в органах репродуктивной системы

Т.М. Мишунина

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

В обзоре приведены современные данные о локализации ГАМК, функциональных характеристиках и структуре ферментов ее обмена, транспортерах и разных типах рецепторов в органах женской (яйцепровод, яичник, матка, влагалище, плацента) и мужской (семенные железы, их придатки, семенные пузырьки, семенные протоки, простата) систем репродукции, а также в половых клетках. ГАМК в этих органах, одновременно с нейромедиаторной функцией, играет регуляторную или модуляторную роль в отношении образования или секреции половых гормонов, транспорта яйцеклетки по яйцепроводу, сокращения матки, подвижности сперматозоидов и их способности к оплодотворению, контроле артериального давления в сосудах репродуктивных органов, а также транспорта активных веществ к плоду через плаценту.

**Ключевые слова:** гамма-аминомасляная кислота, органы женской и мужской репродуктивной системы, половые клетки.

#### Gamma-aminobutyric acid in the reproductive organs

T.M. Myshunina

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

In this review modern data on GABA localization, functional characteristics and structure of the enzymes of GABA metabolism, transporters, and different types of GABA receptors in the organs of female (ovary, oviduct, uterus, vagina, placenta) and male (testes, seminiferous tubules and vesicles, prostate) reproductive systems and germ cells are presented. GABA plays in these organs – along with a neuromediator function – a regulating, paracrine role in the processes of production or secretion of sex hormones, transport of oocytes along the oviduct, uterine contraction, motility and fertility of spermatozoa, control of blood pressure in the vessels of reproductive organs and transport of biologically active compounds to embryos across the placenta.

**Key-words:** gamma-aminobutyric acid, organs of female and male reproductive systems, germ cells.

(Надійшла 29.04.2002)

## **ВПЛИВ МАТЕРИНСЬКОГО СТРЕСУ ЗА УМОВ ГЕСТАЦІЙНОЇ ІНСУЛІНОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ НА ГЛЮКОЗНИЙ ГОМЕОСТАЗ У САМЦІВ-НАЩАДКІВ ЩУРІВ ПОПУЛЯЦІЇ ВІСТАР**

*Н.С.Красова, Ж.А.Лещенко, В.В.Полторак*

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

Гестаційний цукровий діабет становить досить серйозну небезпеку як для матері, так і для її дитини. Так, більш ніж у 50 % жінок, що мали транзиторну інтолерантність до вуглеводів в період вагітності, протягом наступних 25 років виникав діабет, переважно, інсуліннезалежний [1]. Приблизно 30 % жінок, у яких інсуліннезалежний цукровий діабет (2 типу) був діагностований у середньому віці, підозрювались щодо наявності діабету в період вагітності, оскільки мали в той час гіперглікемію та глюкозурію [2]. Щодо дітей матерів із гестаційним діабетом, то клінічна інформація стосується переважно метаболічного стану у немовлят і свідчить про збільшену в 2-3 рази, порівняно із немовлятами матерів без діабету, частоту діабетичної ембріопатії, затримку росту [3] та підвищену поширеність зниженої толерантності до глюкози. Остання має персистентний характер і збільшується за частотою із зростанням дитини від 11,1 % у 1-4-річному віці до 20 % – у 5-9-річних дітей [4], порівняно із 5 % серед нормального загалу. Сучасні експериментальні дослідження свідчать про можливість виникнення у дітей матерів, хворих на гестаційний діабет, інсулінорезистентності, котра пов'язана з розвитком метаболічних та серцево-судинних порушень у дорослому віці [5]. Нині не викликає сумніву, що тяжкий стрес призводить до зниження толерантності до глюкози у нормальних осіб та підсилює метаболічні uszkodження у хворих на цукровий діабет [6]. Незважаючи на досить тривалі дослідження щодо проблеми гестаційного цукрового діабету, вивчення дії психологічного стресу на метаболічні показники вагітних із гестаційним діабетом та, головним чином, на формування і подальший розвиток їх дитини, знаходиться на початковій стадії. Є експериментальні роботи стосовно дії стресу в період вагітності на метаболізм нащадків здорових матерів [7], але невідомо, як діє материнський стрес на плід за умов інсулінової недостатності вагітної.

В наших попередніх дослідженнях було виявлено, що материнський соціальний стрес (МСС) посилює спричинену хімічно індукованим гестаційним діабетом (ГД) інтолерантність до глюкози у нащадків першого покоління щурів популяції Вістар. Метою даної роботи було визначити вплив материнського стресу за умов гестаційної інсулінової недостатності на формування uszkodжень глюкозного гомеостазу у статевозрілих самців-нащадків першого покоління.

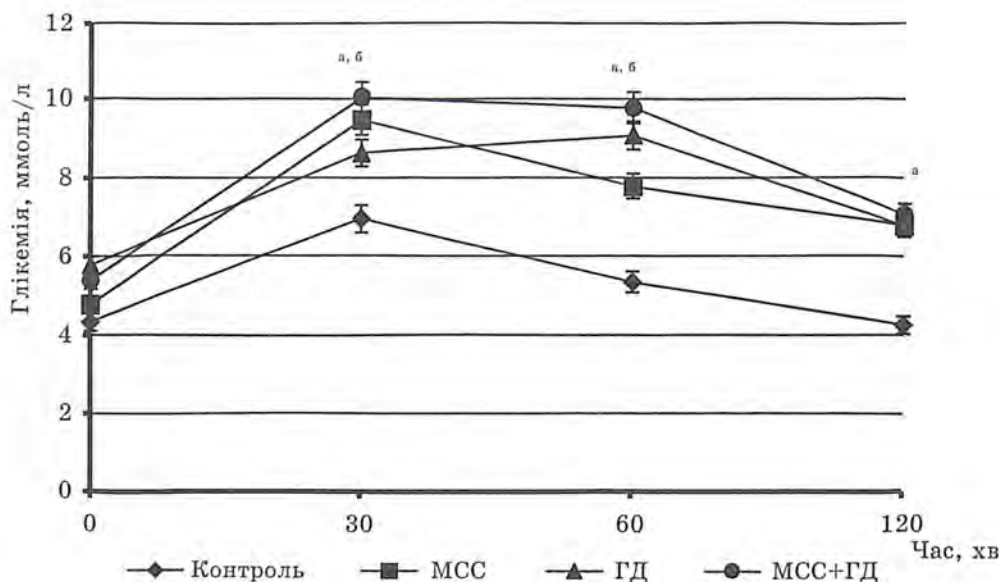
### **Матеріали та методи**

Дослідження виконані на статевозрілих (90 днів) щурах лінії Вістар (n=32) з масою тіла 200-230 г, що були нащадками матерів (n=50) з експериментальним гестаційним діабетом та / або стресом під час вагітності. Тварин утримували в стандартних умовах віварію при відповідному освітленні та годуванні *ad libitum*.

Модель МСС була відтворена шляхом щоденної зміни угруповання щурів (n=25), в якому вагітна самиця перебувала протягом 6-годинного світлового періоду з другого по восьмий день вагітності. На ніч вагітну самицю відсаджували в окрему клітку [8]. Модель ГД була відтворена шляхом одноразової внутрішньочеревної ін'єкції вагітним самицям субдіабетогенної дози стрептозотоцину ("Sigma", 45 мг/кг маси тіла, на 0,1 М цитратному буфері, рН 4,5) на другий день вагітності. Із експериментальних тварин були сформовані наступні групи: МСС, ГД, МСС+ГД та контроль (К). Нащадки вищезначених самиць були розподілені за аналогічною схемою. Оцінку глюкозного гомеостазу піддослідних тварин здійснювали за показниками базальної глікемії, а також глікемії під час внутрішньочеревного тесту толерантності до глюкози (ВЧТТГ; 3 г глюкози на кг маси тіла; 0, 30, 60 та 120 хв). Вміст глюкози в крові визначали глюкозооксидазним методом за допомогою аналізатора "Ексан-Г" (Литва). Площину під глікемічною кривою під час навантажувального тесту з глюкозою розраховували за допомогою комп'ютерної програми "Mathlab". Після декапітації щурів під ефірним наркозом в гомогенаті печінки визначали вміст глікогену [9] та активність глюкозо-6-фосфатази (Гл-6-Фаза) [10], а в сироватці крові – рівень неестерифікованих жирних кислот (НЕЖК) [11] та імунореактивного інсуліну (ІРІ) за допомогою загальноприйнятих методів. Вміст білка визначали за Lowry et al. [12]. Індeksi функції бета-клітин (НОМА-ФБК) та інсулінорезистентності (НОМА-ІР) розраховували за алгоритмом НОМА (Homeostasis Model Assessment) [13]. Отримані дані були піддані статистичній обробці параметричними методами (статистичні програми пакету Excel, версія 7.0) із застосуванням t критерію Стьюдента та визначенням показника вірогідності різниці (P).

## Результати та їх обговорення

В результаті проведених досліджень виявлено, що гестаційний діабет та материнський стрес як при ізольованому моделюванні, так і при їх поєднанні викликали порушення глюкозної толерантності у всіх трьох експериментальних групах порівняно з контрольними тваринами, про що свідчить вид глікемічних кривих під час ВЧТТГ (мал.) Встановлено, що МСС посилює індуковані гестаційним стрептозотоциновим діабетом порушення глюкозного гомеостазу у статевозрілих нащадків-самців: площа під глікемічною кривою під час проведення навантажувального тесту в групі МСС+ГД була вірогідно ви-



Мал. Динаміка глікемії в ході ВЧТТГ (3 г/кг) у самців-нащадків, народжених матерями з гестаційним діабетом та / або стресом під час вагітності; n=8;  $\bar{X} \pm S\bar{X}$ .  
Примітки: а- відхилення вірогідно відносно групи "контроль" (P<0,01), б- відхилення вірогідно відносно групи "ГД" (P<0,01).

щою, ніж у групі ГД, та складала, відповідно,  $1033 \pm 42$  ммоль/л·хв проти  $957 \pm 34$  ммоль/л·хв ( $P < 0,05$ ), порівняно з  $731 \pm 45$  ммоль/л·хв у контрольних тварин ( $P < 0,001$ ). В той же час рівень ІРІ у сироватці крові експериментальних тварин був вірогідно вищий, ніж у контролі (табл.). Це свідчить про ком-

Таблиця. Показники інсулінорезистентності у самців-нащадків щурів з гестаційним діабетом та / або стресом в першому триместрі вагітності;  $n=8$ ,  $\bar{X} \pm S\bar{x}$

Показник	Групи			
	К	МСС	ГД	МСС+ГД
Глікоген печінки, мг глюкози/г	$45,72 \pm 2,03$	$20,85 \pm 1,73^a$	$26,02 \pm 1,67^a$	$15,55 \pm 1,12^{a,b}$
Активність Гл-6-Фази, мкмоль Р <sub>n</sub> /г білка · хв	$46,04 \pm 1,77$	$53,43 \pm 2,96$	$85,06 \pm 3,98^a$	$93,26 \pm 2,73^{a,b}$
НЕЖК, ммоль/л	$0,37 \pm 0,031$	$0,37 \pm 0,024$	$0,62 \pm 0,036^a$	$0,7 \pm 0,052^{a,b}$
ІРІ, пмоль/л	$71,40 \pm 3,94$	$100,67 \pm 5,41^a$	$230,29 \pm 4,26^a$	$293,33 \pm 7,91^{a,b}$
НОМА-ФБК	$392,3 \pm 22,10$	$292,9 \pm 19,35$	$511,4 \pm 42,62^a$	$914,2 \pm 63,14^{a,b}$
НОМА-ІР	$2,4 \pm 0,18$	$3,3 \pm 0,24^a$	$7,9 \pm 0,32^a$	$9,7 \pm 0,42^{a,b}$

Примітка: <sup>a</sup> –  $P < 0,01$  по відношенню до групи "контроль";

<sup>b</sup> –  $P < 0,05$  по відношенню до групи "ГД".

пенсаторну гіперфункцію панкреатичних бета-клітин внаслідок розвитку резистентності тканин до інсуліну. Підтвердженням цього є також активація ліполізу та гліоконеогенезу, які за нормальних умов інгібуються інсуліном: рівень НЕЖК та активність ключового ферменту гліоконеогенезу та глікогенолізу – Гл-6-Фази – у нащадків групи МСС+ГД достеменно підвищені, відповідно, на 22,4 та 22,2 % у порівнянні з групою ГД, та на 89,2 та 102,6 % – у порівнянні з контролем ( $P < 0,001$ ) (табл.). Підвищення індексу функції бета-клітин та індексу інсулінорезистентності, що були розраховані за показниками базальної глікемії та інсулінемії, також демонструє розвиток інсулінорезистентності у експериментальних тварин (табл.). Слід зазначити, що компенсаторна гіперфункція бета-клітин не усуває дисбалансу глюкозного гомеостазу, доказом чого є зниження вмісту глікогену у печінці щурів-нащадків матерів із гестагенним діабетом, більш виразне при комбінованому впливі чинників:  $26,0 \pm 1,67$  мг/г та  $15,6 \pm 1,12$  мг/г у групах ГД і МСС+ГД ( $P < 0,001$ ), відповідно, проти  $45,7 \pm 2,03$  мг/г – у контролі ( $P < 0,001$ ).

## Висновки

1. Материнський стрес посилює індуковані гестаційним діабетом порушення глюкозного гомеостазу у статевозрілих самців-нащадків першого покоління щурів популяції Вістар.

2. Головною патогенетичною ланкою розвитку глюкозної інтолерантності у нащадків стресованих матерів з гестаційним діабетом є інсулінорезистентність.

## Література

- Horton E. S. NIDDM – the devastating disease // Diabetes Res. Clin. Practice. 1995, 28, S3 - S11.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). Group IV. Characteristics of newly-presenting type 2 diabetic patients: male preponderance and obesity at different ages // Diabet. Med. 1988, 5, 154 - 159.
- Asatiani N., Kurashvili R., Natsvlishvili M. et al. Risk of macrosomia development in women with pregestational diabetes mellitus // Diabetologia. 2000, 43, A212.
- Plagemann A., Harder T., Kohlhoff R. et al. Glucose tolerance and insulin secretion in

- children of mothers with pregestational IDDM or gestational diabetes // *Diabetologia*. 1997, 40, № 9, 1094 - 1100.
5. Silverman B. L., Metzger B. E., Cho N.H. et al. Impaired glucose tolerance in adolescent offspring of diabetic mothers // *Diabetes Care*. 1995, 18, № 5, 611- 617.
  6. Peyrot M. F., McMurry J. F. Stress buffering and glycemic control // *Diabetes Care*. 1992, 7, № 7, 842 - 846.
  7. Горбач Т. В., Губина-Вакулик Г. И., Яковцова А. Ф. Влияние материнского стресса на биохимические и морфологические особенности органов потомства // *Фундаментальные и прикладные аспекты современной биохимии: Матер. науч. конф., Санкт-Петербург, 15 - 17 окт. 1998, 2, 386 - 389.*
  8. Pratt N.C., Lisk R.D. Effect of social stress during early pregnancy on litter, size and sex ratio in golden hamster // *J. Reprod. Fert.* 1989, 87, 763-769.
  9. Прохорова Н.И., Тупикова З.И. Большой практикум по углеводному и липидному обмену. М.: Изд-во Ленинградского ун-та, 1965, с. 58.
  10. Swanson M. Glucose-6-phosphatase from liver // *J. Biol. Chem.* 1950, 184, № 2, 647 - 652.
  11. Duncomb W.C. The colorimetric microdetermination of long chain fatty acids // *Biochem. J.* 1963, 188, N 1, 7-10.
  12. Lowry O., Rosebrough N., Farr A., Randall R. Protein measurement with the Folin phenol reagent // *J. Biol. Chem.* 1951, 193, № 1, 265 - 275.
  13. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man // *Diabetologia*. 1985, 28, 412-419.

(Надійшла 12.03.2002)

**ЭРИТРОПОЭТИН-ДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ  
У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ  
С НЕФРОПАТИЕЙ (НА 38-М ЕЖЕГОДНОМ СЪЕЗДЕ  
ЕВРОПЕЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ ПО ИЗУЧЕНИЮ ДИАБЕТА)**

*К.П. Зак, О.В. Иванченко, А.Н. Анучин*

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

В последние годы появились чрезвычайно важные данные о том, что развитию такого тяжелейшего осложнения как диабетическая нефропатия у больных сахарным диабетом 1-го (СД-1) и 2-го (СД-2) типов всегда предшествует анемия. Считают, что главной ее причиной является снижение уровня вырабатываемого почками эритропоэтина (ЭПО) – одного из главных гормонов/цитокинов, регулирующих эритропоэз. Снижение синтеза ЭПО клетками почек в результате их поражения при СД приводит к ослаблению образования эритроцитов в костном мозге и, следовательно, уменьшению снабжения кислородом всех жизненно важных органов, в первую очередь, сердечно-сосудистой системы и почек, функции которых у больных диабетом уже и так нарушены. Так как снижение уровня гемоглобина (Hb) и эритроцитов в крови больных СД выявляются задолго до установления у них недостаточной функции почек традиционными методами, то исследование показателей красной крови может иметь диагностическое значение [1-3].

Драматический рост частоты СД в мире, стремительное увеличение числа больных СД, требующих неотложного гемодиализа, достигшего в настоящее время уже 50 % по отношению к пациентам с другими заболеваниями, вызывает необходимость изучения анемии – одной из важных составляющих хронической почечной недостаточности (ХПН). Проблема “Анемия и СД” приобретает все большее значение и становится одной из глобальных в современной диабетологии и нефрологии [4-6].

В начале сентября 2002 г. в Будапеште, в рамках 38-го ежегодного съезда Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD), состоялся второй симпозиум, посвященный анемии при СД – “Диабетическое заболевание почек: принципы, последствия и новая стратегия”, который был организован фирмой “Hoffmann-La Roche”.

Всемирно известный нефролог проф. N.Lameire [7] (зав. отделом нефрологии в г. Генте, Бельгия) в своем вступительном слове на открытии симпозиума сказал, что заболевание почек при СД-1 и СД-2 в настоящее время является все возрастающей проблемой. Это обусловлено как пандемией СД, так и резким увеличением количества больных диабетом, находящихся в терминальной стадии ХПН. При этом смертность у больных СД с нефропатией в 3-4 раза выше, чем в общей популяции больных. Хотя анемия является ключевым компонентом в механизме развития диабетической нефропатии, она только недавно привлекла к себе внимание диабетологов и нефрологов. Неблагоприятное влияние анемии на организм больного СД проявляется задолго до того, как нарушается функция почек и становится необходимым диализ. Поэтому раннее выявление снижения показателей красной крови у больных СД с не-

фропатией приобретает все большее диагностическое значение, становится одним из тестов. Принципы и цели раннего скрининга больных с ХПН необходимы для назначения им мультифакторного лечения, благодаря чему удается снизить процент смертности. Для эффективной коррекции анемии у таких больных большим успехом пользуется эритропоэтин. Однако не все вопросы назначения терапии ЭПО сейчас решены. В связи с этим особую важность имеют представляемые на этом симпозиуме доклады известных экспертов в этой области. Они являются участниками новой программы ACORD (The Anemia CORrection in Diabetes), на которую возлагаются большие надежды, так как она должна решить принципиально важный вопрос – насколько рано требуется назначение ЭПО-бета (NeoRecormon) при нефропатиях у больных СД.

Проф. Y. Rossert [8] (зав. отделом нефрологии университета Пьера и Марии Кюри, Париж, Франция) в своем докладе привел убедительные данные о том, что нефропатия – главное осложнение при СД. Частота ее при этом заболевании достигает 20 % и из года в год растет. Особенно увеличивается количество больных, требующих диализа, что обусловлено следующими причинами:

1) увеличением частоты СД, особенно СД-2;

2) тем, что большинство больных СД сейчас, благодаря соответствующей терапии, уже переживают возможный смертельный исход от сердечно-сосудистой недостаточности и, таким образом, удлиняется их жизнь, следовательно, они стали достигать позже развивающегося осложнения – терминальной стадии почечной недостаточности;

3) расширением показаний для проведения диализа, так как в настоящее время допускаются к диализу даже те больные, которые к этому вмешательству ранее не допускались.

Неблагоприятный исход при ХПН у больных диабетом встречается чаще, чем у лиц без диабета. При этом количество и тяжесть сердечно-сосудистых нарушений также возрастает. При ишемии сердца и гипертрофии левого желудочка у больных СД с нефропатией начальный диализ имеет более плохой прогноз. Раннее терапевтическое вмешательство может уменьшить сердечно-сосудистую недостаточность и прогрессирование ХПН, т.е. уменьшить смертность больных. Все это требует научно-обоснованного скрининга таких больных. Для определения группы риска и предупреждения развития ХПН сейчас разработаны специальные критерии, состоящие из 10 рекомендаций.

1. Стабилизация кровяного давления.
2. Блокада ренин-ангиотензиновой системы.
3. Ограничение потребления протеинов.
4. Устранение анемии.
5. Контроль кальциевого и фосфорного обмена.
6. Контроль уровня бикарбонатов.
7. Контроль состояния сердечно-сосудистой системы.
8. Наблюдение за сохранностью вен.
9. Иммунизация.
10. Советы больному.

Особое значение при ХПН имеет содержание в крови гемоглобина и эритроцитов. Выполнение программы ACORD, по мнению докладчика, даст окончательный ответ на вопрос, на каком из этапов развития анемии следует вводить ЭПО, и есть ли необходимость применять этот препарат профилактически до клинического установления диагноза диабетической нефропатии. Докладчик считает, что очень важно выявлять больных СД с быстрым течением как ХПН, так и нарушений деятельности сердечно-сосудистой системы, чтобы своевременно назначить им правильное лечение. Существенное значение при этом имеет определение показателей эритропоэза.

Проф. S.Thomas [9] (Королевский диабетический центр, Королевский университетский госпиталь, Лондон, Великобритания) в своем докладе "Результаты коррекции анемии у больных СД" подчеркнул, что в странах Запада диабетическая нефропатия неожиданно вышла на первое место среди причин ХПН. Это осложнение при СД стало приобретать большую опасность для здоровья всего общества. Только недавно стало ясно, что анемия является важным компонентом диабетической нефропатии. Малокровие может быть очень значительным и наблюдаться на самой ранней стадии поражения почек, т.е. слушать ее предвестником.

Установлено, что составной частью поздних осложнений при СД является патология со стороны сердечно-сосудистой системы (коронарных сосудов и левого желудочка) и заболевание почек. По мнению докладчика, в основе обоих осложнений лежит ишемия, которая развивается в результате возникновения малокровия. Главным фактором генеза анемии является уменьшение продукции ЭПО. Механизмы, приводящие к снижению ЭПО в крови при анемии у больных СД с осложнениями, в настоящее время только изучаются. Безусловно, что одной из главных причин этого является нарушение архитектоники строения почки и разрушение ее интерстициальных клеток, синтезирующих ЭПО. Не исключена и возможность повышения уровня цитокинов, тормозящих продукцию ЭПО. Рассматривается также вопрос об аномалии самих красных кровяных клеток (снижение длительности жизни эритроцитов и нарушение их мембран). Приводимые докладчиком данные подтверждают высокую эффективность терапии ЭПО при лечении анемии у больных СД с нефропатией. Введение этого цитокина оказывает благоприятное действие не только на содержание Hb и эритроцитов, но и приводит к значительному улучшению функции почек и сердечно-сосудистой системы. ЭПО также положительно влияет на ортостатическую гипотензию, макулярный отек и диабетическую ретинопатию. Проф. S.Thomas полагает, что коррекция анемии у больных СД с осложнениями приводит не только к улучшению функции почек и сердечно-сосудистой системы, но и других систем организма.

Проф. M.Laville (руководитель отдела нефрологии Эдуард-Геррио госпиталя, Лион, Франция) посвятил свой доклад новой стратегии лечения анемии у больных СД с нефропатией по программе ACORD. Он считает, что анемия является ключевым компонентом диабетической нефропатии, хотя, к сожалению, она лишь недавно привлекла к себе внимание диабетологов и нефрологов. Основной причиной малокровия является неадекватный уровень ЭПО. Заместительная терапия рекомбинантными препаратами ЭПО считается признанным методом лечения анемии у больных СД, так как она устраняет гипоксию и таким образом нормализует деятельность жизненно важных органов. Хорошо освещен в литературе вопрос об urgentном применении ЭПО при терминальной стадии ХПН. Однако у больных, находящихся на ранней стадии диабетической нефропатии, особенно с кардиоваскулярным риском, еще много неясного. В связи с этим, группой ученых была предложена специальная программа ACORD по изучению данного вопроса. Согласно этой программе было проведено рандомизированное, многоцентровое исследование у 160 взрослых больных СД-2 с ранней диабетической нефропатией, сердечно-сосудистыми нарушениями и умеренной анемией. Эпоэтин-бета (NeoRecormon) вводили в течение 15 мес. В результате проводимой терапии содержание Hb в крови больных повысилось с 11,0 – 12,5 г/дл до 13 – 15 г/дл. У контрольной группы, которая получала стандартное лечение без ЭПО, уровень Hb в крови к концу наблюдения составлял в среднем только 10,5 г/дл. Применение ЭПО оказывало благоприятное действие как на функцию почек, так и на сердечно-сосудистую систему (индекс массы тела левого желудочка). По мнению докладчика, о благоприятном действии ЭПО у больных СД с нефропатией и коронарной недо-

статочностью следует ставить в известность как больных, так и обслуживающий их персонал.

Таким образом, обобщая доклады как первого [4 - 6], так и второго [7 - 10] симпозиумов, посвященных анемии у больных СД с нефропатией, следует прийти к заключению, что анемия является ранним постоянным предвестником развития нефропатии у больных СД-1 и СД-2. Ее установление имеет диагностическое и прогностическое значение. Введением рекомбинантных препаратов ЭПО возможно устранить не только анемию, но и улучшить функцию почек, сердечно-сосудистой системы и ослабить проявления других серьезных осложнений при СД.

## Литература

1. Возианов А. Ф., Бутенко А. К., Зак К. П. Цитокины. Биологические и противоопухолевые свойства. К.: Наукова думка, 1998. 317 с.
2. Зак К. П. Проблеми лікування еритропоетином анемії у хворих на цукровий діабет з нефропатіями (на 37-му щорічному з'їзді європейської асоціації з вивчення діабету) // Ендокринологія. 2002, 7, № 1, 95-99.
3. Зак К. П., Грыцук С. Н. Эритропоетины в онкологии // Онкология. 2001, 3, № 2-3, 107-109.
4. Ritz E. Consequences of late referral in diabetic renal disease // Acta Diabetol. 2002, 39, Suppl. 1, S3-S8.
5. Bilous S. Anemia – a diabetologist's dilemma? // Ibid, S15-S19.
6. Foley R. Cardiac disease in diabetic patients with renal disease // Ibid, S9-S14.
7. Lameire N. Introduction // Abstr. Symposium "Diabetic renal disease: guidelines, outcomes and new strategies". Budapest, Sept. 1, 2002, p.1.
8. Rossert Y. Screening and management of patients with early chronic kidney disease // Ibid, 4-5.
9. Thomas S. Outcomes of anemia management in diabetic populations // Ibid, 6-7.
10. Laville M. New strategies: ACORD trial (Anemia CORrection in Diabetes) // Ibid, 8-9.

## РЕЄСТР ГАЛУЗЕВИХ НОВОВВЕДЕНЬ 2002 РОКУ (ВИПУСК 16-17)

### Реєстр. №9/16/02

1. Глюкозооксидазний сенсор на основі клітин *aureobasidium pullulans* 5

2. Глюкозооксидазний сенсор на основі клітин *Aureobasidium pullulans* 5 є високочутливим, що дозволяє визначати вміст глюкози, починаючи з 0,027 ммоль/л, та вимірювати концентрації глюкози в 10 разів менші, ніж концентрації глюкози в крові.

3. Штам №5 вирощується на грибному агарі, що містить 1% глюкози. Біомаса змивається фізіологічним розчином, клітини осаджуються центрифугуванням протягом 20 хв при 6000 об/хв. Потім осад ресуспендується в холодному 0,14 М розчині хлориду калію, що містить 0,001 М ЕДТА на 1 г сирової ваги зібраних клітин. Додають кристалічний лізоцим, інкубують суміш при 37°C, злегка струшуючи. Через 5-10 хв інкубації клітини лізуються, суспензія просвітлюється і стає в'язкою. На мембрану, переверненого сенсорною частиною нагору електрода Кларка, наноситься 50 мкл суміші, що складається з 2,7 мкл 0,1 М фосфатного буфера (рН 6,6-6,8), 1,5 мкл 17,5% бичачого сироваткового альбуміну і 100 мг вологої ваги лізованої суспензії *Aureobasidium pullulans* 5. Суміш рівномірно розподіляється по поверхні мембрани. Додається 10 мкл 10% глутарового альдегіду зі швидким розподілом його по поверхні мембрани скляною паличкою. Електрод інкубується в переверненому стані при +4°C 8 год, після чого ферментний шар накривається діалізною мембраною. Сенсорною частиною електрод вміщують в 0,01 М фосфатний буфер (рН 7,2-7,4). Для визначення концентрації глюкози в біологічному зразку в мікросередок вноситься 20 мкл суміші, що складає 10 мкл біологічного зразка. Сенсорна частина електрода Кларка вводиться в мікросередок і вимірюється швидкість поглинання  $O_2$  у нМ поглиненого  $O_2$  за 1 хв. Розраховують концентрацію глюкози в зразку відповідно до приготовленої каліброваної кривої.

4. Обладнання: електрод Кларка, автоклав, шафа сухожарова електрична; рН-метр; термостат, шафа холодильна; мікроскоп; вакуум-ексикатор МРТУ-42; апарат для розливу; агрегат холодильний – глибоке охолодження. Поживні середовища, піпетки, чашка Петрі, бактеріологічні матраси, пробірки та ін.

5. Необхідність вимірювання концентрації глюкози в крові та інших рідинах.

6. Відсутні.

7. Виражена глюкозооксидазна активність *Aureobasidium pullulans* дала можливість використання глюкозооксидазного сенсора для визначення глюкози. Перевагою розробленого сенсора є його чутливість до глюкози в низьких концентраціях, стабільність вимірюваних величин і тривалість збереження глюкозооксидазних властивостей при збереженні в холодильнику (+4°C).

8. Відсутні.

9. Інформаційний лист, інструкція по застосуванню глюкозооксидазного сенсора.

10. НДР "Форми удосконалення медико-соціальної допомоги хворим на цукровий діабет. Створення комплексу індивідуальних засобів контролю хворих на цукровий діабет", 0194U012326, ЦФ 457; 0194U02327, ЦФ 457.

11. Свідоцтво про депонування штама *Aureobasidium pullulans* 5 в колекції Харківського інституту мікробіології та імунології.

12. Дніпропетровська державна медична академія, 49044, м. Дніпропетровськ, вул. Дзержинського, 9.
13. Кременчуцький Г.М., Смотрова Н.Г., 46-21-06, 46-15-65.
14. Вчена рада ДМА (протокол №3 від 22.11.2001 р.).
15. Консультації розробників.

### Реєстр. №99/16/02

1. Спосіб диференційної діагностики захворювань щитовидної залози за допомогою лазерної кореляційної спектроскопії (ЛКС) плазми крові

2. Підвищення якості диференційної діагностики хірургічних захворювань щитовидної залози до операції, що призводить до оптимізації лікувальної тактики.

3. При реалізації способу кров у кількості 4 мл, забрана самопливом із ліктьової вени і стабілізована розчином "Глюгіцир", центрифугується 15 хв при 3000 об/хв. Добута плазма використовується для дослідження.

4. Лазерний кореляційний спектрометр.

5. Захворювання щитовидної залози.

6. Відсутні.

7. Підвищення якості доопераційної діагностики.

8. Відсутні.

9. Інформаційний лист.

10. НДР "Вивчити можливості лазерної кореляційної спектроскопії в диференційній діагностиці хірургічних захворювань щитовидної залози", 0198U007844, 1999-2001 рр.

11. Деклараційний патент України на винахід, №38995А, 2001 р.

12. Одеський державний медичний університет, 65100, м. Одеса, Валіховський пров., 2.

13. Кравченко О.Г., Гешелін С.О., 22-52-09; Петров С.Р., 23-62-47.

14. Вчена рада ОМУ (протокол №4 від 15.11.2001 р.).

15. Консультації розробників.

### Реєстр. №100/16/02

1. Спосіб диференційної діагностики захворювань щитовидної залози за допомогою органоспецифічних автоантитіл до незміненої тканини щитовидної залози

2. Підвищення якості диференційної діагностики хірургічних захворювань щитовидної залози до операції, що призводить до оптимізації лікувальної тактики.

3. При реалізації способу сироватку крові, отриману при центрифугуванні 5 мл крові, досліджують на вміст органоспецифічних автоантитіл до незміненої тканини щитовидної залози за допомогою реакції тривалого зв'язування комплекменту на холоді. Як антиген використовується водно-сольовий витяг з тканини щитовидної залози, отриманий від людини, яка загинула внаслідок випадкової травми, група крові O(I).

4. Реактиви, необхідні для виконання реакції тривалого зв'язування комплекменту на холоді.

5. Захворювання щитовидної залози.

6. Відсутні.

7. Підвищення якості доопераційної діагностики.

8. Відсутні.

9. Інформаційний лист.

10. НДР "Вивчити можливості лазерної кореляційної спектроскопії в диференційній діагностиці хірургічних захворювань щитовидної залози", 0198U007844, 1999-2001 рр.

11. Деклараційний патент України на винахід №39005А, 2001 р.

12. Одеський державний медичний університет, 65100, м. Одеса, Валіховський пров., 2.

13. Петров С.Р., 23-62-47; Гешелін С.О., 22-52- 09; Андронов Д.Ю., Кравченко О.І.

14. Вчена рада ОМУ (протокол №4 від 15.11.2001 р.).

15. Консультації розробників.

## Реєстр. № 101/16/02

1. Спосіб диференційної діагностики хронічного автоімунного тиреоїдиту та раку щитовидної залози

2. Підвищення якості диференційної діагностики хірургічних захворювань щитовидної залози під час операції, що призводить до оптимізації лікувальної тактики.

3. При реалізації способу екстракт з тканини щитовидної залози отримують шляхом триразової кріодеструкції з наступним механічним подрібненням у ступці зі склом. Гомогенат заливають фізіологічним розчином хлориду натрію та центрифугують. Екстракт досліджують методом лазерної кореляційної спектроскопії.

4. Лазерний кореляційний спектрометр.

5. Захворювання щитовидної залози.

6. Відсутні.

7. Підвищення якості інтраопераційної діагностики.

8. Відсутні.

9. Інформаційний лист.

10. НДР "Вивчити можливості лазерної кореляційної спектроскопії в диференційній діагностиці хірургічних захворювань щитовидної залози", 0198U007844, 1999-2001 рр.

11. Деклараційний патент України на винахід №39007А, 2001 р.

12. Одеський державний медичний університет, 65100, м. Одеса, Валіховський пров., 2.

13. Гешелін С.О., 22-52- 09; Петров С.Р., 23-62-47; Андронов Д.Ю., Кравченко О.І..

14. Вчена Рада ОМУ (протокол №4 від 15.11.2001 р.).

15. Консультації розробників.

## Реєстр. № 118/16/02

1. Методика застосування А-бактерину в комплексному лікуванні синдрому стопи діабетика

2. Зменшення кількості гнійно-некротичних уражень та високих ампутацій нижніх кінцівок у хворих з синдромом стопи діабетика; поліпшення результатів лікування вищезначеної патології.

3. А-бактерин пропонується застосовувати місцево у вигляді апікацій на шкіру та поверхню рани в першій та другій фазі раневого процесу при лікуванні синдрому стопи діабетика.

4. А-бактерин, стерильний перев'язувальний матеріал, фізіологічний розчин, затискачі, пінцети, ножиці.

5. Хворі з синдромом стопи діабетика I-V ступенів ураження.

6. Відсутні.

7. Зменшення кількості гнійно-некротичних уражень та високих ампутацій нижніх кінцівок у хворих з синдромом стопи діабетика, скорочення термінів стаціонарного лікування.

8. Відсутні.

9. Інформаційний лист.

10. НДР “Клініко-морфологічні та мікробіологічні аспекти в обґрунтуванні патогенетичного лікування стопи діабетика”, 0100U005057, 1999-2001 рр.

11. —

12. Тернопільська державна медична академія, 46001, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1.

13. Ляпіс М.О., Герасимчук П.О., 22-33-13; Климнюк С.І., 25-05-39; Бойчак О.В., 25-05-39.

14. Вчена рада ТМА (протокол №4 від 13.11.2001 р.).

15. Консультації розробників.

## Реєстр. №37/16/02

1. Нові кріобіологічні технології застосування кріоконсервованих ембріональних клітин, тканин людини в комплексному лікуванні цукрового діабету

2. Подовження тривалості ремісій або компенсації захворювань; зменшення потреби в інсуліні; зниження частоти ускладнень.

3. Використовуються в комплексній терапії цукрового діабету I та II типів з судинними ускладненнями. Гетеротопічна трансплантація кріоконсервованої фетоплацентарної тканини та плодової підшлункової залози включається до комплексної терапії хворих на цукровий діабет, що призводить до стабілізації процесу, зниження потреби в інсуліні у середньому до 40%.

4. Глюкофот з набором тестових смужок для визначення рівня глюкози в крові, імуноферментний аналізатор із стандартизованими наборами для визначення вмісту імуноглобулінів Ig G, A, M, E загального та специфічного, вмісту ЦИК, рівня моноклональних антитіл - СД 3(Т-л), СД 4(Т-х), СД 8(Т-е), СД 20(В-л), спектрофлуориметр та набори для визначення загального холестерину,  $\beta$ - і пре- $\beta$ -ліпопротеїдів, загальних ліпідів, дієнових кон'югатів, вмісту токоферолу, активності церулоплазміну; хемілюмінометр, стандартизований набір для визначення рівня глікозильованого гемоглобіну.

5. Цукровий діабет I та II типів з судинними ускладненнями.

6. Відсутні.

7. Лікувальний ефект одержаний у 98% хворих на цукровий діабет, який спостерігався протягом 1-1,5 років.

8. Відсутні при дотримуванні інструкції по їх використанню.

9. Методичні рекомендації.

10. НДР “Розробка нових кріобіологічних технологій застосування кріоконсервованих ембріональних клітин, тканин людини та тварин у медицині”, 0199U000323, 1999-2001 рр.

11. Деклараційні патенти України на винаходи, №№32254А; 32295А; 32255А; 39046А.

12. Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, 310015, м. Харків, вул. Переяславська, 23; Українська медична стоматологічна академія, 36024, м. Полтава, вул. Шевченка, 23.

13. Гриценко В.І., 72-41-43; Бобирьова Л.Є., 2-43-65.

14. Вчена рада УМСА (протокол №2 від 6.09.2000 р.).

15. Відсутні.

## Реєстр. №193/17/02

1. Нова методика супресивної терапії хворих, які були прооперовані з приводу диференційованого раку щитоподібної залози (ДРЩЗ)

2. Розроблено схему комбінованої супресивної терапії при ДРЩЗ на післяопераційному етапі. Досягнуто кращої переносимості лікування та найбільш оптимальних цифр супресії тиреотропного гормону за рахунок селективності дії тіратриколу на гіпофіз без створення ятрогенного тиреотоксикозу та використання тироксину тільки з замісною метою.

3. Після проведення скінтиграфії, хворим, які були прооперовані з приводу ДРЩЗ, призначається супресивна терапія за схемою: тироксин дозою 1,8-1,9 мкг/кг ваги/добу ранком за 40 хв до сніданку та тіратрикол у дозі 0,7-1,4 мг/добу в 2 прийоми через 12 год. Результат супресії контролюється визначенням ТТГ сироватки крові через 4, 12 та 25 тиж. Паралельно заповнюються карти самоконтролю для визначення суб'єктивних скарг пацієнтів, здійснюється загальний їх огляд та реєстрація ЕКГ для визначення стану міокарда.

4. Лікарський препарат "Тріакана" – тіратрикол, виробництва "Лафаль лабораторіес", Франція. Лікарський препарат "Тироксин" виробництва Борщівського ФП, імуноферментний аналізатор Stat fax 303 plus, Awareness technology, inc. 1997. Набори для визначення гормонів – "Иммунотех". Апарат "Schiller cardiovit AT-2 plus", карти самоконтролю розробників.

5. Необхідність проведення супресивної терапії хворим з ДРЩЗ після радикальних та органозберігаючих операцій, особливо пацієнтам з вираженою супутньою патологією, яка унеможливило супресивну терапію тільки тироксином.

6. Індивідуальна непереносимість тіратриколу.

7. Медичний – удосконалення схеми супресивної терапії, зменшення побічних явищ при її проведенні, зменшення частоти рецидивів та метастазів після проведення хірургічного лікування ДРЩЗ. Соціальний – поліпшення якості життя хворих, які були прооперовані з приводу ДРЩЗ, подовження строку життя після оперативного лікування за рахунок зменшення кількості рецидивів та виникнення метастазів. Подолання фобій, пов'язаних з онкозахворюваннями та наслідками комбінованого лікування.

8. Можливі ускладнення пов'язані з передозуванням препаратів, індивідуальною непереносимістю їх. Для профілактики ускладнень необхідно чітко виконувати рекомендації лікаря, ретельне обстеження хворих перед лікуванням та контроль якості лікування.

9. Інформаційний лист.

10. НДР "Дослідження стану гіпофізарно-тиреїдної системи в осіб, які постраждали внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС, хворих на злоякісні та доброякісні пухлини щитовидної залози, на етапах їх лікування", 0198U001478, 1998-2003 рр.

11. Реєстраційне посвідчення МОЗ України №Р.01.99./00027 на препарат "Тріакана" виробництва "Лафаль лабораторіес", Франція.

12. Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів та тканин, 02175, м. Київ, Харківське шосе, 121.

13. Черенько С.М., Паламарчук В.О., Горобейко М.Б., 564-09-20.

14. Вчена рада УНПЦХТЕОТ (протокол №54 від 24.09.2000 р.).

15. Консультації розробників.

**ЕНДОКРИНОЛОГІЯ.** За ред. заслуженого діяча науки і техніки України, проф. П.М.Боднара. К.: Здоров'я, 2002. 512 с.

Сучасний стан вузівської медичної науки не дає змоги повністю якісно підготувати лікаря-спеціаліста, у першу чергу сімейного, без постійного удосконалення викладання ендокринології, наявним стрижнем якого є доступний, сучасний, високопрофесійний підручник. Вихід у світ першого україномовного підручника з ендокринології, підготовленого колективом високопрофесійних спеціалістів, є безперечним здобутком у царині виховання національних кадрів лікарів. Авторський колектив створив підручник, що увібрав у себе практичний доробок з клінічної ендокринології за кілька останніх десятиріч, із всестороннім академічним висвітленням фундаментальних проблем ендокринології на сучасному рівні. Видання підручника державною мовою є перевагою, бо підводить сучасну базу під термінологію клінічної ендокринології, що також є актуальною проблемою у викладанні будь-якої дисципліни.

Рецензований підручник повністю відповідає програмі з ендокринології (1998). Містить точні та визнані сучасною наукою формулювання основних положень та класифікацій (більшість з них затверджені експертами ВООЗ або визнані міжнародними комітетами, групами з сучасних напрямків в ендокринології). Наведений матеріал ґрунтується тільки на перевірених та вірогідних даних, розкриває перспективи навчальної дисципліни і допомагає майбутнім спеціалістам застосувати всі набуті знання для самостійного творчого вирішення конкретних клінічних проблем у практичній діяльності. Дуже важливий та вдалий обсяг навчального матеріалу, який доторкується цікавих та ще маловивчених питань ендокринології; найбільш оригінальним є нарис з історії ендокринології. Звертає на себе увагу послідовність викладу матеріалу, чіткість структури, виділення найголовніших розділів і визначення їх питомої ваги. Справляє враження високий поліграфічний рівень друку та вміло підібраний ілюстративний матеріал, який представлено різноманітними графіками, схемами, таблицями, світлинами, рентенографічними плівками, відбитками доплерівського та ультразвукового досліджень.

Підручник складається з 13 розділів, які написані за класичною схемою. До безумовних удач належать розділи про загальну характеристику гормонів та механізм їх дії, хірургічні аспекти ендокринопатій, історію розвитку ендокринології в Україні. Програмний матеріал кожного розділу структурується і при цьому встановлюється чіткий логічний зв'язок між всіма його частинами. Авторам можна зауважити тільки за великий обсяг навчального матеріалу, але цей матеріал дає змогу студентам та молодим лікарям отримати необхідні знання з рідкісних питань ендокринології.

Підручник "Ендокринологія" за редакцією професора П.М.Боднара відіграватиме важливу роль у навчальному процесі, сприятиме становленню клінічного мислення у студентів, інтернів, молодих лікарів-ендокринологів та терапевтів.

Завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб №1 Національного медичного університету, член-кор. АМН України, заслужений діяч науки і техніки, докт. мед. наук, професор В.З.НЕТЯЖЕНКО

## ГАРАГАШ'ЯН АРА АРМЕНАКОВИЧ (до 100-річчя з дня народження)

Ара Арменакович Гарагаш'ян народився 18 червня 1902 р. у Вірменії в м. Ерзерум. Батьки його були вчителями. В 1907 р. помер батько. Десятилітнього хлопця вірменське благодійне товариство взяло як напівсироту на навчання в м. Каре, а потім – в Ечміадзін. В 1915 р. вся родина, за винятком його і старшого брата, була замучена і знищена турками. Так в 13 років він залишився круглим сиротою. В 1917 р. він закінчив школу і в зв'язку з наступом турків на Кавказ разом з багатотисячними біженцями-вірменами був евакуйований у м. Краснодар.

З 1919 р. життя і активна діяльність А.А. Гарагаш'яна пов'язані з Україною. В 1921 р. він поступає у Харківський медичний інститут на лікувальний факультет. Через 7 років закінчує інститут і працює спочатку позаштатним ординатором гінекологічної клініки, а з 1930 р. – головним лікарем дитячого туберкульозного санаторію в Богодухівському районі Харківської області.

У 1932 р. А.А. Гарагаш'ян переїжджає у м. Харків і працює ординатором 5-ї поліклініки, а в 1933 р. його призначають завідувачем Семенівського райздороввідділу Полтавської області. Пропрацювавши на цій посаді 5 років, у 1938 р. він стає завідувачем Ізмаїльського облздороввідділу.

Подальша діяльність Ари Арменаковича пов'язана з Прикарпаттям. У 1951 р. його обирають завідувачем кафедрою соціальної гігієни і організації охорони здоров'я Станіславського медичного інституту (сьогодні – Івано-Франківська медична академія), і вже через 3 роки він захищає кандидатську дисертацію на тему “Розвиток радянської охорони здоров'я на Ізмаїльщині”. На Прикарпатті проявляється його особливий талант лікаря, педагога, організатора, вченого. У 1962 р. він захищає докторську дисертацію на тему “Ендемічна зобна хвороба у Станіславській області і боротьба за її ліквідацію”. У 1963 р. одержує вчене звання професора. Його обирають спочатку деканом, а згодом – проректором з навчальної та наукової роботи інституту.

Зусиллями А.А. Гарагаш'яна на Прикарпатті була створена третя в країні радіоізотопна лабораторія для діагностики і лікування зоба. За десять років її існування обстежено 17 тисяч і проліковано 5 тисяч хворих. Всі ці зусилля дали можливість практично ліквідувати в області ендемічний зоб і кретинізм серед дітей.

За 13 років (з 1955 по 1968 р.) А.А. Гарагаш'ян підготував 14 кандидатів медичних наук. В цьому леті він і згорів від променевої хвороби, працюючи до останніх своїх свідомих днів з радіоактивним йодом, який допоміг тисячам людей.

Життя обірвалось раптово, як струна на півзвуді, у високому польоті творчих сил 12 березня 1969 року. Така була його дорога життя, таким був А.А. Гарагаш'ян, вірменин за національністю і українець за духом.

Завідувач кафедри ендокринології  
Івано-Франківської медичної академії

В.І. ВОЦЮРКО

## КІРШЕНБЛАТ ЯКІВ ДАВИДОВИЧ (до 90-річчя від дня народження)



Життєвий шлях Якова Давидовича Кіршенблата розпочався 5 серпня 1912 р. у Тифлісі. Після закінчення середньої школи (1929 р.) він вступає до Ленінградського державного університету, на біологічний факультет. Навчаючись, він зарозом працює лаборантом зоологічної лабораторії, якою тоді керував видатний вчений, засновник наукової школи протозоологів і паразитологів Валентин Олександрович Догель. Згодом Яків Давидович стає науковим співробітником лабораторії фізіології розвитку Всесоюзного інституту тваринництва. У той час її очолював класик фізіології розвитку М.М.Завадовський. У 1934 р. він вступає до аспірантури, після закінчення якої працює асистентом кафедри зоології і водночас, на громадських засадах, –

секретарем Ленінградського відділення Академії наук СРСР. Тут доля звела його з видатними вченими – О.О.Ухтомським та Л.А.Орбелі. Це зіграло важливу роль у подальшому житті та творчості молодого науковця.

З перших днів оборони Ленінграду Яків Давидович стає на захист рідного міста. Його призначають лікарем-лаборантом військового госпіталю, а згодом – начальником лабораторії. Відчувши нагальну потребу у медичних знаннях, він вступає на лікувальний факультет 1-го Ленінградського медичного інституту, продовжуючи військову службу в оточеному Ленінграді. З 1946 по 1953 р. Яків Давидович – старший науковий співробітник Інституту акушерства і гінекології АН СРСР, де він захистив докторську дисертацію у 1951 р.

У 1954 р. Вчена рада Чернівецького медичного інституту обирає Я.Д. Кіршенблата на завідування кафедрою нормальної фізіології. На цій посаді він плідно працював чверть століття. Під його безпосереднім керівництвом зросло 14 кандидатів, 3 доктори наук, не кажучи вже, що ендокринологія, з його легкої руки, стала провідною в науковій тематиці інституту на десятиліття.

Він опублікував 3 підручники, 3 монографії, 155 робіт, з яких усього 26 – у співавторстві. У більшості випадків співавторами були старші лаборанти, які допомагали йому у виконанні досліджень. Коли до нього приходив учень зі статтею, він негайно, в його присутності, уважно вичитував її, правив, підказував, куди краще направити роботу до друку, та від запрошення у співавтори м'яко, але категорично, відмовлявся. Надзвичайно працездатний, цілеспрямований, точний до педантизму в обіцянках, він навчав своїх учнів цим прекрасним якостям.

Заслуги Я.Д. Кіршенблата високо оцінені суспільством. Він був нагороджений орденом “Знак пошани”, багатьма медалями. Серед них особливо дорогою була для нього медаль “За оборону Ленінграда”. Портрет Якова Давидовича занесено до галереї фундаторів наукових шкіл Буковинської державної медичної академії. Заснована щорічна студентська стипендія ім. проф. Я.Д.Кіршенблата. Та найвищою даниною пам'яті Вченого є продовження генерованих ним наукових ідей у кандидатських та докторських дисертаціях, які захищають тепер уже учні його учнів. Усі, хто мав честь знати цю непересічну особистість, бути його учнем, колегою, сучасником – горді таким знайомством.

Професори

ПШАК В.П., МИСЛИЦЬКИЙ В.Ф., ТКАЧУК С.С.