

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ ДУ "ІНСТИТУТ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ ТА ОБМІНУ РЕЧОВИН ім. В.П. Комісаренка НАМН УКРАЇНИ"

ISSN 1680-1466

eISSN 2524-0439

Індекс 74172

Ендокринологія

E N D O K R Y N O L O G I A



ТОМ 27

№3

2022

ФОРКСІГА

(дапагліфозин)

КОЛИ ЗАХИСТ ДАРУЄ ЖИТТЯ

Показання:

- ЛІКУВАННЯ ЦД 2 типу
- ЛІКУВАННЯ СНЗнФВ



ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК



ФОРКСІГА – ПЕРШІЙ ТА ЄДИНИЙ ІНЗКТГ-2,

що знижує прогресування ХХН, термінальну стадію
ниркової недостатності та знижує загальну смертність
у пацієнтів з ХХН^{1*}

ЦД – цукровий діабет, СНЗнФВ – серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду, ХХН – хронічна хвороба нірок, ІНЗКТГ-2 – інгібітор натрій залежного котранспортера глюкози 2 типу.
¹ Інструкція для медичного застосування препарату ФОРКСІГА, затверджена Наказом МОЗ України №1725 від 11.08.2021, реєстраційні посвідчення МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02, термін дії необмежений з 30.11.2018.
^{*} єдиний ІНЗКТГ-2, який рекомендований для лікування ХХН за даними Державний реєстр лікарських засобів України, <http://www.drfg.com.ua> дані на 20.06.2022.

Коротка інформація щодо медичного застосування лікарського засобу ФОРКСІГА (дапагліфозин): **Склад:** * діюча речовина: дапагліфозин; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 6,15 або 12,30 мг дапагліфозину пролонгованої моноформату у перерахуванні на дапагліфозин 5 або 10 мг. **Фармакотерапевтична група:** Засоби, що застосовуються при цукровому діабеті, інгібітори натрієвого котранспортера глюкози 2 типу (ІНЗКТГ2). Код АТХ A10BK01. **Показання:** Цукровий діабет 2 типу. Лікарський засіб Форксіга показаний дорослим для лікування недостатності контролюваного цукрового даєту 2 типу як доповнення до дієти та фізичних навантажень; - як монотерапія, коли застосування метформіну вважається неможливим через непереносимість лікарського засобу; - у поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування даєту 2 типу. **Серцева недостатність:** Лікарський засіб Форксіга показаний дорослим для лікування симптоматичної хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду. Хронічна хвороба нірок Лікарський засіб Форксіга показаний дорослим для лікування хронічної хвороби нірок. **Протипоказання:** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої із допоміжних речовин. **Спосіб застосування та дозу:** **Цукровий діабет 2 типу.** Рекомендована доза дапагліфозину становить 10 мг один раз на добу. При застосуванні дапагліфозину в комбінації з інсуліном або засобами, що посилюють секрецію інсуліну, такими як сульфонілсечовина, з метою зниження ризику розвитку гіпоглікемії слід розглянути можливість застосування низьких доз інсуліну або засобів, що посилюють секрецію інсуліну. **Серцева недостатність:** Рекомендована доза дапагліфозину становить 10 мг один раз на добу. У дослідженні DAPA-HF дапагліфозин призначається в поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування серцевої недостатності. Хронічна хвороба нірок Рекомендована доза дапагліфозину становить 10 мг один раз на добу. У дослідженні DAPA-CKD дапагліфозин призначається в поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування хронічної хвороби нірок. Лікарський засіб Форксіга потрібно приймати внутрішньо один раз на добу в будь-який час доби, незалежно від прийому їжі. Таблетки слід ковтати цілими. Корекція дози залежно від функції нірок та у зв'язку з віком пацієнта не потрібна. Пацієнтам з порушенням функції печінки легкого або середнього ступеня корекція дози не потрібна; при тяжкому порушенні функції печінки лікарський засіб рекомендується у початковій дозі 5 мг. Якщо лікарський засіб добре переноситься, дозу можна збільшити до 10 мг. **Побічні реакції.** Найбільш часто побічною реакцією протягом клінічних досліджень були генеральні інфекції. Загальний профіль безпеки дапагліфозину у пацієнтів із серцевою недостатністю та у пацієнтів із хронічною хворобою нірок відповідає відомому профілю безпеки дапагліфозину. **Особливості застосування.** * Через обмежений досвід не рекомендується починати лікування дапагліфозину пацієнтам з ШКФ < 25 мл/хв. У пацієнтів з цукровим діабетом цукрознижувальна ефективність дапагліфозину знижується, коли швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 45 мл/хв, та, ймовірно, відсутня у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нірок. Тому, якщо показник ШКФ < 45 мл/хв, потрібно розглянути можливість застосування додаткової гіпоглікемічної терапії для пацієнтів з цукровим діабетом, які потребують додаткового гілікемічного контролю. Відсутній досвід застосування дапагліфозину для лікування хронічної хвороби нірок у пацієнтів без цукрового даєту, які не мають альбумінурії. Застосування дапагліфозину не рекомендується під час другого та третього тримістрія вагітності. Дапагліфозин не слід застосовувати під час годування груддю. Вплив дапагліфозину на репродуктивну функцію у пацієнтів з дуже високими рівнями глюкози в крові, слід дотримуватися обережності пацієнтам, для яких падіння артеріального тиску, викликане застосуванням дапагліфозину, може становити небезпеку, наприклад, пацієнтам з артеріальною гіпотензією в анамнезі, які приймають антигіпертензивні лікарські засоби, або пацієнтам літнього віку. У випадках супутньої захворюваності, що можуть призвести до розвитку зменшення об'єму мієліїтної рідини (наприклад, захворювання шлунково-кишкового тракту), рекомендується проводити моніторинг ступеня зменшення об'єму мієліїтної рідини. За наявності підозри на діабетичний кетоацидоз або при його діагностуванні лікування дапагліфозинем слід негайно тимчасово припинити. Пацієнтам, госпіталізованим для проведення великих хірургічних втручань або з приводу серйозних гострих захворювань, лікування дапагліфозинем можна відновити після стабілізації стану пацієнта. Не слід застосовувати дапагліфозин для лікування пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу. Екскреція глюкози в сечі може бути пов'язана з підвищеним ризиком розвитку інфекції сечових шляхів, таким чином, при лікуванні пієлонефриту або уросепсису може бути доцільним тимчасове припинення застосування дапагліфозину. При підозрі на гангрену Фульра, застосування препарату Форксіга необхідно скасувати та розпочати лікування. Застосування дапагліфозину не рекомендується під час другого та третього тримістрія вагітності. Дапагліфозин не слід застосовувати під час годування груддю. Вплив дапагліфозину на репродуктивну функцію у пацієнтів не вивчався. Діти. Безпека та ефективність дапагліфозину для дітей віком від 0 до < 18 років на цей час ще не встановлені. **Упаковка.** По 10 таблеток у блистері, по 3 блистери у картонній коробці. **Термін придатності:** 3 роки. **Категорія відпуску:** За рецептом. Реєстраційні посвідчення МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02, термін дії необмежений з 30.11.18. Текст складено згідно з Інструкцією для медичного застосування препарату ФОРКСІГА, затвердженою Наказом МОЗ України №1814 від 16.05.2022, реєстраційні посвідчення МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02 термін дії необмежений з 30.11.2018. * Інформація представлена у скороченому вигляді, для отримання більш детальної інформації слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Перед призначенням ознайомитися з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Форксіга. Ця інформація тільки для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики, а також для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів. Якщо у Вас, у Вашого пацієнта, родича було відмічено виникнення побічних реакцій чи випадки відсутності ефекту на будь-який з продуктів компанії AstraZeneca, будь ласка, повідомте про це в ТОВ «АстраЗенека Україна» - одиницю в наведених нижче спосібів. Це можливо за телефоном: +38 044 39152 82 (зарплати відповідального за фармаконадгляд) або електронною поштою: PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com. Також, ви можете повідомити нам дану інформацію за посиланням: <https://contactmedical.astrazeneca.com/content/astrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (вибірьте мову та опцію «повідомити про побічну реакцію»). Замість, що стосується медичної інформації, направляйте, будь ласка, за адресою <https://contactmedical.astrazeneca.com/content/astrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (вибірьте опцію «запит медичної інформації»). Також, запит можна відправити електронною поштою: Ukraine-Medinfo@astrazeneca.com «ФОРКСІГА» — торгова марка компанії «АстраЗенека». © AstraZeneca 2013-2022

За повною інформацією звертається до ТОВ «АстраЗенека Україна»: 01033, м. Київ, вул. СміТ Прахових, 54, тел.: 391 52 82, факс: 391 52 81.



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

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

Ендокринологія

ENDOKRYNOLOGIA

УДК 612.43/.45:616.43/.45-06-08-084-089.87:616.379-008.64-036.22-053.2.7:312.2:002

2022

TOM 27, № 3

VOLUME 27, No. 3

Науково-практичний медичний журнал
Scientific medical journal

Заснований у квітні 1996 р.
Founded in April 1996

Виходить 4 рази на рік
Frequency — 4 times a year



Загальнодержавна реферативна база даних «Україніка наукова»

УРЖ «Джерело»

Київ
Kyiv

Ендокринологія

2022 Том 27, № 3

DOI: 10.31793/1680-1466.2022.27-3

Засновник: Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка Національної академії медичних наук України»
Свідоцтво про державну реєстрацію KB № 14099-3070 ПР від 17.06.2008
Наказом Міністерства освіти і науки України від 02.07.2020 р. № 886 журнал внесено до Переліку наукових фахових видань України (медичні науки)

Наказом Міністерства освіти і науки України від 24.09.2020 р. № 1188 журнал внесено до Переліку наукових фахових видань України (біологічні науки)

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

ТРОНЬКО М.Д. [головний редактор]
ОРЛЕНКО В.Л., СОКОЛОВА Л.К. [заступники головного редактора з клінічної ендокринології]
КОВЗУН О.І. [заступник головного редактора з експериментальної ендокринології]
ПАСТЕР І.П. [відповідальний редактор]
Богданова Т.І., Болгов М.Ю., Большова О.В., Власенко М.В., Гуда Б.Б., Караченцев Ю.І., [Корпачев В.В.] Кравченко В.І., Лучицький Є.В., Попова В.В., Пушкарєв В.М., Резніков О.Г., Скрипник Н.В., Спринчук Н.А., Товкай О.А., Урбанович А.М., Халангот М.Д., Dagogo-Jack S. (Сполучені Штати Америки), Yamashita S. (Японія)

АДРЕСА РЕДАКЦІЇ:

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»,
вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна
тел.: (044) 430-36-94, факс: (044) 428-19-96
E-mail: endokrynologia.journal@gmail.com

Повнотекстову версію журналу представлено на сайті
<http://www.endokrynologia.com.ua> eISSN 2524-0439

Електронні копії опублікованих статей передаються до Національної бібліотеки ім. В.В. Вернадського для вільного доступу в режимі on-line

Затверджено до друку Вченою радою Державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка Національної академії медичних наук України» від 30.09.2022 (протокол № 8)

Редакція не завжди поділяє думки авторів статей. Відповідальність за достовірність, добір та викладення фактів у статтях несуть автори.

Правову відповідальність за розміщення, зміст, достовірність та графічне відтворення рекламно-інформаційних матеріалів про лікарські засоби чи пристрої несе виробник, дистриб'ютор або інша структура, яка надала відповідні матеріали.

Передрук та інше відтворення в будь-якій формі в цілому або частково статей, ілюстрацій та інших матеріалів дозволено тільки згідно з попередньою письмовою згодою редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищено.

Видавець: ТОВ «Видавничий дім Медкнига», www.medknyha.com.ua
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи в державний реєстр видавців видавничої продукції ДК № 5123 від 10.06.2016
Керівник проекту — О.П. Влас, тел. (066) 785-11-56
Відділ маркетингу — Т.Г. Овчаренко, тел (066) 753-81-78, (067) 847-85-05
Адреса: вул. Кирилівська, 160, м. Київ, 04124, Україна
Тел.: (044) 587-81-07

Підписано до друку 30.09.2022 р. Наклад 4000 прим.
Обсяг до 12 ум. др. арк., 24 обл.-вид. арк. Зам. № 199
© ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», 2022
© ТОВ «Видавничий дім Медкнига», 2022

ENDOKRYNOLOGIA

2022 Volume 27, No. 3

DOI: 10.31793/1680-1466.2022.27-3

Founder: State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»
Registration Certificate KB № 14099-3070 ПР from 17.06.2008
According to the Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine dated 02.07.2020 N 886, the journal is entered into the List of specific scientific publishings of Ukraine (medical sciences)
According to the Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine dated 24.09.2020 N 1188, the journal is entered into the List of specific scientific publishings of Ukraine (biological sciences)

EDITORIAL BOARD:

TRONKO M.D. [editor-in-chief]
ORLENKO V.L., SOKOLOVA L.K. [deputy editors of the clinical endocrinology]
KOVZUN O.I. [deputy editor of the experimental endocrinology]
PASTEUR I.P. [executive editor]
Bogdanova T.I., Bolgov M.Yu., Bolshova O.V., Guda B.B., Karachentsev Yu.I., Khalangot M.D., [Korpachev V.V.] Kravchenko V.I., Luchytskyy Ye.V., Popova V.V., Pushkarev V.M., Reznikov O.G., Skrypnik N.V., Sprynchuk N.A., Tovkai O.A., Urbanovych A.M., Vlasenko M.V., Dagogo-Jack S. (United States of America), Yamashita S. (Japan)

EDITORIAL ADDRESS:

SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»,
Vyshgorodska str., 69, Kyiv, 04114, Ukraine
Tel.: +380 (44) 430-36-94, fax: +380 (44) 428-19-96
E-mail: endokrynologia.journal@gmail.com

Full text of the journal presented
on <http://www.endokrynologia.com.ua> eISSN 2524-0439

Electronic copies of the published articles are transmitted to the Vernadsky National Library of Ukraine for free access via Internet.

Approved for publication on the resolution of Scientific Council of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (30 September, 2022, Protocol N 8)

The editorial board is not always shares the author's opinion. The authors are responsible for the significance of the facts, proper names and other information used in the articles. The manufacturer, distributor or other organization provided the relevant materials have legal responsibility for the publication, content, significance and graphic reproduction of advertising materials about drugs or devices.

No part of this publication, pictures or other materials may be reproduced or transmitted in any form or by any means without permission in writing form with reference to the original. All rights reserved.

Publisher: «Publishing house MEDKNYHA» LLC, www.medknyha.com.ua
Publishing entity certificate DK № 5123 dated 10.06.2016
Project Manager — O.P. Vlas, tel. +38 (066) 785-11-56
Marketing Department — T.G. Ovcharenko, tel. +380 (66) 753-81-78, +380 (67) 847-85-05
Address: Kyrylivs'ka str., 160, Kyiv, 04124, Ukraine
Tel.: +380 (44) 587-81-07

For printing on 30.09.2022. Circulation 4000 copies.
Printer's sheet to 12, standard publisher's signature. Order № 199
© SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 2022
© «Publishing house MEDKNYHA» LLC, 2022

Айглімет

vildagliptin+metformin

- Вплив на декілька патофізіологічних механізмів¹
- Терапевтично оптимальна комбінація дозувань
- Надійний комплаєнс



Айгліп[®]

Vildagliptin

- Глюкозозалежна регуляція вуглеводного обміну²
- Мінімальний ризик гіпоглікемії³
- Протективний вплив на функцію β -клітин⁴



МИСТЕЦТВО ЦІНУВАТИ ЧАС

Витяг з інструкції для медичного застосування препарату АЙГЛІМЕТ

Склад. Діючі речовини: вільдагліптин, метформін гідроксид. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті полімерною оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Препарати білечесні. Комбінація пероральної гіпоглікемічної терапії. Код АТХ A10B D08. **Показання.** Айглімет показаний для лікування цукрового діабету II типу дорослих пацієнтів, у яких належний контроль рівня глюкози не може бути забезпечений пероральним прийомом метформіну як монотерапії у максимально переносимих дозах, або у пацієнтів, які вже отримували лікування комбінацією вільдагліптину та метформіну у вигляді окремих препаратів, у комбінації з сульфонілсечовиною (трикомпонентна комбінована терапія) як додатковий до дієти та вправ засіб при лікуванні цукрового діабету II типу, коли контроль рівня глюкози при застосуванні метформіну та сульфонілсечовини, для проведення трикомпонентної комбінованої терапії з інсуліном як додатковий до дієти та вправ засіб для покращення контролю рівня глюкози при лікуванні цукрового діабету II типу, коли контроль рівня глюкози при застосуванні стабільної дози інсуліну та метформіну як монотерапії не забезпечує належного контролю рівня глюкози. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до вільдагліптину, або метформіну гідроксиду, або будь-яких інших компонентів препарату. Дітя. Айглімет не рекомендується застосовувати для лікування дітей та підлітків (віком до 18 років). **Побічні реакції.** Більшість побічних дій були легкими та зникли при продовженні застосування вільдагліптину та метформіну, повний перелік побічних дій можна знайти в інструкції до медичного застосування препарату. **Особливості застосування.** Айглімет не замінює інсулін для інсулінозалежних пацієнтів. Препарат не слід застосовувати у пацієнтів з діабетом I типу. **Умови зберігання.** Даний лікарський засіб не потребує спеціального умов зберігання. Упаковка. По 7 таблеток у блистері, по 4 блистери у ланці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р.Л.** № ІА/18279/01/01 (наказ МОЗ України від 04 вересня 2020 р. № 2032), Р.Л. № ІА/18310/01/01 (наказ МОЗ України від 17 вересня 2020 р. № 2119). **Виробник.** АТ «Фармак» (первинне та вторинне пакування, маркування, випуск серії з продукції в б/б/т фірма-виробника «Остан Фармацевтикал Продактс Компані ЛПС», Остан).

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Айглімет.

Витяг з інструкції для медичного застосування препарату АЙГЛІП[®]

Склад: діючі речовини: вільдагліптин; 1 таблетка містить вільдагліптину 50 мг. **Лікарська форма:** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Гіпоглікемічні синтетичні та інші засоби. Інгібітори дипептидилпептидази-4. **Показання.** Лікування дорослих пацієнтів з цукровим діабетом типу II. Як монотерапія, у складі подвійної пероральної терапії у комбінації з метформіном, сульфонілсечовиною, глібуридидіном, у складі трійної пероральної терапії в комбінації з сульфонілсечовиною та метформіном, у комбінації з інсуліном (з метформіном або без), коли дієта та фізичні вправи разом зі стабільною дозою інсуліну не забезпечують адекватного глікемічного контролю. **Протипоказання.** Відомо гіперчутливість до вільдагліптину або до будь-якої двоїної речовини. Застосування у період вагітності та годування груддю. Дітям та підліткам віком до 18 років застосування препарату Айгліп[®] не рекомендується. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендується добова доза вільдагліптину становить 100 мг, яку розділяють на два прийоми: 50 мг вранці та 50 мг ввечері. **Побічні реакції.** Більшість побічних реакцій, що виникали при прийомі вільдагліптину, були легкими за характером та тимчасовими і не вимагали припинення лікування. Повний перелік побічних ефектів можна знайти в інструкції до медичного застосування препарату. **Особливості застосування.** Препарат не слід застосовувати для лікування пацієнтів з діабетом I типу або діабетичним кетоацидозом. Доказу застосування препарату для лікування пацієнтів з помірними або тяжкими порушеннями функції нирок, а також пацієнтів із НПТС на гемодіалізі обмежений. Порушення функції печінки Айгліп[®] не рекомендований для застосування пацієнтам із порушеннями функції печінки, у тому числі пацієнтам, у яких до лікування рівень АЛТ або АСТ більше ніж у 3 рази перевищував верхню межу норми. Контроль рівня ферментів печінки. **Умови зберігання.** Для лікарського засобу не потрібні спеціальні умови зберігання. **Упаковка.** По 10 таблеток у блистері. По 3 блистери у ланці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р.Л.** № ІА/17556/01/01, від «12» серпня 2019 р. (наказ МОЗ України від «12» серпня 2019 р. №1772). **Виробник.** АТ «Фармак».

2. El-Oaghlidi A, Rehling E, Hohl JJ, et al. The dipeptidyl peptidase 4 inhibitor vildagliptin does not accentuate glibenclamide-induced hypoglycemia but reduces glucose-induced glucagon-like peptide 1 and gastric inhibitory polypeptide secretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(11):4165-71. doi: 10.1210/aj.2006-1932. 3. Fonseca V, Schweizer A, Albrecht D. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007; 50: 1148—1155. Garber A.J., Foley J.E., Bantey M.A. et al. Eff. Ects of vildagliptin on glucose control in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with a sulphonylurea. *Diabetes Obs Metab* 2008;10:1047—1056. 4. (ar) *J Pharmacol.* 2011 Jan 15;65(2-3):703-7. doi: 10.1016/j.phnar.2010.10.062. Epub 2010 Nov 9. The DPP-4 inhibitor vildagliptin increases pancreatic beta cell mass in neonatal rats. Duttaray A1, Voelker E, Merliam K, Zhang X, Ren X, Subramanian K, Hughes TE, Burke BF.

Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування можна знайти в інструкції до медичного застосування препаратів. Реклама лікарського засобу. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

УКР/ПРОМО/06/2021/АЙМ/АЙГ/ДМ/001

АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63.
тел.: +38 (044) 239-19-40 | факс: +38 (044) 485-26-86
e-mail: info@farmak.ua | www.farmak.ua



КОНТРОЛЮЙ ДІАБЕТ ВЧАСНО!¹

Діаформін[®]

metformin



СТАРТОВА
ТЕРАПІЯ ЦД
II ТИПУ²

- Доведена біоеквівалентність
- Свобода від гіпоглікемії³
- Доступний вибір форм і дозувань!⁴

Коротка інструкція для медичного застосування препарату Діаформін[®]

Склад: 1 таблетка, вкрита оболонкою, містить 500, 850 або 1000 мг метформіну гідрохлориду. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Пероральні гіпоглікемізуючі засоби. Бігуаніди. Код АТС А10В А02. **Показання.** Цукровий діабет 2 типу (інсулінонезалежний) при неефективності дієтотерапії, особливо у хворих з надлишковою масою тіла; як монотерапія або комбінована терапія сумісно з іншими пероральними гіпоглікемічними засобами, або сумісно з інсуліном для лікування дорослих; як монотерапія або комбінована терапія з інсуліном для лікування дітей віком від 10 років. Зниження ускладнень діабету у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу і надлишковою масою тіла, які застосовували метформін як препарат першої лінії після неефективної дієтотерапії. Спосіб застосування та дози. Зазвичай початкова доза становить 500 мг або 850 мг 2–3 рази на добу під час або після прийому їжі. Через 10–15 днів проведеного лікування дозу необхідно відкоригувати відповідно до результатів вимірювань рівня глюкози в сироватці крові. Повільне збільшення дози сприяє зниженню побічних ефектів з боку травного тракту. Максимальна добова рекомендована доза становить 3000 мг на добу, розподілена на 3 прийоми.

Категорія відпуску. За рецептом. Р.П. Діаформін 500 мг: № UA/15141/01/01 від 16.03.2021. Діаформін 850 мг: № UA/15141/01/02 від 16.03.2021. Діаформін 1000 мг: № UA/15141/01/03 від 16.03.2021. Діаформін SR 500 мг: № UA/18679/01/02 від 09.06.2022. Діаформін SR 1000 мг: № UA/18679/01/01 від 13.04.2021.

Виробник. АТ «Фармак».

Реклама лікарського засобу. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

1. ADA/EASD Position Statement on Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes — Updated in January 2015. 2. American diabetic association. Standards of medicare in treatment of diabetes of diabetes — 2015. 2015; 38 (доп 1): Р. 1–93. January 2015. 3. Інструкція для медичного застосування препарату. 4. Дані аналітичної системи дослідження ринку «PharmXplorer»/«Фармастандарт» компанії «Proxima Research», січень 2016.

УКР/ПРОМО/09/2022/ДФМ/ДМ/001

ПЕРСПЕКТИВИ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ

- 195 Сучасний стан та перспективи розвитку пріоритетних напрямків ендокринної хірургії в Україні

Тронько М.Д., Болгов М.Ю., Омельчук О.В.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 203 Дослідження йодної забезпеченості населення України в межах проєкту Steps «Вивчення поширеності факторів ризику неінфекційних захворювань» Всесвітньої організації охорони здоров'я

Тронько М.Д., Кравченко В.І., Бондар Т.В.

ОГЛЯДИ

- 214 Мезенхімальні стовбурові клітини — головний ресурс клітинної терапії. Використання для лікування цукрового діабету

Тронько М.Д., Пушкарєв В.М., Ковзун О.І., Соколова Л.К., Пушкарєв В.В.

- 236 Особливості показників спекл-трекінг ехокардіографії в пацієнтів з ендокринними захворюваннями

Черська М.С., Онищук Л.В.

- 243 Значення поліморфізму генів фолатного циклу та їх епігенетичних модифікацій у патогенезі цукрового діабету 2-го типу і його ускладнень

Шупрович А.А., Трофименко О.М.

PERSPECTIVES OF ENDOCRINOLOGY

- 195 Current status and development prospects of priority directions of endocrine surgery in Ukraine

Tronko M.D., Bolhov M.Yu., Omelchuk O.V.

ORIGINAL PAPERS

- 203 Study of iodine supply in the population of Ukraine within the framework of the steps project «Study of the prevalence of risk factors for non-infectious diseases» of the World Health Organization

Tronko M.D., Kravchenko V.I., Bondar T.V.

REVIEWS

- 214 Mesenchymal stem cells — the main resource of cell therapy. Use for diabetes mellitus treatment

Tronko M.D., Pushkarev V.M., Kovzun O.I., Sokolova L.K., Pushkarev V.V.

- 236 Features of speckle tracking echocardiography in patients with endocrine diseases

Cherska M.S., Onyshchuk L.V.

- 243 The significance of polymorphism of the folate cycle genes and their epigenetic modifications in the pathogenesis of type 2 diabetes and its complications

Shuprovych A.A., Trofymenko O.M.

Зміст / Table of contents

251 Функція нирок у чоловіків із метаболічним синдромом

Лучицький В.Є., Лучицький Є.В., Зубкова Г.А., Рибальченко В.М., Складанна І.І.

251 Kidney function in men with the metabolic syndrome

V.Ye. Luchytskyi, Ye.V. Luchytskyi, H.A. Zubkova, V.M. Rybal'chenko, I.I. Skladanna

ЛЕКЦІЇ

257 Основні етапи становлення та вагомі досягнення відділу епідеміології ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Кравченко В.І.

LECTURE

257 The main stages of establishment and important achievements of the Department of Epidemiology of Endocrine Diseases of the SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine»

Kravchenko V.I.

ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ

271 Надзвичайно низький рівень аполіпопротеїну А1 у хворого з тяжким перебігом COVID-19, гіперглікемією та ожирінням, що закінчився летально: опис клінічного випадку

Фурманова О.В., Вишнеvsька О.А., Соколова Л.К., Попова В.В., Пушкар'єв В.В., Черв'якова С.А., Пушкар'єв В.М.

CASES FROM PRACTICE

271 Extremely low level of apolipoprotein A1 in a patient with severe COVID-19, hyperglycemia, and obesity with fatal results: a clinical case report

Furmanova O.V., Vyshnevskya O.A., Sokolova L.K., Popova V.V., Pushkarev V.V., Chervyakova S.A., Pushkarev V.M.

АКТУАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ

277 Пам'яті Вадима Валерійовича Корпачева

ACTUAL INFORMATION

277 In memory of Vadym Korpachev

DOI: 10.31793/1680-1466.2022.27-3.195

Сучасний стан та перспективи розвитку пріоритетних напрямків ендокринної хірургії в Україні

**М.Д. Тронько,
М.Ю. Болгов,
О.В. Омельчук**

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

Резюме. У цьому повідомленні визначені основні напрямки розвитку ендокринної хірургії в Україні. Наразі найбільшу частку пацієнтів ендокринних хірургів усього світу складають хворі з тиреоїдною патологією. На сьогодні залишається актуальною проблема диференційної діагностики вузлових утворень щитоподібної залози (ЩЗ) та тактики їх ведення. Одним із відносно нових методів доопераційної діагностики папілярних карцином ЩЗ є молекулярно-генетичне дослідження панелі раку ЩЗ, до якої входять мутації генів *BRAF^{V600E}*, *NRAS*, *HRAS*, *KRAS* та транслокації генів *RET/PTC1*, *RET/PTC3* та *PAX8/PPAR γ* , які можуть зустрічатися при папілярній та фолікулярній карциномах ЩЗ. Розглянуто проблему зменшення агресивності хірургічного лікування високодиференційованих тиреоїдних карцином низького ризику, зокрема у випадках виявлення мікрокарцином. Розглянуто питання впровадження в практику безлігатурних операцій на ЩЗ та прищитоподібних залозах. Впроваджено в практику відеоендоскопічні операції на ЩЗ, різноманітними доступами. Також впроваджено мінімальноінвазивні методи хірургічного втручання (MIT — minimally invasive thyroidectomy та MIVAT — minimally invasive video-assisted thyroidectomy). ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (далі — Інститут) проводить дослідження щодо показів (та протипоказів) призначення радіоїодтерапії та радіоїоддіагностики, залежно від ступеня агресивності пухлинного процесу та наявності радіоїоднечутливості.

У роботі розглянуто напрямки діагностики та лікування захворювань надниркових залоз. Переважна більшість операцій виконується ендоскопічно, що загально визнано «золотим стандартом». При цьому, хірургами відділу хірургії ендокринних залоз (далі — відділу) опановані як через очерединний, так і позаочерединний доступи. Найбільша пухлина, яку вдалося видалити ендоскопічно, сягала 10 см, видалені кісти були й понад 10 см за максимальним розміром.

Сумісно з фахівцями з Національного інституту хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова НАМН України було розроблено методіку рентгеноендоваскулярної оклюзії судин наднирників як метод профілактики ускладнень, перед адреналектомією з приводу феохромоцитом, зокрема лапароскопічним доступом. Також в Інституті надається допомога дітям із порушеннями статевого розвитку, зокрема, вродженій дисфунк-

Перспективи ендокринології

ції кори наднирників, дисгенезії гонад тощо. У хірургічному відділі виконується весь спектр операцій на гонадах та промежині при формуванні зовнішніх статевих органів за жіночим типом.

Ключові слова: ендокринна хірургія, тиреоїдна карцинома, тиреоїдектомія, радіойодтерапія, пухлина наднирника, лапароскопічна адреналектомія, ендovasкулярна оклюзія.

Характерною рисою сучасності є великі обсяги інформації за всіма напрямками людської діяльності. У цьому постійному потоці набуває першочергового значення відокремлення ключових позицій та їх змін серед безлічі наявних даних. У цьому повідомленні ми намагались зробити такий нарис за напрямком ендокринної хірургії. Умови війни, коронавірусної інфекції та економічні проблеми безумовно не сприяють розвитку науки. Але, всі ми розуміємо (повинні розуміти), що без науки в країні не буде майбутнього, гідного майбутнього, світлого майбутнього. Інститут, попри всі складнощі, продовжує працювати та надає консультативну та стаціонарну допомогу хворим, зокрема, виконує високоспеціалізовані операції на органах ендокринної системи.

Найбільшу частку пацієнтів ендокринних хірургів усього світу складають хворі з тиреоїдною патологією, що обумовлює та пояснює значний інтерес до цієї проблеми міжнародної ендокринологічної спільноти. Останньою значною подією в цьому напрямку став вихід рекомендацій Американської тиреоїдної асоціації (American Thyroid Association, ATA) у 2015 році [1]. З того часу продовжується активне обговорення цих рекомендацій серед фахівців. Так, зокрема, низка європейських країн відмовилась ратифікувати деякі рекомендації ATA через незгоду з відношенням у них до радіойоддіагностики та радіойодтерапії високодиференційованих карцином ЩЗ. У 2018 році на Мартиніці відбулась зустріч низки спеціалістів Європейської асоціації ядерної медицини (European Association of Nuclear Medicine), Товариства ядерної медицини та молекулярної візуалізації (Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging), Європейської тиреоїдної асоціації (European Thyroid Association) і ATA, на який було обговорено наявні проблеми та створено консенсус у

вигляді погоджених принципів, головний сенс яких полягає в тому, що на цей час немає достатньо обґрунтованих даних щодо остаточних рекомендацій оптимального використання радіойоду і тому більшість утворюваних на практиці питань повинна вирішуватись регіональними комісіями фахівців [2]. Вже тільки цей факт яскраво свідчить про складність проблеми, хоча вона стосується найбільш поширеного онкологічного захворювання ендокринної системи (високодиференційованих карцином ЩЗ) та, здається на перший погляд, вже могла набути свого остаточного рішення.

На жаль, аварія на Чорнобильській АЕС у 1986 році призвела до значного підвищення захворювань ЩЗ, у першу чергу онкологічних. За цих обставин, найбільш постраждалою виявилась група дітей та підлітків, що було неодноразово підтверджено ґрунтовними науковими дослідженнями, у тому числі науковцями нашого Інституту [3-5]. Але, окрім вивчення епідеміології та морфології пухлин внаслідок опромінення, клініка нашого Інституту взяла на себе основний тягар надання консультативної та, зокрема, хірургічної допомоги цим хворим. На шляху вдосконалення діагностики було сформовано високопрофесійну цитологічну лабораторію, яка також сприяла поширенню якісних цитологічних досліджень у багатьох містах та регіонах України. Також було збудовано радіологічний корпус, що дозволило забезпечити повний курс лікування пацієнтів із високодиференційованими карциномами ЩЗ в межах одного закладу.

Головним методом лікування пухлин ЩЗ до сьогодні у світі залишається хірургічний і в цьому напрямку, попри суттєві досягнення, залишається достатньо невирішених проблем. Так, до теперішнього часу навіть у провідних клініках та в щонайдосвідченіших ендокринних хірургів зустрічаються ускладнення

у вигляді порушень голосу та післяопераційного гіпаратиреозу. І хоча відсоток таких ускладнень уже доведено до лічених відсотків та прояви здебільшого бувають мінімальними та тимчасовими, але гарантовано уникнути їх, поки що, не вдається нікому. Фактично єдиним шляхом зменшення цих специфічних ускладнень у тиреоїдній хірургії залишається намагання забезпечити виконання операцій на ЩЗ найбільш кваліфікованими в цьому напрямку спеціалістами, зокрема, які виконують не менше 100 таких операцій на рік. У відділі Інституту сформовано школу ендокринних хірургів, розроблені та впроваджені етапи поступового опанування всіма тонкощами операцій на ЩЗ, що дозволило виховати цілу плеяду талановитих хірургів, які сьогодні працюють також в інших медичних закладах України (Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київський міський центр ендокринної хірургії, Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України та інші).

Відділ Інституту продовжує традиції, за якими намагається передувати в практичних та наукових технологіях, розробці оригінальних методик, зокрема хірургічного лікування. Так, в нашому Інституті було вперше в Україні розроблено та запроваджено у повсякденну практику метод безлігатурних операцій на ЩЗ і прищитоподібних залозах за допомогою вітчизняного зварювального електрокоагулятора «Патонмед ЕКВЗ-300». Окрім самого факту відсутності шовного матеріалу в рані (що безперечно має тільки позитивні наслідки), ця методика дозволяє оперувати на сухому полі, що, своєю чергою, значно поліпшує орієнтацію хірургів у рані, внаслідок чого суттєво сприяє зменшенню специфічних післяопераційних ускладнень. Відео конспект такої операції (який, зокрема, викладено на YouTube), дає змогу наочно впевнитися в ефективності запропонованої методики.

Одним із напрямків сучасної хірургії ЩЗ і прищитоподібних залоз є впровадження мінімальноінвазивних методів хірургічного втручання (MIT — *minimally invasive thyroidectomy* та MIVAT — *minimally invasive video-assisted thyroidectomy*), які є менш травматичними, викликають менший больовий

синдром та мають гарний косметичний ефект, що дозволяє також знизити термін перебування пацієнта в лікарні. Співробітниками відділу Інституту виконано першу в Україні ендоскопічну операцію на ЩЗ через присінок рота, а також декілька операцій аксілярно-мамарним ендоскопічним доступом. Усі ці підходи дозволяють уникнути шва на шиї, що, зокрема, є важливим для працівників низки професій (телеведучі, артисти, стюардеси тощо) та взагалі для жінок, особливо молодого віку. У цьому контексті треба зауважити, що переважну більшість пацієнтів хірурга-ендокринолога складають саме жінки, що обумовлено більшою чутливістю їх ендокринної системи, зокрема ЩЗ, до несприятливих факторів.

На сьогодні залишається також актуальною проблема диференційної діагностики вузлових утворень ЩЗ та тактики їх ведення. У згаданих вище рекомендаціях АТА від 2015 року представлено схему, за якою не тільки висновок тонкогілкової аспіраційної пункційної біопсії про фолікулярну неоплазію, а навіть, і висновок про підозру на малігнізацію не вимагає безперечного хірургічного втручання, а може бути предметом обговорення з урахуванням усіх обставин конкретної клінічної ситуації. На сьогодні в літературі з'являється багато публікацій щодо активного спостереження навіть за папілярними мікрокарциномами. На підставі багаторічних досліджень порівнюються результати хірургічного лікування та спостереження за такими пацієнтами. Вчені роблять висновок, що, з точки зору якості життя пацієнта та економічної доцільності, спостереження за папілярними мікрокарциномами ЩЗ може бути вдалим та ефективним рішенням. Дослідниками підкреслюється, що переважна більшість карцином ЩЗ характеризується незначною агресивністю та може роками та десятиріччями залишатись без будь-яких клінічних проявів. Про це також опосередковано свідчать результати досліджень ЩЗ у померлих від різних причин без зафіксованої протягом життя тиреоїдної патології. Відсоток виявлених у них мікрокарцином при ретельному вивченні всієї тканини ЩЗ досягає за різними даними від 10% до 50%. Це також дозволяє припустити, що значна частина карцином ЩЗ (наперед за все, безумовно, високодиференційованих, а саме мікрокарцином) може не

Перспективи ендокринології

завдавати ніякої шкоди пацієнту та вимагати лише ретельного спостереження. Таким чином, фактично, головне питання формулюється сьогодні як необхідність виявлення серед усіх пацієнтів саме тих не численних випадків, коли злоякісний ріст має агресивний характер та дійсно загрожує якості життя та самому життю і здоров'ю хворого.

Слід зазначити, що таке теперішнє ставлення до мікрокарцином принципово відрізняється від тактики, яка була визнана вітчизняними фахівцями та міжнародною спільнотою після Чорнобильської аварії, коли в Україні спостерігалась велика кількість високо агресивних карцином та мікрокарцином із великим відсотком метастазування. Наперед за все, така агресивність спостерігалась у дітей та підлітків після аварії. Лише надалі, за наявності переконливих даних щодо зменшення кількості/відсотка високо агресивних карцином, стало можливим підняти питання щодо доцільності, зокрема, виконання органозбережних операцій. Сьогодні Інститут ендокринології продовжує ретельно досліджувати динаміку захворюваності та віддалені результати лікування високодиференційованих карцином ЩЗ. Отримані дані свідчать про можливість зменшення агресивності лікування в низці випадків, зокрема, при виявленні мікрокарцином. Але питання про можливість спостереження за ними без оперативного втручання, нам видається передчасним, зонайменше на теренах України. Проте, дослідження продовжуються і світовий досвід безумовно враховується нами при аналізі результатів та розробці клінічних рекомендацій.

Одним із перспективних напрямків у розв'язанні проблеми прогнозування розвитку невеликого вогнища в ЩЗ є визначення генетичного профілю пухлини. Це повною мірою стосується, зокрема, фолікулярних пухлин, які за цитологічними ознаками не можуть бути віднесені до фолікулярних аденом чи карцином та залишаються на доопераційному етапі так званими «фолікулярними неоплазіями». Цей факт набуває критичного значення у зв'язку з тим, що самі по собі фолікулярні карциноми принципово різняться і можуть бути як мінімально інвазивними (що належать до групи мінімального ризику зі сприятливим прогнозом рецидиву на рівні 2-3%), а можуть

бути широкоінвазивними, що належать до найбільш агресивних із високим відсотком рецидивування (30-55%) [1].

Саме завдяки цим обставинам першочергової цінності набуває доопераційне дослідження, щодо характеру вузлового утворення ЩЗ. На жаль, експрес-гістологічне дослідження, крім того, що може бути виконано лише вже під час операції, є інформативним наперед за все при варіанті цитологічного висновку «підозра на папілярну карциному ЩЗ», а в інших випадках надає мало додаткової інформації. Одним із відносно нових методів доопераційної діагностики папілярних карцином ЩЗ, є молекулярно-генетичне дослідження панелі раку ЩЗ, до якої входять мутації генів *BRAF^{V600E}*, *NRAS*, *HRAS*, *KRAS* та транслокації генів *RET/PTC1*, *RET/PTC3* та *PAX8/PPAR γ* , які можуть зустрічатися у випадках папілярної та фолікулярної карцином ЩЗ. В останні роки багато надій покладається на визначення мутацій промотора TERT. Дослідженням його кореляцій з агресивністю пухлин ЩЗ, в останні роки, приділяється багато уваги міжнародної ендокринологічної спільноти, однак поки що отриманих даних недостатньо для ґрунтовних висновків та формування) клінічних рекомендацій. В Інституті також проводяться дослідження з розробки оптимальної генетичної панелі для ранньої діагностики карцином ЩЗ. Деякі результати надають оптимізму щодо виходу на якісно новий рівень оцінки потенцій пухлин та, відповідно, визначення показань до операції та її обсягу.

Остаточню не вирішеною проблемою в ендокринній хірургії на сьогодні є радіюдерезистентні метастази високодиференційованого раку ЩЗ. Ця група тиреоїдних карцином є достатньо гетерогенною. У пацієнтів може спостерігатися навіть різна активність накопичення ізотопу в різних осередках (деякі метастази можуть бути радіюднечутливими, тоді як деякі цю чутливість зберігають). Крім того, резистентність до радіоактивного йоду може розвинути в процесі лікування. Існують приклади, коли патологічні осередки накопичують ¹³¹I, але не прогресують, тому, що позитивного терапевтичного ефекту також не спостерігається, навіть після неодноразових курсів радіюдотерапії. Тепер вважається, що активація MAPK-сигнального шляху

є центральною ланкою патогенезу папілярної тиреоїдної карциноми. Тригерами активації є мутації гена *BRAF* та генів *RAS*-сімейства, а також генні перебудови з утворенням химерного гена *RET-PTC*. У розвитку йодрезистентності важливу роль відіграє транспорт йоду в тироцитах, який відбувається проти градієнта концентрації, шляхом активації натрій-йодного симпортера. Зниження його експресії, а також кількості на мембрані клітин пухлини, є маркером зниження функціональної активності, обидва цих механізми вважаються ключовими факторами розвитку резистентності до радіойодтерапії.

Дані про частоту йодрезистентності суперечливі, показано, що в 10-30% спостережень вогнища пухлини або спочатку не мають достатньої здатності до накопичення ^{131}I , або втрачають її в процесі терапії. Можливо, це пов'язано зі зниженням популяції високодиференційованих пухлинних клітин та збільшенням кількості клітин низької диференціації, нездатних до захоплення ^{131}I . Важливо зазначити, що при цьому тиреоглобулін не може вважатися надійним пухлинним маркером, бо зниження клітинного диференціювання відбивається на здатності злоякісних клітин до продукції тиреоглобуліну. На цей час, відділ активно займається питаннями профілактики, ранньої діагностики та оптимізації стратегії комбінованого хірургічного та системного лікування пацієнтів із доведеною йодрезистентністю високодиференційованого папілярного раку ЩЗ, зокрема його метастазів [6].

Треба зауважити, що радіойодтерапія, поряд із безперечними перевагами для пацієнтів у низці випадків, має також і свої негативні наслідки у вигляді тих чи інших постпроменеви явищ, остаточний та відтермінований вплив яких на всі органи та системи людини ще продовжує вивчатись. Отримані дані, зокрема, вимагають обережності в широкому використанні радіоактивного йоду, наперед за все в жінок репродуктивного віку. Остаточне розв'язання питання щодо чітких показів (та протипоказів) до призначення радіойодтерапії та радіойоддіагностики ще попереду і наш Інститут проводить дослідження в цьому напрямку.

Важливою для України залишається проблема первинного гіперпаратиреозу, наперед

за все тому, що це захворювання може мати прихований перебіг, що призводить до несвоєчасної діагностики та лікування. На сьогодні в Україні виявляється в рази менше випадків гіперпаратиреозу, ніж в країнах західної Європи. Розв'язання цієї проблеми полягає в роботі серед широкого кола спеціалістів, насамперед нефрологів, травматологів та сімейних лікарів щодо важливості скринінгу рівня кальцію крові пацієнтів [7, 8].

З серпня 2022 року відділ Інституту започаткував YouTube-канал, на якому, з метою поширення серед лікарів актуальної інформації щодо різних аспектів ендокринної хірургії, розміщує лекції та планує проводити стріми (on-line спілкування та відповіді на запитання в режимі реального часу). Таким чином, навіть в умовах війни та поширення COVID-19, фахівці відділу сприяють покращенню якості надання медичної допомоги на теренах всієї України, зокрема, мають можливість доносити важливість скринінгу рівня кальцію в широкого кола пацієнтів, які звертаються до медичних закладів із низкою різних скарг.

Встановлення точної локалізації аденом прищитоподібних залоз найбільш ефективно проводиться за допомогою сканування з $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$, але так звані «німі» аденоми можуть не накопичувати цей радіофармацевтичний препарат. Окрім того, в умовах воєнного стану виникають складнощі з постачанням $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$. В Інституті вже декілька років проводиться цілеспрямована робота по виявленню та точній локалізації аденом прищитоподібних залоз за допомогою МСКТ. У багатьох випадках цей метод дозволяє на доопераційному етапі отримати додаткову інформацію щодо точного розташування паратиреоїдних аденом, а за умови технічної неможливості виконання паратиреоїдосцинтиграфії чи «німої» аденоми набуває першочергового значення.

Ще за часів СРСР Інститут був провідною установою щодо захворювань наднирників. З того часу, коли хворобу Іщенко – Кушинга (Іценка – Кушинга) наперед за все лікували хірургічним методом – тотальна адреналектомія, вже минуло багато років й відбулося багато змін. Сьогодні пацієнти з хворобою Іценка – Кушинга спрямовуються до нейрохірургів, бо першопричиною такого стану є, частіше за все, аденома гіпофіза.

Перспективи ендокринології

Але напрямок діагностики та лікування захворювань наднирникових залоз (у першу чергу пухлин), залишається одним із пріоритетних у відділі Інституту. Сьогодні переважна більшість операцій виконується ендоскопічно, що загально визнано «золотим стандартом». При цьому хірургами відділу опановані як через очеревинний, так і позаочеревинний доступи. Найбільша пухлина, яку вдалося вилучити ендоскопічно, сягала 10 см, вилучені кісти були й понад 10 см за максимальним розміром.

Однією з найбільш небезпечних гормонально активних пухлин наднирника є феохромоцитом, при якій можливі короткострокові підйоми артеріального тиску до дуже високих значень (інколи до 300 та навіть вище). В останні десятиріччя використання альфа-блокаторів у комбінації з бета-блокаторами у передопераційному періоді дозволило в переважній кількості випадків нормалізувати стан пацієнта та практично повністю виключити виникнення адреналових кризів, але під час операції, внаслідок безпосереднього контакту інструментів хірурга з пухлиною на етапах видалення, ризик значного підвищення артеріального тиску залишається високим. Сумісно з фахівцями з Національного інституту хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова НАМН України було розроблено методику рентгенендоваскулярної оклюзії судин наднирників як метод профілактики ускладнень, перед адреналектомією з приводу феохромоцитом, зокрема лапароскопічним доступом. Ця методика дозволила значно покращити результати лікування пацієнтів із феохромоцитомами як шляхом більш надійного виключення можливості виникнення адреналових кризів в до- та періопераційному періоді, так і внаслідок знекровлення пухлини, що сприяє швидшому та надійному видаленню пухлини, зокрема лапароскопічним методом.

Уже багато років в Інституті надається допомога дітям із порушеннями статевого розвитку, зокрема, вродженій дисфункції кори наднирників, дисгенезії гонад тощо. У хірургічному відділі виконується весь спектр операцій на гонадах та промежині при формуванні зовнішніх статевих органів за жіночим типом. Впроваджена та успішно виконується одномоментна кліторектомія та видалення

гонад, розташованих у зовнішнього кільця пахвинного каналу без додаткових розтинів шкіри. Гонади, що розташовані в черевній порожнині, успішно видаляються лапароскопічно. Ця патологія є досить рідкісною, тому хірургічний досвід Інституту в цьому напрямку є достатньо унікальним в Україні.

Нещодавно в Інституті було створено відділ орфанних (рідкісних) захворювань, що є окремою проблемою з дуже широким спектром патології. На теренах України ці пацієнти здебільшого не мають можливості отримати належну медичну допомогу. Насамперед цей відділ планує займатися хворими з акромегалією, але є й інші ендокринні терапевтичні та хірургічні захворювання, які відповідають критеріям під визначення орфанних та можуть бути проліковані в клініці Інституту.

Під час воєнних дій поблизу Києва в лютому-березні 2022 року амбулаторна допомога надавалась хворим в режимі on-line та не припинялась у самі скрутні часи з обстрілами міста Києва. З квітня 2022 року, після звільнення Київської області, клініка Інституту розпочала приймання амбулаторних пацієнтів у поліклініці та планову госпіталізацію в стаціонар.

На сьогодні поновлена також наукова робота в Інституті, виконуються заплановані теми, зокрема в хірургічному відділі, плануються нові, з урахуванням найбільш актуальних проблем сьогодення, а саме воєнного стану в країні та розповсюдження епідемії COVID-19 у світі. Колектив Інституту налаштований зробити свій внесок у перемогу якісною та самовідданою працею як в наданні медичної допомоги пацієнтам, так і в проведенні ефективних наукових досліджень світового рівня.

Список використаної літератури

1. Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, Angelos P, Benvenga S, Cerutti JM, et al. Management guidelines for children with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2015 Jul;25(7):716-59. doi: 10.1089/thy.2014.0460.
2. Tuttle RM, Ahuja S, Avram AM, Bernet VJ, Bourguet P, Daniels GH, et al. Controversies, consensus, and collaboration in the use of ¹³¹I therapy in differentiated thyroid cancer: a joint statement from the American Thyroid Association, the European Association of Nuclear Medicine, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the European Thyroid Association. *Thyroid*. 2019 Apr;29(4):461-70. doi: 10.1089/thy.2018.0597.
3. Tronko M, Bogdanova T, Voskoboynik L, Zurnadzhy L, Shpak V, Gulak L. Radiation induced thyroid cancer: fundamental and

- applied aspects. *Exp Oncol.* 2010 Sep;32(3):200-4.
4. Tronko M, Mabuchi K, Bogdanova T, Hatch M, Likharev I, Bouville A, et al. Thyroid cancer in Ukraine after the Chernobyl accident (in the framework of the Ukraine-US Thyroid Project). *J Radiol Prot.* 2012 Mar;32(1):N65-9. doi: 10.1088/0952-4746/32/1/N65.
 5. Bogdanova T, Zurnadzhy L, Masiuk S, Burko S, Degtyarova T, Kovalenko A, et al. Histopathological characteristics and post-operative follow-up of patients with potentially radiogenic papillary thyroid carcinoma depending on oncogenic changes availability in the tumor cells. *Exp Oncol.* 2019 Sep;41(3):235-41. doi: 10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-41-no-3.13554.
 6. Ostafiichuk MV, Kovalenko AY, Zelinska HV, Tarashchenko YuM. Surgical treatment of radioiodine-resistant metastases of well-differentiated thyroid carcinoma in the lymph nodes of the neck. *Endokrynologia.* 2022. 27(2):114-24. doi: 10.31793/1680-1466.2022.27-2
 7. van der Plas WY, Noltes ME, van Ginhoven TM, Kruijff S. Secondary and tertiary hyperparathyroidism: a narrative review. *Scand J Surg.* 2020 Dec;109(4):271-8. doi: 10.1177/1457496919866015.
 8. Pietkiewicz M, Nienartowicz E, Sokołowska-Dąbek D, Zaleska-Dorobisz U, Gamian A, Pietkiewicz J. Nadczynność przytarczyc: podstawy molekularne zaburzeń, diagnostyka i możliwości terapeutyczne [Hyperparathyroidism: molecular, diagnostic and therapeutic aspects]. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2010 Nov 10;64:555-67. Polish.

Список скорочень:

ЩЗ — щитоподібна залоза

Current status and development prospects of priority directions of endocrine surgery in Ukraine

M.D. Tronko, M.Yu. Bolhov, O.V. Omelchuk

State Institution «V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Abstract. This report defines the main directions of endocrine surgery development in Ukraine. Currently, the largest proportion of patients of endocrine surgeons around the world are patients with thyroid pathology. To date, the problem of differential diagnosis of thyroid nodules and tactics of their management remains relevant. One of the relatively new methods for the preoperative diagnosis of papillary thyroid carcinomas is a molecular genetic study of thyroid cancer panel, that includes *BRAF^{V600E}*, *NRAS*, *HRAS*, *KRAS* gene mutations and *RET/PTC1*, *RET/PTC3* and *PAX8/PPARγ* gene translocations, which may occur in papillary and follicular thyroid carcinomas. The issues of reducing the aggressiveness of surgical treatment of low-risk well-differentiated thyroid cancers, in particular, in cases of microcarcinoma detection, are considered.

The issues for introduction of ligature-free operations into practice on the thyroid and parathyroid glands are considered. Videoendoscopic operations on the thyroid gland with various approaches and minimally invasive methods of surgical intervention such as Minimally invasive thyroidectomy and Minimally invasive video-assisted thyroidectomy have been introduced. Researches on the indications and contraindications for the appointment of radioiodine therapy and radioiodine diagnostics, depending on the degree

of aggressiveness of the tumor process, the presence of radioiodine insensitivity, are conducted in the Institute.

The paper discusses the directions of diagnosis and treatment of adrenal gland disorders. Most operations are performed endoscopically, which is generally recognized as the «gold standard». At the same time, the surgeons of the department master both through peritoneal and extraperitoneal approaches. The largest tumor that was removed endoscopically reached 10 cm, the removed cysts were more than 10 cm in maximum size. The technique of X-ray endovascular occlusion of adrenal vessels as a method of preventing complications, before adrenalectomy for pheochromocytoma, in particular by laparoscopic access was developed together with specialists from State Institute «Shalimov's National Institute of Surgery and Transplantation of National Academy of Medical Sciences of Ukraine».

The Institute also provides assistance to children with disorders of sexual development, in particular congenital dysfunction of the adrenal cortex, gonadal dysgenesis, etc. The surgical department performs the entire range of operations on the gonads and perineum in the formation of the external genitalia according to the female type.

Keywords: endocrine surgery, thyroid cancer, thyroidectomy, radioiodine therapy, adrenal gland tumor, laparoscopic adrenalectomy, endovascular occlusion.

Для цитування: Тронько МД, Болгов МЮ, Омельчук ОВ. Сучасний стан та перспективи розвитку найбільш пріоритетних напрямків ендокринної хірургії в Україні. *Ендокринологія.* 2022;27(3):195-202. DOI: 10.31793/1680-1466.2022.27-3.195.

Адреса для листування: Омельчук Олександр Вікторович; omelchuk.a@gmail.com; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Тронько Микола Дмитрович, д-р мед. наук, проф., чл.-кор. НАН України, акад. НАМН України, завідувач відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, директор Інституту, ORCID:0000-0001-7421-0981; Болгов Михайло Юрійович, д-р мед. наук, старш. наук. співроб., керівник відділу хірургії ендокринних залоз, ORCID: 0000-0002-9011-9982; Омельчук Олександр Вікторович, канд. мед. наук, старш. наук. співроб., завідувач хірургічного відділення, ORCID: 0000-0001-8993-9513.

Особистий внесок: Тронько МД. — ідея роботи та консультації під час редагування статті; Болгов М.Ю. і Омельчук О.В. — аналіз літературних джерел, написання тексту, підготовка до друку і переклад резюме.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування Національної академії медичних наук України.

Декларація з етики: автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Стаття: надійшла до редакції 13.09.2022 р.; перероблена 21.09.2022 р.; прийнята до друку 30.09.2022 р.; надрукована 30.09.2022 р.

For citation: Tronko MD, Bolhov MYu, Omelchuk OV. Current status and development prospects of priority directions of endocrine surgery in Ukraine. *Endokrynologia.* 2022;27(3):195-202. DOI: 10.31793/1680-1466.2022.27-3.195.

Перспективи ендокринології

Address for correspondence: Omelchuk Oleksiy Viktorovych. omelchuk.a@gmail.com; SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Vyshgorodska Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Tronko Mykola Dmytrovych, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Cor. Member of the NAS of Ukraine, Acad. of the NAMS of Ukraine, Head of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, Director of the Institute, ORCID: 0000-0001-7421-0981; Bolhov Mykhaylo Yuriyovych, Dr. Sci. (Medicine), Senior Research Fellow, Head of the Department of Endocrine Surgery, ORCID: 0000-0002-9011-9982; Omelchuk

Oleksiy Viktorovych, Cand. Sci. (Medicine), Senior Research Fellow, Head of the Endocrine Surgery Unit, ORCID: 0000-0001-8993-9513.

Personal contribution: Tronko M.D. — the idea of work and consultation during the editing of the article; Bolhov M.Yu. and Omelchuk O.V. — analysis of literary sources and text writing, preparation for publishing and translation of abstract.

Funding: the article was prepared within the budget funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Declaration of ethics: The authors declare that there is no conflict of interest or financial commitment.

Article: received September 13, 2022; revised September 21, 2022; accepted 30 September 2022; published 30 September 2022.

DOI: 10.31793/1680-1466.2022.27-3.203

Дослідження йодної забезпеченості населення України в межах проєкту Steps «Вивчення поширеності факторів ризику неінфекційних захворювань» Всесвітньої організації охорони здоров'я

М.Д. Тронько¹,
В.І. Кравченко¹,
Т.В. Бондар²

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

²ГО «Український інститут соціальних досліджень ім. Олександра Яременка»

Резюме. Дефіцит йоду в харчуванні населення — глобальна проблема, характерна для багатьох країн світу, що призводить до виникнення широкого спектра йододефіцитних захворювань (ЙДЗ). В Україні на відміну від багатьох країн світу проблема профілактики ЙДЗ не вирішена. Для прийняття законодавчих рішень стосовно проблеми профілактики йодного дефіциту необхідні ширші дослідження йодного забезпечення населення в різних регіонах України. **Метою** роботи було в межах проєкту Steps «Вивчення поширеності факторів ризику неінфекційних захворювань» Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) дослідити йодне забезпечення населення України. **Матеріал і методи.** Методом багатоступеневої репрезентативної загальнонаціональної вибірки з випадковим відбором на кожному етапі зі всіх регіонів України відібрано 263 респондентів віком 18-69 років, серед яких було 203 жінки та 60 чоловіків. Після заповнення анкет (100%-на повнота заповнення даних досягнута для 256 осіб) і взяття крові для досліджень респондентам надавали 5-літровий контейнер та пропонували їм зібрати сечу протягом 24 годин. Польовий збір даних проводився протягом 13 тижнів зі середини червня до середини вересня 2019 року. Всього було відібрано та направлено в ДУ «Інститут ендокри-

Оригінальні дослідження

нології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (далі — Інститут) 263 зразки сечі для визначення крапельною пробю концентрації йоду в сечі (КІС), за якою та добовим об'ємом сечі (ДОС) розраховували добову екскрецію йоду з сечею (ДЕЙС). **Результати.** За результатами дослідження КІС і ДЕЙС рівень йодного забезпечення у всіх регіонах України знаходився в межах йододефіциту слабкого ступеня. Медіана КІС становила 75,17 мкг/л (1-й та 3-й персентилі 47,47 та 115,5 мкг/л відповідно). Медіана ДЕЙС становила 113,9 мкг/добу (1-й та 3-й персентилі 69,2-208,6 мкг/добу), що також вказувало на наявність йодного дефіциту легкого ступеня. Практично 70% проб знаходилося в зоні йододефіциту легкого і середнього ступеня. Найбільш виражений йододефіцит, що наближався до середнього ступеня йодної недостатності, спостерігався в північному регіоні України. Значно краще йодне забезпечення зафіксовано в південному, східному та центральному регіонах. **Висновки.** За даними КІС і ДЕЙС встановлено наявність йодного дефіциту легкого ступеня на всій території України. Спостерігався високий ступінь кореляції між КІС і ДЕЙС, як для всієї бази даних, так і для кожного регіону України, що підтверджує адекватність визначення КІС для оцінки ДЕЙС в епідеміологічних дослідженнях. Необхідність оцінки ефективності йодної профілактики вимагає в подальших дослідженнях поряд з йодною забезпеченістю визначати вміст йоду в солі, що споживає населення.

Ключові слова: Україна, населення, йод, йодурія, йододефіцит, йододефіцитні захворювання.

Неінфекційні захворювання (НІЗ) є головною причиною смертності в усьому світі. НІЗ є важливою проблемою громадського здоров'я у всьому світі, особливо ця проблема стосується Європи, де вони стали причиною 89% випадків смерті та 84% років, які прожито з інвалідністю.

В Україні основний соціальний і економічний тягар НІЗ зумовлений серцево-судинними захворюваннями, цукровим діабетом, онкологічними хворобами та хронічними обструктивними захворюваннями легень [1, 2]. Ці хвороби призводять до тривалої недієздатності, зниження добробуту родин, зменшення продуктивності праці, а також до значного навантаження на системи охорони здоров'я. В Україні, як і в інших країнах, НІЗ залишаються основною причиною захворюваності, втрати працездатності та передчасної смертності.

У зв'язку з цим у 2019 році за технічної підтримки Європейського регіонального бюро ВООЗ і Бюро ВООЗ в Україні було вперше проведено національне дослідження щодо поширеності основних факторів ризику НІЗ, яке відповідає затвердженому ВООЗ поетапному підходу до епіднадзора (STEPwise approach to noncommunicable disease risk factor surveillance) [3]. Провідною організацією по впровадженню плану дій щодо НІЗ в Україні стала ДУ «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України»,

що виконує функції провідної дослідницької та дослідницько-методичної інституції Міністерства охорони здоров'я України у сфері громадського здоров'я та забезпечує реакцію на небезпечні захворювання (включно з синдромом набутого імунodefіциту та туберкульозом), біозахист, безпеку крові тощо. Дослідження STEPS проводилися ДУ «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України» у співпраці з громадською організацією «Український інститут соціальних досліджень ім. Олександра Яременка» — незалежною дослідницькою організацією, яка є однією з провідних інституцій у галузі соціальних досліджень.

Розв'язання проблеми профілактики НІЗ охоплює і такі широко розповсюджені патології ендокринної системи як цукровий діабет та захворювання щитоподібної залози. Останні заслуговують особливого вивчення у зв'язку з тим, що вони охоплюють значну частину населення в багатьох країнах, зокрема й в Україні. Особливо це стосується захворювань, які залежать від споживання населенням йоду.

Недостатність йоду в харчуванні — глобальна проблема, що охоплює всі верстви населення в багатьох країнах світу, а її наслідком є ЙДЗ. Захворювання, що виникають внаслідок нестачі йоду в організмі, окрім зоба, включають гіпотиреозидизм, безплідність, викидні, мертвонароджуваність, вроджені аномалії,

підвищену перинатальну та дитячу смертність, кретинізм, затримку фізичного та розумового розвитку, порушення психічних функцій у дітей та дорослих, зниження працездатності та підвищену чутливість до іонізуючого опромінення [4-6]. Особливо важлива роль йоду при вагітності [7]. Такий спектр порушень при йодному дефіциті зумовлений важливою роллю йоду та тиреоїдних гормонів в організмі [8]. Найбільшої уваги при йододефіциті заслуговують ураження центральної нервової системи, наслідком чого є зниження інтелекту дітей та всієї нації.

За визнанням спеціалістів ВООЗ ЙДЗ та їх ліквідація є одним із найбільш пріоритетних завдань сучасної медицини [9]. Усунення захворювань, пов'язаних із дефіцитом йоду, вітаміну А та гемового заліза в організмі, своєю значущістю перевершує таке досягнення, як ліквідація віспи. У багатьох країнах проблема профілактики йодозалежних захворювань вирішена завдяки прийняттю законів відносно масової йодної профілактики шляхом йодування харчової солі. Україна знаходиться на шляху розв'язання цієї важливої проблеми.

У зв'язку з цим було заплановано дослідження йодного забезпечення населення України, а виконавцем цієї роботи було обрано ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Таке рішення Бюро ВООЗ в Україні було обумовлено наявністю в Інституті «йодної» лабораторії – єдиної лабораторії в Україні, що входить до світової системи лабораторій EQUIP в Центрі контролю та профілактики захворювань (Center for Disease Control and Prevention, CDC) в м. Атланта (США) та проходить постійний контроль якості досліджень згідно з меморандумом з цією установою. Також лабораторія Інституту має досвід участі в дослідженнях йодного статусу за проектами ВООЗ, Дитячого фонду Організації Об'єднаних Націй (ЮНІСЕФ) та українсько-американських наукових досліджень [10-13].

Метою роботи було в межах проекту Steps «Вивчення поширеності факторів ризику неінфекційних захворювань» Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) дослідити йодне забезпечення населення України.

Матеріал і методи

У рамках дослідження використовувалась анкета для збору соціально-економічних і демографічних даних, у тому числі інформації про ключові НІЗ в анамнезі та найпоширеніші фактори поведінкового ризику, такі як тютюнокуріння, вживання алкоголю, нездорове харчування та нестача фізичної активності. Крім основних модулів включено додаткові модулі з питань депресії та суїцидальної поведінки, насильства, травм і раку шийки матки.

Також проводилось фізичне обстеження для оцінки таких факторів ризику, як підвищений артеріальний тиск, надмірна вага й ожиріння; біохімічні визначення таких факторів ризику, як підвищений рівень глюкози та холестерину в крові (за допомогою аналізів крові) та високе споживання натрію (за допомогою аналізу сечі).

Збір даних проводився в період із середини червня до середини вересня 2019 року. За допомогою багатоступеневої кластерної вибірки випадковим чином було відібрано 7704 домогосподарств; 4409 учасників погодилися взяти участь у дослідженні та надати інформацію (рівень досяжності – 57%).

Одним із важливих і складних завдань був відбір респондентів для крос-секційного дослідження, оскільки в Україні немає реєстру населення або домогосподарств. ГО «Український інститут соціальних досліджень ім. Олександра Яременка» запропонувала використати Державний реєстр виборців, як єдиний доступний інструмент обліку дорослого населення. Інформація щодо кількості виборчих округів, виборчих дільниць та кількості виборців у кожній виборчій дільниці, а також опис меж виборчих округів та дільниць (перелік населених пунктів, районів, вулиць) є загальнодоступною. На рівні виборчих дільниць інформація про адреси виборців (населений пункт / вулиця / будинок / квартира) не є загальнодоступною.

Враховуючи це, для побудови репрезентативної загальнонаціональної вибірки була застосована багатоступенева вибірка з випадковим відбором на кожному етапі [3].

На 1-му етапі відбирали первинні одиниці вибірки – виборчі округи. Зі 199 виборчих округів, враховуючи використання кроку

Оригінальні дослідження

відбору 3, було обрано 66 первинних одиниць вибірки, що дозволяло охопити дослідженням всю територію України.

На 2-му етапі в межах обраних первинних одиниць вибірки були відібрані вторинні одиниці вибірки. Для цього був створений перелік всіх виборчих дільниць у 66 виборчих округах і методом рівномірного розподілу та випадкових чисел було відібрано 100 дільниць.

На 3-му етапі методом випадкового вибору у виборчих дільницях були відібрані домогосподарства для проведення дослідження.

На 4-му етапі за допомогою мобільного додатку Steps було проведено відбір учасників з обраних домогосподарств.

Критерії включення в дослідження:

- вік – 18-69 років,
- термін проживання в домогосподарстві не менше трьох місяців,
- достатні фізичні та розумові здібності.

Критерії виключення з дослідження:

- перебування в місцях позбавлення волі,
- перебування в стані алкогольного або наркотичного сп'яніння,
- перебування на військовій службі за межами дому,
- вагітність,
- відсутність згоди на дослідження.

Перед початком дослідження кожен учасник підписував інформовану згоду, копію якої залишав у себе.

Польовий збір даних проводився протягом 13 тижнів із середини червня до середини вересня 2019 року. Опитування респондентів здійснено за спеціальною анкетною, що враховує різні фактори ризику хронічних досліджень. Після заповнення анкет і взяття крові для досліджень респондентам надавали 5-літровий контейнер та пропонували їм зібрати сечу протягом 24 годин. Для збору добової сечі обстеженим рекомендували не збирати сечу з першого сечовипускання зранку, а збирати надалі всю сечу протягом доби, включно з першою пробою наступного ранку. Через 24 години вимірювали вагу зібраної сечі та відбирали з неї 2 проби по 10 мл для визначення натрію, креатиніну та йоду. Всього було відібрано та направлено до Інституту 263 зразки сечі.

КЙС (крапельні проби) визначали церій-арсенітним методом згідно з реакцією Sandell і Kolthoff [14] за методом Dun [15]. Розрахунок

проводили за результатами визначення оптичної щільності продуктів реакції та кривою стандартів. За КЙС і ДОС розраховували ДЕЙС, тобто виділення йоду з сечею протягом 24 годин, за формулою:

$$M = (UIC \times V_{(сечі)}) / (1000),$$

де:

M – добова екскреція йоду з сечею (мкг/добу),

UIC – концентрація йоду в сечі (мкг/л),

$V_{(сечі)}$ – добовий об'єм сечі (мл/добу).

Статистичну обробку даних проводили за допомогою програм Microsoft Excel 2010 та пакету SPSS 11.0 [16]. Для оцінки адекватного методу статистичного аналізу в кожному випадку порівняння низки даних використовували критерій Шапіро-Уїлка. Якщо розподіл даних не відрізнявся від нормального, використовували двобічний критерій t Ст'юдента та порівнювали середні арифметичні. Якщо в одному чи обох низках розподіл даних відрізнявся від нормального, використовували W критерій Вілкоксона. Для представлення результатів вимірювання кількісних показників розраховували їх медіани, 1-й та 3-й квартилі $Me (Q_1-Q_3)$ або їхнє середнє арифметичне значення та їх стандартні відхилення ($M \pm SD$). В усіх випадках вірогідними вважали відмінності при рівні $p < 0,05$. Для аналізу зв'язку показників було використано метод рангової кореляції Спірмена або лінійної кореляції Пірсона.

Дослідження проводилося згідно з відповідними стандартами та операційним керівництвом [17]. Проект дослідження було затверджено етичними комісіями Центру Громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України та Соціологічної асоціації України.

Результати та обговорення

Обстежено 263 особи, 100%-на повнота заповнення даних досягнута для 256 осіб; деякі записи були відсутні у 7 осіб.

Поділ по регіонах України був наступним:

- північний регіон: місто Київ, Вінницька, Житомирська, Київська, Сумська та Чернігівська області;
- південний регіон: Миколаївська та Одеська області;

- західний регіон: Львівська, Рівненська, Тернопільська та Хмельницька області;
- східний регіон: Донецька, Луганська та Харківська області;
- центральний регіон: Дніпропетровська, Запорізька, Кіровоградська, Полтавська та Черкаська області.

Розподіл обстежених по регіонах України показаний на **рис. 1**.

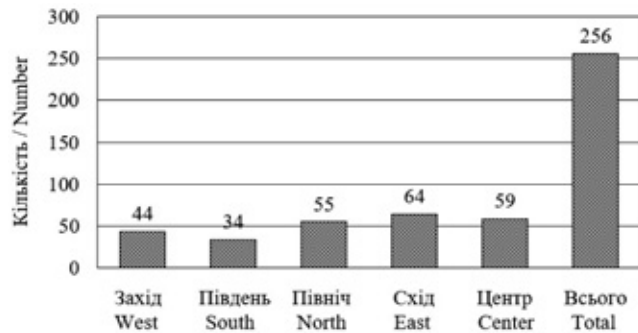


Рис. 1. Кількість обстежених осіб по регіонах України.
Fig. 1. Number of examined persons by regions of Ukraine.

Важливим компонентом досліджень було те, що на відміну від загальноприйнятого критерію йодної забезпеченості — медіани КЙС — було також використано більш вірогідний показник — медіана ДЕЙС. Визначення цього показника є досить трудомістким, використовується рідко, бо вимагає від організаторів чіткої роз'яснювальної роботи серед респондентів по дотриманню умов дослідження та збору сечі протягом доби, а від респондентів — дотримання рекомендацій. Показники ДОС в обстежених коливалися в дуже широкому діапазоні (від 130 до 3979 мл/добу), 25 та 75 квартилі становили відповідно 1211 та 2123 мл/добу, розподіл даних був неправильний, хоча середній результат (1710 мл/добу) наближався по своєму значенню до медіани (1750 мл/добу).

Під час аналізу всієї бази даних результатів КЙС і ДЕЙС в обох випадках було виявлено неправильний розподіл даних (**рис. 2**) та наголошено на необхідності застосування розрахунку за медіаною. Медіана КЙС становила 75,17 мкг/л, 1-й та 3-й квартилі відповідно 47,47 і 115,5 мкг/л. Ці результати цілком вказували на наявність йододефіциту легкого ступеня на території України. Медіана ДЕЙС становила 113,9 мкг/добу (1-й і 3-й перцентилі 69,2-208,6), що також вказувало на наявність

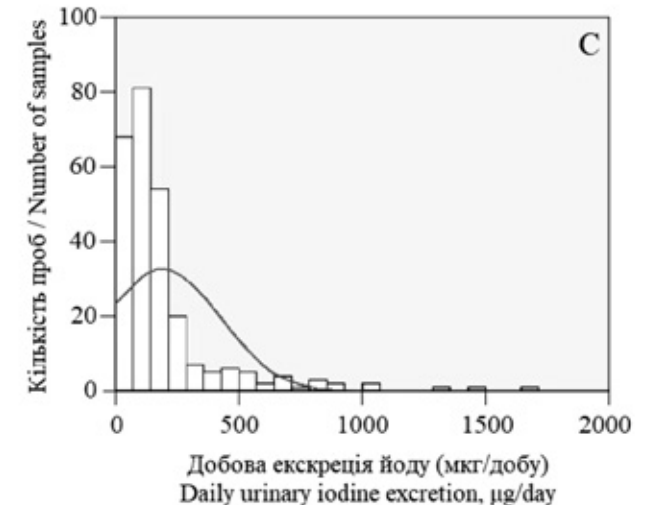
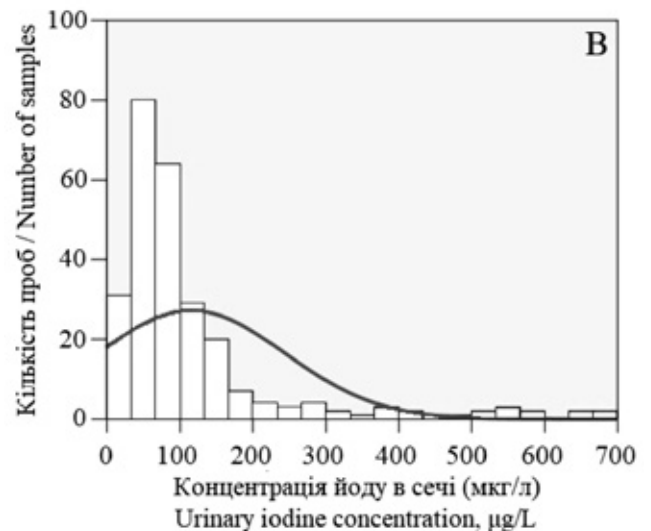
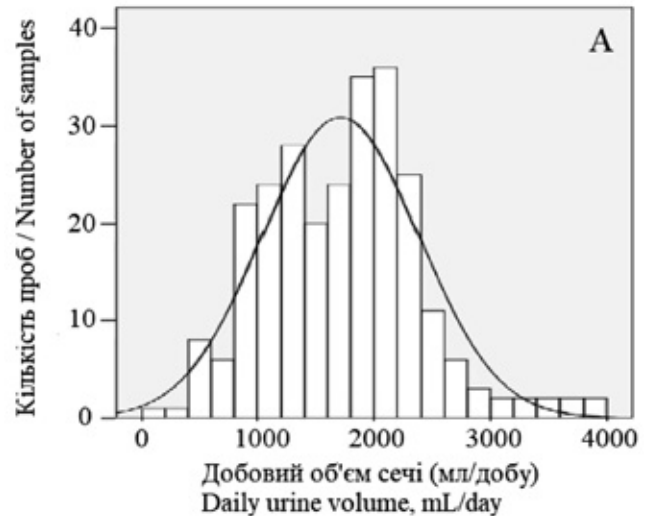


Рис. 2. Розподіл даних ДОС (А), КЙС (В) і ДЕЙС (С).

Fig. 2. Data distribution of daily urine volume (A), urinary iodine concentration (B) and daily urinary iodine excretion (C).

Оригінальні дослідження

йодного дефіциту легкого ступеня. Більшість проб за даними КЙС і ДЕЙС знаходилися в зоні йододефіциту середнього і легкого ступеня.

Серед обстежених 77% були жінки, 23% — чоловіки. Середній вік жінок становив $46,48 \pm 1,04$ років, чоловіків — $47,18 \pm 1,81$ років, тобто більша частина обстежених припадала на вікові групи 35-60 років (1-й та 3-й перцентилі). Статистично вікові показники в жінок і чоловіків не відрізнялися ($p > 0,05$), що дозволяло провести порівняльний аналіз (табл. 1). Отримані результати показали, що за даними визначення медіани КЙС і ДЕЙС у жінок і чоловіків спостерігався майже однаковий йододефіцит легкого ступеня (вірогідних відмінностей між показниками чоловіків і жінок не встановлено).

Таблиця 1. КЙС у жінок і чоловіків в Україні

Table 1. Urinary iodine concentration among women and men of Ukraine

Показники Indicators	Жінки Women (n=196)		Чоловіки Men (n=60)	
	M±m	Me [25P-75P]*	M±m	Me [25P-75P]*
Вік (роки) Age, years	46,48± ±1,04	49 [34-59]	47,18± ±1,81	49 [35,5-60,0]
ДОС (мл/добу) Daily urine volume, mL/day	1694,03± ±49,69	1750 [1180-2136]	1725,57± ±78,59	1700 [1200,5- 2060,0]
КЙС (мкг/л) Urinary iodine concentration, µg/L	114,53± ±9,46	73,28 [46,68- 115,44]	109,90± ±13,62	77,18 [47,28- 133,15]
ДЕЙС (мкг/добу) Daily urinary iodine excretion, µg/day	187,19± ±16,70	111,22 [67,33- 203,71]	189,46± ±25,04	114,38 [73,0-228,94]

Примітка: * — дані є медіанами та інтерквартильними інтервалами.

Note: * — data are medians and interquartile intervals.

Незважаючи на недостатню кількість обстежених у регіонах, нам вдалося прорахувати йодну забезпеченість по регіонах України завдяки використанню додаткового важливого показника ДЕЙС. Як і по всій базі досліджень, у кожному з регіонів спостерігалися суттєві відмінності показників КЙС серед обстежених: у північному регіоні значення в так званій крапельній пробі сечі становили від 4 до 562,6 мкг/л, у добовій — від 13,2 до

1055,5 мкг/добу; у південному регіоні — від 10,5 до 581,5 мкг/л і від 13,3 до 867 мкг/добу відповідно. Такі ж суттєві відмінності спостерігалися для інших регіонів за даними відносно 1-го та 3-го квантилів (табл. 2).

Таблиця 2. Показники йодного забезпечення населення в регіонах України

Table 2. Indicators of iodine supply of the population in the regions of Ukraine

Показники Indicators	Північ North (n=55)	Південь South (n=34)	Захід West (n=44)	Схід East (n=64)	Центр Center (n=59)
Вік (роки) Age, years	53,0 [#] [41,5- 61,8]	52,5 [#] [43,8- 60,0]	33,5 ^{*+&} [25,0- 49,0]	53,0 [#] [39,3- 62,0]	45,0 ^{*+&} [32,0- 54,0]
ДОС (мл/добу) Daily urine volume, mL/day	1936,0 ^{+&} [1247,0- 2438,5]	1246,0 ^{**} [809,8- 1695,0]	1697,5 ^{*+} [1024,8- 2009,3]	1410,0 [*] [1000,0- 1857,5]	2136,0 ^{*+&} [1822,5- 2298,3]
КЙС (мкг/л) Urinary iodine concentration, µg/L	57,5 ⁺ [41,6- 104,8]	98,4 ^{**} [46,2- 164,1]	62,2 ⁺ [36,7- 92,5]	76,1 [49,0- 111,7]	77,7 ^{**} [60,0- 137,6]
ДЕЙС (мкг/добу) Daily urinary iodine excretion, µg/day	119,4 [75,3- 223,5]	94,6 [64,8- 213,2]	91,1 [57,6- 150,6]	107,3 [61,5- 172,0]	166,2 ^{*+&} [100,5- 303,4]

Примітка: дані є медіанами та інтерквартильними інтервалами; порівняння проведені за непараметричним критерієм Манна-Уїтні; вірогідна різниця порівняно з північним (* — $p < 0,05$, ** — $p < 0,001$ або $p = 0,000$), південним (+ — $p < 0,05$, ++ — $p < 0,001$ або $p = 0,000$), західним (* — $p < 0,05$, ** — $p < 0,001$ або $p = 0,000$) і східним (° — $p < 0,05$, °° — $p < 0,001$ або $p = 0,000$) регіонами.

Note: data are medians and interquartile intervals; comparisons were made according to the Mann-Whitney nonparametric test; a significant difference compared to the Northern (* — $p < 0,05$, ** — $p < 0,001$ or $p = 0,000$), Southern (+ — $p < 0,05$, ++ — $p < 0,001$ or $p = 0,000$), Western (° — $p < 0,05$, °° — $p < 0,001$ or $p = 0,000$) and Eastern (°° — $p < 0,001$ or $p = 0,000$) regions.

За результатами проведення крапельної проби рівень йодного забезпечення у всіх регіонах України знаходився в межах йододефіциту слабкого ступеня. Попри це, порівняння показників йодного забезпечення населення в різних регіонах виявило його відмінність. Найбільш виражений йододефіцит, що наближався до середнього ступеня йодної недостатності, спостерігався в північному регіоні. Значно краще йодне забезпечення було в південному, східному та центральному регіонах. Наявність

йододефіциту легкого ступеня у всіх регіонах підтверджували дані дослідження ДЕЙС. Попри великі розбіжності в показниках КЙС в обстеженого населення різних регіонів, результати ДЕЙС були подібними (за винятком центрального регіону) і також свідчили на користь йододефіциту легкого ступеня.

З метою оцінки адекватності визначення йодного забезпечення за показником КЙС було проведено аналіз між цим показником і ДЕЙС, який виявив високий коефіцієнт кореляції між цими показниками, як для всієї вибірки, так і для окремих регіонів (табл. 3). Ці дані вказують, на високу адекватність показника КЙС для оцінки йодного забезпечення населення, який рекомендовано ВООЗ і використовується практично у всіх епідеміологічних дослідженнях споживання населенням йоду [5].

Таблиця 3. Кореляційний зв'язок між КЙС і ДЕЙС

Table 3. Correlation between urinary iodine concentration and daily urinary iodine excretion

Показники Indicators	Україна Ukraine (n=256)	Північ North (n=55)	Південь South (n=34)	Захід West (n=44)	Схід East (n=64)	Центр Center (n=59)
Коефіцієнт кореляції Correlation coefficient	0,831	0,872	0,770	0,864	0,817	0,902
Двостороння достовірність Two-way significance	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Важливим моментом з ліквідації йодного дефіциту є йодна профілактика, головним компонентом якої є постійне споживання населенням йодованої харчової солі. Крім того, можуть використовуватися різні препарати, що містять йод, але наша анкета опитування не враховувала всю різноманітність питань йодної профілактики. Крім цього, наше дослідження опиралося лише на суб'єктивні відповіді респондентів. Дослідження вмісту йоду в солі, яке споживали в домогосподарствах, не проводилося.

Можливі ситуації, коли інтерв'юери отримували неадекватні відповіді респондентів, коли не було споживання йодованої солі саме

в момент обстеження, коли йодована сіль не використовувалася постійно або не містила необхідної кількості йоду внаслідок неадекватного і/або довготривалого зберігання.

Мабуть, тому при різних варіантах математичного порівняння між групою населення з йодною профілактикою та без неї не виявлено вірогідної різниці (табл. 4).

Таблиця 4. Результати дослідження КЙС у респондентів із відповіддю в анкеті про відсутність йодної профілактики та її використання

Table 4. The results of the studying urinary iodine concentration in respondents with the answer in the questionnaire about the absence of iodine prophylaxis and its use

Показники Indicators	Йодна профілактика Iodine prophylaxis (n=68)		Без йодної профілактики Without iodine prophylaxis (n=188)	
	M±m	Me [25P-75P]*	M±m	Me [25P-75P]*
Вік (роки) Age, years	45,92±	46	46,90±	49
ДОС (мл/добу) Daily urine volume, mL/day	±1,67	[33,0-57,5]	±1,06	[34,5-60,0]
КЙС (мкг/л) Urinary iodine concentration, µg/L	1785,45±	1980	1680,15±	1695
ДЕЙС (мкг/добу) Daily urinary iodine excretion, µg/day	±73,13	[1241-2200]	±48,83	[1201-2060]
КЙС (мкг/л) Urinary iodine concentration, µg/L	116,18±	76,89	114,99±	75,09
ДЕЙС (мкг/добу) Daily urinary iodine excretion, µg/day	±14,87	[48,71-138,97]	±9,35	[46,86-108,36]
КЙС (мкг/л) Urinary iodine concentration, µg/L	194,01±	136,05	190,54±	110,74
ДЕЙС (мкг/добу) Daily urinary iodine excretion, µg/day	±23,71	[82,87-227,31]	±17,32	[66,75-201,53]

Примітка: * — дані є медіанами та інтерквартильними інтервалами.
Note: * — data are medians and interquartile intervals.

Таким чином, у результаті виконання програми Steps вперше за останні майже 17 років досліджено йодний статус населення практично на всій території України та отримані важливі результати. Значення цих досліджень обумовлене тим, що дефіцит йоду є важким тягарем для багатьох країн світу, зокрема для України, та може проявлятися у вигляді цілого спектра розладів здоров'я залежно від його важкості.

Одним із найважливіших показників оцінки наявності йододефіциту є КЙС [5]. Доведено,

Оригінальні дослідження

що цей показник є адекватним завдяки тому, що 90% екскреції йоду з організму відбувається з сечею. В епідеміологічних дослідженнях перевага надається дослідженню вмісту йоду у випадкових пробах (крапельних пробах) з розрахунку на літр сечі.

Відповідно до показника КЙС розроблені критерії визначення йодного забезпечення організму людини:

- <20 мкг/л – гострий йододефіцит,
- 20-<50 мкг/л – помірний йододефіцит,
- 50-<100 мкг/л – легкий йододефіцит,
- 100-300 мкг/л – достатнє йодне забезпечення,
- >300 мкг/л – надлишкове йодне забезпечення.

За нашими даними показники КЙС цілком в Україні та регіонах знаходилися в межах 50-100 мкг/л, тобто в зоні легкого йодного дефіциту. Особливо вразливі до йододефіциту вагітні та жінки, що годують немовлят. Тяжкий йододефіцит у матерів спричиняє розвиток кретинізму в дитини, помірний та легкий йододефіцит – порушення розвитку нервової системи в дітей, а також акушерські ускладнення, такі як токсикози вагітності, передчасні пологи, мертвонародження та інші. Відповідні дослідження встановили зв'язок між легким і помірним йододефіцитом та поганими когнітивними результатами в дітей [18]. Недостатнє споживання йоду є ризик-фактором не тільки для виникнення фолікулярного раку ЩЗ, але й для раку молочних залоз і шлунка [19-22]. Враховуючи те, що для вагітних потреба в йоді підвищена до 150-250 мкг/л, визначені показники йодного забезпечення будуть для них суттєво недостатніми. Водночас, надмірне споживання йоду може призводити до збільшення захворювань на папілярний рак ЩЗ.

У проведених дослідженнях встановлено наявність йодного дефіциту, як цілком серед населення України, так і по окремих його регіонах. Перевагою цього дослідження було додаткове визначення ДЕЙС, яка вважається золотим стандартом для визначення йодного забезпечення. Згідно з цим показником достатнім йодним забезпеченням вважається 150 мкг йоду в добовій сечі при ДОС 1,5 л [23]. У наших дослідженнях середній ДОС для

мешканців України був дещо більшим – 1710 мл (медіана – 1750 мл).

Визначення в цьому дослідженні ДЕЙС також вказувало на наявність йодного дефіциту легкого ступеня серед населення України. Недоліком проведеного дослідження була невелика кількість проб по окремих регіонах України та суб'єктивність даних відносно йодної профілактики, які отримані на підставі опитування респондентів. Аналіз даних стосовно ролі профілактики в йодному забезпеченні цілком та по регіонах не виявив її позитивного ефекту, за винятком південного регіону, де виявлена залежність ДЕЙС від йодної профілактики ($p < 0,05$).

Попередні дослідження 2002 року враховували визначення йоду в солі, що споживали респонденти та виявили залежність КЙС від вмісту йоду в солі та високу ефективність йодної профілактики [24]. Ці результати диктують необхідність подальших досліджень всіх показників по різних регіонах України. Такі дослідження потрібні як для оцінки розповсюдженості дефіциту йоду в різних частинах України, так і для розробки та проведення безпечних втручань із профілактики захворювань.

Основним заходом для забезпечення населення необхідною кількістю йоду в харчуванні є масова йодна профілактика, яка здійснюється шляхом заміни звичайної харчової солі на йодовану. Одним із завдань програм Steps є зменшення споживання населенням харчової солі до 5 г на добу, яке зараз становить 12,6 г і є надзвичайно серйозним фактором ризику серцево-судинних захворювань [3]. Відповідно зменшення споживання харчової йодованої солі зумовить суттєве зниження надходження йоду в організм. Тому подібні дослідження вкрай необхідні для адекватного планування споживання йодованої харчової солі, здоров'я населення та розв'язання проблеми профілактики йодозалежних захворювань в Україні.

Висновки

Проблема дефіциту йоду в харчуванні населення є однією з причин неінфекційних захворювань, що досліджуються за програмою ВООЗ STEPS.

За даними КІС і ДЕЙС встановлено наявність йодного дефіциту легкого ступеня на всій території України.

Спостерігався високий ступінь кореляції між КІС і ДЕЙС для всієї бази даних і для кожного регіону України, що підтверджує адекватність визначення КІС для оцінки ДЕЙС.

Встановлена суттєва відмінність рівня йодного забезпечення населення в різних регіонах України: більш виражений йодний дефіцит спостерігався в північному та західному регіонах України.

Необхідність оцінки ефективності йодної профілактики вимагає в подальших дослідженнях поряд із йодною забезпеченістю визначати вміст йоду в харчовій солі, що споживає населення.

Список використаної літератури

- World Health Organization. Noncommunicable diseases country profiles 2018. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/274512>. [Accessed 30th April 2022].
- World Health Organization. Noncommunicable diseases Ukraine 2018 country profile. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/noncommunicable-diseases-ukr-country-profile-2018>. [Accessed 30th April 2022].
- World Health Organization. Regional Office for Europe. STEPS prevalence of noncommunicable disease risk factors in Ukraine 2019. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/336642>. [Accessed 30th April 2022].
- Hetzel BS, Pandav CS. S.O.S. for a billion: The conquest of iodine deficiency disorders. Delhi: Oxford University Press; 1994. 285 p.
- World Health Organization. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: A guide for programme managers. 3rd ed. Geneva: WHO Press; 2007. 98 p. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43781/9789241595827_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y. [Accessed 30th April 2022].
- Zimmermann MB, Boelaert K. Iodine deficiency and thyroid disorders. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015 Apr;3(4):286-95. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70225-6.
- Кравченко В, Медведєв Б. Біологічна роль йоду та йододефіциту як патогенного фактора виникнення патології щитовидної залози у вагітних та її профілактики. *Міжнародний ендокринологічний журнал.* 2018;14(2):111-8 (Kravchenko V, Medvedev B. Biological role of iodine and iodine deficiency as the pathogenic factor of occurrence of thyroid pathology in pregnant women and its prophylaxis. *International Endocrinology Journal.* 2018;14(2):111-8. Ukrainian). doi: 10.22141/2224-0721.14.2.2018.130552.
- Тронько МД, Кравченко ВІ. Значення йоду для організму, найбільш вагомі його дослідження та перспективи запровадження йодної профілактики в Україні. *Ендокринологія.* 2021;26(1):59-74 (Tronko MD, Kravchenko VI. The value of iodine for the body, its most important studies and prospects for the introduction of iodine prophylaxis in Ukraine. *Endokrynologia.* 2021;26(1):59-74. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2021.26-1.59.
- World Health Organization. Iodine status worldwide: WHO Global Database on Iodine Deficiency. Geneva: World Health Organization, 2004. 58 p. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43010/9241592001.pdf> [Accessed 30th April 2022].
- Robbins J, Dunn JT, Bouville A, Kravchenko VI, Lubin J, Petrenko S, et al. Iodine nutrition and the risk from radioactive iodine: a workshop report in the chernobyl long-term follow-up study. *Thyroid.* 2001 May;11(5):487-91. doi: 10.1089/105072501300176444.
- Кравченко ВІ, Каракашян АН, Луб'янова ІП, Калачова ІВ. Звіт про національне дослідження вживання населенням харчових мікронутрієнтів. Україна: звіт. ДУ «Ін-т ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», Ін-т медицини праці НАМН України, Дит. фонд ООН. К.: Прем'єр Медіа, 2004. 70 с. (Kravchenko VI, Karakashyan AN, Lub'yanova IP, Kalachova IV. Report of national survey on dietary micronutrients use in population. Ukraine: report. SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine», Institute of Occupational Medicine of NAMS of Ukraine, Children Foundation of UNO. K.: Primier Media, 2004. 70 p. Ukrainian).
- Tronko M, Kravchenko V, Fink D, Hatch M, Turchin V, McConnell R, et al. Iodine excretion in regions of Ukraine affected by the Chernobyl Accident: experience of the Ukrainian-American cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases. *Thyroid.* 2005 Nov;15(11):1291-7. doi: 10.1089/thy.2005.15.1291.
- Тронько НД, Мабутчі К, Кравченко ВІ, Хатч М, Лихтарев ІА, МакКоннел та ін. Йодний статус та дози опромінення щитовидної залози у постраждалих від Чорнобильської катастрофи, які проживають у північних областях України (українсько-американське когортне дослідження). *Журнал НАМН України.* 2013;19(3):355-66 (Tronko ND, Mabutchi K, Kravchenko VI, Hatch M, Lihtarev IA, MacKonnell I. et al. Iodine status and doses of thyroid irradiation in victims of the Chernobyl disaster living in the northern regions of Ukraine (Ukrainian-American cohort study). *Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.* 2013;19(3):355-66. Ukrainian).
- Sandell EB, Kolthoff IM. Micro determination of iodine by a catalytic method. *Mikrochim Acta.* 1937;(1):9-25. doi: 10.1007/BF01476194.
- Dunn JT, Crutchfield HE, Gutekunst R, Dunn AD. Two simple methods for measuring iodine in urine. *Thyroid.* 1993 Summer;3(2):119-23. doi: 10.1089/thy.1993.3.119.
- Lyakh Yue, Guryanov VG. Analysis of the results of biomedical research and clinical trials in a specialized statistical package MEDSTAT. *Bulletin of Hygiene and Epidemiology.* 2004;8(1):155-67. Russian.
- World Health Organization. Standards and operational guidance for ethics review of health-related research with human participants. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44783>. [Accessed 30th April 2022].
- Levie D, Korevaar TIM, Bath SC, Murcia M, Dineva M, Llop S, et al. Association of maternal iodine status with child IQ: a meta-analysis of individual participant data. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 Dec 1;104(12):5957-5967. doi: 10.1210/je.2018-02559.
- Manjer J, Sandsveden M, Borgquist S. Serum iodine and breast cancer risk: a prospective nested case-control study stratified for selenium levels. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2020 Jul;29(7):1335-1340. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-20-0122.
- Behrouzian R, Aghdami N. Urinary iodine/creatinine ratio in patients with stomach cancer in Urmia, Islamic Republic of Iran. *East Mediterr Health J.* 2004 Nov;10(6):921-4.
- Gulaboglu M, Yildiz L, Celebi F, Gul M, Peker K. Comparison of iodine contents in gastric cancer and surrounding normal tissues. *Clin Chem Lab Med.* 2005;43(6):581-4. doi: 10.1515/CCLM.2005.101.
- Global scorecard of iodine nutrition in 2021 in the general population based on school-age children (SAC). Available from: https://www.ign.org/cm_data/IGN_Global_Scorecard_2021_7_May_2021.pdf. [Accessed 30th April 2022].
- World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations. Vitamin and mineral requirements in human nutrition: report of a joint FAO/WHO expert consultation. 2nd ed. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42716/9241546123.pdf>. [Accessed 30th April 2022].
- Кравченко ВІ, Ткачук ЛА, Турчин ВІ, Лузанчук ІА., Тронько МД, Миронюк І. та ін. Результати національного дослідження споживання йодованих продуктів та стану йодної забезпеченості населення. *Доповіді НАН України.*

Оригінальні дослідження

2005;(10):188-94 (Kravchenko VI, Tkachuk LA, Turchin VI, Luzanchuk IA, Tronko MD, Mironiuk NI et al. Results of the national study of iodine consumption and the state of iodine supply of the population. Reports of the National Academy of Sciences of Ukraine. 2005;(10):188-94. Ukrainian).

Список скорочень:

ВООЗ — Всесвітня організація охорони здоров'я

ДЕЙС — добова екскреція йоду з сечею

ДОС — добовий об'єм сечі

ЙДЗ — йододефіцитні захворювання

КЙС — концентрація йоду в сечі

НІЗ — неінфекційні захворювання

Study of iodine supply in the population of Ukraine within the framework of the steps project «Study of the prevalence of risk factors for non-infectious diseases» of the World Health Organization

M.D. Tronko¹, V.I. Kravchenko¹, T.V. Bondar²

¹State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

²NGO «Oleksandr Yaremko Ukrainian Institute of Social Research»

Abstract. Iodine deficiency in the population's diet is a global problem characteristic for many countries of the world, which leads to the occurrence of a wide range of iodine deficiency disorders (IDDs). In Ukraine, unlike many countries of the world, the problem of IDD prevention has not been solved. In order to make legislative decisions regarding the problem of iodine deficiency prevention, more extensive studies of iodine supply to the population in different regions of Ukraine are needed. **The aim** of the work was to investigate the iodine supply of the population of Ukraine within the framework of the Steps project «Studying the prevalence of risk factors for non-communicable diseases» of the World Health Organization. **Materials and methods.** There were selected 263 respondents aged 18-69 years from all regions of Ukraine, including 203 women and 60 men, using the method of multi-stage representative nationwide sampling with random selection at each stage. After filling out the questionnaires (100% completeness of data filling was achieved for 256 people), and taking blood for research, the respondents were given with a 5-liter container and offered to collect urine for 24 hours. Field data collection was conducted over a period of 13 weeks from mid-June to mid-September 2019. In total, 263 urine samples were selected and sent to State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» to determine the urinary iodine concentration by the drop test. 24-hour urinary iodine excretion was calculated according to the urinary iodine concentration and 24-hour urine volume. **Results.** The level of iodine supply, in all regions of Ukraine was within the limits of mild iodine deficiency according to the study of the urinary iodine concentration and 24-hour urinary iodine ex-

cretion. The median urinary iodine concentration was 75.17 µg/L (1st and 3rd percentiles were 47.47 and 115.5 µg/L, respectively). The median 24-hour urinary iodine excretion was 113.9 µg/24 h (1st and 3rd percentiles were 69.2-208.6 µg/24 h), which also indicated the presence of mild iodine deficiency. Practically 70% of samples were in the zone of mild and moderate iodine deficiency. The most pronounced iodine deficiency, approaching the average degree of iodine deficiency was observed in the northern region of Ukraine. Significantly better iodine supply was recorded in the southern, eastern and central regions. **Conclusions.** The presence of mild iodine deficiency was established throughout the territory of Ukraine according to the data of urinary iodine concentration and 24-hour urinary iodine excretion. There was a high degree of correlation between urinary iodine concentration and 24-hour urinary iodine excretion, both for the entire database and for each region of Ukraine, which confirms the adequacy for determining the urinary iodine concentration to assess 24-hour urinary iodine excretion in epidemiological studies. The need to assess the effectiveness of iodine prophylaxis requires further research, along with iodine supply to determine the iodine content in salt consumed by the population.

Keywords: Ukraine, population, iodine, ioduria, iodine deficiency, iodine deficiency diseases.

Для цитування: Тронько МД, Кравченко ВІ, Бондар ТВ. Дослідження йодної забезпеченості населення України в межах проекту Steps «Вивчення поширеності факторів ризику неінфекційних захворювань» Всесвітньої організації охорони здоров'я. Ендокринологія. 2022;27(3):203-213. DOI: 10.31793/1680-1466.2022.27-3.203.

Адреса для листування: Кравченко Віктор Іванович; endocrinolog@ukr.net; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Тронько Микола Дмитрович, д-р мед. наук, проф., чл.-кор. НАН України, акад. НАМН України, завідувач відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID:0000-0001-7421-0981; Кравченко Віктор Іванович, д-р мед. наук, проф., завідувач відділу епідеміології ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0003-0867-2023; Бондар Тетяна Василівна, канд. соціол. наук, директор ГО «Український інститут соціальних досліджень ім. Олександра Яременка», ORCID: 0000-0001-5192-5757.

Особистий внесок: Тронько М.Д. — ідея роботи й консультації під час редагування статті; Кравченко В.І. — аналіз літературних джерел і написання тексту; Бондар Т.В. — аналіз літературних джерел і написання тексту.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування Національної академії медичних наук України.

Декларація з етики: автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Стаття: надійшла до редакції 16.05.2022 р.; перероблена 25.07.2022 р.; прийнята до друку 30.09.2022 р.; надрукована 30.09.2022 р.

For citation: Tronko MD, Kravchenko VI, Bondar TV. Study of iodine supply in the population of Ukraine within the framework of the steps project «Study of the prevalence of risk factors for non-infectious diseases» of the World Health Organization. *Endokrynologia*. 2022;27(3):203-213. DOI: 10.31793/1680-1466.2022.27-3.203.

Correspondence address: Kravchenko Victor Ivanovich; endocrinolog@ukr.net; State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Vyshgorodska Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Tronko Mykola Dmytrovych, Dr. Sci. (Medicine), Cor. Member of the NAS of Ukraine, Acad. of the NAMS of Ukraine, Head of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, Director of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», ORCID: 0000-0001-7421-0981; Kravchenko Viktor Ivanovych, Dr. Sci. (Medicine),

Prof., Head of the Department of Epidemiology of Endocrine Diseases, State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; ORCID: 0000-0003-0867-2023; Bondar Tetyana Vasylivna, Cand. Sci. (Sociology), Director of the PO «Oleksandr Yaremenko Ukrainian Institute of Social Research», ORCID 0000-0001-5192-5757.

Personal contribution: Tronko M.D. — the idea of work and consultation during the editing of the article; Kravchenko V.I. — analysis of literary sources and text writing; Bodnar T.V. — analysis of literary sources and text writing.

Funding: the article was prepared within the budget funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Declaration of ethics: The authors declare that there is no conflict of interest or financial commitment.

Article: received May 16, 2022; revised July 25, 2022; accepted 30 September 2022; published 30 September 2022.

Огляди

DOI: 10.31793/1680-1466.2022.27-3.214

Мезенхімальні стовбурові клітини — головний ресурс клітинної терапії. Використання для лікування цукрового діабету

М.Д. Тронько,
В.М. Пушкарьов,
О.І. Ковзун,
Л.К. Соколова,
В.В. Пушкарьов

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

Резюме. Мезенхімальні стовбурові клітини (mesenchymal stem cells, MSCs) визначають функціонально за здатністю до диференціювання в хондро-, остео- і адипоцити. Терапія MSCs була запропонована для лікування цукрового діабету (ЦД), хвороби Альцгеймера, бічного аміотрофічного склерозу, ортопедичних, серцево-судинних та гематологічних захворювань, еректильної дисфункції, захворювань нирок, печінки, легенів, вовчака, розсіяного склерозу, хвороби Паркінсона, псоріазу та ін. Перевагою щодо застосування MSCs у клініці є відсутність імунної відповіді та можливість використання не тільки аутологічних MSCs, але й алогенних, які практично не відторгаються імунною системою реципієнта. Ще одна перевага при застосуванні MSCs у клініці — їх паракринні ефекти. MSCs синтезують різні цитокіни та фактори росту, які не тільки сприяють виживанню навколишніх клітин, але й відіграють важливу роль у регенеративних/регуляторних властивостях MSCs як *in vitro*, так і *in vivo*. MSCs можуть бути виділені з різних тканин і органів, таких як плацента, пуповинна кров, кістковий мозок, пуповинний гель Уортона, підшлункова залоза (ПЗ) та жирова тканина. Імуномодулювальна функція MSCs пов'язана з секрецією позаклітинних везикул (extracellular vesicles, EVs), які доставляють матеріал батьківської клітини до клітин-реципієнтів без онкогенності або мінливості. Використання MSCs-EVs відкриває багатообіцяльні перспективи щодо неклітинної терапії різних захворювань людини, зокрема й COVID-19. MSCs стали важливим засобом лікування ЦД 1-го типу (ЦД1) та його вторинних ускладнень, а також заміщення β-клітин. В MSCs була виявлена мережа з 24 генів, які пов'язані з ЦД та ожирінням. Показано, що використання MSCs може бути новою перспективною стратегією для лікування ЦД 2-го типу (ЦД2). Вивчення основних сигнальних шляхів та численних факторів, залучених у стовбурових клітинах (stem cells, SCs), аналіз їх статусу та послідовності активації, пригнічення і взаємодії є надзвичайно важливим для розуміння функціонування SCs, підтримки їх плюрипотентності, модифікації та диференціації в спеціалізовані клітини, зокрема й клітини, що продукують інсулін (insulin-producing cells, IPCs), у відповідь на зміни рівня глюкози в організмі.

Ключові слова: мезенхімальні стовбурові клітини, властивості, клінічне застосування, цукровий діабет.

На сьогодні в літературі використовують кілька термінів для опису SCs дорослого організму: соматичні SCs, дорослі SCs, тканинні SCs і постнатальні SCs. Перевага надається використанню терміну «соматичні стовбурові клітини». Соматичні SCs – недиференційовані (або частково диференційовані) клітини в тканинах і органах. Вони мають здатність до самовідновлення і диференціювання в різні спеціалізовані клітини. Функція соматичних SCs: підтримка гомеостазу шляхом регенерації тканини (заміна старих, пошкоджених та клітин, які гинуть). Приклади соматичних SCs і їх похідних: гемопоетичні SCs – клітини крові та імунної системи; епітеліальні SCs – шкіра і вистилаючі клітини; нейральні SCs – нейрони та глія; мезенхімальні SCs – кісткова тканина, хрящ, жирові клітини; м'язові клітини-сателіти; SCs печінки (кілька типів) та інші.

Соматичні SCs і клітини-попередники є в усіх органах і тканинах. Вони знаходяться в так званих «нішах стовбурових клітин» [1]. Ніша є особливим мікрооточенням, що підтримує і регулює ріст SCs. Мутації, одержувані клітинами сигнали, зміни мікрооточення, такі як травма, можуть активувати SCs.

За класифікацією Міжнародного товариства клітинної терапії (International Society for Cellular Therapy, ISCT) слід використовувати такі терміни: мезенхімальні SCs (MSCs) – для клітин в організмі, *in vivo*, і мультипотентні стромальні SCs – для клітин у культурі, *in vitro*. MSCs визначають функціонально за здатністю до диференціювання в хондро-, остео- і адипоцити *in vitro* (*in vivo* показана участь у формуванні кістки та хряща). Морфологічно MSCs практично не відрізняються від фібробластів [2-4]. Дуже близькими за властивостями та профілем експресії генів до MSCs є перичити жирової тканини, з яких можуть утворюватися власне MSCs [5].

Строго кажучи, не можна ставити знак рівності між MSCs в організмі (*in vivo*) і виділеними та розмноженими в культурі (*in vitro*). Властивості MSCs і мультипотентних стромальних SCs, вочевидь, відрізняються. MSCs, отримані з різних тканин, відрізняються за поверхневими маркерами, однак при культивуванні експресія поверхневих маркерів вирівнюється. Є підстави вважати, що потенціал до диференціювання MSCs *in vivo* та *in vitro*

також різний. Дослідники використовують тести потенціалу до диференціювання MSCs *in vitro* як оцінку потенціалу *in vivo*. Взагалі, слід пам'ятати, що культивування *in vitro* – це завжди штучна система і до висновків з експериментів *in vitro* потрібно ставитися з обережністю [2].

Терапія MSCs людини (human MSCs, h-MSCs) була запропонована для лікування хвороби Альцгеймера з використанням 174×10^6 клітин на пацієнта, цукрового діабету (375×10^6 клітин/пацієнта), бічного аміотрофічного склерозу (126×10^6 клітин/пацієнта), ортопедичних захворювань (кісток і хрящів) (101×10^6 клітин/пацієнта), раку (132×10^6 клітин/пацієнта), серцево-судинних захворювань (120×10^6 клітин/пацієнта), хвороби Крона (1508×10^6 клітин/пацієнта), ерекційної дисфункції (15×10^6 клітин/пацієнта), трансплантатів проти хвороби хазяїна (578×10^6 клітин/пацієнта), гематологічних захворювань (192×10^6 клітин/пацієнта), захворювань нирок (261×10^6 клітин/пацієнта), захворювань печінки (420×10^6 клітин/пацієнта), захворювань легенів (451×10^6 клітин/пацієнта), вовчачка (70×10^6 клітин/пацієнта), розсіяного склерозу (190×10^6 клітин/пацієнта), хвороби Паркінсона (168×10^6 клітин/пацієнта), псоріазу (420×10^6 клітин/пацієнта) та ушкоджень спинного мозку (109×10^6 клітин/пацієнта) [6-8].

У 2000 році використання h-MSCs у клінічних та академічних/доклінічних роботах становило приблизно 1×10^{11} клітин. Останні звіти показали вищі значення – до 7×10^{12} клітин, що вказує на експоненційний ріст у найближчі роки. Вважається, що до 2040 року використання h-MSCs буде зосереджено на п'яти сферах застосування: терапевтичні продукти за потребою щонайменше 300×10^{12} клітин; тканинна інженерія з 33 600 трансплантаціями та 185 000 ампутаціями кінцівок на рік тільки у США (278×10^{12} клітин лише для інженерії кісткової тканини); продукти, отримані з h-MSCs, як сировина для клінічних випробувань, позаклітинні везикули, виробництво білка/цитокінів (300×10^{12} клітин); системи та синтетична біологія, де h-MSCs будуть використовуватися для приглушення генів, потенціювання, націлювання, молекулярної інженерії та біорозподілу; у галузях, що

Огляди

розвиваються, як космецевтика та інженерні біоматеріали [6, 8].

Перевагою щодо застосування MSCs в клініці є відсутність імунної відповіді та можливість використання не тільки аутологічних MSCs, але й алогенних, оскільки алогенні MSCs практично не відторгаються імунною системою реципієнта. Більш того, було показано, що в разі формування антитіл після введення MSCs, антитіла утворювалися проти залишків ембріональної сироватки телят, яку використовували при культивуванні клітин.

Ще одна перевага при застосуванні MSCs у клініці — їх паракринні ефекти. Вважається, що виділення широкого спектра біологічно активних молекул — основний механізм терапевтичної дії MSCs. Паракринні ефекти можна розбити на кілька категорій: 1) імуномодулювання, 2) запобігання апоптозу, 3) стимуляція ангиогенезу, 4) підтримка росту і диференціювання стовбурових клітин, 5) перешкоджання утворенню рубцевої тканини, 6) хемоатракція (регуляція міграції клітин) [2, 9-12].

Маркери MSCs. На додаток до їх пластичних адгезивних властивостей за стандартних умов культивування та здатності до диференціації на остеобласти, хондроцити та адипоцити, понад 95% популяції h-MSCs є позитивними за специфічними поверхневими маркерами: CD10, CD13, CD29, CD44, CD49e (α5-integrin), CD54 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1), CD58, CD71, CD73, CD90, CD105, CD117 (c-kit), CD140a, CD140b, CD146 (melanoma cell adhesion molecule, MCAM), CD166 (activated leukocyte cell adhesion molecule, ALCAM), CD271, Sca-1, ALP, слабо експресують основний комплекс гістосумісності (major histocompatibility complex, МНС) клас I, віментин, цитокератин (СК)-8, СК-18 і nestin [9, 13]. Позитивні маркери в мишей: CD29, CD44, CD73, CD90, CD105, Sca-1, Thy1.2, CD135 і Stro-1 [13, 14].

Хоча ідентифіковано широкий діапазон позитивних маркерів, які містять MSCs, жоден маркер не був визначений як специфічний для MSCs [12].

Експресія специфічних комбінацій цих маркерів залежить від тканини хазяїна.

Поверхневі маркери, відсутні в h-MSCs: CD4, CD8, CD11a, CD11b, CD14, CD15, CD16, CD19,

CD25, CD31 (ендотеліальний маркер), CD33, гемопоетичні маркери CD34 і CD45, CD49b, CD49d, CD49f, CD50, CD56, CD62E, CD62L, CD62P, CD79a, CD80, CD86, CD106 (vascular cell adhesion molecule, VCAM-1), CD117, CD200, CD271, c-kit, KDR, HLA-DR, кадгерин V, glycophorin A та МНС II класу [13]; у мишей: CD11b, CD14, CD31, CD34, CD45, CD86, CD135, c-Kit і VCAM-1 [13, 14].

Транскрипційні фактори, що експресуються в MSCs: октамер-зв'язуючий транскрипційний фактор 4 (octamer-binding transcription factor 4, OCT4), Rex-1 і SOX2; у мишей: HOX, stage-specific embryonic antigen 1 (SSEA-1), NANOG, OCT4, Rex-1 і GATA-4 [9].

Міжнародним товариством клітинної терапії було введено мінімальні критерії для стандартизації визначення h-MSCs. По-перше, MSCs повинні прикріплюватись до поверхні стандартного пластикового посуду. По-друге, MSCs повинні експресувати на поверхні молекули CD105, CD73 і CD90, але не CD45, CD34, CD14 або CD11b, CD79a чи CD19 та HLA-DR. По-третє, MSCs повинні бути здатними диференціюватися на остеобласти, адипоцити та хондробласти *in vitro*. В інших видів MSCs мають різну картину експресії поверхневих антигенів. h-MSCs із різних джерел також не мають однакових патернів експресії поверхневих антигенів, що ускладнює зіставлення результатів досліджень, але мінімальні критерії Міжнародного товариства клітинної терапії є загальними для всіх [10].

Слід також зазначити, що потенціал MSCs для диференціації та проліферації може значно відрізнитися залежно від джерела MSCs. Було висловлено припущення, що ці відмінності є результатом прямого впливу конкретного мікросередовища, у якому вони знаходяться [15].

Той факт, що MSCs можуть бути виділені з численних джерел [15, 16], їх відносна легкість культивування *in vitro*, їх здатність диференціюватися на кілька різних типів клітин та їх особливі імунологічні властивості роблять MSCs перспективним засобом для клітинної терапії та регенерації тканин (рис. 1) [6, 12, 17].

MSCs можуть бути отримані з різних джерел, включаючи кістковий мозок, молочні зуби, жирову тканину та пуповину. Дія MSCs

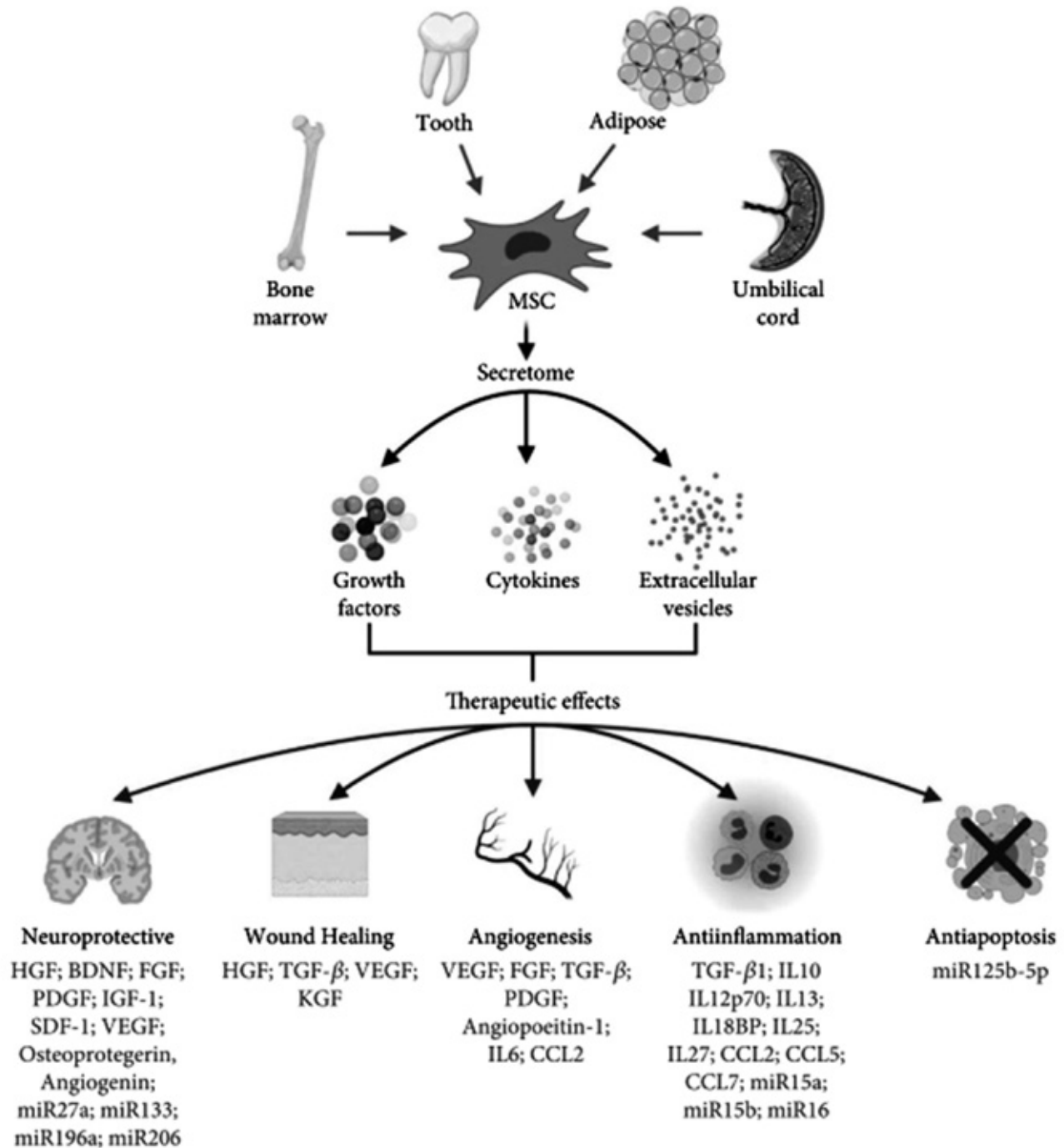


Рис. 1. MSCs: джерела, секретом і терапевтичний ефект [17].

Примітка: деталі в тексті; див. «Список скорочень».

Fig. 1. MSCs: sources, secretome and therapeutic effect [17].

Note: details are in the text; see «List of abbreviations».

в основному пов'язана з секретомом, який складається з різних розчинних факторів (факторів росту та цитокінів) і позаклітинних везикул, які здійснюють терапевтичні ефекти. Нейропротекція, прискорення загоєння ран, індукція ангіогенезу, пригнічення запалення

та запобігання апоптозу клітин є одними з зареєстрованих терапевтичних можливостей секретому MSCs [17].

Секреторні властивості. Цитокіни та фактори росту. У різних дослідженнях було показано [18], що MSCs синтезують різні цитокіни

Огляди

та фактори росту, на що в основному впливає локальне мікросередовище включно з такими факторами, як колонієстимулювальний фактор макрофагів (macrophage colony-stimulating factor, M-CSF), інтерлейкіни (interleukin, IL) IL-6, IL-11, IL-15, фактор SCs (stem cell factor, SCF), інсуліноподібний фактор росту-1 (insulin-like growth factor, IGF-1), фактор росту ендотелію судин (vascular endothelial growth factor, VEGF), трансформуючий фактор росту бета (transforming growth factor beta, TGF- β) та фактор росту гепатоцитів (hepatocyte growth factor, HGF). Ці трофічні медіатори не тільки сприяють виживанню навколишніх клітин [17, 18], але й відіграють важливу роль у регенеративних/регуляторних властивостях MSCs як *in vitro*, так і *in vivo* (рис. 1).

Результати котрансплантації алогенних MSCs інтрапортально з острівцями мавпами циномоглус із ЦД показали, що MSCs значно покращували функцію острівців та приживлення через місяць після трансплантації. Дійшли висновку, що MSCs можуть забезпечувати секрецію імуномодулювальних, ревазкуляризаційних та регенеративних цитокінів. В іншому дослідженні спільне культивування MSCs з острівцями людини з трупного донора покращувало секреторну функцію острівців *in vitro*. Вважається, що до цього покращення призвело збільшення кількості трофічних цитокінів, які виділяються MSCs [10].

Диференціальні можливості. MSCs можуть бути виділені з різних тканин і органів, таких як плацента, пуповинна кров, пуповинний гель Уортона, ПЗ та жирова тканина (рис. 1). Велика кількість досліджень продемонструвала, що MSCs із кісткового мозку мають потенціал для диференціювання на мезодермальні, ектодермальні та ентодермальні тканини, включаючи кістки, м'язи, нейрони, гепатоцити, а також шкіру, кардіоміоцити та інші тканини [10]. Окрім сприяння ангиогенезу, кілька експериментальних досліджень показали, що MSCs також здатні диференціюватися в IPCs [19].

Імунологічні властивості MSCs

Загально визнано, що MSCs не виявляють імуногенних властивостей, тому їх можна пересаджувати до алогенного хазяїна без необхідності імуносупресії. Механізм їх дії

ґрунтується на їх імуномодулювальних властивостях, а також імуносупресивній активності. Вони здатні пригнічувати проліферацію та активацію різних клітин імунної системи (рис. 2).

MSCs здійснюють свій терапевтичний ефект за допомогою різних модуляторів [17].

Ця взаємодія може відбуватися безпосередньо (клітина-клітина) та опосередковано (через розчинні фактори), і цей спосіб супресії не залежить від відповідності МНС SCs Т-клітинам. Імуномодулювальний ефект MSCs стосується таких властивостей Т-клітин як активація та проліферація і, таким чином, вони ефективно пригнічують імунну реакцію [20]. MSCs пригнічують проліферацію активованих Т-клітин шляхом секреції речовин, таких як індолеамін 2, 3-діоксигеназа та простагландин E2. Вони також пригнічують розвиток прозапальних клітин Th17 і стимулюють регуляторні Т-клітини шляхом секреції імуносупресивних цитокінів, включаючи IL-6, IL-8, IL-10, TGF- β і HGF. Крім того, неklasичні молекули HLA I класу (HLA-G), експресовані MSCs, здійснюють імуносупресивну дію на різні імунні клітини. Вони інгібують проліферацію цитотоксичних Т-клітин і цитоліз, опосередкований Т-лімфоцитами, а також індукують розвиток толерогенних дендритних клітин та інгібують цитолітичні функції природних клітин-кілерів [21].

MSCs можна розглядати як основних акторів оркестру імунної системи, які відіграють стратегічну роль у механізмах відновлення за допомогою прозапальної та протизапальної відповіді, зокрема, стимулюючи поляризацію макрофагів з активацією гліколітичних шляхів [22].

Було показано, що HLA-G сприяє зменшенню відторгнення трансплантата. MSCs також беруть участь у регуляції балансу Th1/Th2 (Т-хелпери), впливаючи на рівень IL-4 та інтерферон- γ в ефекторних Т-клітинах. MSCs порушують дозрівання, диференціювання та функції (секрецію цитокінів) дендритних клітин, які відіграють ключову роль у презентації антигену. Існує багато доказів того, що MSCs інгібують проліферацію, диференціювання та хемотаксис В-клітин. Вони також запобігають диференціації моноцитів у дендритні клітини.

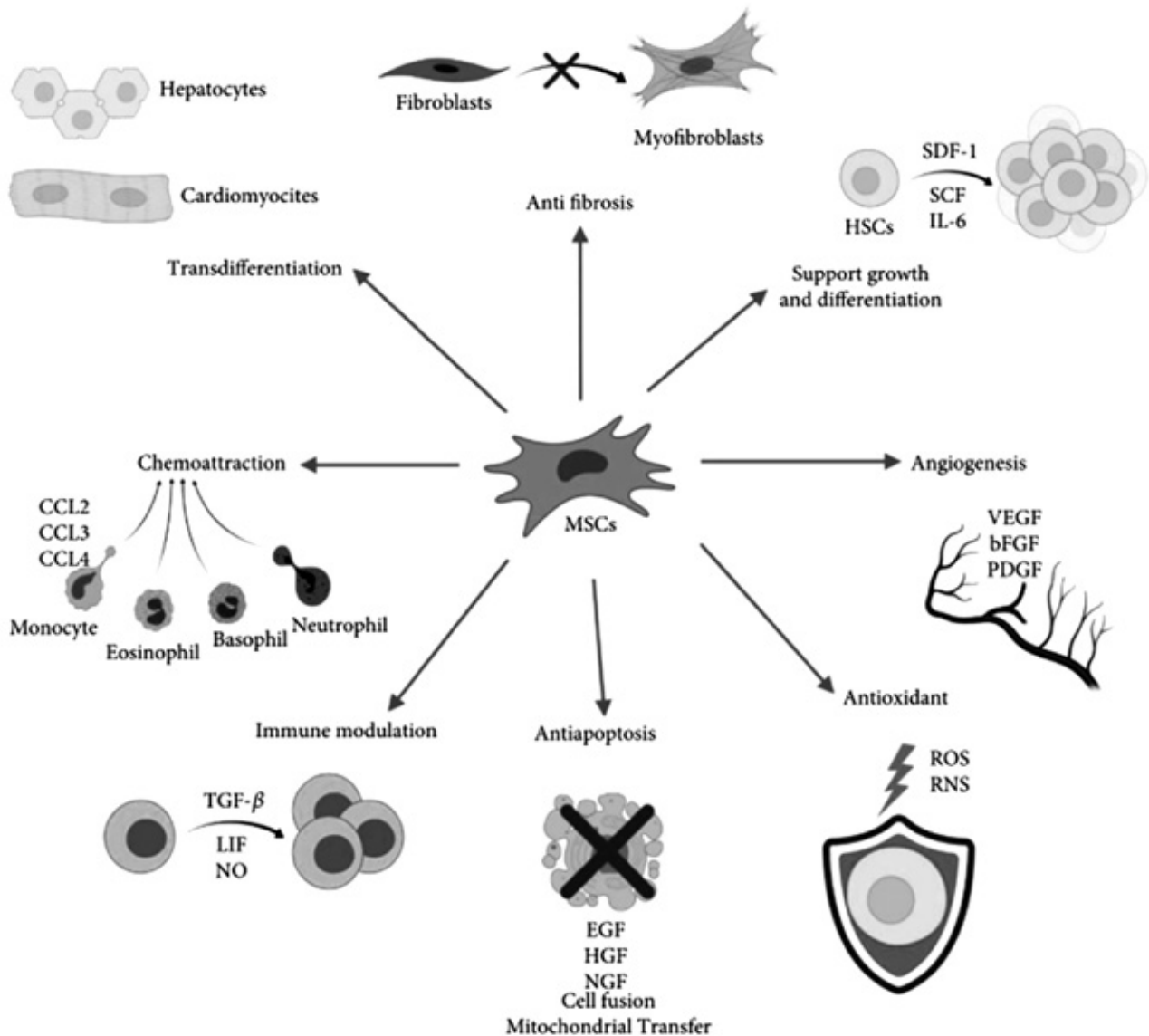


Рис. 2. Механізм дії MSCs щодо відновлення тканин та імуномодуляції [17].

Примітка: деталі в тексті; див. «Список скорочень».

Fig. 2. The mechanism of MSCs action on tissue regeneration and immunomodulation [17].

Note: details are in the text; see «List of abbreviations».

Завдяки своїм імунорегуляторним властивостям MSCs захищені від лізису та цитотоксичної дії імунної системи хазяїна. Імунофенотип MSCs зазвичай описують як MHC I+/MHC II-. Вони також не експресують коstimулюючі молекули (CD40, CD80, CD86) та гемопоетичні маркери CD45, CD34, CD14, CD11, CD19 і CD18 (антиген-1, пов'язаний із функцією лейкоцитів, lymphocyte function-associated antigen 1, LFA-1), що робить їх неімуногенними. MHC I класу може активувати Т-клітини, але за відсутності коstimулюючих молекул вони є не реактивними [12].

Модифікація MSCs

Як правило, MSCs є пластичною адгерентною популяцією клітин, що мають здатність до самовідновлення та до диференціювання в адипогенні, остеогенні, хондрогенні та інші клітинні лінії. Вони мають інтенсивні імуномодулювальні властивості, але низьку імуногенність. Всі MSCs, виділені з різних джерел, мають спільні характерні функції щодо індукції регенерації, а також підтримання загального гомеостазу тканин завдяки їх особливим властивостям, включаючи здатність до хомінгу в таргетні сайти [23].

Огляди

Генетична модифікація. При генетичній модифікації MSCs сконструйована генна касета завантажується у вектор для полегшеного перенесення в MSCs. Потрапляючи в MSCs, він активує певні специфічні гени. Експресія трансгенів може або залишатися незмінною, що приводить до синтезу специфічних молекулярних білків, або може регулюватися за допомогою генного перемикача (**рис. 3**) [24].

Посилення міграції. Генетична модифікація MSCs має на меті поліпшити виживання клітин, посилити міграцію, ділення, хомінг та адгезію MSCs у цільових сайтах, а також запобігти їх сенесценції. Для посилення міграції MSCs використовують індукцію надекспресії рецепторів 1, 4 та 7 хемокінів родини CXCR. CXCR4 і CXCR7 служать специфічними рецепторами для одного з найпотужніших хемокінів, пов'язаного з клітинними міграційними процесами — стромального клітинного фактора 1 (stromal cell-derived factor 1, SDF-1) [25], CXCR1 є швидше рецептором IL-8.

Надмірна експресія CXCR4/CXCR7 у MSCs, отриманих із жирової тканини, сприяє їх паракринним, проліферативним та міграційним властивостям. CXCR7 необхідний не тільки для міграції та проліферації MSCs, але й для ангиогенезу. Ця модифікація характеризується потужним терапевтичним ефектом. Надекспресія CXCR4 посилює мобілізацію та приживлення MSCs у трансплантати печінки щурів, де MSCs стимулюють ранню регенерацію залишкової печінки. На моделі церебральної ішемії/реперфузії щурів показано, що рецептори CXCR4 і CXCR7 коекспресуються в MSCs, які походять з кісткового мозку, і синергетично сприяють їх міграції, хоча ефект CXCR7 був сильнішим, ніж CXCR4. Мігрувальні MSCs сприяли автокринній і паракринній передачі сигналів SDF-1 α . Інші модифікації, що пов'язані з надекспресією факторів, які адекватно посилюють міграцію та хомінг MSCs, включають ядерні рецептори: пов'язаний з ядерним

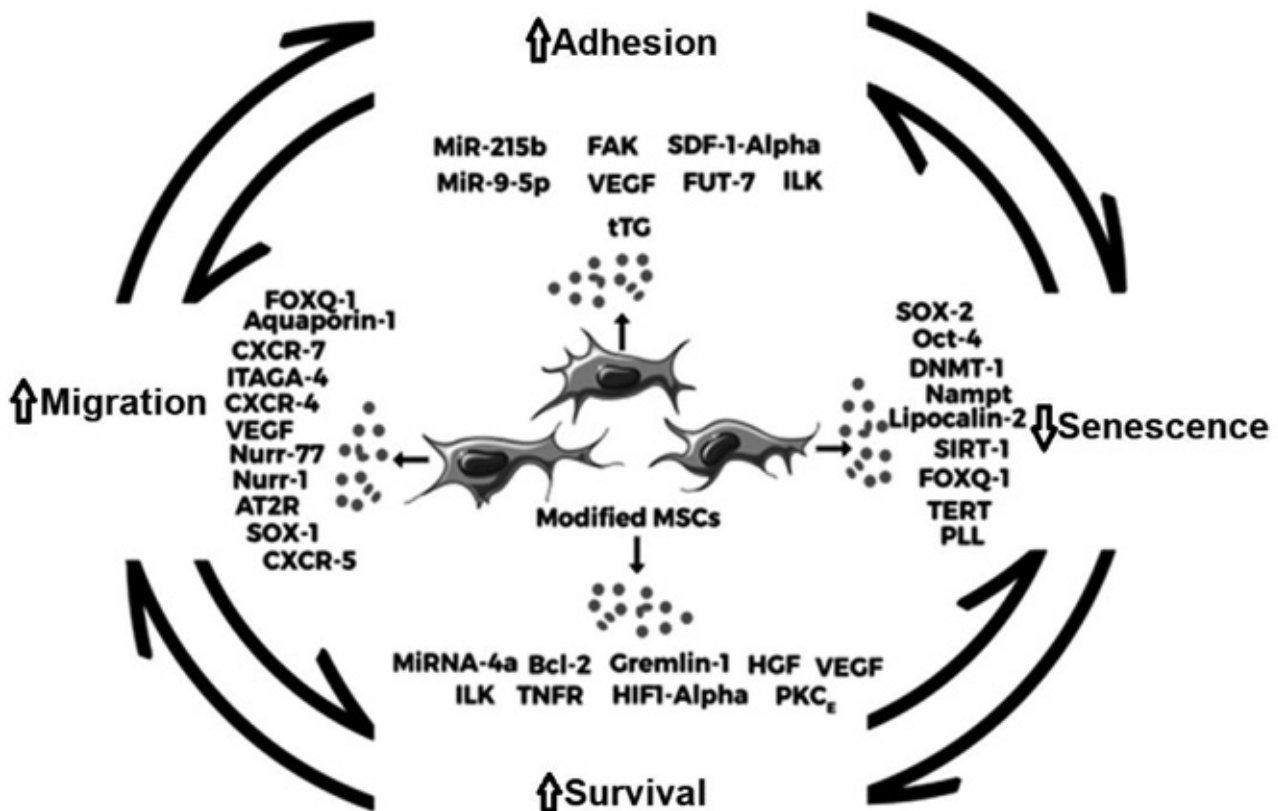


Рис. 3. Способи модифікації MSCs із метою покращення їх властивостей [24].

Примітка: деталі в тексті; див. «Список скорочень».

Fig. 3. Methods of modifying MSCs in order to improve their properties [24].

Note: details are in the text; see «List of abbreviations».

рецептором білок 1 (nuclear receptor related 1 protein, NURR1) та ядерний рецептор 4A1 (nuclear receptor 4A1, NUR77), ген аквапорину-1 [26] та субодиниці інтегрину альфа 4 (integrin subunit alpha 4, ITGA-4) [24]. Було показано, що NUR77 та NURR1 характеризуються найвищою експресією в мігрувальних MSCs. Аналіз клітинного циклу свідчить про зменшення частки клітин у S-фазі (у клітинах з експресією NUR77 та NURR1), порівняно з контрольними клітинами (рис. 3). Посилення міграційної здатності MSCs із надекспресією аквапорину-1 та CXCR4, частково відбувається через активацію сигнальних шляхів Akt та кінази, що регулюється позаклітинними сигналами (extracellular signal-regulated kinase, ERK) [26].

Міграційна властивість MSCs підвищується за допомогою попередньої гіпоксії. Рівні експресії SDF-1 та CXCR4 зростали після прекодиціонування, додатково підвищуючи експресію SDF-1/CXCR4 та покращуючи міграційну здатність MSCs. Гіпоксичне прекодиціонування MSCs також викликає посилення експресії LincPHK-p21, поряд із CXCR4/7 та фактором, що індукується гіпоксією 1 α (hypoxia-inducible factor 1-alpha, HIF-1 α), разом сприяючи міграційній здатності та виживанню MSCs [27].

Дослідження ролі IL-3 у міграції MSCs показало, що в його присутності клітини надмірно експресують CXCR4, що через вісь SDF-1/CXCR4 спричиняє посилену міграцію. Також було помічено, що індукція автофагії рапаміцином сприяє здатності MSCs мігрувати та експресувати протизапальні цитокіни, а також збільшувати експресію CXCR4, не впливаючи на життєздатність клітин. Після введення *in vivo* модифікованих MSCs (вісь CXCR4/CXCL12) більша частина клітин мігрувала до ішемізованих областей, що призводило до поліпшення функції печінки та зменшення кількості запальних цитокінів [28]. Попереднє кондиціонування MSCs хелатором заліза та індуктором гіпоксії дефероксаміном є ефективним способом посилення міграції, а також хомінгу. Також було продемонстровано, що в присутності онкостатину M (OSM) MSC надмірно експресують глікопротеїн 130/онкостатин M рецептор 2 типу, спричиняючи підвищену регуляцію HGF [24].

Поліпшення адгезії. Оптимальна адгезія MSCs має вирішальне значення для їх проліферації та життєздатності на поверхнях субстратів та сприяє клітинному приживленню і регенерації тканин. Відомо, що адгезія пов'язана з інтегринами, які контролюють взаємодію клітина-позаклітинний матрикс (extracellular matrix, ECM) та механізми міжклітинної адгезії за допомогою молекул адгезії та зв'язування з ECM [29]. Отже, адгезійну здатність MSCs, поряд з іншими їх властивостями, покращують експресія інтегринів та фокального комплексу адгезії (рис. 3). Так, у MSCs генетично модифікованих щодо надекспресії інтегрин-зв'язаної кінази (integrin-linked kinase, ILK), рівень виживання збільшувався в 1,5 раза, а фосфорилування ERK1/2 та Akt у трансфікованих MSCs зростало приблизно втричі та вдвічі відповідно. Рівень адгезії також зростав, зі ступенем утримання приблизно в чотири рази вищим, порівняно з немодифікованими MSCs. Підвищена виживаність та адгезія клітин призводили до поліпшення відновлення пошкоджень міокарда [30].

Модифікація поверхні біоміметичних позаклітинних матриць — полі(диметилсилоксан), оброблений глутаральдегідом і (3-амінопропіл) триетоксисиланом, та деякі біоактивні молекули, також посилювали адгезію і проліферацію MSCs. Застосування цих технологій має великі перспективи [31].

Надмірна експресія мікроРНК-9-5р у MSCs не тільки спричиняла посилення міграції, але й покращувала фокальну адгезію (рис. 3) [32]. Для подальшого вивчення механізму, що лежить в основі цього ефекту, було проаналізовано таргетні гени мікроРНК-9-5р і показано, що прямими мішенями мікроРНК-9-5р у MSCs є казеїнкіназа 1 α (casein kinase 1 α , CK1 α) та кіназа глікоген-синтази 3 β (glycogen synthase kinase 3 beta, GSK3 β) (інгібітори сигнального шляху β -катеніну). Отже, надекспресія мікроРНК-9-5р підвищує регуляцію сигнального шляху β -катеніну.

В іншому дослідженні підтверджено, що посилена динаміка адгезії регулюється фокальною адгезійною кіназою (focal adhesion kinase, FAK) та Rac1 в експерименті щодо вивчення міграції MSCs, індукованої VEGF [33]. Крім того, було підтверджено, що глікольна інженерія поверхні MSCs, надмірно експресуючих

Огляди

$\alpha(1,3)$ -фукозилтрансферазу, забезпечує ефективний хомінг та адгезію MSCs на моделі ішемії/реперфузії. Водночас як зв'язування з використанням 19Fс [FUT7 (+)] (рекомбінантний білок глікопротеїнового ліганду-1 Р-селектину (P-selectin glycoprotein ligand 1, PSGL-1)) посилювало захоплення клітин рекомбінантним Р-селектином, $\alpha(1,3)$ -фукозилювання було необхідно для надійного зв'язування з Е-селектином і ендотеліальними клітинами в стані запалення при стресі зсуву, що разом поліпшувало приживлення SCs [34].

Гіпоксичне прекодиціонування MSCs посилює їх здатність до приживлення та виживання в тканинах-мішенях. MSCs експресують високий рівень обох рецепторів SDF-1 – CXCR4 та CXCR7, при концентрації O_2 3%. Ці фактори поряд з індукованою експресією HIF-1 α та фосфорилуванням Акт, обумовлюють вищу адгезію, міграцію та виживання MSCs. MSCs, отримані з кісткового мозку, прекодиціонували 2,4-динітрофенолом (2,4-Dinitrophenol, DNP) на моделі щурів і виявляли вищу адгезію до поверхні та підвищену життєздатність [35]. Відомо, що інгібітор активатора плазміногену 1 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1) негативно регулює виживання MSCs *in vivo*. PAI-1, екстрагований із MSCs, не впливає на виживання MSCs через плазмін-залежний механізм, але безпосередньо впливає на адгезивність MSCs до навколишніх матриксів. Модифікації попереднього кондиціонування, спрямовані на інгібування або виключення PAI-1, забезпечують посилення адгезії MSCs та виживання автотрансплантата [24].

Поліпшення виживання. MSCs також модифікують для збільшення часу виживання в несприятливому мікросередовищі, в яке вони вводяться або культивуються (рис. 3) [36]. Це дозволяє клітинам рости досить довго, щоб здійснювати достатньо тривалу терапевтичну дію. Надекспресія ILK у MSCs підвищувала їх виживання та ангіогенез через сигнальні шляхи Акт та mTOR. Показано також прискорення самооновлення та підвищене виживання MSCs через надмірну експресію ILK у стані гіпоксії. У цих процесах ILK ініціює секрецію IL-6 і, відповідно, активацію сигнальних шляхів JAK2/STAT3 та WNT [37]. MSCs, трансфіковані фактором, що індукується гіпоксією

1 альфа (hypoxia-inducible factor 1-alpha, HIF1 α), також демонструють підвищені життєздатність та виживання при гіпоксії. Крім того, трансфекція HIF1 α захищає MSCs від пошкоджень, спричинених депривацією кисню та глюкози та навіть сприяє мобілізації MSCs у периферичну кров, що в цілому покращує заживлення травм. MSCs щурів, трансфікували невеликою РНК, яка інтерферує, щодо гена HIF1 α в умовах гіпоксії, після чого аналізували життєздатність клітин, апоптоз та експресію HIF1 α . Стан гіпоксії підвищує експресію HIF1 α і життєздатність MSCs, що в результаті сприяє виживанню та пригнічує апоптоз навіть при нормоксії. Можливі механізми, що лежать в основі цього ефекту можуть включати пригнічення HIF1 α шляху p53 [38].

HGF – ще один важливий цитокін, який бере участь в ангіогенезі, антиапоптозі та протизапальних процесах. Є дані, що MSCs, які надекспресують HGF, демонструють високий терапевтичний ефект при серцево-судинних захворюваннях, пошкодженнях печінки, легенів, сприяють стабілізації бар'єрної функції ендотелію, регенерації тканини скелетних м'язів і навіть регенерації пошкоджених нейронів на моделі хвороби Паркінсона [24]. Дослідження захисної ролі MSCs, трансфікованих геном HGF, при пошкодженні гепатоцитів, спричиненого ацетамінофеном, показало, що генетично трансфіковані MSCs покращують виживання клітин та експресію антиапоптозного білка Mcl-1, а також призводять до посиленої проліферації та захисту гепатоцитів. В іншому дослідженні, спрямованому на оцінку кардіопротекторних ефектів MSCs із надекспресією HGF, на моделі інфаркту міокарда мишей показано, що в таких MSCs пригнічується апоптоз у відповідь на гіпоксичну реакцію та експресуються вищі рівні інших цитокінів – VEGF, епідермальний фактор росту (epidermal growth factor, EGF) та базовий фактор росту фібробластів (basic fibroblast growth factor, bFGF). Після трансплантації ці MSCs демонстрували значне покращення функції серця, про що свідчили зменшення апоптозу кардіоміоцитів, а також посилені проліферація кардіоміоцитів та ангіогенез. Інші модифікації MSCs, що покращують їх виживання, включають надмірну експресію Gremlin1 та протеїнкінази С ϵ , ко-експресію Bcl-2 та VEGF,

підвищення регуляції тирозинкиназного рецептора В (tyrosine receptor kinase В, TrkB), інгібування мікроРНК-34а, стимуляція Cripto та трансфекція геном рецептора фактора некрозу пухлини (tumor necrosis factor receptor, TNFR) (рис. 3) [24].

Гальмування передчасного старіння. Іншим важливим напрямком генетичної модифікації MSCs є запобігання передчасному старінню (сенесценції) культивованих або трансплантованих клітин. Сенесценція, яка призводить до незворотної зупинки клітинної проліферації, значною мірою обмежує функції MSCs [39, 40].

Показано зв'язок між MSCs, що старіють, та дегенеративними захворюваннями, особливо віковими, такими як остеоартрит та ідіопатичний легеневий фіброз. При цих захворюваннях MSCs піддаються старінню та опосередковують формування асоційованих зі сенесценцією секреторних фенотипів, впливаючи на навколишнє мікросередовище. Таким чином, сенесцентні MSCs можуть прискорювати старіння тканин, збільшуючи кількість клітин, що старіють, і поширюючи запалення на сусідні клітини. Ці MSCs не тільки перешкоджають відновленню тканин через виснаження SCs, пов'язане зі старінням, а й опосередковують дегенерацію тканин, ініціюючи та поширюючи запалення. Потрібні нові стратегії клітинної терапії на основі MSCs для видалення, омолодження або заміни сенесцентних MSCs [39].

Дослідами *in vitro* було встановлено, що полі-L-лізин (poly-L-lysine, PLL) ефективно запобігає старінню та посилює ростові процеси в MSCs [41]. Також показано, що генетична модифікація MSCs надекспресією генів SOX2 та OCT4 ефективно покращує потенціал диференціації та проліферації трансплантованих MSCs [42], а також їх протизапальний ефект. Для посилення стовбуровості та проліферації MSCs у клітини вводили шляхом ліпосомної трансфекції OCT4 та SOX2 людини, щоб надати їм більші можливості щодо поширення та диференціювання. Результати аналізу клітинного циклу показують, що кількість MSCs, отриманих із жирової тканини та трансфікованих OCT4/SOX2, зменшувались у фазі G1 із супутнім підвищенням частки клітин у S-фазі. Це свідчить про прискорення переходу клітин із фази G1 у фазу S, що

супроводжується вищими диференціальними можливостями MSCs [42]. Це досягається шляхом регуляції генів, що беруть участь у клітинному циклі, адгезії, стовбуровості, проліферації, диференціації та передачі сигналів FGF-2. Також показано, що порушення гомеостазу мітохондріальних активних форм кисню (mtROS) є головним фактором, що викликає старіння MSCs, а запобігання накопиченню mtROS сприяє пригніченню сенесценції. З цією метою застосовували надекспресію Ephrin type-B receptor 2 (EphB2), у результаті чого в MSCs збільшувалась кількість супероксиддисмутази-2 (superoxide dismutase 2, SOD2), також відомої як манган-залежна супероксиддисмутаза або мітохондріальна супероксиддисмутаза (manganese-dependent superoxide dismutase, MnSOD), і знижувався рівень mtROS, оптимізуючи таким чином терапевтичний вплив MSCs щодо загоювання ран [43].

Трансфіковані геном *TERT* (зворотня транскриптаза теломерази, telomerase reverse transcriptase) MSCs перешкоджають старінню та характеризуються вищим рівнем експресії генів факторів, пов'язаних із проліферацією та клітинним циклом, а також посилюють проліферацію нервових та остеогенних ліній (рис. 3). В основі механізму, що підвищує здатність MSCs до самовідновлення (і запобігає сенесценції) при трансфекції геном *TERT*, лежать взаємодії, що включають утворення комплексів із такими молекулами, як секурін, білок теплового шоку людини 90 та шаперонів, таких як Ku70. Сигнальні шляхи, що беруть участь у модульовальних функціях гена *TERT* щодо посилення остеобластної диференціації MSCs, отриманих із кісткового мозку людини, включають сигналінг IGF. Зокрема, відомо, що індуковане IGF фосфорилування та активність лужної фосфатази (alkaline phosphatase, ALP) сприяють диференціації остеобластів [44].

Механізми терапевтичних ефектів MSCs

Запропоновано кілька можливих механізмів, за допомогою яких MSCs здійснюють свої сприятливі ефекти (рис. 1, 2). Дослідження показали, що MSCs можуть мігрувати до місць пошкодження, а потім диференціюватися у функціональні клітини, або що вони можуть

Огляди

зливатися з ураженими клітинами для регенерації пошкоджених тканин. Пізніші роботи продемонстрували, що паракринні фактори, мітохондріальне перенесення та позаклітинна секреція везикул відіграють важливу роль в опосередкуванні ефектів MSCs [7, 45].

Паракринні ефекти. MSCs секретують паракринні фактори, включаючи цитокіни, хемокіни, фактори росту та мікроРНК. Трансплантація MSCs або застосування окремих секретованих факторів дозволяє паракринним факторам MSCs потрапляти до пошкоджених тканин, сприяти відновленню здорового мікросередовища і загоєнню тканин. Паракринні фактори MSCs відіграють важливу роль в імунomodуляції, регенерації та загоєнні тканин, антифіброзі, антиапоптозі та ангиогенезі [46]. Тому багато досліджень зосереджувались на підборі умов культивування, щоб спрямувати секретом MSCs на терапевтичні цілі. Зміни включали: концентрацію кисню, використання MSCs із різних типів тканин, інкубацію з факторами росту або попередню обробку цитокінами, кількість пасажів, культивування тривимірних сфероїдів та механічна деформація [45].

Здатність MSCs до імунomodуляції зробила їх корисним інструментом для лікування запальних розладів, таких як розсіяний склероз, хвороба Крона, хвороба «трансплантат проти хазяїна» (graft-versus-host disease, GVHD), системний червоний вовчак, ЦД1, інших аутоімунних захворювань [20, 45, 47]. Імунomodуляція залежить від перехресної взаємодії між MSCs та імунним мікросередовищем тканини-мішені. У запальному мікросередовищі прозапальні цитокіни, включаючи IL-1 β , IL-6, IL-23, інтерферон- γ та фактор некрозу пухлини α (tumor necrosis factor α , TNF- α), можуть стимулювати секрецію MSCs протизапальних факторів, таких як стимульований TNF α ген (tumor necrosis factor-inducible gene 6 protein, також відомий, як TNF-stimulated gene 6 protein, TSG-6), оксид азоту, IL-10, галектини, простагландин E2 та TGF- β [45]. При дії цих протизапальних сигналів, що секретуються MSCs, активність ядерного фактора NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) і, як наслідок, експресія запальних цитокінів у макрофагах, дендритних клітинах і T-клітинах пригнічується і, як результат, імунні клітини починають експресувати вищий

рівень протизапального цитокіну IL-10. Нещодавно було показано ефективність використання MSCs для послаблення цитокінового шторму у хворих на COVID-19 та його шкідливої дії на серцево-судинну систему [48, 49].

Паракринні фактори MSCs також взаємодіють з імунними клітинами та зміщують поляризацію макрофагів у бік фенотипу M2, що знижує регуляцію як вроджених, так і адаптивних імунних реакцій [46]. Також є дані, що регуляторні T-клітини (Treg) стимулюють секрецію MSCs індолеамін 2,3-діоксигенази (indoleamine-2,3-dioxygenase, IDO), тим самим посилюючи дію Treg та послаблюючи гостре ураження печінки. На додаток до своєї імунomodулювальної здатності, MSCs здатні виділяти фактори, які можуть сприяти проліферації клітин, посилювати ангиогенез та зменшувати апоптоз клітин. Як вже згадувалося, MSCs можуть секретувати фактори, що сприяють росту та ангиогенезу, такі як bFGF, IGF, TGF- β , SDF-1 α , SFRP1/2 (secreted frizzled-related protein-1/2), ангиопоетини та VEGF [45].

Було продемонстровано, що MSCs можуть інгібувати фіброз шляхом секреції паракринних факторів. Хронічне запалення є основним фактором, що зумовлює процес фіброзу, який може змінити нормальну архітектурну структуру тканин і призвести до погіршення її функціонування. Оскільки MSCs можуть зменшувати запалення, їх використання стало привабливою терапевтичною стратегією для пригнічення фіброзу. Показано, що отримане від культури MSCs кондиціоноване середовище (conditioned medium, CM) послаблює фіброз печінки шляхом IDO-залежного зменшення кількості клітин Th17 [50]. Також було показано, що MSCs секретують антагоніст рецепторів інтерлейкіну 1 (interleukin 1 receptor antagonist, IL-1Ra), який пригнічує активацію зірчастих клітин і зменшує експресію колагену I типу – ключового компонента фіброзної тканини печінки. Застосування MSC-CM також зменшувало фіброз та відкладення колагену на моделях ураження легенів, спричинених блеоміцином або діоксидом кремнію. У клітинах, що контактували з MSCs, рівні HGF, фактору росту кератиноцитів (keratinocyte growth factor, KGF) та BMP-7 зростали, тоді як рівні TGF- β 1 та TNF- α знижувались. Ці результати дозволяють припустити, що антифібротичний

ефект MSCs може бути опосередкований за допомогою паракринних механізмів. На моделі індукованої блеоміцином травми легенів показано, що станніокальцин-1 (stanniocalcin-1, STC-1), що секретується MSCs у відповідь на TGF- β 1, чинить антифібротичну дію, зменшуючи окислювальний стрес, стрес ендоплазматичного ретикулуму та продукцію TGF- β 1 у клітинах альвеолярного епітелію. Подібним чином, MSCs знижували експресію пов'язаного з фіброзом тканинного інгібітора матричної металопротеїнази-1, що призводило до поліпшення серцевої функції на моделі інфаркту міокарда [45].

Мікроезидули, отримані з MSCs. Нова регуляторна роль MSCs як в адаптивній, так і у вродженій імунній відповіді була детально досліджена, і MSCs широко використовувалися в клінічних випробуваннях як імуносупресивні агенти для аутоімунних та запальних захворювань, включаючи хворобу «трансплантат проти хазяїна», розсіяний склероз, системний червоний вовчак, хронічне захворювання нирок тощо. Недавні дослідження показали, що імуномодулювальна функція MSCs пов'язана з секрецією EVs, які доставляли матеріал батьківської клітини до клітин-реципієнтів без онкогенності або мінливості. Оскільки MSC-EVs демонструють більшість властивостей MSCs і мають переваги в їх імуномодулювальній функції, використання MSC-EVs є перспективним щодо неклітинної терапії різних захворювань людини, зокрема й COVID-19 [51-53].

Мікроезидули (МВ) — це мікрочастинки для комунікації між клітинами, що виділяються з різних типів клітин, зокрема й із MSCs [54, 55]. МВ вивільняються в позаклітинний простір протягом усього періоду життя клітин через утворення бруньок, міхурців (блеббінг) плазматичною мембраною. Тому вони мають поверхневі характеристики MSCs, такі як CD29, CD44 та CD73. Вони також містять біологічно активні молекули, такі як білки, ліпіди, мРНК та мікроРНК. Коли МВ передаються клітинам-реципієнтам шляхом злиття мембран або інтерналізації, їх вміст може змінити транскрипцію, проліферацію та імунорегуляцію клітин-мішеней, що призводить до функціональних та фенотипічних змін. Функції МВ є специфічними для клітин, з яких вони походять.

Останні результати показали, що МВ, отримані з MSCs (MSC-МВ), характеризуються регенеративними ефектами для кількох моделей захворювань [10, 54]. У одному з досліджень ко-культивували MSC-МВ із моноклеарними клітинами периферичної крові пацієнта з ЦД1. Було показано, що рівень IFN- γ знизився в стимульованих моноклеарних клітинах периферичної крові, а рівні TGF- β , IL-10, IL-6 та простагландину E2 – зросли. Крім того, МВ збільшували популяцію регуляторних FoxP3+ T-клітин (Treg) серед стимульованих моноклеарних клітин периферичної крові. В іншій роботі також продемонстрували, що MSC-МВ можуть індукувати толерогенний фенотип шляхом індукції запрограмованого ліганду смерті 1, TGF- β , IL-10 та Treg. Очевидно, ці властивості MSC-екзосом та МВ є основою їх використання для терапії COVID-19 [52].

Спостерігається і зворотна картина, коли екзосоми сусідніх клітин покращують терапевтичні ефекти MSCs. Так, завдяки своїй здатності до остеогенної диференціації, мезенхімальні SCs кісткового мозку (bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs) останніми роками стали базовими остеогенними клітинами для інженерії кісткової тканини та цитотерапії [56, 57]. Недавні дослідження визначили, що перехресні взаємодії макрофагів і BMSCs є корисними для загоєння дефектів кісток [58]. Показано, що поляризовані екзосоми макрофагів M1 і M2 можуть сприяти остеогенезу BMSCs. Зокрема, екзосоми, отримані з макрофагів M1, сприяють остеогенезу BMSCs через мікроРНК-21a-5p на ранній стадії запалення. Це дослідження допомагає розвинути розуміння складних взаємодій між BMSCs і макрофагами, що може допомогти покращити процес загоєння кісток, а також додаткові регенеративні процеси шляхом локального тривалого вивільнення екзосом.

Хоча використання MSC-МВ може представляти нову терапевтичну стратегію, при клінічному застосуванні МВ деякі питання, такі як стійкість біологічних ефектів, специфічність захворювання, хомінг та біорозповсюдження, мають бути уточнені [10].

Використання MSCs для лікування ЦД

В останні десятиліття вчені продовжують розвивати терапевтичні підходи з використанням MSCs. Так, MSCs стали важливим

Огляди

засобом лікування ЦД1, включаючи запобігання його вторинним ускладненням та заміну β -клітин [59-61]. В MSCs була виявлена мережа з 24 генів, які пов'язані з ЦД та ожирінням [62].

MSCs є негематопоеитичними, фібробласто-подібними, мультипотентними стромальними клітинами, які можуть бути ефективно вилучені з широкого спектра тканин і швидко піддаються диференціації до мезодермального лінеажу, наприклад, у кардіоміоцити, міобласти, адипоцити, хондроцити, а також у β -клітини. Є дані, що терапія MSCs ЦД1 покращує гіперглікемію, стимулює механізми відновлення острівців ПЗ шляхом секреції цитокінів і факторів росту та модулює імунну систему хазяїна [63].

SCs дорослого організму, такі як SCs печінки, гемопоетичні SCs кісткового мозку і MSCs, отримані з кісткового мозку і пуповинної крові, а також MSCs, отримані з жирової тканини (adipose-derived MSCs, AD-MSCs), досліджувались щодо їх потенціалу генерувати IPCs [19].

AD-MSCs, попередньо інкубовані з галатом епігалокатехіну зеленого чаю, посилюють регенерацію тканин ПЗ у щурів із ЦД1 за допомогою регулювання сигналіну ROS/Sirt1 [64].

Ентодермальна природа клітин ПЗ робить SCs печінки перспективним джерелом для терапевтичного використання. У різних дослідженнях для індукції утворення попередників β -клітин із тканини печінки використовували експресію гомеобоксу ПЗ та дванадцятипалої кишки (pancreatic and duodenal homeobox 1, PDX-1) [65]. SCs печінки миші та людини диференціювали до β -подібних IPCs і використовували для подолання стану гіперглікемії. Перспективним є застосування SCs печінки для індукції регенерації IPCs, однак для встановлення протоколів клінічного використання необхідні подальші дослідження.

Показано також, що білок парного боксу 4 (paired box gene 4, PAX4) помітно посилював схильність PDX1-позитивних MSCs до утворення зрілих острівцевих кластерів і функціональних β -подібних IPCs. Для індукції диференціювання MSCs *in vitro* використовували рекомбінантні аденовіруси, що несуть

PDX1 і PAX4. Виявили, що PAX4 регулює експресію Nkx6.1, MAFA, інсуліну та GLUT2 в PDX1+ MSCs, визначаючи долю β -клітин. В умовах високого рівня глюкози клітини, інфіковані комбінованими аденовірусами PDX1 і PAX4, експресували маркери та демонстрували нормальний розвиток β -клітин. Таким чином, PAX4 сприяв диференціації PDX1+ MSCs до β -клітин [66].

Оскільки MSCs можуть диференціюватися в клітини ПЗ, а також загоювати пошкоджені тканини, вони використовуються для лікування ЦД1 [67]. Мезенхімальні SCs кісткового мозку (bone marrow mesenchymal stem cells, BM-MSCs) також здатні сприяти приживленню трансплантата та знижувати автоімунну реакцію. Однак потенціал BM-MSCs для терапії обмежений відсутністю стандартизованих методів, труднощами диференціювання *in vivo* та можливістю індукції пухлини. AD-MSCs дуже схожі на BM-MSCs і клінічно визнані за своїм терапевтичним потенціалом завдяки простоті їх отримання і великій кількості доступних клітин. AD-MSCs також успішно використовувалися для лікування ЦД1 у мишей і їх потенціал протидіяти реакції відторгнення трансплантата підвищує шанси на успіх терапії [65].

Трансплантація MSCs також здійснює позитивний вплив на розвиток та прогресію діабетичної нефропатії [68].

MSCs людини мають здатність затримувати прогресію автоімунного ЦД, пригнічуючи розвиток Th1-клітин, що може також покращувати ефективність трансплантації острівців у пацієнтів із ЦД1. Нині вважають, що паракринний механізм дії MSCs *in vivo* є більш важливим, зокрема через утворення MSC-EXOс (екзосоми, отримані від MSCs) (рис. 4). У попередніх дослідженнях було вивчено вплив MSC-EXOс на ускладнення ЦД і показано, що екзосоми, вивільнені BM-MSCs, характеризувались подібними до SCs функціями, і були здатні покращувати когнітивні порушення в діабетичних мишей, відновлюючи пошкоджені нейрони та астроцити [69]. В іншому дослідженні було виявлено, що AD-MSC-EXOс здійснюють позитивний ефект при ЦД1 шляхом збільшення експресії протизапальних факторів (IL-10) і популяції Treg, які здатні пригнічувати імунну реакцію, запобігати імунній

гіперактивності та аутоімунним ушкодженням. Крім того, було підтверджено, що позаклітинні везикули, отримані з MSCs (mesenchymal stem cell extracellular vesicles, MSC-EVs) можуть інгібувати запалення острівців, значно підвищуючи рівень інсуліну в плазмі крові та ефективно затримуючи розвиток ЦД1 у мишей. Ці результати свідчать про те, що MSC-EVs мають великий потенціал як клітинна терапія для профілактики ЦД1 [69, 70].

MSC-EVs демонструють великий потенціал імунної модуляції, що може бути застосовано для клінічного лікування ЦД1. Вивільнені MSC-EVs потрапляють у циркуляцію та мають мішенями різні клітини, в які потрапляють шляхом прямого злиття з плазматичною мембраною, ендцитозу через фагоцитоз або взаємодії рецептор-ліганд. Молекулярний вміст MSC-EVs (міРНК і білки) вивільняється в ці таргетні клітини, що сприяє імуномодуляції за допомогою різних сигнальних шляхів [70].

Трансплантація MSCs

Трансплантація MSCs відновлює пошкодження в ніші ПЗ. Проте неясно, чи приводить прямий фізичний контакт між MSCs та острівцями ПЗ до кращого результату на відміну від непрямого впливу розчинних факторів, що вивільняються з MSCs, які потрапляють у циркуляцію після системного введення. Дію MSCs досліджували в прямому і непрямому контакті з клітинами лінії MIN6 (β -клітини ПЗ миші), пошкоджених стрептозотоцином (streptozotocin, STZ) *in vitro*. Захисні та антидіабетичні результати трансплантації MSCs оцінювали за допомогою внутрішньопанкреатичного шляху та внутрішньовенового шляху на трансгенних мишах NMRI з ЦД, індукованим STZ. Введення MSCs через внутрішньопанкреатичний шлях послаблювало гіперглікемію на відміну від внутрішньовенового шляху. Внутрішньопанкреатичний шлях призводив до більшої кількості поділів острівцевих клітин, кількості острівців, площі острівців, кількості EGFs та до збалансування співвідношення

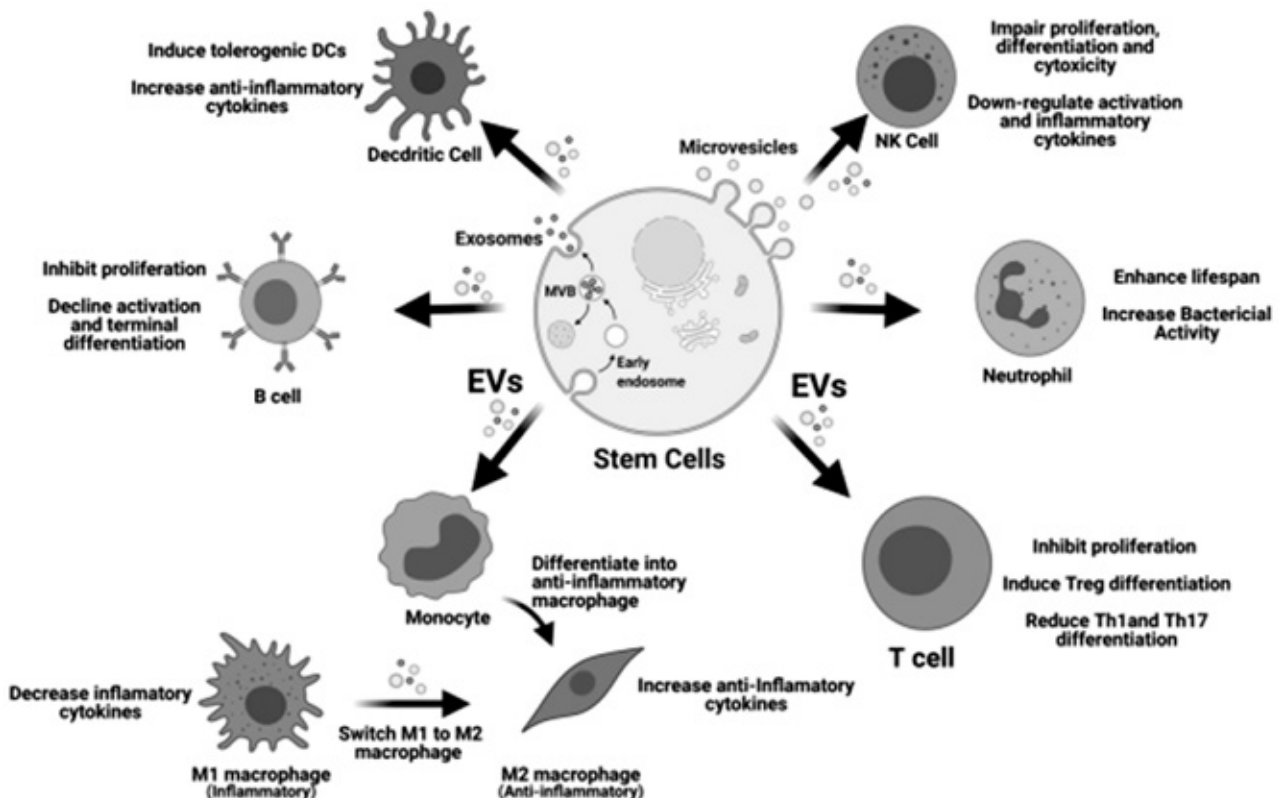


Рис. 4. Регуляція імунної системи мікроезикалами, отриманими з MSCs [70].

Примітка: деталі в тексті; див. «Список скорочень».

Fig. 4. Regulation of the immune system by microvesicles derived from MSCs [70].

Note: details are in the text; see «List of abbreviations».

Огляди

Th1/Th2 *in vivo*. Фізичний контакт *in vitro* також забезпечував кращий захист MIN6-клітин від STZ через шляхи Akt і ERK, порівняно з непрямим контактом [63].

Отже, фізичний контакт між MSCs та клітинами острівців ПЗ необхідний для повного розкриття їхнього захисного потенціалу.

MSCs були детально досліджені на предмет їх ролі у відновленні тканин через їхні ангіогенні та імуномодулювальні властивості. Вони сприяють ангіогенезу шляхом посилення росту капілярів і збільшення ангіогенних факторів при опіках, пролежнях та діабетичних ранах. При вивченні впливу MSCs на кровоносні судини була продемонстрована користь від використання MSC-EVs, введення яких було пов'язано зі значно більшою щільністю кровоносних судин порівняно з контролем [71].

Показано, що MSCs можуть сприяти загоєнню ран на різноманітних доклінічних моделях та в клінічних дослідженнях, включаючи рани при ЦД. Зокрема, клінічні дані свідчать про те, що в пацієнтів із виразками шкіри, які отримували MSCs, швидше закриваються рани та зменшуються больові відчуття, порівняно зі звичайною терапією [72].

Ін'єкція AD-MSCs зменшувала окислювальний стрес і пошкодження печінки та покращувала функцію печінки в щурів із ЦД1. Були залучені потенційні механізми, включаючи активність цитокінів, енергетичний метаболізм та імунну регуляцію. Крім того, лікування AD-MSCs змінювало рівні FGF21 і TGF- β у печінці щурів із ЦД1, що вказує на її здатність до відновлення. Порушений внутрішньоклітинний енергетичний метаболізм, який тісно пов'язаний із мітохондріальним стресом і дисфункцією, пригнічується лікуванням AD-MSCs. Аналіз показав, що AD-MSC-індукована супресія мітохондріального стресу пов'язана зі зменшенням некроптозу та апоптозу. Зміни при ЦД1, пов'язані з мітохондріями, викликали запалення печінки, що призводило до її пошкодження за участю імунної реакції, опосередкованої Т-лімфоцитами. Загалом, ці дані покращують наше розуміння лікувального ефекту AD-MSCs на ускладнення ЦД1: AD-MSCs послаблюють пошкодження печінки, гальмуючи мітохондріальний стрес (апоптоз і дисфункціональний енергетичний метаболізм) і зменшуючи запалення (активацію інфламасом та

порушення імунітету). Ці результати важливі для раннього втручання при ураженні печінки та для затримки розвитку уражень печінки в пацієнтів із ЦД1 [73].

Безклітинною альтернативою MSCs є отримані з них MSC-EVs, які можуть використовуватись для лікування ЦД1 [70]. MSC-EVs можуть зливатися з плазматичною мембраною клітин-мішеней і вивільняти мікроРНК, білки та інші ліганди, які можуть впливати на сигнальні шляхи та полегшувати комунікацію між клітинами, включаючи активацію ангіогенних шляхів, важливих для відновлення тканин. Все більше даних свідчать про те, що MSC-EVs мають подібні ангіогенні, імуномодулювальні та терапевтичні властивості з MSCs і, ймовірно, відповідають за більшу частину паракринних ефектів при лікуванні стовбуровими клітинами [74].

Використання MSC для лікування ЦД2. У багатьох клінічних дослідженнях показано, що використання MSCs може бути новою перспективною стратегією для лікування ЦД2. Попри те, що безпечність та ефективність MSCs у лікуванні ЦД були продемонстровані й в дослідженнях на тваринах, і в клінічних випробуваннях I та II фази, клінічне застосування все ще пов'язане з багатьма проблемами, які необхідно вирішити [75].

Інсулінорезистентність і зниження вироблення інсуліну є характеристиками ЦД2. Традиційний підхід до лікування включає використання зовнішнього інсуліну та застосування пероральних протидіабетичних препаратів. Однак регулярне використання інсуліну робить пацієнтів із ЦД2 інсулінорезистентними, і сучасна терапія не усуває це ускладнення. Трансплантація клітин острівців колись вважалася перспективним терапевтичним підходом, однак цей підхід не є поширеним через відсутність донорів, етичні моменти та ризик імуногенності. Здатність до регенерації та мультипотентний потенціал SC роблять їх перспективним матеріалом для клітинної терапії. SCs, такі як BM-MSCs, AD-MSCs, ембріональні SCs та індуковані плюрипотентні SCs, здатні диференціюватися в IPCs, що призводить до підвищення рівня інсуліну в пацієнтів та експериментальних тварин за визначених умов і процедур [76, 77]. Внутрішньопанкреатична ін'єкція автологічних SCs в умовах гіпербаричної

оксигенації регулює глікемічний стан та рівень інсуліну. Подібні результати також були отримані при внутрішньоартеріальному введенні аутологічних SCs, виділених із кісткового мозку. MSCs покращують функцію острівців і контролюють резистентність до інсуліну при ЦД2. Зараз проводяться дослідження в рамках I та II клінічної фази. Проте точного шляху лікування ЦД2 на основі SCs все ще немає [75].

При ЦД2 MSCs із різних джерел можуть диференціюватися в IPCs. Цей ефект може покращувати гіперглікемію. Програма диференціації контролюється активацією ключових факторів транскрипції, таких як PDX-1, PAX4, PAX6, NGN-3, NEUROD1 та ISL-1. Деякі фактори транскрипції, включаючи ISL-1 і PAX-6, також експресуються в AD-MSCs. Це свідчить, що AD-MSCs здатні диференціюватися до IPCs для лікування ЦД [78].

Вибір джерел MSCs є основою клінічної терапії MSCs. Оскільки всі MSCs, виділені з різних джерел, позитивно впливають на

лікування ЦД2, необхідно більше уваги приділяти простоті отримання клітин та відсутності етичних конфліктів. Це робить аутологічні AD-MSCs ідеальними кандидатами для клітинної терапії. AD-MSCs здатні диференціюватися в IPCs, можуть відновлювати β -клітини острівців, послаблювати резистентність до інсуліну, регулювати метаболізм глюкози в печінці та сприяти імуносупресії. Водночас, можливості AD-MSCs можуть бути порушені гіперглікемією, гіперінсулінемією та метаболічними порушеннями, які призводять до слабого ефекту автотрансплантації та навіть спричиняють ускладнення (рис. 5) [75].

Пов'язана з ЦД2 метаболічна дисфункція погіршує функціональні можливості AD-MSCs, включаючи недиференційований мультипотентний потенціал, проліферацію, апоптоз, старіння та імунomodуляцію [75].

Лише невелика частина MSCs потрапляє до ПЗ після терапії, і лише деякі клітини можуть експресувати інсулін, чого може

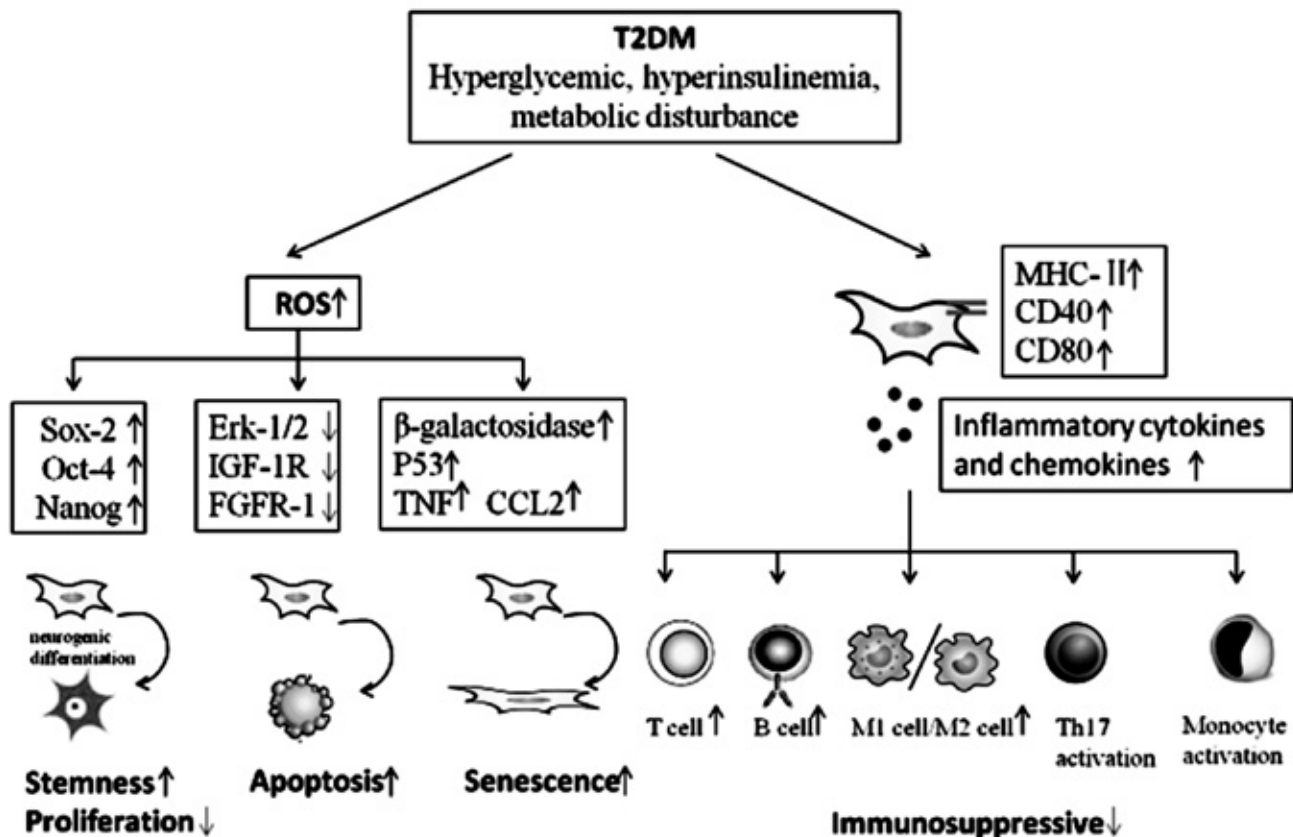


Рис. 5. Вплив факторів ЦД2 на AD-MSCs [75].

Примітка: деталі в тексті; див. «Список скорочень».

Fig. 5. Effect of Type 2 DM factors on AD-MSCs [75].

Note: details are in the text; see «List of abbreviations».

Огляди

бути недостатньо для пояснення регенерації β -клітин. AD-MSCs сприяють відновленню функції острівців і збільшенню кількості β -клітин, знижуючи швидкість апоптозу через пригнічення активності каспази-3. Також, вивільнення паракринних ангіогенних факторів, таких як VEGF, IGF-1, HGF і фактора фон Віллебранда (von Willebrand factor, VWF), може сприяти васкуляризації острівців, а потім брати участь у регенерації клітин [79, 80]. Маса β -клітин ПЗ збільшується після інфузії AD-MSCs, що асоціюється з меншим запаленням у ПЗ через зниження експресії TNF- α [80]. Також виявили, що трансплантація AD-MSCs знижує гіперглікемію та резистентність до інсуліну на моделі щурів з індукованим високожировою дієтою та STZ-діабетом, шляхом відновлення GLUT4 та інсулінового рецептора на клітинній мембрані скелетних м'язів, печінки та жирової тканини разом із посиленням фосфорилування IRS-1 [79].

Подібно до MSCs, секретом із SC-CMs також має потенціал для лікування різних розладів [81]. Показано, що CMs AD-MSCs відновлює рівень інсуліну та стимулює засвоєння глюкози шляхом покращення чутливості до інсуліну. Ефекти зумовлені посиленням експресії гена GLUT4 і білка p-Akt, значним зменшенням експресії генів IL-6 та PAI1 у моделях клітин RI, зниженням накопичення внутрішньом'язового тригліцериду в клітинах C2C12 та інгібуванням адипогенезу в клітинах 3T3L1 після лікування CMs [82].

Інсулінорезистентність пов'язана з хронічним запаленням, що виникає внаслідок ожиріння. MSCs можуть сприяти поляризації макрофагів від прозапального фенотипу до протизапального через продукцію імуносупресивних сполук і метаболітів. У щурів із ЦД2 MSCs можуть частково зменшити резистентність до інсуліну шляхом продукції IL-6, що викликає поляризацію M2. На додаток, MSCs можуть інгібувати через TSG6-залежні механізми інфільтрацію макрофагів, моноцитів і нейтрофілів у вогнища запалення [75, 77]. Крім того, невеликі позаклітинні везикули, отримані з MSCs пуповини людини, зменшують резистентність до інсуліну в щурів із ЦД2 [83].

Дослідження показали, що попередня обробка MSCs під час фази ампліфікації культури *in vitro* може полегшити дисфункцію

MSCs, виділених у пацієнтів. Регулятори мікросередовища в основному включають ECM, фактори росту та імунні клітини. ECM може значно збільшити адгезійну і проліфераційну здатність MSCs. Згодом була створена децелюляризована система культури ECM, яка могла ініціювати та підтримувати функцію SCs, сприяти сортуванню «омолоджених» MSCs із популяції клітин, таким чином покращуючи терапевтичний ефект цих якісніших аутологічних MSCs. Крім того, генетично модифіковані MSCs, які можуть посилювати їх терапевтичний потенціал, використовуються при різних захворюваннях [84].

MSCs є перспективними кандидатами для регенерації тканин і лікування захворювань. Однак тривалі пасажи *in vitro* призводять до втрати стовбуровості MSCs, що зменшує ефективність терапії MSCs. Досліджували комбінацію мелатоніну та MSCs пуповини людини (human umbilical cord MSCs, hUC-MSCs) у лікуванні ЦД2 в мишей, індукованого STZ та дієтою з високим вмістом жирів. Аналіз послідовностей РНК показав, що певні шляхи, включаючи сигнальний шлях, залучений до регуляції проліферації клітин, регулюються мелатоніном. Рівні глюкози в крові мишей у групах лікування UC-MSCs та UC-MSCs/мелатонін були значно знижені порівняно з групою ЦД2 без лікування. Крім того, hUC-MSCs посилюють ключовий фактор в активації шляху PI3K/Akt в гепатоцитах миші з ЦД2. Отже, попередня обробка hUC-MSCs мелатоніном частково підвищила ефективність клітин і, таким чином, зменшила порушення глікемічного контролю та резистентності до інсуліну, що надає практичну стратегію для покращення застосування hUC-MSCs при ЦД та цитотерапії [85].

Крім того, уваги потребує підбір відповідних пацієнтів, оскільки мікросередовище з хронічним запаленням у хворих на ЦД2 буде впливати на трансплантовані клітини. Крім того, ідеальний шлях трансплантації точно не визначений. Системна інфузія може бути більш ефективною, ніж цільова терапія, для терапевтичного ефекту, що в основному зумовлено їх секретом, а не через слабкий хомінг і диференціацію MSCs у залозі. Периферичні внутрішньовенні ін'єкції легші в застосуванні та мають менше побічних ефектів, ніж цільовий підхід, особливо при багаторазових ін'єкціях [75].

Таким чином, хоча кілька досліджень підтвердили потенційний терапевтичний ефект AD-MSCs при ЦД2, необхідні широкомасштабні та контрольовані дослідження для підтвердження ефективності та оптимальної терапевтичної схеми, перш ніж трансплантація MSCs стане традиційною терапією.

Вплив MSCs на ріст пухлинних клітин та метастазування

Основні механізми, відповідальні за сприяння MSCs росту пухлин, складні та різноманітні. Фактори, що впливають на ріст пухлин: цитокіни (IL6, TGF- β 1, IL-8), хемокіни (SDF-1, CXCL1, CCL2, CCL5), ангіогенні фактори (VEGF, Ang-1, PDGF, IGF), фактор росту NRG1, інші фактори (періостин, PAI-1, Sema-7A), мікроРНК (мікроРНК-21-5р, мікроРНК-410, мікроРНК-142-33р, мікроРНК-23b) [45].

MSC демонструють здатність до хомінгу до пухлинних сайтів. Численні повідомлення вказують на те, що вони беруть участь у багатьох пухлинних процесах за допомогою кількох механізмів, включаючи імуносупресію, стимуляцію ангіогенезу, перехід до пухлинно-асоційованих фіброblastів, пригнічення апоптозу ракових клітин, індукцію епітеліально-мезенхімального переходу і посилюють метастазування та хіміорезистентність. Однак інші дослідження показали, що MSCs пригнічують ріст пухлини шляхом пригнічення ангіогенезу, посилення запальної інфільтрації, апоптозу і зупинки клітинного циклу, а також інгібування сигнальних шляхів Akt і Wnt [86].

MSCs відіграють ключову роль як мультипотентні негемопоетичні клітини, здатні давати початок більшості стромальних клітин кісткового мозку, включаючи фіброblastи, адипоцити та остеоцити. MSCs експресують і виділяють широкий спектр біоактивних молекул, включаючи фактори сигнальних шляхів Notch і WNT, які підтримують всі фази кровотворення, включаючи самовідновлення, проліферацію та диференціацію. З іншого боку сигналінг Notch і WNT у MSCs сприяє розвитку лейкемії [87]. Мікросередовище кісткового мозку підтримує нормальний і клональний гемопоез, але також впливає на початок, прогресування та хіміорезистентність

лейкемії. Гемопоетичні SCs знаходяться в спеціалізованих нішах, які функціонально розділені на дві основні — судинну нішу, яка розташована близько до судинної системи кісткового мозку, і ендостеальну нішу [88]. MSCs, які беруть активну участь у формуванні та життєдіяльності цих ніш, відіграють опорну та протуморигенну роль щодо різних підтипів лейкемії, включаючи AML, B-ALL, CLL, CML та T-ALL. Порівняння MSCs, виділених із середовища мієлоїдної та лімфоїдної лейкемії, із MSCs, виділеними від здорових донорів, показало, що стромальні клітини зазнають глибоких молекулярних змін, які включають модуляцію експресії та секреції цитокінів, хемокінів, молекул адгезії та молекул позаклітинного матриксу, таких як SDF-1/CXCR4, CD44. Вважається, що ці модифікації покращують опосередковане MSCs виживання та ріст лейкемічних клітин і переважно лейкемічних SCs та клітин-попередників [89]. MSCs мають подвійну здатність підтримувати лейкемічні SCs у стані спокою, одночасно сприяючи проліферації та росту лейкемічних клітин.

Висновок

Отже, MSCs — це гетерогенна популяція негемопоетичних фіброblastоподібних дорослих клітин-попередників, які можна виділити з різноманітних тканинних джерел. MSCs виявляють різноманітні терапевтичні ефекти. Вони реалізують свою дію шляхом секреції паракринних факторів і стимуляції клітин хазяїна. Крім того, є все більше доказів того, що деякі терапевтично значущі ефекти MSCs опосередковані EVs, утвореними MSCs. Імуномодулювальна дія, яку виявляють MSCs, мотивувала їх застосування в сотнях клінічних випробувань. MSCs виявляють потужну імуносупресивну та протизапальну дію, а також низьку імуногенність. Міграція, приживлення та подальша диференціація в клітини-мішені є механізмами, за допомогою яких MSCs здійснюють свій терапевтичний ефект у регенеративних застосуваннях. Ці властивості MSCs передбачають широку перспективу лікування різних метаболічних та автоімунних захворювань, зокрема ЦД1 і ЦД2.

Список використаної літератури

- Kanazawa S, Okada H, Hojo H, Ohba S, Iwata J, Komura M, et al. Mesenchymal stromal cells in the bone marrow niche consist of multi-populations with distinct transcriptional and epigenetic properties. *Sci Rep*. 2021 Aug 4;11(1):15811. doi: 10.1038/s41598-021-94186-5.
- Chamberlain G, Fox J, Ashton B, Middleton J. Concise review: mesenchymal stem cells: their phenotype, differentiation capacity, immunological features, and potential for homing. *Stem Cells*. 2007 Nov;25(11):2739-49. doi: 10.1634/stemcells.2007-0197.
- Menzorov AG, Battulin NR. Electronic lecture course «Cell Technologists». Novosib. State University; 2012. 104 p. [Russian].
- Sigmarsdóttir Þ, McGarrity S, Rolfsson Ó, Yurkovich JT, Sigurjónsson ÓE. Current status and future prospects of genome-scale metabolic modeling to optimize the use of mesenchymal stem cells in regenerative medicine. *Front Bioeng Biotechnol*. 2020 Mar 31;8:239. doi: 10.3389/fbioe.2020.00239.
- da Silva Meirelles L, Malta TM, Panepucci RA, da Silva WA Jr. Transcriptomic comparisons between cultured human adipose tissue-derived pericytes and mesenchymal stromal cells. *Genom Data*. 2015 Nov 10;7:20-5. doi: 10.1016/j.gdata.2015.11.009.
- Castilla-Casadiegos DA, Reyes-Ramos AM, Domenech M, Almodovar J. Effects of physical, chemical, and biological stimulus on h-MSC expansion and their functional characteristics. *Ann Biomed Eng*. 2020 Feb;48(2):519-35. doi: 10.1007/s10439-019-02400-3.
- Guillamat-Prats R. The role of MSC in wound healing, scarring and regeneration. *Cells*. 2021 Jul 8;10(7):1729. doi: 10.3390/cells10071729.
- Olsen TR, Ng KS, Lock LT, Ahsan T, Rowley JA. Peak MSC – are we there yet? *Front Med (Lausanne)*. 2018 Jun 21;5:178. doi: 10.3389/fmed.2018.00178.
- Ahamad N, Singh BB. Calcium channels and their role in regenerative medicine. *World J Stem Cells*. 2021 Apr 26;13(4):260-80. doi: 10.4252/wjsc.v13.i4.260.
- Hashemian SJ, Kouhnavard M, Nasli-Esfahani E. Mesenchymal stem cells: rising concerns over their application in treatment of type one diabetes mellitus. *J Diabetes Res*. 2015;2015:675103. doi: 10.1155/2015/675103.
- da Silva Meirelles L, Bieback K, Bolontrade MF. Editorial: Current progress in mesenchymal stem/stromal cell research. *Front Cell Dev Biol*. 2021 Feb 18;9:658903. doi: 10.3389/fcell.2021.658903.
- Musiak-Wysocka A, Kot M, Majka M. The pros and cons of mesenchymal stem cell-based therapies. *Cell Transplant*. 2019 Jul;28(7):801-12. doi: 10.1177/0963689719837897.
- Han Y, Li X, Zhang Y, Han Y, Chang F, Ding J. Mesenchymal stem cells for regenerative medicine. *Cells*. 2019 Aug 13;8(8):886. doi: 10.3390/cells8080886.
- Ahamad N, Rath PC. Expression of interferon regulatory factors (IRF-1 and IRF-2) during radiation-induced damage and regeneration of bone marrow by transplantation in mouse. *Mol Biol Rep*. 2019 Feb;46(1):551-67. doi: 10.1007/s11033-018-4508-x.
- Maleki M, Ghanbarvand F, Reza Behvarz M, Ejtemaei M, Ghadirkhomi E. Comparison of mesenchymal stem cell markers in multiple human adult stem cells. *Int J Stem Cells*. 2014 Nov;7(2):118-26. doi: 10.15283/ijsc.2014.7.2.118.
- García-Muñoz E, Vives J. Towards the standardization of methods of tissue processing for the isolation of mesenchymal stromal cells for clinical use. *Cytotechnology*. 2021 May 10;73(3):1-10. doi: 10.1007/s10616-021-00474-3.
- Foo JB, Looi QH, Chong PF, Hassan NH, Yeo GEC, Ng CY, et al. Comparing the therapeutic potential of stem cells and their secretory products in regenerative medicine. *Stem Cells Int*. 2021 Aug 19;2021:2616807. doi: 10.1155/2021/2616807.
- Paprocka M, Kraskiewicz H, Bielawska-Pohl A, Krawczyński A, Masłowski L, Czyżewska-Buczyńska A, et al. From primary MSC culture of adipose tissue to immortalized cell line producing cytokines for potential use in regenerative medicine therapy or immunotherapy. *Int J Mol Sci*. 2021 Oct 23;22(21):11439. doi: 10.3390/ijms222111439.
- Bhonde RR, Sheshadri P, Sharma S, Kumar A. Making surrogate β -cells from mesenchymal stromal cells: perspectives and future endeavors. *Int J Biochem Cell Biol*. 2014 Jan;46:90-102. doi: 10.1016/j.biocel.2013.11.006.
- Wei Z, Yuan J, Wang G, Ocansey DKW, Xu Z, Mao F. Regulatory effect of mesenchymal stem cells on T cell phenotypes in autoimmune diseases. *Stem Cells Int*. 2021 Mar 30;2021:5583994. doi: 10.1155/2021/5583994.
- Kim JH, Jo CH, Kim HR, Hwang YI. Comparison of immunological characteristics of mesenchymal stem cells from the periodontal ligament, umbilical cord, and adipose tissue. *Stem Cells Int*. 2018 Apr 1;2018:8429042. doi: 10.1155/2018/8429042.
- Pers YM, Jorgensen C, Khoury M. Editorial: the role of metabolism in MSC-mediated immunomodulation. *Front Immunol*. 2021 Aug 26;12:751865. doi: 10.3389/fimmu.2021.751865.
- Li Z, Hu X, Zhong JF. Mesenchymal stem cells: characteristics, function, and application. *Stem Cells Int*. 2019 Mar 6;2019:8106818. doi: 10.1155/2019/8106818.
- Ocansey DKW, Pei B, Yan Y, Qian H, Zhang X, Xu W, et al. Improved therapeutics of modified mesenchymal stem cells: an update. *J Transl Med*. 2020 Jan 30;18(1):42. doi: 10.1186/s12967-020-02234-x.
- Ullah M, Liu DD, Thakor AS. Mesenchymal stromal cell homing: mechanisms and strategies for improvement. *iScience*. 2019 May 31;15:421-38. doi: 10.1016/j.isci.2019.05.004.
- Pelagalli A, Nardelli A, Lucarelli E, Zannetti A, Brunetti A. Autocrine signals increase ovine mesenchymal stem cells migration through Aquaporin-1 and CXCR4 overexpression. *J Cell Physiol*. 2018 Aug;233(8):6241-9. doi: 10.1002/jcp.26493.
- Meng S-S, Xu X-P, Chang W, Lu Z-H, Huang L-L, Xu J-Y, et al. LincRNA-p21 promotes mesenchymal stem cell migration capacity and survival through hypoxic preconditioning. *Stem Cell Res Ther*. 2018 Oct 25;9:280. doi: 10.1186/s13287-018-1031-x.
- Zheng J, Li H, He L, Huang Y, Cai J, Chen L, et al. Preconditioning of umbilical cord-derived mesenchymal stem cells by rapamycin increases cell migration and ameliorates liver ischaemia/reperfusion injury in mice via the CXCR4/CXCL12 axis. *Cell Prolif*. 2019 Mar;52(2):e12546. doi: 10.1111/cpr.12546.
- Lee S, Choi E, Cha MJ, Hwang KC. Cell adhesion and long-term survival of transplanted mesenchymal stem cells: a prerequisite for cell therapy. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;2015:632902. doi: 10.1155/2015/632902.
- Song SW, Chang W, Song BW, Song H, Lim S, Kim HJ, et al. Integrin-linked kinase is required in hypoxic mesenchymal stem cells for strengthening cell adhesion to ischemic myocardium. *Stem Cells*. 2009 Jun;27(6):1358-65. doi: 10.1002/stem.47.
- Mobasserri R, Tian L, Soleimani M, Ramakrishna S, Naderi-Manesh H. Bio-active molecules modified surfaces enhanced mesenchymal stem cell adhesion and proliferation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017 Jan 29;483(1):312-7. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.12.146.
- Li X, He L, Yue Q, Lu J, Kang N, Xu X, et al. MiR-9-5p promotes MSC migration by activating β -catenin signaling pathway. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2017 Jul 1;313(1):C80-C93. doi: 10.1152/ajpcell.00232.2016.
- Wang H, Wang X, Qu J, Yue Q, Hu Y, Zhang H. VEGF enhances the migration of MSCs in neural differentiation by regulating focal adhesion turnover. *J Cell Physiol*. 2015 Nov;230(11):2728-42. doi: 10.1002/jcp.24997.
- Lo CY, Weil BR, Palka BA, Momeni A, Canty JM Jr, Neelamegham S. Cell surface glycoengineering improves selectin-mediated adhesion of mesenchymal stem cells (MSCs) and cardiophere-derived cells (CDCs): Pilot validation in porcine ischemia-reperfusion model. *Biomaterials*. 2016 Jan;74:19-30. doi: 10.1016/j.biomaterials.2015.09.026.
- Khan I, Ali A, Akhter MA, Naem N, Chotani MA, Mustafa T, et al. Preconditioning of mesenchymal stem cells with 2,4-dinitrophenol improves cardiac function in infarcted rats. *Life Sci*. 2016 Oct 1;162:60-9. doi: 10.1016/j.lfs.2016.08.014.
- García-Sánchez D, Fernández D, Rodríguez-Rey JC, Pérez-Campo FM. Enhancing survival, engraftment, and osteogenic potential of mesenchymal stem cells. *World J Stem Cells*. 2019 Oct 26;11(10):748-63. doi: 10.4252/wjsc.v11.i10.748.
- Mao Q, Liang XL, Wu YF, Pang YH, Zhao XJ, Lu YX. ILK promotes survival and self-renewal of hypoxic MSCs via the activation of

- IncTCF7-Wnt pathway induced by IL-6/STAT3 signaling. *Gene Ther.* 2019 May;26(5):165-76. doi: 10.1038/s41434-018-0055-2.
38. Lv B, Hua T, Li F, Han J, Fang J, Xu L, et al. Hypoxia-inducible factor 1 α protects mesenchymal stem cells against oxygen-glucose deprivation-induced injury via autophagy induction and PI3K/AKT/mTOR signaling pathway. *Am J Transl Res.* 2017 May 15;9(5):2492-9.
 39. Liu Y, Chen Q. Senescent mesenchymal stem cells: disease mechanism and treatment strategy. *Curr Mol Biol Rep.* 2020 Dec;6(4):173-82. doi: 10.1007/s40610-020-00141-0.
 40. Liu J, Ding Y, Liu Z, Liang X. Senescence in mesenchymal stem cells: functional alterations, molecular mechanisms, and rejuvenation strategies. *Front Cell Dev Biol.* 2020 May 5;8:258. doi: 10.3389/fcell.2020.00258.
 41. Heo JS, Kim HO, Song SY, Lew DH, Choi Y, Kim S. Poly-L-lysine prevents senescence and augments growth in culturing mesenchymal stem cells *ex vivo*. *Biomed Res Int.* 2016;2016:8196078. doi: 10.1155/2016/819607868.
 42. Han SM, Han SH, Coh YR, Jang G, Chan Ra J, Kang SK, et al. Enhanced proliferation and differentiation of Oct4- and Sox2-overexpressing human adipose tissue mesenchymal stem cells. *Exp Mol Med.* 2014 Jun 20;46(6):e101. doi: 10.1038/emm.2014.28.
 43. Jung YH, Lee HJ, Kim JS, Lee SJ, Han HJ. EphB2 signaling-mediated Sirt3 expression reduces MSC senescence by maintaining mitochondrial ROS homeostasis. *Free Radic Biol Med.* 2017 Sep;110:368-80. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.07.001.
 44. Saeed H, Qiu W, Li C, Flyvbjerg A, Abdallah BM, Kassem M. Telomerase activity promotes osteoblast differentiation by modulating IGF-signaling pathway. *Biogerontology.* 2015 Dec;16(6):733-45. doi: 10.1007/s10522-015-9596-6.
 45. Zhuang WZ, Lin YH, Su LJ, Wu MS, Jeng HY, Chang HC, et al. Mesenchymal stem/stromal cell-based therapy: mechanism, systemic safety and biodistribution for precision clinical applications. *J Biomed Sci.* 2021 Apr 14;28(1):28. doi: 10.1186/s12929-021-00725-7.
 46. Xu H, Lee CW, Wang YF, Huang S, Shin LY, Wang YH, et al. The role of paracrine regulation of mesenchymal stem cells in the crosstalk with macrophages in musculoskeletal diseases: a systematic review. *Front Bioeng Biotechnol.* 2020 Nov 26;8:587052. doi: 10.3389/fbioe.2020.587052.
 47. Donzelli E, Scuteri A. Mesenchymal stem cells: a trump card for the treatment of diabetes? *Biomedicines.* 2020 May 6;8(5):112. doi: 10.3390/biomedicines8050112.
 48. Ellison-Hughes GM, Colley L, O'Brien KA, Roberts KA, Agbaedeng TA, Ross MD. The role of MSC therapy in attenuating the damaging effects of the cytokine storm induced by COVID-19 on the heart and cardiovascular system. *Front Cardiovasc Med.* 2020 Dec 9;7:602183. doi: 10.3389/fcvm.2020.602183
 49. Fernández-Francos S, Eiro N, González-Galiano N, Vizoso FJ. Mesenchymal stem cell-based therapy as an alternative to the treatment of acute respiratory distress syndrome: current evidence and future perspectives. *Int J Mol Sci.* 2021 Jul 22;22(15):7850. doi: 10.3390/ijms22157850.
 50. Milosavljevic N, Gazdic M, Simovic Markovic B, Arsenijevic A, Nurkovic J, Dolicanin Z, et al. Mesenchymal stem cells attenuate liver fibrosis by suppressing Th17 cells – an experimental study. *Transpl Int.* 2018 Jan;31(1):102-15. doi: 10.1111/tri.13023.
 51. Moradinasab S, Pourbagheri-Sigaroodi A, Zafari P, Ghaffari SH, Bashash D. Mesenchymal stromal/stem cells (MSCs) and MSC-derived extracellular vesicles in COVID-19-induced ARDS: mechanisms of action, research progress, challenges, and opportunities. *Int Immunopharmacol.* 2021 Aug;97:107694. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107694.
 52. Rezakhani L, Kelishadrokh AF, Soleimanizadeh A, Rahmati S. Mesenchymal stem cell (MSC)-derived exosomes as a cell-free therapy for patients Infected with COVID-19: Real opportunities and range of promises. *Chem Phys Lipids.* 2021 Jan;234:105009. doi: 10.1016/j.chemphyslip.2020.105009.
 53. Yuan QL, Zhang YG, Chen Q. Mesenchymal stem cell (MSC)-derived extracellular vesicles: potential therapeutics as MSC trophic mediators in regenerative medicine. *Anat Rec (Hoboken).* 2020 Jun;303(6):1735-42. doi: 10.1002/ar.24186.
 54. Lee BC, Kang I, Yu KR. Therapeutic features and updated clinical trials of mesenchymal stem cell (MSC)-derived exosomes. *J Clin Med.* 2021 Feb 11;10(4):711. doi: 10.3390/jcm10040711.
 55. Luo T, von der Ohe J, Hass R. MSC-derived extracellular vesicles in tumors and therapy. *Cancers (Basel).* 2021 Oct 18;13(20):5212. doi: 10.3390/cancers13205212.
 56. Li Z, Gu Y, Lin Z, Ma H, Zhang S. Cordycepin promotes osteogenesis of bone marrow-derived mesenchymal stem cells and accelerates fracture healing via hypoxia in a rat model of closed femur fracture. *Biomed Pharmacother.* 2020 May 1;125:109991. doi: 10.1016/j.biopha.2020.109991.
 57. Liu K, Luo X, Lv ZY, Zhang YJ, Meng Z, Li J, et al. Macrophage-derived exosomes promote bone mesenchymal stem cells towards osteoblastic fate through microRNA-21a-5p. *Front Bioeng Biotechnol.* 2022 Jan 5;9:801432. doi: 10.3389/fbioe.2021.801432.
 58. Vallés G, Bensiamar F, Maestro-Paramio L, García-Rey E, Vilaboa N, Saldaña L. Influence of inflammatory conditions provided by macrophages on osteogenic ability of mesenchymal stem cells. *Stem Cell Res Ther.* 2020 Feb 13;11(1):57. doi: 10.1186/s13287-020-1578-1.
 59. Pixley JS. Mesenchymal stem cells to treat type 1 diabetes. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020 Apr 1;1866(4):165315. doi: 10.1016/j.bbdis.2018.10.033.
 60. Takahashi H, Sakata N, Yoshimatsu G, Hasegawa S, Kodama S. Regenerative and transplantation medicine: cellular therapy using adipose tissue-derived mesenchymal stromal cells for type 1 diabetes mellitus. *J Clin Med.* 2019 Feb 15;8(2):249. doi: 10.3390/jcm8020249.
 61. Ulyanova O, Askarov M, Kozina L, Karibekov T, Shaimardanova G, Zhakupova A, et al. Autologous mesenchymal stem cell transplant in patients with type 1 diabetes mellitus. *Exp Clin Transplant.* 2019 Jan;17(Suppl 1):236-8. doi: 10.6002/ect.MESOT2018.P100.
 62. Jin Y, Kim D, Choi YJ, Song I, Chung YS. Gene network analysis for osteoporosis, sarcopenia, diabetes, and obesity in human mesenchymal stromal cells. *Genes (Basel).* 2022 Mar 3;13(3):459. doi: 10.3390/genes13030459.
 63. Khatri R, Petry SF, Linn T. Intrapancratic MSC transplantation facilitates pancreatic islet regeneration. *Stem Cell Res Ther.* 2021 Feb 12;12(1):121. doi: 10.1186/s13287-021-02173-4.
 64. Chen TS, Liao WY, Huang CW, Chang CH. Adipose-derived stem cells preincubated with Green Tea EGCG enhance pancreatic tissue regeneration in rats with type 1 diabetes through ROS/Sirt1 signaling regulation. *Int J Mol Sci.* 2022 Mar 15;23(6):3165. doi: 10.3390/ijms23063165
 65. Peng BY, Dubey NK, Mishra VK, Tsai FC, Dubey R, Deng WP, et al. Addressing stem cell therapeutic approaches in pathobiology of diabetes and its complications. *J Diabetes Res.* 2018 Jun 25;2018:7806435. doi: 10.1155/2018/7806435.
 66. Xu L, Xu C, Zhou S, Liu X, Wang J, Liu X, et al. PAX4 promotes PDX1-induced differentiation of mesenchymal stem cells into insulin-secreting cells. *Am J Transl Res.* 2017 Mar 15;9(3):874-86.
 67. Wan XX, Zhang DY, Khan MA, Zheng SY, Hu XM, Zhang Q, et al. Stem cell transplantation in the treatment of type 1 diabetes mellitus: from insulin replacement to beta-cell replacement. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Mar 18;13:859638. doi: 10.3389/fendo.2022.859638.
 68. Ezquer ME, Ezquer FE, Arango-Rodríguez ML, Conget PA. MSC transplantation: a promising therapeutic strategy to manage the onset and progression of diabetic nephropathy. *Biol Res.* 2012;45(3):289-96. doi: 10.4067/S0716-97602012000300010.
 69. Shen Z, Huang W, Liu J, Tian J, Wang S, Rui K. Effects of mesenchymal stem cell-derived exosomes on autoimmune diseases. *Front Immunol.* 2021 Sep 27;12:749192. doi: 10.3389/fimmu.2021.749192.
 70. Hu W, Song X, Yu H, Sun J, Wang H, Zhao Y. Clinical translational potentials of stem cell-derived extracellular vesicles in type 1 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Jan 12;12:682145. doi: 10.3389/fendo.2021.682145.
 71. Bailey AJM, Li H, Kirkham AM, Tieu A, Maganti HB, Shorr R, et al. MSC-derived extracellular vesicles to heal diabetic wounds: a systematic review and meta-analysis of preclinical animal studies. *Stem Cell Rev Rep.* 2021 Apr 24:1-12. doi: 10.1007/s12015-021-10164-4.
 72. Hashemi SS, Mohammadi AA, Kabiri H, Hashempoor MR, Mahmoodi M, Amini M, et al. The healing effect of Wharton's jelly stem cells seeded on biological scaffold in chronic skin ulcers: A randomized clinical trial. *J Cosmet Dermatol.* 2019 Dec;18(6):1961-7. doi: 10.1111/jocd.12931.

Огляди

73. Hou Y, Ding W, Wu P, Liu C, Ding L, Liu J, et al. Adipose-derived stem cells alleviate liver injury induced by type 1 diabetes mellitus by inhibiting mitochondrial stress and attenuating inflammation. *Stem Cell Res Ther.* 2022 Apr 1;13(1):132. doi: 10.1186/s13287-022-02760-z.
74. Allan D, Tieu A, Lalu M, Burger D. Mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles for regenerative therapy and immune modulation: Progress and challenges toward clinical application. *Stem Cells Transl Med.* 2020 Jan;9(1):39-46. doi: 10.1002/sctm.19-0114.
75. Qi Y, Ma J, Li S, Liu W. Applicability of adipose-derived mesenchymal stem cells in treatment of patients with type 2 diabetes. *Stem Cell Res Ther.* 2019 Aug 28;10(1):274. doi: 10.1186/s13287-019-1362-2.
76. Pagliuca FW, Millman JR, Gürtler M, Segel M, Van Dervort A, Ryu JH, et al. Generation of functional human pancreatic β cells *in vitro*. *Cell.* 2014 Oct 9;159(2):428-39. doi: 10.1016/j.cell.2014.09.040.
77. Wang M, Song L, Strange C, Dong X, Wang H. Therapeutic effects of adipose stem cells from diabetic mice for the treatment of type 2 diabetes. *Mol Ther.* 2018 Aug 1;26(8):1921-30. doi: 10.1016/j.ymthe.2018.06.013.
78. Dave SD, Vanikar AV, Trivedi HL. In-vitro generation of human adipose tissue derived insulin secreting cells: up-regulation of Pax-6, Irf-1 and Isl-1. *Cytotechnology.* 2014 Mar;66(2):299-307. doi: 10.1007/s10616-013-9573-3.
79. Hu J, Fu Z, Chen Y, Tang N, Wang L, Wang F, et al. Effects of autologous adipose-derived stem cell infusion on type 2 diabetic rats. *Endocr J.* 2015;62(4):339-52. doi: 10.1507/endocrj.EJ14-0584.
80. Wang G, Cao K, Liu K, Xue Y, Roberts AI, Li F, et al. Kynurenic acid, an IDO metabolite, controls TSG-6-mediated immunosuppression of human mesenchymal stem cells. *Cell Death Differ.* 2018 Dec 13;25(7):1209-23. doi: 10.1038/s41418-017-0006-2.
81. Ormazabal V, Nova-Lampeti E, Rojas D, Zúñiga FA, Escudero C, Lagos P, et al. Secretome from human mesenchymal stem cells-derived endothelial cells promotes wound healing in a type-2 diabetes mouse model. *Int J Mol Sci.* 2022 Jan 15;23(2):941. doi: 10.3390/ijms23020941.
82. Shree N, Bhonde RR. Conditioned media from adipose tissue derived mesenchymal stem cells reverse insulin resistance in cellular models. *J Cell Biochem.* 2017 Aug;118(8):2037-43. doi: 10.1002/jcb.25777.
83. Yap SK, Tan KL, Abd Rahaman NY, Saulol Hamid NF, Ooi J, Tor YS, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived small extracellular vesicles ameliorated insulin resistance in type 2 diabetes mellitus rats. *Pharmaceutics.* 2022 Mar 16;14(3):649. doi: 10.3390/pharmaceutics14030649.
84. Wei W, Huang Y, Li D, Gou HF, Wang W. Improved therapeutic potential of MSCs by genetic modification. *Gene Ther.* 2018 Sep 25;25(8):538-47. doi: 10.1038/s41434-018-0041-8.
85. Aierken A, Li B, Liu P, Cheng X, Kou Z, Tan N, et al. Melatonin treatment improves human umbilical cord mesenchymal stem cell therapy in a mouse model of type II diabetes mellitus via the PI3K/AKT signaling pathway. *Stem Cell Res Ther.* 2022 Apr 12;13(1):164. doi: 10.1186/s13287-022-02832-0.
86. Liang W, Chen X, Zhang S, Fang J, Chen M, Xu Y, et al. Mesenchymal stem cells as a double-edged sword in tumor growth: focusing on MSC-derived cytokines. *Cell Mol Biol Lett.* 2021 Jan 20;26(1):3. doi: 10.1186/s11658-020-00246-5.
87. Takam Kamga P, Bazzoni R, Dal Collo G, Cassaro A, Tanasi I, Russignan A, et al. The role of Notch and Wnt signaling in MSC communication in normal and leukemic bone marrow niche. *Front Cell Dev Biol.* 2021 Jan 8;8:599276. doi: 10.3389/fcell.2020.599276.
88. Calvi LM. Bone marrow and the hematopoietic stem cell niche. In: Bilezikian JP, Martin TJ, Clemens TL, Rosen CJ, editors. *Principles of bone biology.* Fourth edition. Vol. 1. Chapter 3. Cambridge, MA: Academic Press; 2020. p. 73-87.
89. Azadniv M, Myers JR, McMurray HR, Guo N, Rock P, Coppage ML, et al. Bone marrow mesenchymal stromal cells from acute myelogenous leukemia patients demonstrate adipogenic differentiation propensity with implications for leukemia cell support. *Leukemia.* 2020 Feb;34(2):391-403. doi: 10.1038/s41375-019-0568-8.

Список скорочень

- МВ** – мікроевезикули
ПЗ – підшлункова залоза
ЦД – цукровий діабет
ЦД1 – цукровий діабет 1-го типу
ЦД2 – цукровий діабет 2-го типу
AD-MSCs – мезенхімальні стовбурові клітини, отримані з жирової тканини (adipose-derived mesenchymal stem cells)
BDNF – нейротрофічний фактор головного мозку (brain-derived neurotrophic factor)
BM-MSCs – мезенхімальні стовбурові клітини кісткового мозку (bone marrow mesenchymal stem cells)
CCL – ліганд хемокіну з C-С мотивом (CC chemokine ligand)
СМ – кондиціоноване середовище (conditioned medium)
ECM – позаклітинний матрикс (extracellular matrix)
EVs – позаклітинні везикули (extracellular vesicles)
FGF – фактор росту фібробластів (fibroblast growth factor)
HGF – фактор росту гепатоцитів (hepatocyte growth factor)
HIF-1 α – фактор, що індукується гіпоксією 1 альфа (hypoxia-inducible factor 1-alpha)
HLA – лейкоцитарний антиген людини (human leukocyte antigen)
h-MSCs – мезенхімальні стовбурові клітини людини (human mesenchymal stem cells)
hUC-MSCs – мезенхімальні стовбурові клітини пуповини людини (human umbilical cord mesenchymal stem cells)
IGF-1 – інсуліноподібний фактор росту 1 (insulin-like growth factor 1)
IL – інтерлейкін (interleukin)
ILK – інтегрин-зв'язана кінза (integrin-linked kinase)
IPCs – клітини, що продукують інсулін (insulin-producing cells)
KGF – фактор росту кератиноцитів (keratinocyte growth factor)
LIF – фактор інгібування лейкемії (leukemia inhibitory factor)
M-CSF – колонієстимулювальний фактор макрофагів (macrophage colony-stimulating factor)
МНС – основний комплекс гістосумісності (major histocompatibility complex)
miR – мікроРНК (microRNA)
MSCs – мезенхімальні стовбурові клітини (mesenchymal stem cells)
NO – оксид азоту (nitric oxide)
OCT4 – октамер-зв'язуючий транскрипційний фактор 4 (octamer-binding transcription factor 4)
PAI-1 – інгібітор активатора плазміногену 1 (plasminogen activator inhibitor-1)
PAX4 – білок парного боксу 4 (paired box gene 4)
PDGF – фактор росту тромбоцитів (platelet-derived growth factor)
PDX-1 – гомеобокс підшлункової залози та дванадцятипалої кишки 1 (pancreatic and duodenal homeobox 1)
RNS – активні форми азоту (reactive nitrogen species)
ROS – активні форми кисню (reactive oxygen species)
SCF – фактор стовбурових клітин (stem cells factor)
SCs – стовбурові клітини (stem cells)
SDF-1 – фактор, отриманий із стромальних клітин 1 (stromal cell-derived factor 1)
STZ – стрептозоцин (streptozotocin)
TGF- β – трансформуючий фактор росту бета (transforming growth factor beta)
TNF- α – фактор некрозу пухлини α (tumor necrosis factor α)
VEGF – фактор росту ендотелію судин (vascular endothelial growth factor)

Mesenchymal stem cells — the main resource of cell therapy. Use for diabetes mellitus treatment

M.D. Tronko, V.M. Pushkarev, O.I. Kovzun, L.K. Sokolova, V.V. Pushkarev

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

Mesenchymal stem cells (MSCs) are determined functionally by the ability to differentiate into chondro-, osteo- and adipocytes. MSC therapy has been proposed for the treatment of diabetes mellitus (DM), Alzheimer's disease, amyotrophic lateral sclerosis, orthopedic, cardiovascular and hematological diseases, erectile dysfunction, kidney, liver, lung diseases, lupus, multiple sclerosis, Parkinson's disease, psoriasis, etc. The advantage using MSCs in the clinic is the lack of immune response and the possibility of using not only autologous MSCs, but also allogeneic ones, which are practically not rejected by the recipient's immune system. Another advantage when using MSCs in the clinic is their paracrine effects. MSCs synthesize various cytokines and growth factors which not only promote the survival of surrounding cells, but also play an important role in the regenerative/regulatory properties of MSCs both in vitro and in vivo. MSCs can be isolated from a variety of tissues and organs, such as the placenta, umbilical cord blood, bone marrow, Wharton's umbilical cord gel, pancreas, and adipose tissue. The immunomodulatory function of MSCs is associated with the secretion of extracellular vesicles (EVs), which deliver the stem cell material to recipient's cells without oncogenicity or variability. The use of MSC-EVs opens the promising prospects for non-cellular therapy of various human diseases, including COVID-19. MSCs have become an important treatment for type 1 diabetes mellitus, including the prevention of its secondary complications and also β -cell replacement. A network of 24 genes associated with diabetes mellitus and obesity has been found in MSCs. It has been shown that the use of MSCs may be a new promising strategy for the treatment of type 2 diabetes mellitus. The study of the main signaling pathways and numerous factors involved in stem cells, analysis of their status and sequence of activation, inhibition and interaction is extremely important for understanding the functioning of stem cells, maintaining their pluripotency, modification, and differentiation into specialized cells, including insulin producing cells in response to changes in glucose levels in the body.

Keywords: mesenchymal stem cells, properties, clinical application, diabetes mellitus.

Для цитування: Тронько МД, Пушкарєв ВМ, Ковзун ОІ, Соколова ЛК, Пушкарєв ВВ. Мезенхімальні стовбурові клітини — головний ресурс клітинної терапії. Використання для лікування цукрового діабету. *Ендокринологія*. 2022;27(3):214-235. DOI: 10.31793/1680-1466.2022.27-3.214.

Адреса для листування: Пушкарєв Володимир Михайлович; pushkarev.vm@gmail.com; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Тронько Микола Дмитрович, д-р мед. наук, проф., чл.-кор. НАН України, акад. НАМН України, завідувач відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, директор Інституту, ORCID: 0000-0001-7421-0981; Пушкарєв Володимир Михайлович, д-р біол. наук, старш. наук. співроб., головний науковий співробітник відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0003-0347-7771; Ковзун Олена Ігорівна, д-р біол. наук, проф., чл.-кор. НАМН України, заступник директора Інституту з наукових питань, ORCID: 0000-0001-8164-7671; Соколова Любов Костянтинівна, д-р мед. наук, старший науковий співробітник, завідувачка відділу діабетології, ORCID: 0000-0003-0011-0106; Пушкарєв Віктор Володимирович, канд. біол. наук, старший науковий співробітник відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0001-5940-5510.

Особистий внесок: Тронько М.Д. — ідея роботи й консультації під час редагування статті; Пушкарєв В.М., Ковзун О.І. і Соколова Л.К. — аналіз літератури та редагування тексту; Пушкарєв В.В. — оформлення статті та переклад.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування Національної академії медичних наук України.

Декларація з етики: автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Стаття: надійшла до редакції 07.08.2022 р.; перероблена 25.08.2022 р.; прийнята до друку 30.09.2022 р.; надрукована 30.09.2022 р.

For citation: Tronko MD, Pushkarev VM, Kovzun OI, Sokolova LK, Pushkarev VV. Mesenchymal stem cells — the main resource of cell therapy. Use for diabetes mellitus treatment. *Endokrynologia*. 2022;27(3):214-235. DOI: 10.31793/1680-1466.2022.27-3.214.

Correspondence address: Pushkarev Volodymyr Mykhaylovych; pushkarev.vm@gmail.com; State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», 69, Vyshgorodska Str., Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Tronko Mykola Dmytrovych, Dr. Sci. (Medicine), Cor. Member of the NAS of Ukraine, Acad. of the NAMS of Ukraine, Head of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, Director of the Institute, ORCID: 0000-0001-7421-0981; Pushkarev Volodymyr Mykhaylovych, Dr. Sci. (Biology), Senior Research Fellow, Chief Researcher of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, ORCID: 0000-0003-0347-7771; Kovzun Olena Ihorivna, Dr. Sci. (Biology), Prof., Cor. Member of the NAMS of Ukraine, Deputy Director of the Institute for Scientific Affairs, ORCID: 0000-0001-8164-7671; Sokolova Lyubov Kostyantynivna, Doctor of Medical Sciences, Senior Research Fellow, Head of Diabetology Department, ORCID: 0000-0003-0011-0106; Pushkarev Viktor Volodymyrovych, Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, ORCID: 0000-0001-5940-5510.

Personal contribution: Tronko M.D. — the idea of work and advice when editing an article; Kovzun O.I., Sokolova L.K. and Pushkarev V.M. — analysis of literature sources and text writing, and editing; Pushkarev V.V. — article design and translation.

Funding: the article was prepared within the budget funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Declaration of ethics: the authors declared the absence of a conflict of interest and financial obligations.

Article: received August 07, 2022; revised August 25, 2022; accepted 30 September 2022; published 30 September 2022.

Огляди

DOI: 10.31793/1680-1466.2022.27-3.236

**М.С. Черська,
Л.В. Онищук**

Особливості показників спекл-трекінг ехокардіографії в пацієнтів з ендокринними захворюваннями

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

Резюме. У сучасній клінічній практиці ехокардіографія (ЕхоКГ) є неодмінною частиною об'єктивного обстеження кожного пацієнта з підозрою або вже встановленою патологією серцево-судинної системи (ССС). ЕхоКГ у режимі спекл-трекінг (синонімом назви даної методики є термін «векторний аналіз») дає можливість більш детально проаналізувати скоротливу функцію міокарда шляхом вивчення його деформаційних властивостей при різноманітних серцево-судинних захворюваннях (ССЗ), які досить часто поєднуються з патологією ендокринної системи. Спекл-трекінг ехокардіографія (СТЕ) забезпечує неінвазивну оцінку особливостей контрактильної функції міокарда шляхом визначення таких показників як глобальний поздовжній стрейн (global longitudinal strain, GLS) та глобальний циркулярний стрейн (global circumferential strain, GCS). Зазначені показники деформації лівого шлуночка (ЛШ) мають високу специфічність щодо виявлення локальних порушень скоротливої функції міокарда. Внаслідок цього методика СТЕ дає можливість більш точно оцінити динаміку змін систолічної функції ЛШ. Враховуючи те, що поздовжній субендокардіальний шар волокон міокарда найбільш чутливий до ішемії, то порушення скоротливості саме поздовжніх волокон може бути високочутливим маркером діагностики ішемічної хвороби серця. Як відомо, у структурі ендокринних захворювань основне місце займає цукровий діабет (ЦД) та порушення функції щитоподібної залози (ЩЗ). Патогенетичною основою для розвитку ССЗ у пацієнтів із ЦД є атеросклеротичне ураження судин. Гіперглікемія шляхом активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи індукує гіпертрофію та фіброз міокарда, що посилює його діастолічну дисфункцію. Своєю чергою, дисбаланс гормонів ЩЗ обумовлює негативні метаболічні зміни в організмі у вигляді дисліпідемії та ендотеліальної дисфункції, що також спричиняє прогресування атеросклерозу. Пацієнти з цими ендокринними захворюваннями завжди мають підвищений ризик розвитку кардіоваскулярних ускладнень. Тому застосування в таких хворих сучасних, неінвазивних та максимально інформативних візуалізаційних методик обстеження ССС сприятиме зменшенню частоти виникнення кардіоваскулярних ускладнень і, відповідно, смертності від ССЗ.

Ключові слова: ендокринні захворювання, спекл-трекінг ехокардіографія, систолічна функція лівого шлуночка.

СТЕ — відносно нова ультразвукова візуалізаційна методика, яка дозволяє отримати більш точні кількісні характеристики міокардіальної функції. Вона дає можливість провести об'єктивний аналіз деформації міокарда у В-режимі з кількісною оцінкою динаміки потовщення та вкорочення окремих сегментів серцевого м'яза незалежно від кута доплера (кута між ультразвуковим променем та вектором деформації міокарда під час скорочення) [1].

Ця методика передбачає використання алгоритмів обробки двовимірних цифрових ехокардіографічних зображень у вигляді невеликих стабільних «слідів» (спеклів) міокарда, утворених взаємодією ультразвуку та тканиною міокарда, що ідентифікується в межах певної області інтересу. Відстеження відстані між спеклами або їхнього просторово-часового зміщення (регіональні вектори швидкості деформації) від кадру до кадру протягом серцевого циклу створює уявлення про глобальну та сегментарну деформацію міокарда [2, 3].

Особливості розташування міокардіальних волокон у ЛШ характеризуються тим, що під час скорочення в здорової людини серцевий м'яз здійснює рухи в 3-х напрямках: радіальному, циркулярному та поздовжньому. Таке спіраловидне розташування м'язових волокон генерує обертальні рухи за часовою стрілкою на рівні мітрального клапана в базальному відділі та проти часової стрілки в апікальному відділі. Скручування міокарда відіграє основну роль у механічній ефективності серця, у результаті чого фракція викиду (ФВ) становить 60% при скороченні волокон тільки на 15%. Тому обертання ЛШ забезпечує ключовий механістичний зв'язок між систолою та діастолю [4].

За допомогою СТЕ можна ідентифікувати та чітко локалізувати зони ішемії відповідно до сегментарної моделі ЛШ, що дає змогу визначити уражений басейн коронарного кровопостачання. Так, завдяки спекл-трекінг-аналізу можна оцінити субендокардіальну ішемію міокарда відповідно до наступних параметрів: 1) поздовжня деформація (longitudinal strain) — найбільш розповсюджений маркер оцінки раннього ураження субендокардіального шару міокарда; 2) презентація GLS ЛШ у вигляді геометричної моделі «бичаче око» або «мішень» («Bull's eye»), що забезпечує

регіональну оцінку ураження ЛШ відповідно до коронарного кровопостачання. Поділ стінки ЛШ від верхівки до основи на 17 сегментів і візуалізація обмежених блакитних ділянок в окремих сегментах дозволяє визначити рівномірність розподілу кровотоку ураженої коронарної артерії [3, 5].

Поздовжня деформація або поздовжній стрейн ЛШ має важливе клінічне значення. Цей показник може використовуватися для оцінки ранніх порушень систолічної функції ЛШ. Було виявлено чіткий кореляційний зв'язок між ФВ ЛШ та GLS, визначення якого є важливим прогностичним показником тяжкості перебігу ішемічної хвороби серця [6]. GLS є більш чутливим показником, чим ФВ ЛШ для оцінки ранніх змін систолічної функції ЛШ у пацієнтів із важким аортальним стенозом після транскатетерного протезування аортального клапана та збереженою систолічною функцією ЛШ [7, 8]. Так, оцінка GLS може бути використана для виявлення субклінічної дисфункції ЛШ на ранніх стадіях різноманітних захворювань. Крім цього, нещодавні дослідження продемонстрували, що відхилення від норми показника GLS пов'язано з несприятливими кардіоваскулярними подіями [9].

У рекомендаціях Американського товариства ехокардіографії (American Society of Echocardiography) 2015 року як орієнтир запропоновано нормативне значення поздовжнього стрейну ЛШ вище 20% зі стандартним відхиленням $\pm 2\%$ [4]. Також було проведено метааналіз 24 досліджень (2597 пацієнтів), де вивчалися нормальні значення деформації: варіація нормальних значень GLS становила від -15,9 до -22,1%, GCS — від -20,9% до -27,8% і радіальної деформації — від 35,1% до 59% [10].

Поступові зміни систолічної функції ЛШ у пацієнтів із тривалим перебігом ЦД досить важко ефективно простежити як клінічно, так і за допомогою звичайної ЕхоКГ. Натомість тканинний доплер і СТЕ дають можливість досить об'єктивно оцінити динаміку змін функції ЛШ. Оскільки найбільш частою причиною інвалідності та смертності в пацієнтів із ЦД є саме ССЗ, то важливим моментом діагностично-лікувальної стратегії в таких пацієнтів є своєчасне виявлення міокардіальної дисфункції [11].

Так, в одному з досліджень за допомогою СТЕ вивчався зв'язок між еластичністю

Огляди

сонних артерій та систолічною функцією ЛШ у 108 пацієнтів із діабетичною нефропатією [12]. Всім пацієнтам була виконана ЕхоКГ і УЗД сонних артерій для виключення осіб з будь-якою структурною хворобою серця та атеросклеротичними бляшками відповідно.

Слід зазначити, що на цей час СТЕ використовується і для оцінки еластичності сонної артерії шляхом визначення окружної деформації (circumferential strain, CS) аорти та швидкості її деформації [12]. У цьому дослідженні за методикою СТЕ оцінювалася деформація міокарда (показник GLS у 4С, 2С і 3С позиціях). Динамічні зображення короткої осі загальної сонної артерії були отримані та збережені протягом 3-х послідовних серцевих циклів із наступним визначенням її CS. Зв'язок між CS загальної сонної артерії та GLS оцінювався за допомогою кореляційного аналізу Пірсона. При цьому показники GLS і GS були нижчими у хворих із діабетичною нефропатією порівняно з контрольною групою (GLS: $-17,06 \pm 2,92\%$ проти $-20,73 \pm 1,77\%$; GS: $4,94 \pm 1,45\%$ проти $7,71 \pm 1,64\%$).

Відомо, що процес прогресування атеросклерозу включає не тільки структурні (збільшення товщини комплексу інтима-медіа), але і функціональні (зниження коефіцієнта розтягності, збільшення індексу жорсткості та збільшення модуля пружності судин) зміни судин. Останні виникають на більш ранніх етапах розвитку атеросклерозу, тому визначення деформації та швидкості деформації судин за допомогою СТЕ має важливе прогностичне значення. Так показники товщини комплексу інтима-медіа практично не відрізнялися в пацієнтів із діабетичною нефропатією та в контрольній групі, тоді як показники деформації сонної артерії були значно нижчими в досліджуваній групі [12].

При оцінці довготривалого перебігу (понад 10 років) ЦД 1-го типу та його впливу на функцію міокарда в дітей віком $15,5 \pm 2,0$ роки не виявлено вірогідної різниці розмірів ЛШ, ФВ та індексу маси міокарда ЛШ в досліджуваній та контрольній групах [11]. Проте в групі пацієнтів із ЦД показники GLS і GCS були вірогідно нижчі, а співвідношення E/E' було значно вищим. При цьому значення глікозильованого гемоглобіну виявилось важливим предиктором зниження показника GLS (95%

DI= $0,096-0,244$; $p=0,001$), але не впливало на показник GCS.

Епізоди гострої гіперглікемії (визначаються як підвищення рівня глюкози в крові $>11,1$ ммоль/л) у пацієнтів з асимптомним ЦД мають значний негативний вплив на систолічну функцію ЛШ, що підтверджується результатами клінічних рандомізованих досліджень.

Так, в одному з таких досліджень брали участь 3 групи пацієнтів: 1) 30 пацієнтів із ЦД 1-го типу та 37 пацієнтів із ЦД 2-го типу з епізодами гіперглікемії (група А); 2) 20 пацієнтів із ЦД та нормалізованим рівнем глюкози в крові (група В); 3) 20 осіб без ЦД (група С) [11]. Всі три групи не відрізнялися між собою за статтю, віком та індексом маси тіла, а всі пацієнти не мали будь-яких клінічних проявів ССЗ.

Під час проведення СТЕ здійснювалася оцінка поздовжнього, радіального та циркулярного стрейну [11]. Частота запису становила 50-70 кадрів за секунду. Стандартні двовимірні зображення ЛШ у сірій шкалі було отримано із 4- і 2-камерної апікальних позицій, а також із парастернальної позиції по короткій осі. Аналіз стрейну здійснювався на основі 18-сегментарної моделі ЛШ.

У результаті дослідження було продемонстровано, що показник GLS був значно нижчим у групі А ($19,6 \pm 0,4\%$) порівняно з групою В ($-21,3 \pm 0,4\%$; $p < 0,05$) і групою С ($21,9 \pm 0,4\%$; $p < 0,01$) [11]. При цьому показник GLS практично не відрізнявся у двох останніх групах. Крім цього, у групі А навіть після 3 місяців глікемічного контролю показник GLS не змінився ($19,6 \pm 0,3\%$).

Безумовно, порушення функції ЩЗ часто асоціюються із негативним впливом на ССС. Тривало наявна не коригована гіперфункція ЩЗ чинить вплив на частоту серцевих скорочень, судинний опір, окислювальний стрес і ренін-ангіотензинову систему, що зумовлює виникнення систолічної та діастолічної дисфункції ЛШ. Нерідко нелікований гіпертиреоз призводить до розвитку концентричної гіпертрофії міокарда ЛШ, що надалі стає причиною формування серцевої недостатності [13].

Зокрема, було проведено метааналіз 10 клінічних досліджень (483 пацієнти з тривалим гіпертиреозом та 434 здорових осіб), в яких вивчалися зміни систолічної функції ЛШ

за допомогою трансторакальної ЕхоКГ та СТЕ [12]. За параметрами трансторакальної ЕхоКГ визначали ФВ ЛШ, товщину міжшлуночкової перегородки, кінцевий діастолічний розмір ЛШ, кінцевий систолічний розмір ЛШ та індекс маси міокарда ЛШ. Вірогідну різницю було виявлено в показниках товщини міжшлуночкової перегородки (різниця середніх: 0,43, 95% довірчий інтервал=0,12-0,73, $p<0,05$) та кінцево-діастолічного розміру ЛШ (різниця середніх: 1,42, 95% довірчий інтервал=0,33-2,52, $p<0,05$), а також GLS і глобального циркулярного стрейну.

Також, у більшості з цих досліджень спостерігалось підвищення скоротливості та ФВ ЛШ у пацієнтів із гіпертиреозом та хворобою Грейвса (дифузним токсичним зобом), що може бути пов'язано із розвитком у них «серцевої недостатності високої потужності» («high-output heart failure»), зумовленою тахікардіоміопатією [12]. Виявлені зміни показників деформації міокарда в пацієнтів із довготривалим субклінічним гіпертиреозом та збереженою ФВ ЛШ можуть бути зворотними за умови нормалізації функції ЩЗ та відсутності серцевої недостатності [10].

Сучасні дослідження вказують на те, що хронічний автоімунний тиреоїдит (тиреоїдит Хашимото), який є найбільш поширеним порушенням функції ЩЗ у дітей, навіть у стані еутиреозу може асоціюватися з дисфункцією міокарда обох шлуночків серця.

Так, в одному з клінічних досліджень вивчалась міокардіальна функція за допомогою тканинного доплера та СТЕ в 50 дітей віком від 5 до 18 років із хворобою Хашимото та нормальним рівнем гормонів ЩЗ порівняно з 35 здоровими дітьми [14]. Жоден із пацієнтів не мав будь-яких інших системних автоімунних захворювань та не отримувал ніякої медикаментозної терапії.

Результати СТЕ продемонстрували вірогідно нижчий рівень показників глобального поздовжнього та циркулярного стрейнів ЛШ у пацієнтів із тиреоїдитом Хашимото (-20,7±2,7% і -20,8±4,1% проти -24,1±3,1% і -25,4±3,4%) [14]. Аналогічні показники деформації правого шлуночка не мали значущої статистичної різниці. При цьому було виявлено негативний кореляційний зв'язок між рівнями антитіл до тиреопероксидази та

тиреоглобуліну і швидкостями глобальної поздовжньої та циркулярної деформацій ЛШ.

Виявлені зміни систолічної та діастолічної функцій ЛШ навіть на фоні нормального рівня гормонів ЩЗ можна пояснити наявністю ознак автоімунного запалення, що обумовлює ендотеліальну дисфункцію. Важливо, що методика СТЕ дає можливість виявити ранні зміни систолічної функції ЛШ, що може розглядатися як показання до початку замісної терапії гормонами ЩЗ навіть при еутиреозі [13, 14].

Значний негативний вплив на стан ССС можуть спричинити й інші ендокринні захворювання. Зокрема, хвороба Кушинга асоціюється від 2- до 5-кратного збільшення смертності через кардіоваскулярну патологію порівняно із загальною популяцією [15, 16]. Найбільш поширеним ССЗ при хворобі Кушинга є артеріальна гіпертензія (АГ), яка розвивається майже в 70-85% дорослих пацієнтів та в 50-78% пацієнтів дитячого віку. При цьому ефективний контроль артеріального тиску ускладнений через наявність гіперкортицизму.

В одному з рандомізованих клінічних досліджень вивчалась роль СТЕ у виявленні систолічної та діастолічної дисфункції ЛШ у пацієнтів із хворобою Кушинга [17]. Були сформовані три групи: 1) 22 пацієнти з аденомою гіпофіза, в яких розвинулася хвороба Кушинга та були показання до оперативного втручання; при цьому 73% з них страждали на АГ, але не було будь-яких інших ускладнень з боку ССС; 2) 114 пацієнтів з есенціальною АГ без будь-яких інших супутніх захворювань; 3) 35 здорових добровольців без факторів кардіоваскулярного ризику (відсутність шкідливих звичок та надлишкової маси тіла).

Результати трансторакальної ехокардіографії та СТЕ продемонстрували наступне [17]:

- вірогідне зниження скоротливої функції ЛШ у пацієнтів із хворобою Кушинга порівняно з пацієнтами з АГ і здоровими особами при оцінці показника GLS (17,7% проти 19,2% і 20,0%; $p=0,004$). При цьому ФВ ЛШ була практично однакою в усіх досліджуваних групах (66,9% проти 66,4% і 67,5%);
- вірогідно вища частота виявлення діастолічної дисфункції ЛШ у пацієнтів із хворобою Кушинга, а саме: зниження рівня співвідношення швидкості піків

Огляди

ранньо-діастолічного та передсердного наповнення E/A (1,00, 1,15, 1,25; $p=0,025$) та показника швидкості діастолічного руху мітрального кільця e' (9,7, 10,4, 12,6 см/сек; $p=0,00006$) з одночасним збільшенням співвідношення середнього арифметичного швидкостей латерального та септального сегментів E/ e' (7,21, 7,02, 5,88; $p=0,003$).

Слід зазначити, що пацієнтам чоловічої статі із хворобою Кушинга було притаманне більш виражене порушення систолічної та діастолічної функції ЛШ порівняно з пацієнтами жіночої статі [17]. При цьому гіперкортицизм у жінок асоціювався саме з порушенням систолічної функції ЛШ. Дане дослідження стало одним із перших клінічних досліджень, в якому використовувалася методика STE для оцінки стану систолічної функції ЛШ у пацієнтів із хворобою Кушинга. Зокрема, було підтверджено, що при хворобі Кушинга показник GLS є цінним і більш чутливим біомаркером ранньої дисфункції ЛШ порівняно з ФВ ЛШ [17].

Також частою причиною вторинної АГ із відповідним негативним впливом на ССС є первинний альдостеронізм. У більшості випадків це захворювання розвивається внаслідок двобічної гіперплазії наднирників (60% пацієнтів) або альдостерон-продукуючої аденоми (30% пацієнтів). Значно рідше його причинами можуть бути одностороння гіперплазія наднирників, альдостерон-продукуюча карцинома або сімейний гіперальдостеронізм.

Підвищений рівень альдостерону призводить до ремоделювання та дисфункції ЛШ. При цьому ремоделювання ЛШ відбувається шляхом розвитку гіпертрофії та фіброзу міокарда. Клінічні дослідження показали, що ці процеси реалізуються шляхом активації мінералокортикоїдних рецепторів, позаклітинної сигнал-регульованої кінази та протеїнкінази C- α . Механізм альдостерон-індукованого фіброзу ЛШ вперше було описано в 1991 році. Надалі було встановлено, що надлишковий рівень альдостерону через складні внутрішньоклітинні механізми сприяє розвитку хронічного запалення та порушенню регуляції метаболізму позаклітинного матриксу, і як наслідок — формуванню фіброзу міокарда [18, 19].

Слід зазначити, що саме біопсія міокарда є золотим стандартом діагностики ступеня його

фіброзу, але через інвазивність цього методу його застосування в клінічній практиці обмежене. Вміст колагену в міокарді є важливою детермінантою інтегрованого зворотного розсіювання в ЕхоКГ. Останнім часом ультразвукова характеристика тканин за допомогою аналізу циклічної варіації інтегрованого зворотного розсіювання використовується як неінвазивний інструмент для оцінки фіброзу міокарда в пацієнтів з АГ. Вперше у 2002 році ЕхоКГ була застосована з метою неінвазивної оцінки фіброзу міокарда у хворих із первинним альдостеронізмом, в яких було виявлено нижчий сигнал циклічної варіації інтегрованого зворотного розсіювання порівняно з контрольною групою.

За останні десятиліття клінічні дослідження продемонстрували, що в пацієнтів із первинним альдостеронізмом спостерігається більш виражений ступінь ремоделювання ЛШ, включаючи збільшення індексу ММЛШ та фіброзу міокарда, порівняно з пацієнтами, які мають есенціальну АГ. При цьому відмічалося, що екскреція натрію з сечею корелювала зі ступенем зворотного ремоделювання ЛШ після медикаментозного та хірургічного лікування первинного альдостеронізму [18].

Процеси ремоделювання ЛШ надалі зумовлюють порушення систолічної функції ЛШ із можливим розвитком серцевої недостатності. Так, нещодавній метааналіз клінічних досліджень показав вдвічі підвищений ризик розвитку серцевої недостатності в пацієнтів із первинним альдостеронізмом порівняно з хворими на есенціальну АГ. Зокрема, в одному з клінічних досліджень було показано, що пацієнти з альдостерон-продукуючою аденомою мали більш виражені порушення діастолічної функції міокарда за результатами тканинної доплерографії порівняно з пацієнтами з есенціальною АГ [20].

Для оцінки систолічної функції ЛШ використовувалася не тільки трансторакальна ехокардіографія, але і STE як більш чутлива методика для виявлення ранніх змін скоротливості міокарда. Так, було виявлено, що показник GLS у пацієнтів із первинним альдостеронізмом нижчий порівняно з хворими на АГ. Слід зазначити, що саме GLS є найбільш клінічно значущим показником в оцінці ремоделювання ЛШ.

Висновок

Методика СТЕ дає можливість досить детально оцінити систолічну функцію ЛШ. Важливими перевагами цієї методики є її висока чутливість щодо ранніх патологічних змін міокарда, коли ФВ ЛШ є ще збереженою. Надалі необхідне більш активне застосування СТЕ в клінічній практиці, що сприятиме підвищенню ефективності діагностично-лікувальних стратегій у коморбідних пацієнтів із патологією ССС.

Список використаної літератури

- Cameli M, Mondillo S, Galderisi M, Mandoli GE, Ballo P, Nistri S, et al. L'ecocardiografia speckle tracking: Roadmap per la misurazione e l'utilizzo clinico [Speckle tracking echocardiography: a practical guide]. *G Ital Cardiol* (Rome). 2017 Apr;18(4):253-69. Italian. doi: 10.1714/2683.27469.
- Cameli M, Mandoli GE, Sciacaluga C, Mondillo S. More than 10 years of speckle tracking echocardiography: Still a novel technique or a definite tool for clinical practice? *Echocardiography*. 2019 May;36(5):958-70. doi: 10.1111/echo.14339.
- Pastore MC, Mandoli GE, Contorni F, Cavigli L, Focardi M, D'Ascenzi F, et al. Speckle tracking echocardiography: Early predictor of diagnosis and prognosis in coronary artery disease. *Biomed Res Int*. 2021 Feb 2;2021:6685378. doi: 10.1155/2021/6685378.
- Гриценко ОВ, Чумакова ГА, Трубина ЕВ. Возможности speckle tracking-эхокардиографии для диагностики дисфункции миокарда. *CardioСоматика*. 2021;12(1):5-10 (Gritsenko OV, Chumakova GA, Trubina EV. Features of speckle tracking echocardiography for diagnosis of myocardial dysfunction. *Cardiosomatics*. 2021;12(1):5-10. Russian). doi: 10.26442/22217185.2021.1.200756.
- Collier P, Phelan D, Klein A. A Test in context: myocardial strain measured by speckle-tracking echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Feb 28;69(8):1043-56. doi: 10.1016/j.jacc.2016.12.012.
- Radwan H, Hussein E. Value of global longitudinal strain by two dimensional speckle tracking echocardiography in predicting coronary artery disease severity. *Egypt Heart J*. 2017 Jun;69(2):95-101. doi: 10.1016/j.ehj.2016.08.001.
- Bogdanović J, Ašanin M, Krljanac G, Lalić NM, Jotić A, Stanković S, et al. Impact of acute hyperglycemia on layer-specific left ventricular strain in asymptomatic diabetic patients: An analysis based on two-dimensional speckle tracking echocardiography. *Cardiovasc Diabetol*. 2019 Jun 3;18(1):68. doi: 10.1186/s12933-019-0876-3.
- Pingitore A, Nicolini G, Kusmic C, Iervasi G, Grigolini P, Forini F. Cardioprotection and thyroid hormones. *Heart Fail Rev*. 2016 Jul;21(4):391-9. doi: 10.1007/s10741-016-9545-8.
- Nabeshima Y, Seo Y, Takeuchi M. A review of current trends in three-dimensional analysis of left ventricular myocardial strain. *Cardiovasc Ultrasound*. 2020 Jun 26;18(1):23. doi: 10.1186/s12947-020-00204-3.
- Rakha S, Aboelenin H. M. Left ventricular functions in pediatric patients with ten years or more type 1 diabetes mellitus: Conventional echocardiography, tissue Doppler, and two-dimensional speckle tracking study. *Pediatric Diabetes*. 2019 Nov;20(7):946-954. doi: 10.1111/pedi.12900.
- Li X, Kou H, Dong Y, Zheng C, Wang P, Xu M, et al. The value of 2D speckle-tracking strain echocardiography in evaluating the relationship between carotid elasticity and left ventricular systolic function in patients with diabetic nephropathy. *Insights Imaging*. 2020 Aug 17;11(1):95. doi: 10.1186/s13244-020-00897-0.
- Li B, Li Z, Huang Y. Investigating Changes in Cardiac Function and Structure of Left Ventricle by Speckle-Tracking Echocardiography in Patients With Hyperthyroidism and Graves' Disease. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Oct 27;8:695736. doi: 10.3389/fcvm.2021.695736.
- Shiino K, Yamada A, Scalia GM, Putrino A, Chamberlain R, Poon K, et al. Early changes of myocardial function after transcatheter aortic valve implantation using multilayer strain speckle tracking echocardiography. *Am J Cardiol*. 2019 Mar 15;123(6):956-60. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.12.008.
- Azak E, Uçaktürk SA, Çetin İİ, Gürsu HA, Mengen E, Pamuk U. Subclinical myocardial dysfunction demonstrated by speckle tracking echocardiography in children with euthyroid Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2019 Nov 22;11(4):410-8. doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2019.2018.0273.
- Dick SM, Queiroz M, Bernardi BL, Dall'Agnol A, Brondani LA, Silveiro SP. Update in diagnosis and management of primary aldosteronism. *Clin Chem Lab Med*. 2018 Feb 23;56(3):360-72. doi: 10.1515/cclm-2017-0217.
- Tsai CH, Pan CT, Chang YY, Chen ZW, Wu VC, Hung CS, et al. Left ventricular remodeling and dysfunction in primary aldosteronism. *J Hum Hypertens*. 2021 Feb;35(2):131-47. doi: 10.1038/s41371-020-00426-y.
- Uzie Bło-Zyczkowska B, Krzesiński P, Witek P, Zieliński G, Jurek A, Gielerek G, et al. Cushing's disease: Subclinical left ventricular systolic and diastolic dysfunction revealed by speckle tracking echocardiography and tissue Doppler imaging. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017 Sep 5;8:222. doi: 10.3389/fendo.2017.00222.
- Catena C, Colussi G, Novello M, Verheyen ND, Bertin N, Pilz S, et al. Dietary salt intake is a determinant of cardiac changes after treatment of primary aldosteronism: A prospective study. *Hypertension*. 2016 Jul;68(1):204-12. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07615.
- Monticone S, D'Ascenzo F, Moretti C, Williams TA, Veglio F, Gaita F, et al. Cardiovascular events and target organ damage in primary aldosteronism compared with essential hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Jan;6(1):41-50. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30319-4.
- Chang YY, Liao CW, Tsai CH, Chen CW, Pan CT, Chen ZW, et al. Left ventricular dysfunction in patients with primary aldosteronism: A propensity score-matching follow-up study with tissue Doppler imaging. *J Am Heart Assoc*. 2019 Nov 19;8(22):e013263. doi: 10.1161/JAHA.119.013263.

Список скорочень:

- АГ – артеріальна гіпертензія
 ЕхоКГ – ехокардіографія
 ЛШ – лівий шлуночок
 ССЗ – серцево-судинні захворювання
 ССС – серцево-судинна система
 СТЕ – спекл-трекінг ехокардіографія
 ФВ – фракція викиду
 ЦД – цукровий діабет
 ЩЗ – щитоподібна залоза
 GCS – global circumferential strain
 GLS – global longitudinal strain

Features of speckle tracking echocardiography in patients with endocrine diseases

M.S. Cherska, L.V. Onyshchuk

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

Abstract. In modern clinical practice, echocardiography is very important part of the objective examination of every patient with suspected or already established pathology of the cardiovascular system. Speckle tracking echocardiography (synonymous with the term «vector analysis») makes it possible to analyze in more detail the contractile function of the myocardium by studying its defor-

Огляди

mation properties in various cardiovascular diseases, which are often combined with endocrine system pathology. Speckle tracking echocardiography provides a non-invasive assessment of myocardial contractile function by determining indicators such as global longitudinal strain and global circumferential strain. These indicators of left ventricle deformation have a high specificity in detecting local disorders of myocardial contractile function. As a result, speckle tracking echocardiography makes it possible to more accurately assess the dynamics of changes in the left ventricle systolic function. Given that the longitudinal subendocardial layer of myocardial fibers is most sensitive to ischemia, so the violation of the contractility of the longitudinal fibers may be a highly sensitive marker for the diagnosis of coronary heart disease. It is known that in the structure of endocrine diseases the main place is occupied by diabetes mellitus and thyroid dysfunction. The pathogenetic basis for the development of cardiovascular diseases in patients with diabetes mellitus is atherosclerotic vascular lesions. Hyperglycemia by activating the renin-angiotensin-aldosterone system induces hypertrophy and myocardial fibrosis, which exacerbates its diastolic dysfunction. In turn, the imbalance of thyroid hormones causes negative metabolic changes in the body such as dyslipidemia and endothelial dysfunction, which also causes the progression of atherosclerosis. Patients with these endocrine diseases always have an increased risk of cardiovascular complications. Therefore, the use of modern, non-invasive and most informative imaging techniques for examining the cardiovascular system in such patients will help reduce the incidence of cardiovascular complications, and consequently — reduce mortality from cardiovascular disease.

Keywords: endocrine diseases, speckle tracking echocardiography, left ventricular systolic function.

Для цитування: Черська МС, Онищук ЛВ. Особливості показників спекл-трекінг ехокардіографії в пацієнтів з ендокринними захворюваннями. Ендокринологія. 2022;27(2):236-342. DOI: 10.31793/1680-1466.2022.27-3.236.

Адреса для листування: Черська Марія Сергіївна, emariya83@gmail.com, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ, 04114, Україна.

Відомості про авторів: Черська Марія Сергіївна — д-р мед. наук, завідувачка консультативно-діагностичного відділення, ORCID: 0000-0002-3689-2683; Онищук Людмила Вадимівна, лікар-кардіолог консультативно-діагностичного відділення, ORCID: 0000-0003-4641-7293.

Особистий внесок: Черська М.С. — ідея роботи та консультування під час редагування статті; Онищук Л.В. — аналіз літературних джерел і написання тексту.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування Національною академією медичних наук України.

Декларація з етики: автори задекларували відсутність конфлікту інтересів та фінансових зобов'язань.

Стаття: надійшла до редакції 16.02.2022 р.; перероблена 17.04.2022 р.; прийнята до друку 30.09.2022 р.; надрукована 30.09.2022 р.

For citation: Cherska MS, Onyshchuk LV. Features of speckle tracking echocardiography in patients with endocrine diseases. *Endokrynologia*. 2022;27(2):236-242. DOI: 10.31793/1680-1466.2022.27-3.236.

Correspondence address: Cherska Mariya Serhiyivna, emariya83@gmail.com, State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Vyshgorodska Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Cherska Mariya Serhiyivna, Dr. Sci. (Medicine), Head of Consultative and Diagnostic Department, ORCID: 0000-0002-3689-2683; Onyshchuk Lyudmila Vadymivna, Doctor-Cardiologist of Consultative and Diagnostic Department, ORCID: 0000-0003-4641-7293.

Personal contribution: Cherska M.S. — idea of work and consultations when editing an article; Onyshchuk L.V. — analysis of literary sources and text writing.

Funding: the article was prepared within the budget funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Declaration of ethics: The authors have declared no conflicts of interest or financial obligations.

Article: received February 16, 2022; revised April 17, 2022; accepted 30 September 2022; published 30 September 2022.

DOI: 10.31793/1680-1466.2022.27-3.243

Значення поліморфізму генів фолатного циклу та їх епігенетичних модифікацій у патогенезі цукрового діабету 2-го типу і його ускладнень

А.А. Шупрович,
О.М. Трофименко

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

Резюме. Дисметаболичні стани, такі як ожиріння, метаболічний синдром, цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) в сучасному світі мають стабільну тенденцію до зростання та перетворилися на глобальну медико-соціальну проблему. У патогенезі цих станів беруть участь як генетична схильність, так і епігенетичні модифікації експресії генів, які регулюють транскрипцію генів на епігенетичному рівні. Результати багатьох досліджень вказують на взаємозв'язки поліморфізму генів ферментів фолатного циклу та посттрансляційних модифікацій їх продуктів, а також на їх значення у виникненні та прогресуванні ЦД2 та його кардіоваскулярних, ренальних і неврологічних ускладнень. Одним із найважливіших епігенетичних механізмів зміни експресії генів, продукти яких контролюють ключові шляхи метаболізму, є метилювання ДНК. Необхідні для нього метилові групи переносяться в межах фолатного циклу в складі метильованих похідних фолієвої кислоти. Процес каталізується ДНК-метилтрансферазами, з них метилентетрагідрофолатредуктаза (МТГФР) є ключовим ферментом, за умов зниженої дії якого гомоцистеїн не буде реметильований до метіоніну, що веде до підвищення його рівня в сироватці. Оскільки гіпергомоцистеїнемія є відомим фактором ризику судинних захворювань, поліморфізм гена *метилентетрагідрофолатредуктази (МТГФР)*, зокрема мутація *C677T*, може бути причиною ендотеліальної дисфункції при ЦД2 в пацієнтів із відповідним генотипом. Повідомлялося про гіпометилювання ДНК у біоптатах печінки осіб із ЦД2 з низьким рівнем фолієвої кислоти, тоді як поліморфізм гена *МТГФР (Т/Т)* пов'язаний зі зниженою активністю ферменту. Клінічними дослідженнями та низкою метааналізів встановлено зв'язок між поліморфізмом гена *МТГФР*, рівнями гомоцистеїну та мікро- і макросудинними порушеннями при цукровому діабеті (ЦД), що свідчить про генно-епігенетичні механізми, через які розвиваються судинні ускладнення ЦД. Підвищений рівень гомоцистеїну та дефіцит фолієвої кислоти й вітаміну В12 може бути неінвазивним клінічним маркером порушення процесів метилювання ДНК та ризику судинних порушень у пацієнтів із ЦД2.

Ключові слова: поліморфізм генів фолатного циклу, гіпергомоцистеїнемія, цукровий діабет 2-го типу, кардіоваскулярний ризик.

Огляди

Відомо, що захворювання на ЦД2 є результатом взаємодії екологічних і генетичних факторів. У геномі людини було ідентифіковано більше ніж 300 локусів, мутації яких пов'язані з підвищеним ризиком захворювання на ЦД2 [1, 2].

Взаємодію генів і середовища при ЦД2 та інших захворюваннях можна частково пояснити епігенетичними механізмами, які здійснюють вплив на експресію генів шляхом їх ковалентної модифікації, не зачіпаючи первинну послідовність ДНК [3-6]. Прикладом впливу епігенетичних механізмів (таких як метилювання ДНК, модифікація гістонів і мікро-РНК) є феномен метаболічної пам'яті, коли вплив тривалої гіперглікемії зберігається ще довгий час після нормалізації рівня глюкози в крові [7].

Процеси трансметилювання в регуляції фолатного циклу

Низкою досліджень із використанням різних типів біологічних тканин, від підшлункової залози до мононуклеарних клітин периферичної крові, продемонстровано, що в осіб із ЦД змінюються глобальні профілі метилювання ДНК [6, 8-10].

Метилювання ДНК є найбільш дослідженим епігенетичним механізмом, що характеризується ковалентною модифікацією з

приєднанням метильної групи до вуглецю цитозинових нуклеотидів у положенні 5 (Н5). Одну з ключових ролей у регуляції експресії генів, пов'язаних із ЦД, відіграють процеси метилювання ДНК і гістонів, залежні від джерел метильних груп, що утворюються в процесі функціонування фолатного циклу [11] (рис.).

Фолати являють собою групу взаємоперетворюваних коферментів, які відіграють важливу роль у синтезі ДНК, реакціях метилювання та синтезі білка. Дефіцит фолієвої кислоти може порушити функцію цих метаболічних шляхів і призвести до накопичення гомоцистеїну, що надалі призводить до надмірного окисного стресу та хаотичних реакцій метилювання.

Метилентетрагідрофолатредуктаза (МТГФР), метіонінсинтаза (МС) і метіонінсинтазоредуктаза (МСР) є трьома ключовими ферментами метаболічних шляхів гомоцистеїну та фолієвої кислоти.

Ген *метилентетрагідрофолатредуктази* МТГФР (677ТТ) розташований на хромосомі 1 (1р36.3), його білковий продукт (фермент МТГФР) каталізує необоротне відновлення 5,10-диметилентетрагідрофолату до активної форми фолату — 5-метилтетрагідрофолату, який потім використовується для реметилювання гомоцистеїну до метіоніну. Перенесення метильної групи в процесі регенерації метіоніну з гомоцистеїну каталізує фермент метіонінсинтаза (МС), ген *метіонінсинтази* (МС) локалізований на хромосомі 1q43. Як кофактор у цій реакції бере участь вітамін В₁₂ (кобаламін). Фермент метіонінсинтазоредуктаза (МСР) кодується геном *метіонінсинтазоредуктази* (МСР) та каталізує відновне метилювання МС, що підтримує фермент МС в активному стані протягом циклу фолієвої кислоти [13].

Разом цикли фолієвої кислоти та метіоніну утворюють шляхи трансметилювання, які модулюються низкою генетичних факторів та чинників зовнішнього середовища, що, своєю чергою, впливає на метилювання ДНК та забезпечує формування певного фенотипу [12, 13]. Функції метилювання ДНК є необхідними для нормальної регуляції генів, вони модифікують транскрипцію генів на епігенетичному рівні, запобігаючи зв'язуванню факторів транскрипції або сприяючи зв'язуванню сполук, що переносять метил, таким чином

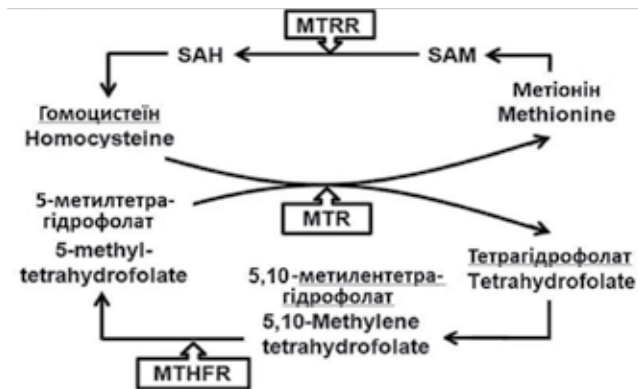


Рис. Роль головних ферментів у процесах трансметилювання у фолатному циклі [12].

Примітка: МТГФР — метилентетрагідрофолатредуктаза; МТР — метіонінсинтаза; МТРР — редуктаза метіонінсинтази; SAH — S-аденозилгомоцистеїн; SAM — S-аденозилметіонін.

Fig. The role of the main enzymes in transmethylation processes in the folate cycle [12].

Note: MTHFR — methylenetetrahydrofolate reductase; MTR — methionine synthase; MTRR — methionine synthase reductase; SAH — S-adenosyl homocysteine; SAM — S-adenosyl methionine.

пригнічують або збільшують експресію генів [7, 13]. Численні дослідження показали, що метилювання ДНК відіграє ключову роль у зростанні захворюваності на ЦД2 [6, 8, 9, 14, 15]. Наприклад, виявлено асоціацію між гіпометилюванням ДНК та зниженою активністю ферменту МТГФР у біоптатах печінки осіб із ЦД2 з низьким рівнем фолієвої кислоти [11, 16].

Оскільки підвищений рівень гомоцистеїну є відомим фактором ризику судинних захворювань, поліморфізм генів *МТГФР*, *МС* та *МСР* може бути причиною порушення життєво важливих функцій фолієвих ферментів, що зокрема веде до ендотеліальної дисфункції при ЦД2 [3].

Поліморфізм генів фолатного циклу і ЦД2

Серед вроджених порушень метаболізму фолієвої кислоти найбільш поширеним є спадкове зниження активності МТГФР. Встановлено, що 30% населення планети має мутацію гена *МТГФР*, зокрема мутація *C677T* (rs1801133) не дозволяє організму перетворювати фолієву кислоту на активну форму (5-метил тетрагідрофолат). Поліморфізм *C677T* полягає в заміні аланіну на валін у складі білка МТГФР, при цьому порушується термостабільність ферменту, що веде до його дисфункції. Докази продемонстрували, що поліморфізми гена *МТГФР C677T* і *A1298C* знижують ферментативну активність МТГФР, і ці поліморфізми є найбільш часто досліджуваними варіантами фолатного шляху. В осіб із дефіцитом МТГФР можуть виникати затримка розвитку, неврологічні та судинні порушення [5, 17].

Фермент МСР регулює метаболічний шлях гомоцистеїну, а поліморфізми *A66G* і *C524T* гена *МСР* пов'язані з вродженими вадами серця в деяких популяціях. Поліморфізм гена *МСР A66G* посилює гіпергомоцистеїнемію (ГГЦ), викликану мутацією *C665T* в гені *МТГФР* [13].

Іншим геном, на активність якого впливають процеси метилювання, є синтаза оксиду азоту (NOS) — ендотеліальний фермент, функцією якого є синтез оксиду азоту (NO) з L-аргініну. Загалом було зареєстровано 34 рідкісні мутації цього гена. Місце розташування мутації впливає на її ефект, наприклад, мутації в екзонах 5 і 6, які розташовані

в каталітичному домені, можуть регулювати зв'язування субстрату з ферментом [11, 17].

Під час дослідження взаємозв'язків між поліморфізмом гена *МТГФР* та мікросудинними ускладненнями, проведеного за участі 99 пацієнтів із ЦД 1-го типу, було показано, що 54 (54,5%) пацієнтів мали нормальний генотип *МТГФР (C/C)*, 36 (36,4%) мали гетерозиготний поліморфізм гена *МТГФР (C/T)* і 9 (9,1%) мали гомозиготний поліморфізм гена *МТГФР (T/T)*, без істотної різниці між трьома підгрупами щодо віку, тривалості захворювання чи контролю глікемії. Гомозиготна підгрупа *T/T* включала значно більшу кількість осіб із мікроальбумінурією порівняно з підгрупами *C/C* і *C/T*. У підгрупі *C/C* було значно менше пацієнтів зі змінами очного дна порівняно з підгрупами *C/T* і *T/T*. У підгрупі *T/T* було більше пацієнтів із порушеннями нервової провідності, ніж у підгрупах *C/C* та *C/T*. Багатовимірний регресійний аналіз показав, що поліморфізм гена *МТГФР (T/T)* був найважливішим незалежним фактором ризику мікросудинних ускладнень у хворих на ЦД 1-го типу [18].

В іншому дослідженні проводилась кількісна оцінка глобального метилювання ДНК та зв'язку з наявністю ЦД та поліморфізмом генів *МТГФР rs1801133* і *NOS3 rs1799983* у 564 учасників, із них 158 (28,0%) страждали на ЦД2; 119 (21,1%) мали переддіабет, а в решти 287 (50,9%) встановлено нормальну толерантність до глюкози. Глобальне метилювання ДНК було значно вищим в осіб із преддіабетом та не лікованим ЦД, ніж при нормальній толерантності до глюкози. У багатофакторному регресійному аналізі лише активність ферменту *NOS3* асоціювалась зі збільшенням глобального метилювання ДНК (95% ДІ: 0,286-1,560). Виявлені також асоціації між поліморфізмом гена *NOS3 rs1799983* і метилюванням ДНК, що свідчить про комбіновані генно-епігенетичні механізми, які сприяють розвитку судинних ускладнень ЦД, попри адекватний метаболічний контроль [11].

Низькомолекулярні біомаркери дисфункції фолатного циклу при ЦД2 та серцево-судинні захворювання (ССЗ)

Побічно оцінити зміни метилювання ДНК та статус фолатного циклу у хворих на ЦД2

Огляди

можна шляхом визначення балансу між метаболічними біомаркерами: концентраціями гомоцистеїну (інгібітора метилювання) та S-аденозилметіоніну (універсального донора метильних груп) у крові та тканинах, а також інших продуктів фолатного циклу — метіоніну, цистатіоніну, S-аденозилгомоцистеїну та коферментів — вітамінів групи B.

Серед потенційних факторів ризику ЦД2 та подальшого розвитку нейродегенеративних та судинних порушень розглядають дефіцит фолієвої кислоти. Показано, що рівень фолату в плазмі крові та еритроцитах пацієнтів із ЦД був значно знижений порівняно зі здоровими особами [19]. В експерименті на мишах виявлено, що хронічний дефіцит фолієвої кислоти в дієті викликав значне підвищення рівнів гомоцистеїну та тригліцеридів у сироватці крові, ожиріння, порушення метаболізму глюкози і ліпідів та подальшу когнітивну дисфункцію [20]. Відомо, що дефіцит фолієвої кислоти під час вагітності корелює з дефектами нервової трубки та з частотою нейрокогнітивних та/або нейроповедінкових розладів у дитини [4].

З амінокислоти метіоніну синтезується високоенергетична сполука S-аденозилметіонін (SAM). SAM-залежні реакції включають метилювання ДНК, посттрансляційні модифікації білків та синтез гормонів, креатину та фосфатидилхоліну, S-аденозилгомоцистеїну (SAH), а потім і гомоцистеїну. Оскільки висока концентрація SAH пригнічує метилтрансферази, співвідношення SAM/SAH розглядається як показник потенціалу клітинного метилювання. Підвищення SAH у плазмі пов'язане з нижчим співвідношенням SAM/SAH у плазмі та гіпометилюванням ДНК лімфоцитів у людей [17].

Характеристики дисфункції ферменту МТГФР включають підвищений рівень гомоцистеїну в плазмі крові, який часто використовується як перший індикатор підвищення SAH та цистатіоніну та зниження метіоніну та SAM у плазмі. Ці дисбаланси пов'язані з дисфункціональним метаболізмом метіоніну, який може додатково впливати на метилювання ДНК і експресію генів [17].

Гомоцистеїн має здатність чинити пряму цитотоксичну дію на ендотелій артерій. Крім того, гомоцистеїн активує систему згортання крові, стимулює агрегацію тромбоцитів,

сприяє підвищенню в крові вмісту холестерину, збільшує мітотичну активність гладких клітин судин, що в кінцевому підсумку сприяє розвитку атеросклерозу та асоційованих із ним захворювань [21]. Отримано дані про те, що підвищення рівня гомоцистеїну крові на 5 мкмоль/л призводило до збільшення ризику атеросклеротичного ураження судин на 80% у жінок та на 60% у чоловіків [22], у той час, як зниження рівня гомоцистеїну сприяло зменшенню ризику серцево-судинних подій [23].

Оскільки для метаболізму гомоцистеїну необхідні достатні рівні вітамінів B12, B6, фолієвої кислоти, при їх дефіциті гомоцистеїн накопичується всередині клітин та надходить до плазми крові, зумовлюючи гіпергомоцистеїнемію (ГГЦ). Підвищені концентрації гомоцистеїну є токсичними насамперед для ендотеліальних клітин, тому ГГЦ розглядається як один із факторів ризику атеросклерозу, поряд із рівнем холестерину ЛПНЩ, ЛПВЩ, C-реактивного протеїну, фібриногена. Стан ГГЦ активує процеси тромбоутворення, що визначає високі ризики тромботичних ускладнень, тому ГГЦ на тлі дефіциту фолієвої кислоти й вітаміну B12 у пацієнтів із ЦД2 може бути клінічним маркером ризику судинних порушень та розвитку хронічного неалкогольного стеатогепатиту [22].

Одним із механізмів, за допомогою якого гомоцистеїн спричиняє пошкодження ендотелію судин та запускає процеси коагуляції, є порушення утворення оксиду азоту, який за нормальних умов може вступати в реакцію з гомоцистеїном з утворенням S-нітрогомоцистеїну — потужної судинно-розширювальної та антитромботичної сполуки. Однак в умовах ГГЦ посилюється звільнення радикалів кисню та перекисне окиснення ліпідів, що призводить до зменшення активності ендотеліальної синтази оксиду азоту [21, 24].

Через оксидний стрес гомоцистеїн також ініціює каскад запальних реакцій, спричинених активацією прозапального нуклеарного фактора NF- κ B, а також стимулює транскрипцію багатьох генів у різних тканинах, у т.ч. експресію стрес-залежних генів. Крім того, гомоцистеїн у підвищених концентраціях чинить шкідливу дію на структуру та функцію мітохондрій, негативно впливаючи на експресію мітохондріальних генів [25].

Показано зв'язок між ГГЦ та низькою мінеральною щільністю кісткової тканини (МЩКТ) у 252 жінок у постменопаузі. Маркери запалення, кісткової резорбції та поширеність поліморфізму *C677T* були вищими в 155 жінок зі зниженою МЩКТ порівняно з рештою жінок із нормальною МЩКТ, тоді як рівні вітаміну D, V_{12} , фолієвої кислоти та формування кісткової тканини були нижчими. Результати свідчать про зв'язок між гомоцистеїнемією, МЩКТ і запаленням при постменопаузальному остеопорозі [24, 26].

Багато досліджень повідомляють про зв'язок між поліморфізмом гена *МТГФР*, підвищенням рівня гомоцистеїну та серцево-судинними ускладненнями. У кількох метааналізах 2013 р. підтверджено зв'язок між ГГЦ та підвищеним ризиком геморагічного інсульту, а також підвищений ризик розвитку діабетичної нефропатії в європеїдній популяції з ЦД2 і поліморфізмом *C677T*, тоді як гомозиготний поліморфізм гена *МТГФР C677* асоціювався з триразовим підвищенням ризику передчасного розвитку ССЗ [27-29].

Методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЦР) було проведено оцінку впливу поліморфізму гена *МТГФР C677T* на розвиток ССЗ у 107 хворих на ЦД 2 типу без нефропатії чи ретинопатії. Генотипи *CC*, *CT* і *TT* виявлені відповідно у 31, 62 і 14 осіб. Не знайдено кореляції між генотипами *МТГФР* і такими параметрами, як площа вісцерального жиру, тривалість ЦД, профілі холестерину та тригліцеридів, рівні вітаміну V_{12} , гомоцистеїну та $HbA1c$ [17, 30]. У 2000-х рр. було виявлено значний зв'язок між поліморфізмом *C677T* та розвитком тромбозу, тоді як інші дослідження не зафіксували вірогідного зв'язку між ними [31-33].

Інфаркт міокарда виникає як наслідок оклюзії коронарних артерій після розриву атеросклеротичної бляшки. Серед причин інфаркта міокарда розглядають генетичні та екологічні фактори, зокрема, рівні гомоцистеїну. Наприклад, в метааналізах 2011 р. і 2019 р. повідомили про значний зв'язок між поліморфізмом *C677T* і ризиком розвитку інфаркта міокарда та гіпертензії [34, 35], тим часом як в іншому метааналізі, який включив 47 досліджень, не виявлено статистично значущого зв'язку між поліморфізмом *МТГФР* та ризиком інфаркта міокарда [36].

Із використанням комп'ютерної томографії та ангіографії продемонстровано чітку незалежну асоціацію між підвищеним рівнем гомоцистеїну та кальцифікацією судин і клапанів, які є добре встановленими факторами ризику ССЗ та смертності. Одним з ефектів підвищеної концентрації гомоцистеїну є значне підвищення щільності судинної стінки через збільшення синтезу та накопичення в ній колагену, що пояснюється здатністю вільної тіолової групи гомоцистеїну стимулювати синтез колагену фібробластами гладких клітин судинної стінки [37, 38]. Також доведено здатність гомоцистеїну активувати еластазу з подальшою деградацією еластину та розпушенням ендотелію, що значно полегшує депонування кальцію, холестерину, ліпідів — основних компонентів, що деформують судинну стінку. Таким чином, внаслідок накопичення колагену та проліферації гладком'язових клітин судинної стінки відбувається її деформація, потовщення та підвищення ригідності, сприяючи розвитку атеросклеротичного ураження судин та ССЗ [39]. Крім того, за умов ГГЦ, під впливом окислювального стресу та запальних стимулів, клітини гладких м'язів судин можуть підлягати фенотипічному перемиццю в напрямку остеогенного диференціювання, що призводить до кальцифікації коронарних артерій через активацію транскрипційних факторів *RUNX2* та *KLF4* [40, 41].

Висновки

Згідно з сучасними уявленнями, до виникнення та розвитку дисметаболических станів, таких як ожиріння, метаболічний синдром, ЦД2 залучені як генетична схильність, так і епігенетичні (надбані в онтогенезі) модифікації, на які впливають спосіб життя, старіння, екологічні фактори. Одним із найважливіших механізмів модуляції експресії генів, продукти яких контролюють ключові шляхи метаболізму, є метилювання ДНК — ковалентне приєднання метилових груп до регуляторних ділянок гена.

Не зважаючи на неоднозначність результатів різних робіт і метааналізів, на сьогодні опубліковано досить велику кількість досліджень, що вказують на існування зв'язку між поліморфізмом генів фолатного циклу, гомоцистеїнемією та дефіцитом фолату, що дозволяє

Огляди

говорити про значення мутацій генів та пост-трансляційних епігенетичних модифікацій їх продуктів у розвитку і прогресуванні таких патологічних станів, як ЦД2 та його кардіоваскулярні, ренальні й неврологічні ускладнення.

Побічно оцінити порушення метилювання ДНК, що часто спостерігається у хворих на ЦД2, можна шляхом визначення балансу між метаболічними біомаркерами: концентраціями інгібіторів метилювання (гомоцистеїну) та універсального донора метильної групи (S-аденозилметіоніну) в крові та тканинах. Дефіцит фолієвої кислоти та вітамінів групи В, пов'язаний з особливостями дієти, а також із мутаціями в генах ферментів фолатного обміну, що обумовлюють зниження їх активності, призводять до накопичення гомоцистеїну в крові та, як наслідок, порушення процесів метилювання в клітинах. Клінічні спостереження та метааналізи показали, що стан ГГЦ при ЦД асоціюється з такими ускладненнями, як макроангіопатія, нефропатія, ретинопатія та нейропатія. Продемонстровано взаємозв'язок між підвищеним рівнем гомоцистеїну та частотою і прогресуванням коронарної та позакоронарної кальцифікації судин, що збільшує ризик ССЗ і смертності.

Відділом вікової ендокринології та клінічної фармакології проводяться дослідження гормонально-метаболічних особливостей, притаманних хворим на ЦД2 в залежності від фенотипу (зокрема, параметрів композиції тіла), з метою встановлення критеріїв для прогнозування схильності до розвитку метаболічних порушень та певних діабетичних ускладнень [42]. Цінним інструментом у розробці комплексу діагностичних досліджень для виявлення груп підвищеного ризику прогресування серцево-судинних ускладнень ЦД2 може стати визначення поліморфізму генів фолатного циклу та концентрації в крові низькомолекулярних маркерів дисфункції фолатного циклу. Ці дані нададуть можливість для пошуку індивідуальних підходів до діагностики, моніторингу, профілактики та лікування захворювання на ЦД2 та його ускладнень.

Список використаної літератури

1. Мусієнко ВА, Марущак МІ. Генетичні маркери цукрового діабету 2 типу. Медична та клінічна хімія. 2019;21(4):184-91 (Musienko VA, Marushchak MI. Genetic markers of type 2 diabetes.

- Medical and clinical chemistry. 2019;21(4):184-91. Ukrainian). doi: 10.11603/mcch.2410-681X.2019.v.i4.10688.
2. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 Feb;14(2):88-98. doi: 10.1038/nrendo.2017.151.
3. Annibal A, Tharyan RG, Schonewolff MF, Tam H, Latza C, Auler MMK, et al. Regulation of the one carbon folate cycle as a shared metabolic signature of longevity. *Nat Commun*. 2021 Jun 9;12(1):3486. doi: 10.1038/s41467-021-23856-9.
4. Lintas C. Linking genetics to epigenetics: The role of folate and folate-related pathways in neurodevelopmental disorders. *Clin Genet*. 2019 Feb;95(2):241-52. doi: 10.1111/cge.13421.
5. Moll S, Varga EA. Homocysteine and MTHFR Mutations. *Circulation*. 2015;132(1):e6-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013311.
6. Ling C. Epigenetic regulation of insulin action and secretion – role in the pathogenesis of type 2 diabetes. *J Intern Med*. 2020;288(2):158-167. doi: 10.1111/joim.13049.
7. Čugalj Kern B, Trebušak Podkrajšek K, Kovač J, Šket R, Jenko Bizjan B, Tesovnik T, et al. The Role of Epigenetic Modifications in Late Complications in Type 1 Diabetes. *Genes (Basel)*. 2022;13(4):705. doi: 10.3390/genes13040705.
8. Davegårdh C, García-Calzón S, Bacos K, Ling C. DNA methylation in the pathogenesis of type 2 diabetes in humans. *Mol Metab*. 2018;14:12-25. doi: 10.1016/j.molmet.2018.01.022.
9. Ahmed S, Ansari S, Mensah-Brown E, Emerald B. The role of DNA methylation in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Clin Epigenetics*. 2020;12(1):104. doi: 10.1186/s13148-020-00896-4.
10. Bansal A, Pinney S. DNA methylation and its role in the pathogenesis of diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2017;18(3):167-177. doi: 10.1111/pedi.12521.
11. Matsha T, Pheiffer C, Mutize T, Erasmus R, Kengne A. Glucose Tolerance, MTHFR C677T and NOS3 G894T Polymorphisms, and Global DNA Methylation in Mixed Ancestry African Individuals. *J Diabetes Res*. 2016;2016:8738072. doi: 10.1155/2016/8738072.
12. Liew SC, Gupta ED. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: epidemiology, metabolism and the associated diseases. *Eur J Med Genet*. 2015;58(1):1-10. doi: 10.1016/j.ejmg.2014.10.004.
13. Liu F, Chen J, Li Z, Meng X. Recent Advances in Epigenetics of Age-Related Kidney Diseases. *Genes (Basel)*. 2022;13(5):796. doi: 10.3390/genes13050796.
14. Rönn T, Ling C. DNA methylation as a diagnostic and therapeutic target in the battle against Type 2 diabetes. *Epigenomics*. 2015;7(3):451-60. doi: 10.2217/epi.15.7.
15. Pheiffer C, Erasmus R, Kengne A, Matsha T. Differential DNA methylation of microRNAs within promoters, intergenic and intragenic regions of type 2 diabetic, pre-diabetic and non-diabetic individuals. *Clin Biochem*. 2016;49(6):433-438. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2015.11.021.
16. Nilsson E, Matte A, Perfilyev A, de Mello VD, Käkälä P, Pihlajamäki J, Ling C. Epigenetic Alterations in Human Liver From Subjects With Type 2 Diabetes in Parallel With Reduced Folate Levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(11):E1491-501. doi: 10.1210/jc.2015-3204.
17. Raghubeer S, Matsha T. Methylenetetrahydrofolate (MTHFR), the One-Carbon Cycle, and Cardiovascular Risks. *Nutrients*. 2021;13(12):4562. doi: 10.3390/nu13124562.
18. AboElAsrar M, Hamed A, Akar N, Egin Y, Saied M. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism in type 1 diabetes mellitus: Relationship to microvascular complications Egyptian Journal of Medical Human Genetics. 2012; 13 (2): 139-145. <https://doi.org/10.1016/j.ejmhg.2012.03.010>.
19. Geijselaers S, Sep S, Stehouwer C, Biessels G. Glucose regulation, cognition, and brain MRI in type 2 diabetes: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(1):75-89. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70148-2.
20. Zhao M, Yuan M, Yuan L, Huang L, Liao J, Yu X, et al. Chronic folate deficiency induces glucose and lipid metabolism disorders and subsequent cognitive dysfunction in mice. *PLoS One*. 2018;13(8):e0202910. doi: 10.1371/journal.pone.0202910.
21. Sade Y, Laor B, Adsi H, Kreiser T, Sigal S, Bera S, et al. Homocysteine fibrillar assemblies display cross-talk with Alzheimer's disease β -amyloid polypeptide. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021;118(24):e2017575118. doi: 10.1073/pnas.2017575118.

22. Kim JM, Park KY, Shin DW, Park MS, Kwon OS. Relation of serum homocysteine levels to cerebral artery calcification and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2016;254:200-204. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.10.023.
23. Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D, Dayer M. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;8(8):CD006612. doi: 10.1002/14651858.CD006612.pub5.
24. Dai C, Fei Y, Li J, Shi Y, Yang X. A Novel Review of Homocysteine and Pregnancy Complications. *Biomed Res Int*. 2021;2021:6652231. doi: 10.1155/2021/6652231.
25. Fu Y, Wang X, Kong W. Hyperhomocysteinaemia and vascular injury: advances in mechanisms and drug targets. *Br J Pharmacol*. 2018;175(8):1173-1189. doi: 10.1111/bph.13988.
26. De Martinis M, Sirufo MM, Nocelli C, Fontanella L, Ginaldi L. Hyperhomocysteinemia is Associated with Inflammation, Bone Resorption, Vitamin B12 and Folate Deficiency and МТГФР C677T Polymorphism in Postmenopausal Women with Decreased Bone Mineral Density. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Jun 15;17(12):4260. doi: 10.3390/ijerph17124260.
27. Kang S, Zhao X, Liu L, Wu W, Zhang D. Association of the C677T polymorphism in the МТГФР gene with hemorrhagic stroke: a meta-analysis. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2013;17(5):412-7. doi: 10.1089/gtmb.2012.0295.
28. Yang S, Zhang J, Feng C, Huang G. МТГФР 677T variant contributes to diabetic nephropathy risk in Caucasian individuals with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Metabolism*. 2013 Apr;62(4):586-94. doi: 10.1016/j.metabol.2012.10.004.
29. Zhong JH, Rodríguez A, Yang N, Li L. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism and risk of type 2 diabetes mellitus. *PLoS One*. 2013;8(9):e74521. doi: 10.1371/journal.pone.0074521.
30. Bahadır A, Eroz R, Türker Y. Does the МТГФР C677T gene polymorphism indicate cardiovascular disease risk in type 2 diabetes mellitus patients? *Anatol J Cardiol*. 2015;15(7):524-30. doi: 10.5152/akd.2014.5555.
31. Lu Y, Zhao Y, Liu G, Wang X, Liu Z, Chen B, Hui R. Factor V gene G1691A mutation, prothrombin gene G20210A mutation, and МТГФР gene C677T mutation are not risk factors for pulmonary thromboembolism in Chinese population. *Thromb Res*. 2002;106(1):7-12. doi: 10.1016/s0049-3848(02)00064-6.
32. Quéré I, Perneger T, Zittoun J, Bellet H, Gris J, Daurès J, et al. Red blood cell methylfolate and plasma homocysteine as risk factors for venous thromboembolism: a matched case-control study. *Lancet*. 2002;359(9308):747-52. doi: 10.1016/S0140-6736(02)07876-5.
33. Casas J, Hingorani A, Bautista L, Sharma P. Meta-analysis of genetic studies in ischemic stroke: thirty-two genes involving approximately 18,000 cases and 58,000 controls. *Arch Neurol*. 2004;61(11):1652-61. doi: 10.1001/archneur.61.11.1652.
34. Xuan C, Bai XY, Gao G, Yang Q, He GW. Association between polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase (МТГФР) C677T and risk of myocardial infarction: a meta-analysis for 8,140 cases and 10,522 controls. *Arch Med Res*. 2011;42(8):677-85. doi: 10.1016/j.arcmed.2011.11.009.
35. Meng Y, Liu X, Ma K, Zhang L, Lu M, Zhao M, et al. Association of МТГФР C677T polymorphism and type 2 diabetes mellitus (T2DM) susceptibility. *Mol Genet Genomic Med*. 2019 Dec;7(12):e1020. doi: 10.1002/mgg3.1020.
36. Alizadeh S, Djafarian K, Moradi S, Shab-Bidar S. C667T and A1298C polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase gene and susceptibility to myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2016;217:99-108. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.04.181.
37. Homocysteinemia. Disease at a Glance. Genetic and Rare Diseases (GARD) information Center Home. 2021. <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/8230/homocysteinemia>.
38. Li D, Zhou M, Peng X, Sun H. Homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism, and risk of retinal vein occlusion: an updated meta-analysis. *BMC Ophthalmol*. 2014;14:147. doi: 10.1186/1471-2415-14-147.
39. Elshorbagy A, Jerneřen F, Samocha-Bonet D, Refsum H, Heilbronn L. Serum S-adenosylmethionine, but not methionine, increases in response to overfeeding in humans. *Nutr Diabetes*. 2016;6(1):e192. doi: 10.1038/nutd.2015.44.
40. Zhu L, Zhang N, Yan R, Yang W, Cong G, Yan N, et al. Hyperhomocysteinemia induces vascular calcification by activating the transcription factor RUNX2 via Krüppel-like factor 4 up-regulation in mice. *J Biol Chem*. 2019;294(51):19465-19474. doi: 10.1074/jbc.RA119.009758.
41. Karger AB, Steffen BT, Nomura SO, Guan W, Garg PK, Szklo M, et al. Association Between Homocysteine and Vascular Calcification Incidence, Prevalence, and Progression in the MESA Cohort. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(3):e013934. doi: 10.1161/JAHA.119.013934.
42. Зінич ОВ, Шупрович АА, Кушнарьова НМ, Прибила ОВ, Ковальчук АВ, Гуріна НМ, Корпачев ВВ. Показники композиції тіла та обміну сечової кислоти як маркери метаболічного фенотипу у чоловіків з нормоурікемією, хворих на цукровий діабет 2 типу (Zynych OV, Shuprovich AA, Kushnaryova NM, Prybyla OV, Kovalchuk AV, Gurina NM, Korpachev VV. Indices of body composition and uric acid metabolism as markers of metabolic phenotype in normouricemic type 2 diabetic man. *Clin Endocr Endocrine Surgery*. 2020;4(72):50-60. DOI: <https://doi.org/10.30978/CEES-2020-4-50>).

Список скорочень:

ГГЦ – гіпергомоцистеїнемія

МТГФ – метилентетрагідрофолат

МТГФР – ген *метилентетрагідрофолатредуктази*

МТГФР – фермент метилентетрагідрофолатредуктаза

ССЗ – серцево-судинні захворювання

ЦД – цукровий діабет

ЦД2 – цукровий діабет 2-го типу

The significance of polymorphism of the folate cycle genes and their epigenetic modifications in the pathogenesis of type 2 diabetes and its complications

A.A. Shuprovych, O.M. Trofymenko

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

Abstract. Dysmetabolic conditions such as obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes (T2DM) in the modern world have a steady trend of growth and have turned into a global medical and social problem. Both genetic predisposition and epigenetic modifications of gene expression, which regulate gene transcription at the epigenetic level, are involved in the pathogenesis of these conditions. The results of many studies indicate the relationship between folate cycle gene polymorphism and post-translational modifications of their products, as well as their significance in the occurrence and progression of T2DM and its cardiovascular, renal, and neurological complications. One of the most important epigenetic mechanisms of changing the expression of genes, whose products control key metabolic pathways, is DNA methylation. The methyl groups necessary for it are transferred within the folate cycle as part of methylated derivatives of folic acid. The process is catalyzed by DNA methyltransferases, of which methylenetetrahydrofolate reductase is a key enzyme, under conditions of reduced activity of which homocysteine will not be remethylated to methionine, which leads to an increase in its level in serum. In the condition of reduced action of this enzyme, homocysteine will not be remethylated to methionine, which leads to an increase in its level

Огляди

in serum. Since hyperhomocysteinemia is a known risk factor for vascular disease, methylenetetrahydrofolate reductase (*MTHFR*) gene polymorphisms, particularly the *C677T* mutation, may be responsible for endothelial dysfunction in T2DM in patients with the relevant genotype. DNA hypomethylation has been reported in liver biopsies from individuals with T2DM with low folate levels, whereas the *MTHFR* gene polymorphisms (*T/T*) polymorphism is associated with reduced enzyme activity. Clinical studies and a number of meta-analyses have established a relationship between *MTHFR* gene polymorphism, levels of the homocysteine, and micro- and macrovascular disorders in diabetes mellitus, which indicates gene-epigenetic mechanisms through which vascular complications of diabetes develop. Elevated levels of homocysteine and deficiency of folic acid and vitamin B12 can be a non-invasive clinical marker of DNA methylation disorders and the risk of vascular disorders in patients with T2DM.

Keywords: folate cycle gene polymorphism, hyperhomocysteinemia, type 2 diabetes, cardiovascular risk.

Для цитування: Шупрович АА, Трофименко ОМ. Значення поліморфізму генів фолатного циклу та їх епігенетичних модифікацій у патогенезі цукрового діабету 2-го типу і його ускладнень. Ендокринологія. 2022;(3):243-250. DOI: 10.31793/1680-1466.2022.27-3.243.

Адреса для листування: Шупрович Анжела Анатоліївна; angelaanat7070@gmail.com; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Шупрович Анжела Анатоліївна, канд. біол. наук, старш. наук. співроб. відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології, ORCID:0000-0002-7437-0309; Трофименко Олена Миколаївна, аспірантка відділу вікової ендокринології та

клінічної фармакології, ORCID: 0000-0002-0512-7997

Особистий внесок: Шупрович А.А. — аналіз проблеми і підготовка статті; Трофименко О.М. — підготовка статті.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування Національної академії медичних наук України.

Декларація з етики: автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Стаття: надійшла до редакції 06.09.2022 р.; перероблена 14.09.2022 р.; прийнята до друку 30.09.2022 р.; надрукована 30.09.2022 р.

For citation: Shuprovych AA, Trofymenko OM. The significance of polymorphism of the folate cycle genes and their epigenetic modifications in the pathogenesis of type 2 diabetes and its complications. *Endokrynologia*. 2022;(3):243-250. DOI: 10.31793/1680-1466.2022.27-3.243.

Correspondence address: Shuprovych Anzhela Anatoliyivna, angelaanat7070@gmail.com; State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», 69 Vyshgorodska Str., Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Shuprovych Anzhela Anatoliyivna, Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher of the Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, ORCID: 0000-0002-7437-0309; Trofymenko Olena Mykolaivna, postgraduate of the Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, ORCID: 0000-0002-0512-7997.

Authors' contributions: Shuprovych A.A. — problem analysis and preparation of an article; Trofymenko O.M. — preparation of an article.

Funding: the article was prepared within the budget funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Declaration of ethics: authors have declared no conflict of interest and financial obligations.

Article: received September 06, 2022; revised September 14, 2022; accepted 30 September 2022; published 30 September 2022.

Функція нирок у чоловіків із метаболічним синдромом

**В.Є. Лучицький,
Є.В. Лучицький,
Г.А. Зубкова,
В.М. Рибальченко,
І.І. Складанна**

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

Резюме. Метаболічний синдром (МС) є одним із вагомих чинників розвитку цукрового діабету 2-го типу (ЦД2) в чоловіків. Поліфакторність патогенетичних механізмів, які лежать в основі формування МС та його подальшого прогресування і можливого розвитку ЦД2, є одним із вагомих механізмів, які сприяють порушенню функції нирок. Провідну роль у розвитку хронічної хвороби нирок у чоловіків із МС відіграють ступінь вираженості інсулінорезистентності (ІР), наявність ожиріння, функціональний стан симпато-адреналової системи, артеріальна гіпертензія (АГ), рівні статевих гормонів і стан ліпідного метаболізму. Патологія нирок діагностується приблизно в 40% пацієнтів із ЦД2 та має вірогідно значущий вплив на розвиток і прогресування серцево-судинної патології. Останні захворювання є загально визначеними факторами, котрі призводять до підвищення показника смертності серед чоловіків, хворих на ЦД2. Вважається, що одним зі спільних чинників розвитку МС, ЦД2 та хронічної хвороби нирок є вік. Однак, останній не є доведеним чинником розвитку однієї з основних складових МС — ожиріння. Немає сумнівів у тому, що ожиріння саме по собі впливає на ниркову функцію та ризик хронічної хвороби нирок (ХХН). Зв'язок між ожирінням та ХХН не завжди пояснюється взаємозв'язком між ожирінням та ЦД2 або АГ відповідно. Ожиріння пов'язане з підвищеною швидкістю клубочкової фільтрації та нирковим кровотоком, а також із розвитком вогнищевого сегментарного гломерулосклерозу. У патогенезі розвитку ниркової патології при МС характерним є те, що ІР пов'язана з підвищеною тубулярною реабсорбцією натрію. Цей огляд присвячено епідеміології та механізмам, пов'язаним із пошкодженням судин нирок. Однак слід пам'ятати, що профілактика та лікування ниркового захворювання потребує багатфакторного підходу. Хронічна хвороба нирок у чоловіків, хворих на ЦД2 і МС потребує мультидисциплінарного підходу із залученням фахівців різних спеціальностей (окрім профільних ендокринолога та нефролога) з метою профілактики формування ниркової патології на ранніх етапах розвитку основного захворювання.

Ключові слова: метаболічний синдром, цукровий діабет 2-го типу, чоловіки, хронічна хвороба нирок.

Ожиріння, АГ та ЦД2 є найважливішими факторами, які сприяють підвищенню кількості пацієнтів із хронічним нирковим захворюванням. Поєднання вісцерального ожиріння та факторів серцево-судинного ризику отримало назву МС. МС — це симптомокомплекс патогенетичних порушень, в основі яких лежить ІР, який

пов'язаний зі складним системним запальним станом та бере участь у важливих ускладненнях, включаючи ендотеліальну дисфункцію [1-5].

Переїдання з перевагою в раціоні тваринних жирів та легкозасвоєваних вуглеводів, малорухомий спосіб життя та часті психоемоційні стреси; тобто перевага енергоотримання над енерговитратами на тлі генетичної схильності сприяє

Огляди

відкладенню жиру з переважним розподіленням в абдомінальній (або вісцеральній) частині організму. На цьому етапі ІР компенсована шляхом збільшення продукції інсуліну і не спостерігаються відхилення в утилізації глюкози. Однак активація симпато-адреналової системи приводить до збільшення серцевого викиду та частоти серцевих скорочень, що викликає спазм судин та підвищення загального периферичного судинного опору. Систематичне підвищення артеріального тиску також посилює ступінь ІР. Гіперінсулінемія підвищує реабсорбцію натрію в проксимальних та дистальних канальцях нефрона, що приводить до затримки рідини та підвищенню вмісту натрію та кальцію в стінках судин та їх спазму. Між тим посилення ІР/гіперінсулінемії сприяє повільному прогресуванню порушення жирового обміну. Поряд із цим активується інший процес: у жирових клітинах відбувається ліполіз, що призводить до викиду великої кількості вільних жирних кислот, і надалі посилюється синтез ліпопротеїдів дуже низької щільності. Цей процес запускає ланцюг порушень ліпідного спектра: підвищення рівня ліпопротеїдів низької щільності та зниження рівня ліпопротеїдів високої щільності [6].

Перебіг МС протягом кількох років (не менше 5 років) може відбуватися без клінічної маніфестації порушень вуглеводного обміну. До виникнення гіперглікемії при МС приводить посилення ІР на тлі початку зниження секреції інсуліну, завдяки якому відбувається декомпенсація утилізації глюкози. З іншого боку, постійно висока концентрація холестерину приводить до посилення продукції глюкози печінкою (глюконеогенез) та порушенню транспорту глюкози всередину клітин. У середньому формування повного кластера МС складає не менше 10 років. Посилення вираженості МС приводить до посилення активності запальних маркерів, тромбоутворення та дисфункції ендотелію [7].

МС, який характеризується абдомінальним ожирінням, АГ, зниженою толерантністю до глюкози та дисліпідемією, також є все більш розповсюдженим порушенням та значним фактором ризику ЦД та серцево-судинних захворювань. Відзначено тісний взаємозв'язок між МС та ризиком розвитку ниркової недостатності, яка клінічно виражається мікроальбурією та хронічним нирковим захворюванням. Низка потенційних механізмів, включаючи ІР,

атеросклероз нирок і запалення, індукують погіршення ниркової функції [8, 9].

Епідеміологічні дослідження по виявленню МС показують, що з віком кількість пацієнтів із МС збільшується. АГ та абдомінальне ожиріння є найбільш поширеними компонентами МС. У 50% пацієнтів із МС виявлено поєднання АГ, абдомінального ожиріння та низького рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності. У цілому кожний четвертий пацієнт із МС має різні прояви ішемічної хвороби серця. Серед чоловіків із МС частота цього захворювання виявилась вищою.

Одним із важливих аргументів у вивченні МС є його внесок у розвиток серцево-судинних ускладнень. Згідно з даними скандинавського дослідження «Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factors Study», яке тривало 11 років, серед хворих із МС ризик розвитку ішемічної хвороби серця був вищим у 3-4 рази, а смертність від цього захворювання в 3 рази; усі причини смерті були у 2 рази вищі порівняно з пацієнтами без метаболічних порушень [10]. Хоча кількість пацієнтів із МС зростає, ще не розроблені терапевтичні підходи, які б забезпечували захист нирок.

Протягом останніх десятиліть розглядається взаємозв'язок між МС або його центральним компонентом – ІР – та наявністю підвищеної екскреції альбуміну з сечею. Внутрішньониркові зміни, які пов'язані з МС, приводять до підвищеної швидкості гломерулярної фільтрації, ендотеліальної дисфункції, пов'язаної зі змінами окису азоту та, як наслідок, послабленню ниркової авторегуляції та посиленню хронічного запалення [11]. Вищезазначені зміни, які відбуваються при МС сприяють розвитку ураження нирок. У той час, як цей огляд зосереджено на епідеміології та механізмах, пов'язаних із пошкодженням судин нирок, слід пам'ятати, що профілактика та лікування ниркового захворювання потребує багатофакторного підходу. Втрата ваги завдяки дієті та фізичному навантаженню може призвести до зворотного розвитку цих патофізіологічних адаптацій. Фармакологічне втручання повинно бути направлене на досягнення головних цілей та включати сенситизатори інсуліну, які сприяють жорсткому глікемічному контролю, контролю ліпідів, блокаді ренін-ангіотензин-альдостеронової системи для зниження кров'яного тиску, а також протизапальну терапію [12-14].

Більшість дослідників переконані про наявність зв'язку між факторами серцево-судинного ризику та ІР. Однак не має сумнівів у тому, що ожиріння саме по собі впливає на ниркову функцію та ризик ХХН. Наявність ожиріння на ранніх стадіях МС є важливим прогностичним фактором ХХН у дорослому віці. Зв'язок між ожирінням та ХХН не завжди пояснюється взаємозв'язком між ожирінням та ЦД або АГ відповідно. Ожиріння пов'язано з підвищеною швидкістю клубочкової фільтрації та нирковим кровотоком, а також розвитком вогнищового сегментарного гломерулосклерозу. Причинна роль ожиріння підкреслюється впливом ваги на протеїнурію та клубочкову гіперфільтрацію. Для ниркової патології при МС характерним є те, що ІР пов'язана з чутливістю до солі та підвищеною тубулярною (кальцієвою) реабсорбцією натрію. Отримані дані вказують на негативні ефекти альдостерону на подоцити, опосередковані реактивними видами кисню і які є результатом гіпотетичних стимуляторів синтезу альдостерону вісцеральними (органними) адипоцитами [15-17].

Проведені популяційні дослідження змушують думати, що ІР та гіперінсулінемія, а також наявність МС пов'язані з підвищеним ризиком хронічних ниркових захворювань. Значна кількість додаткових досліджень говорять про наявність такого взаємозв'язку, пропонуючи низку механізмів, через які ІР та гіперінсулінемія можуть пошкодити здорову нирку. Сучасні знання по цьому питанню є передумовою того, що активація ендотелінової системи може бути важливим фактором, який сприяє розвитку ниркового ураження. Крім того, дані досліджень *in vitro* та *in vivo* чітко показують, що гіперінсулінемія стимулює продукцію та дію ендотеліну-1, яка підтримується в інсулінорезистентних станах. Таким чином, інсулін-опосередкована активація ендотелінової системи може бути іншим важливим шляхом, який пов'язує ІР з ушкодженням нирок [18-20].

МС визначається поєднанням метаболічних факторів ризику, включаючи ІР, центральне ожиріння, дисліпідемію, гіперглікемію та АГ при ЦД2 та серцево-судинній патології. Хоча і ретроспективними й проспективними клінічними дослідженнями показано, що МС пов'язаний із хронічними нирковими захворюваннями — навіть не діабетичного походження — та молекулярні механізми цього взаємозв'язку в основному не

охарактеризовані. Останнім часом все більше даних свідчить про те, що пероксисомально-проліферативно-активовані рецептори (ППАР) — субгрупа ядерно-рецепторно ліганд-активованих транскрипційних факторів — можуть відігравати важливу роль у патогенезі МС. Усі члени ППАР-альфа, -бета/дельта та -гамма — є критичними в регуляції чутливості до інсуліну, адипогенезу, обміну ліпідів, запалення та кров'яного тиску. ППАР також залучені до багатьох патофізіологічних станів нирок, як, наприклад, діабетична нефропатія та гломерулосклероз. Такі ліганди для ППАР, як гіполіпідемічні ППАР-альфа-активатори та антидіабетичні ППАР-гамма-агоністи, впливають не тільки на різні аспекти МС, але також й на прогресування ниркових захворювань. Літературні дані нашовають на думку, що ППАР можуть бути потенційними терапевтичними мішенями при МС та пов'язаних із ним ниркових ускладнень [21, 22].

Нещодавно отримані дані, що тіазидні діуретики значно знижують захворюваність та смертність в осіб з АГ. Проте залишається суперечливим застосування тіазидів як пріоритетне лікування АГ. Такий негативний вплив тіазидів можна частково віднести до здатності останніх посилювати прояви МС або підвищувати ризик розвитку ЦД. Лікування тіазидами також пов'язано зі зниженням ниркової функції, попри зниження кров'яного тиску. У цьому огляді обговорюються клінічні та експериментальні дані в підтримку потенційної ролі гіперурикемії та гіпокаліємії в розвитку пошкодження нирок та прогресуванні МС [23]. Гіперурикемія та гіпокаліємія можуть відігравати центральну роль у загостренні МС у відповідь на тіазиди.

Від недавня стало явним, що наднирники відіграють ключову роль в ожирінні, а також у МС та їх ускладненнях. З одного боку стероїди наднирників беруть участь у фізіологічній регуляції жирової тканини та енергетичного гомеостазу та в патогенезі кардіометаболічних ускладнень. З іншого боку, адипоцити та ліпіди беруть участь у модуляції стероїдгенезу наднирників. Рівні альдостерону в плазмі підвищені при ожирінні та в пацієнтів із МС. Проведені останнім часом дослідження надали дані про те, що адипоцити секретують фактори, які стимулюють вивільнення мінералокортикоїдів наднирників та сенсibiliзують кору наднирників до ангіотензину II [24-26].

Огляди

Отримані результати змушують думати, що у хворих із МС може підвищуватися активність гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, що приводить до стану «функціонального гіперкортицизму». Причина активації цієї системи залишається до кінця не з'ясованою, але може бути частково пов'язана з хронічним стресом та/або низькою вагою при народженні, які обидва пов'язані з підвищеними рівнями кортизолу, що циркулює, та більшою реактивністю гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи. Підвищена експозиція кортизолу сприяє підвищеному жировому накопиченню у вісцеральних депо. Підвищена активність 11-бета-гідроксистероїд дегідрогенази-1 у жировій тканині та печінці може сприяти розвитку ряду характеристик МС [27].

Загальноприйняті критерії МС дотепер не розроблені, можливо, через відсутність єдиних поглядів на його патогенез. Дискусія, що продовжується про використання термінів «повний» та «неповний» МС ілюструє недооцінку єдиного механізму, зумовлюючого паралельний розвиток усіх каскадів метаболічних розладів при ІР.

Окрім речовин, які безпосередньо регулюють ліпідний обмін, жирова клітина продукує естрогени, цитокіни, ангіотензиноген, інгібітор активатора плазміногену-1, ліпопротеїніпазу, адипсін, адипонектин, інтерлейкін-6, фактор некрозу пухлин- α , лептин та ін. Показано, що фактор некрозу пухлин- α здатен впливати на інсуліновий рецептор і транспортери глюкози, потенціюючи ІР, та стимулювати секрецію лептину. Лептин регулює харчову поведінку, впливаючи на гіпоталамічний центр насичення; підвищує тонус симпатичної нервової системи; посилює термогенез в адипоцитах; пригнічує синтез інсуліну; впливає на інсуліновий рецептор клітини, знижуючи транспорт глюкози. При ожирінні спостерігається лептинорезистентність. Вважають, що гіперлептинемія здійснює стимулювальний вплив на деякі гіпоталамічні релізінг-фактори, зокрема релізінг-фактори адренкортикотропного гормону. Так, при МС часто спостерігається легкий гіперкортицизм, який відіграє певну роль у патогенезі МС [24].

У нормі інсулін має судинний протективний ефект в ендотеліальних клітинах та мікросудинах, що приводить до експресії гена ендотеліальної NO-синтази, вивільненню NO

ендотеліальними клітинами та інсулін-обумовленої вазодилатації [28].

Зараз встановлені наступні механізми впливу хронічної гіперінсулінемії на артеріальний тиск:

- стимуляція симпато-адреналової системи;
- стимуляція ренін-ангіотензин-альдостеронової системи;
- блокада трансмембранних іонообмінних механізмів із підвищенням вмісту внутрішньоклітинного Na^+ та Ca^{++} , зменшенням K^+ (збільшення чутливості судинної стінки до пресорних впливів);
- підвищення реабсорбції Na^+ у проксимальних та дистальних канальцях нефрона (затримка рідини з розвитком гіперводемії), затримка Na^+ та Ca^{++} в стінках судин із підвищенням їх чутливості до пресорних впливів;
- стимуляція проліферації гладком'язових клітин судинної стінки (звуження артеріол та збільшення судинного спротиву).

Інсулін приймає участь у регуляції активності симпатичної нервової системи у відповідь на прийом їжі. В експерименті встановлено, що при голоданні активність симпато-адреналової системи знижується, а при вживанні їжі підвищується (особливо жирів та вуглеводів).

Є припущення, що інсулін, проходячи через гематоенцефалічний бар'єр, стимулює захват глюкози в регуляторних клітинах, які пов'язані з вентромедіальними ядрами гіпоталамуса. Це зменшує їх гальмувальний вплив на центри симпатичної нервової системи стовбура мозку та підвищує активність центральної симпатичної нервової системи. У фізіологічних умовах цей механізм є регуляторним, при гіперінсулінемії ж призводить до стійкої активації симпато-адреналової системи та стабілізації АГ. Підвищення активності центральних відділів симпато-адреналової системи призводить до периферичної гіперсимпатикотонії. У нирках активація β -рецепторів юкстагломерулярного апарату супроводжується продукцією реніну, посилюється затримка натрію та рідини. Постійна гіперсимпатикотонія на периферії в скелетних м'язах призводить до порушення мікроциркуляторного русла, спочатку з фізіологічною розрідженістю мікросудин, а потім і до морфологічних змін, таких, як зниження кількості функціонуючих капілярів. Зменшення кількості адекватно забезпечуваних кров'ю міоцитів, які є головним

споживачем глюкози в організмі, веде до зростання ІР та гіперінсулінемії. Таким чином, порочне коло замикається [29].

Із врахуванням розглянутих вище аспектів проблеми повинен формуватися терапевтичний алгоритм патогенетичного підходу до лікування МС.

Список використаної літератури

- Zhang X, Lerman LO. The metabolic syndrome and chronic kidney disease. *Transl Res*. 2017 May;183:14-25. doi: 10.1016/j.trsl.2016.12.004.
- Ninomiya T, Kiyohara Y. Albuminuria and chronic kidney disease in association with the metabolic syndrome. *J Cardiometab Syndr*. 2007 Spring;2(2):104-7. doi: 10.1111/j.1559-4564.2007.05734.x.
- Sarafidis PA, Whaley-Connell A, Sowers JR, Bakris GL. Cardiometabolic syndrome and chronic kidney disease: what is the link? *J Cardiometab Syndr*. 2006 Winter;1(1):58-65. doi: 10.1111/j.0197-3118.2006.05470.x.
- Lin L, Tan W, Pan X, Tian E, Wu Z, Yang J. Metabolic syndrome-related kidney injury: A review and update. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Jun 23;13:904001. doi: 10.3389/fendo.2022.904001.
- Imig JD. Eicosanoids and renal damage in cardiometabolic syndrome. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2008 Feb;4(2):165-74. doi: 10.1517/17425255.4.2.165.
- Fransvea P, Costa G, Lepre L, Capolupo GT, Carannante F, Puccioni C, et al. Metabolic syndrome (MetS), systemic inflammatory response syndrome (SIRS), and frailty: Is there any room for good outcome in the elderly undergoing emergency surgery? *Front Surg*. 2022 Jun 15;9:870082. doi: 10.3389/fsurg.2022.870082.
- Wu M, Shu Y, Wang L, Song L, Chen S, Liu Y, et al. Metabolic syndrome severity score and the progression of CKD. *Eur J Clin Invest*. 2022 Jan;52(1):e13646. doi: 10.1111/eci.13646.
- Ma A, Liu F, Wang C, Liang K, Yan F, Hou X, et al. Both insulin resistance and metabolic syndrome accelerate the progression of chronic kidney disease among Chinese adults: results from a 3-year follow-up study. *Int Urol Nephrol*. 2018 Dec;50(12):2239-2244. doi: 10.1007/s11255-018-1934-6.
- Vatier C, Jéru I, Fellahi S, Capeau J, Bastard JP, Vigouroux CN. Adipokines. Leptine, adiponectine, syndromes lipodystrophiques et d'insulino-résistance sévère [Leptin, adiponectin, lipodystrophic and severe insulin resistance syndromes]. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2020 Jun 1;78(3):261-4. French. doi: 10.1684/abc.2020.1551.
- Ylilauri MPT, Voutilainen S, Lönnroos E, Virtanen HEK, Tuomainen TP, Salonen JT, Virtanen JK. Associations of dietary choline intake with risk of incident dementia and with cognitive performance: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Am J Clin Nutr*. 2019 Dec 1;110(6):1416-23. doi: 10.1093/ajcn/nqz148.
- Sikorska D, Grzymislawska M, Roszak M, Gulbicka P, Korybalska K, Witowski J. Simple obesity and renal function. *J Physiol Pharmacol*. 2017 Apr;68(2):175-80.
- Vejakama P, Ingsathit A, McKay GJ, Maxwell AP, McEvoy M, Attia J, et al. Treatment effects of renin-angiotensin aldosterone system blockade on kidney failure and mortality in chronic kidney disease patients. *BMC Nephrol*. 2017 Nov 29;18(1):342. doi: 10.1186/s12882-017-0753-9.
- Rasha F, Ramalingam L, Gollahon L, Rahman RL, Rahman SM, Menikdiwela K, et al. Mechanisms linking the renin-angiotensin system, obesity, and breast cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2019 Dec 1;26(12):R653-R672. doi: 10.1530/ERC-19-0314.
- Yvan-Charvet L, Quignard-Boulangé A. Role of adipose tissue renin-angiotensin system in metabolic and inflammatory diseases associated with obesity. *Kidney Int*. 2011 Jan;79(2):162-8. doi: 10.1038/ki.2010.391.
- Kwon SH, Woollard JR, Saad A, Garovic VD, Zand L, Jordan KL, et al. Elevated urinary podocyte-derived extracellular microvesicles in renovascular hypertensive patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2017 May 1;32(5):800-7. doi: 10.1093/ndt/gfw077.
- Remuzzi G, Perico N, Macia M, Piero R. The role of renin-angiotensin-aldosterone system in the progression of chronic kidney disease. *Kidney IntSuppl* (2002) 99:S57-65.
- Ritz E. Metabolic syndrome and kidney disease. *Blood Purif*. 2008;26(1):59-62. doi: 10.1159/000110566.
- Mende CW, Einhorn D. Fatty kidney disease: a new renal and endocrine clinical entity? Describing the role of the kidney in obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes. *Endocr Pract*. 2019 Aug;25(8):854-8. doi: 10.4158/EP-2018-0568.
- Sarafidis PA, Lasaridis AN. Insulin resistance and endothelin: another pathway for renal injury in patients with the cardiometabolic syndrome? *J Cardiometab Syndr*. 2008 Summer;3(3):183-7. doi: 10.1111/j.1559-4572.2008.00009.x.
- Katsimardou A, Imprialos K, Stavropoulos K, Sachinidis A, Doumas M, Athyros V. Hypertension in metabolic syndrome: Novel Insights. *Curr Hypertens Rev*. 2020;16(1):12-8. doi: 10.2174/1573402115666190415161813.
- Zhu Q, Scherer PE. Immunologic and endocrine functions of adipose tissue: implications for kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2018 Feb;14(2):105-20. doi: 10.1038/nrneph.2017.157.
- Gao J, Gu Z. The role of peroxisome proliferator-activated receptors in kidney diseases. *Front Pharmacol*. 2022 Mar 4;13:832732. doi: 10.3389/fphar.2022.832732.
- Ruan X, Zheng F, Guan Y. PPARs and the kidney in metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008 May;294(5):F1032-47. doi: 10.1152/ajprenal.00152.2007.
- Reungjui S, Pratipanawatr T, Johnson RJ, Nakagawa T. Do thiazides worsen metabolic syndrome and renal disease? The pivotal roles for hyperuricemia and hypokalemia. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2008 Sep;17(5):470-6. doi: 10.1097/MNH.0b013e328305b9a5.
- Cabandugama PK, Gardner MJ, Sowers JR. The renin angiotensin aldosterone system in obesity and hypertension: roles in the cardiorenal metabolic syndrome. *Med Clin North Am*. 2017 Jan;101(1):129-37. doi: 10.1016/j.mcna.2016.08.009.
- Herman-Edelstein M, Scherzer P, Tobar A, Levi M, Gafer U. Altered renal lipid metabolism and renal lipid accumulation in human diabetic nephropathy. *J Lipid Res*. 2014 Mar;55(3):561-72. doi: 10.1194/jlr.P040501.
- Krug AW, Ehrhart-Bornstein M. Adrenocortical dysfunction in obesity and the metabolic syndrome. *Horm Metab Res*. 2008 Aug;40(8):515-7. doi: 10.1055/s-2008-1073154.
- Anagnostis P, Athyros VG, Tziomalos K, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Clinical review: The pathogenetic role of cortisol in the metabolic syndrome: a hypothesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Aug;94(8):2692-701. doi: 10.1210/jc.2009-0370.
- Тронько МД, Ковзун ОІ, Пушкар'єв ВВ, Пушкар'єв ВМ. Внутрішньоклітинні механізми дії гормонів. Сучасний погляд на проблему і перспективи. *Ендокринологія*. 2021;26(1):82-94 (Tron'ko MD, Kovzun OI, Pushkarev VV, Pushkarev VM. Intracellular mechanisms of hormone action. A modern view of the problem and prospects. *Endokrynologia*. 2021;26(1):82-94. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2021.26-1.82.
- Безруков ВВ, Купраш ЛП, Горчакова НО, Беленічев ІФ, Нагорна ОО, Гріненко ЮО, та ін. Фармакотерапія в гериатричній клініці. Монографія. Дніпро: Журфонд, 2020. 166 с. (Bezrukov VV, Kuprash LP, Horchakova NO, Belenichev IF, Nahorna OO, Hrinenko YuO, et al. *Pharmacotherapy in a geriatric clinic*. Monohrafiya. Dnipro: Zhurfond, 2020. 166 p. Ukrainian).

Список скорочень:

- АГ – артеріальна гіпертензія
 ІР – інсулінорезистентність
 МС – метаболічний синдром
 ПІАР – пероксисомально-проліферативно-активовані рецептори
 ХПН – хронічна патологія нирок
 ЦД2 – цукровий діабет 2-го типу

Огляди

Kidney function in men with the metabolic syndrome**V.Ye. Luchytskyi, Ye.V. Luchytskyi, H.A. Zubkova, V.M. Rybal'chenko, I.I. Skladanna**

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

Abstract. Metabolic syndrome (MS) is one of the important factors in the development of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in men. The multifactorial nature of the pathogenetic mechanisms underlying the formation of MS and its subsequent progression, and possible development of T2DM is one of the important mechanisms which contribute to kidney dysfunction. The leading role in the development of chronic kidney disease in men with MS is played by the severity of insulin resistance, the presence of obesity, the functional state of the sympathoadrenal system, arterial hypertension, sex hormone levels, and the state of lipid metabolism. Kidney pathology is diagnosed in approximately 40% of patients with T2DM and probably has a significant impact on the development and progression of cardiovascular pathology. The latter diseases are generally recognized factors leading to an increase in the mortality rate among men with T2DM. It is believed that one of the common factors in the development of MS, T2DM and chronic kidney disease is age. However, the latter is not a proven factor in the development of one of the main components of MS — obesity. There is no doubt that obesity itself affects kidney function and the risk of chronic kidney disease. The relationship between obesity and chronic kidney disease is not always explained by the relationship between obesity and T2DM or arterial hypertension, respectively. Obesity is associated with increased glomerular filtration rate and renal blood flow, as well as the development of focal segmental glomerulosclerosis. In the pathogenesis of the development of renal pathology in MS, it is characteristic that insulin resistance is associated with increased tubular sodium reabsorption. This review focuses on the epidemiology and mechanisms associated with renal vascular injury. However, it should be remembered that the prevention and treatment of kidney disease requires a multifactorial approach. Chronic kidney disease in men with T2DM and MS requires a multidisciplinary approach involving specialists from different specialties (in addition to specialized endocrinologists and nephrologists) in order to prevent the formation of kidney pathology in the early stages of the development of the underlying disease.

Keywords: metabolic syndrome, type 2 diabetes, men, chronic kidney disease.

Для цитування: Лучицький ВЕ, Лучицький ЄВ, Зубкова ГА, Рибальченко ВМ, Складанна ІІ. Функція нирок у чоловіків із метаболічним синдромом. Ендокринологія. 2022;27(3):251-256. DOI: 10.31793/1680-1466.2022.27-3.251.

Адреса для листування: Лучицький Віталій Євгенович; vitaliyluchytskyi@gmail.com; ДУ «Інститут ендокринології та обміну

речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Лучицький Віталій Євгенович, д-р мед. наук, старш. наук. співроб., провідний науковий співробітник відділу репродуктивної ендокринології, ORCID: 0000-0002-3515-3264; Лучицький Євген Васильович, д-р мед. наук, професор, завідувач відділу репродуктивної ендокринології, ORCID 0000-0003-4894-5110; Зубкова Галина Анатоліївна, канд. біол. наук., старш. наук. співроб., головний науковий співробітник відділу репродуктивної ендокринології, ORCID: 0000-0001-9555-1689; Рибальченко Вікторія Михайлівна, старший науковий співробітник відділу репродуктивної ендокринології, ORCID: 0000-0001-9971-3526; Складанна Інна Іванівна, молодш. наук. співроб. відділу репродуктивної ендокринології, ORCID: 0000-0003-4456-8960.

Особистий внесок: Лучицький В.Є. — концепція роботи, аналіз літератури, написання та оформлення статті; Лучицький Є.В. — аналіз літератури, написання статті; Зубкова Г.А. — аналіз літератури, написання статті; Рибальченко В.М. — аналіз літератури; Складанна І.І. — аналіз літератури.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування Національної академії медичних наук України.

Декларація з етики: автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Стаття: надійшла до редакції 25.09.2022 р.; перероблена 27.09.2022 р.; прийнята до друку 30.09.2022 р.; надрукована 30.09.2022 р.

For citation: Luchytskyi VYe, Luchytskyi YeV, Zubkova HA, Rybalchenko VM, Skladanna II. Kidney function in men with the metabolic syndrome. *Endokrynologia*. 2022;27(3):251-256. DOI: 10.31793/1680-1466.2022.27-3.251.

Correspondence address: Luchytskyi Vitaliy Yevhenovych; vitaliyluchytskyi@gmail.com; State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Vyshgorodska Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Luchytskyi Vitaliy Evhenovych, Dr. Sci. (Medicine), Senior Scientific Fellow, Leading Researcher of the Department of Reproductive Endocrinology, ORCID: 0000-0002-3515-3264; Luchytskyi Yevhen Vasylovych, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Head of the Department of Reproductive Endocrinology, ORCID 0000-0003-4894-5110; Zubkova Halyna Anatoliyivna, Cand. Sci. (Biology), Senior Scientific Fellow, Chief Researcher of the Department of Reproductive Endocrinology, ORCID: 0000-0001-9555-1689; Viktoriya Mykhailivna Rybal'chenko, Senior Researcher of the Department of Reproductive Endocrinology, ORCID: 0000-0001-9971-3526; Skladanna Inna Ivanivna, Junior Researcher of the Department of Reproductive Endocrinology, ORCID: 0000-0003-4456-8960.

Personal contribution: Luchytskyi V.Ye. — work concept, analysis of literature, writing and design of the article; Luchytskyi Ye.V. — literature analysis, article writing; Zubkova H.A. — literature analysis, article writing; Rybal'chenko V.M. — literature analysis; Skladanna I.I. — literature analysis.

Funding: the article was prepared within the budget funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Declaration of ethics: The authors declare that there is no conflict of interest or financial commitment.

Article: received September 25, 2022; revised September 27, 2022; accepted 30 September 2022; published 30 September 2022.

Основні етапи становлення та вагомі досягнення відділу епідеміології ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

В.І. Кравченко

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

Резюме. У статті підбиті основні підсумки роботи співробітників відділу епідеміології ендокринних захворювань (далі — відділ) ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (далі — Інститут) за період із 1985 року по теперішній час. Відділ було створено на базі науково-організаційного відділу Інституту. Вже в 1985 році співробітники відділу були залучені до дослідження розповсюдженості ендокринних захворювань та за допомогою створеної нами комп'ютерної програми «Армен» встановили показники розповсюдженості ендокринних захворювань. Дані про розповсюдженість та захворюваність населення на цукровий діабет (ЦД) у різних регіонах України опубліковані в престижному закордонному журналі. Протягом 1986-2001 років за підтримки Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) досліджено йодний статус населення в 45 населених пунктах України та показано наявність йододефіциту серед населення по всій території України, що послугувало основою для видання наказів Міністерства охорони здоров'я України (МОЗ України) про запобігання йодозалежних захворювань. Національні дослідження у 2002 році та виконання «Державної програми профілактики йодної недостатності в населення на 2002-2005 роки» сприяли суттєвому поліпшенню йодного забезпечення населення. Споживання йодованої солі населенням збільшилось майже у 20 разів і як наслідок суттєво знизилася захворюваність населення на тиреоїдну патологію. Показано, що серед постраждалих після аварії на Чорнобильській АЕС (ЧАЕС) когорт населення, також спостерігався різний ступінь йодної недостатності, що впливало на поглинання радіоїоду щитоподібною залозою (ЩЗ) під час аварії. Співробітники відділу були ініціаторами та учасниками розробки Державної програми «Цукровий

Лекції

діабет». За їх безпосередньою участю було створено Державний реєстр хворих на ЦД та виконано епідеміологічний аналіз баз даних. В останні 5 років виявлено порушення елементного забезпечення у вагітних та у хворих із тиреоїдною патологією. Створені препарати біодобавки мікро- та макроелементів для компенсації елементної недостатності.

Ключові слова: відділ епідеміології ендокринних захворювань, епідеміологічні дослідження, йодозалежні захворювання, цукровий діабет, мікро- та макроелементи.

Вступ

Епідеміологію вважають однією з фундаментальних наук, на яких ґрунтується сучасна медицина [1, 2]. Епідеміологічні дослідження ендокринної патології було розпочато в науково-організаційному відділі Інституту. Фактично в 1985 році співробітники відділу активно включилися у виконання наукових досліджень.

Виходячи з того, що Інститут був головною організацією з ендокринології в Україні та мав зв'язок зі всіма обласними ендокринологами, у відділі з використанням їхніх звітів був налагоджений облік всієї ендокринної патології за допомогою спеціально створеної комп'ютерної програми «Армен». Ця програма суттєво допомагала проводити аналіз роботи ендокринологічної служби України, підводити щорічно підсумки її роботи, надавати консультативну допомогу ендокринологічним установам та разом з адміністрацією Інституту щорічно видавати збірку «Показники роботи ендокринологічної служби в Україні».

Провідною патологією на той час вважали ЦД і всі співробітники відділу включилися в дослідження ЦД 2-го типу (ЦД2). І вже на той час розпочалися широкі епідеміологічні дослідження. Співробітники відділу Чорнобров А.Д., Литовченко Ю.С., Білий А.Д. і Терещенко В.П. виїжджали на великі підприємства та в населені пункти Донецької, Дніпропетровської, Одеської Житомирської, Вінницької, Київської та інших областей із метою раннього виявлення ЦД та факторів його ризику. Співробітниками за участю ендокринологів з областей було обстежено більш як 20 тисяч мешканців різних регіонів України та було вперше показано, що дійсна кількість хворих на ЦД2 майже втричі перевищує дані офіційної статистики, виявлені відмінності в

захворюваності та розповсюдженості ЦД та його ускладнень в різних регіонах України [3].

Дослідження йодного забезпечення в масштабах країни та регіонів

Аварія на ЧАЕС, що сталася у квітні 1986 року, поставила нові завдання перед колективом співробітників відділу. Це перш за все допомога адміністрації Інституту в організації роботи мобільних бригад лікарів, розробці функціональних обов'язків медичних працівників, реєстраційних карт обліку патології, проведенні масових оглядів дитячого і дорослого населення відносно стану ЩЗ. За результатами цієї роботи було створено реєстр стану ЩЗ у 149 тисяч дітей, що знаходилися на постраждалих від аварії на ЧАЕС територіях та реєстр раку ЩЗ у мешканців радіаційно забруднених територій за період до 2001 року.

Враховуючи те, що причиною змін у ЩЗ може бути не тільки радіоактивний йод, що надійшов у навколишнє середовище після аварії на ЧАЕС, але й нестача звичайного йоду в екосистемі та харчових продуктах співробітниками відділу було освоєно сучасний дуже складний та надзвичайно точний церій-арсенітний метод визначення йоду в сечі Sandell-Kolthoff в модифікації Dunn [4, 5]. Екскреція йоду з сечею є найбільш важливим показником йодного забезпечення, бо 95% йоду, що надходить у організм, виділяється саме таким шляхом.

Відділ Інституту було включено до всесвітньої мережі EQUIP по дослідженню йодного статусу населення, а Інститутом було заключено меморандум із Центром контролю та профілактики захворювань (Center for Disease Control and Prevention, CDC) у м. Атланта (США) зі зовнішнього контролю якості визначення йодурії. Враховуючи наявність такого методу, співробітниками відділу було підготовлено проєкт обстеження населення в

різних зонах України. Проєкт отримав грант ВООЗ.

У колектив відділу увійшли нові співробітники: кандидат технічних наук Дзюба В.І, науковці Турчин В.І., Ткачук Л.А., Письменна Н.В., Лузанчук І.А., програміст Кульчинська Я.Б. та інші. Саме за їх участю вперше в Україні були здійснені масштабні епідеміологічні дослідження йодного забезпечення населення. Було зроблено виїзди в 45 населених пунктів України та обстежено 14 554 школярів різного віку на рівень екскреції йоду з сечею, стан ЩЗ та здійснено анкетне опитування про споживання йодованої солі. Виявлено, що практично все населення України не отримує необхідної кількості йоду в харчуванні. Виявлені території з важким йододефіцитом (ЙД) (споживання йоду близько 20 мкг на добу), середнім (20-50 мкг на добу) та легким (50-100 мкг на добу) ступенем ЙД. Тільки 3 населені пункти мали нормальне йодне забезпечення (більше 100 мкг/л) (рис.).

Наслідком нестачі йоду, було виникнення захворювань ЩЗ і патології вагітності. Практично у всіх регіонах України частота зоба в дітей була вища 5%. У деяких населених пунктах північного і західного регіонів України

частота зоба становила 40-60% обстежених дітей. І навіть в Ялті на узбережжі Чорного моря спостерігався йододефіцит і частота зоба сягала 10%. Йодна профілактика майже не проводилася, а споживання йодованої солі в Україні було від 0,5 до 2% опитаних.

Результати цих досліджень було доведено до МОЗ України. Важливим наслідком цього було видання Головним санітарним лікарем МОЗ України Постанови №58 «Про запровадження першочергових заходів подолання йодної недостатності в населення України» (травень 2001 року) та №67 «Про додаткові заходи щодо подолання ЙД у населення України» (жовтень 2001 року).

У 2002 році для перевірки ефективності прийнятих заходів за підтримки Дитячого фонду Організації Об'єднаних Націй (ЮНІСЕФ) в Україні співробітниками відділу Інституту були здійснені національні кластерні дослідження мікроелементного забезпечення (йоду та заліза) у населення в 30 населених пунктах, рівномірно розподілених по всій території України. Була показана позитивна тенденція поліпшення йодного забезпечення в низці населених пунктів України. Середнє споживання йодованої солі за

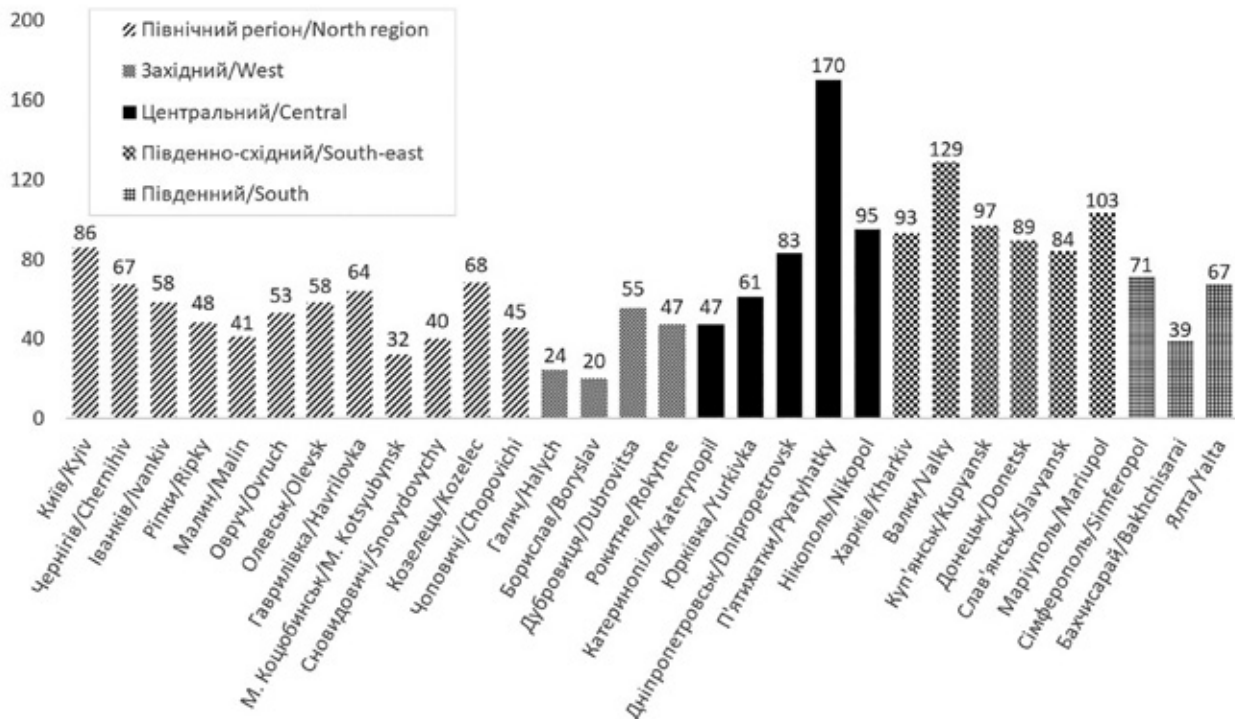


Рис. Екскреція йоду з сечею в дітей у різних регіонах України в 1986-2001 роках (Me, мкг/л).

Fig. Urinary iodine excretion in children in different regions of Ukraine in 1986-2001 (Me, µg/L).

Лекції

даними визначення йоду в зразках солі, отриманих із домогосподарств, становило 26%. У третині областей рівень споживання йоду сягав нормальних показників (екскреція йоду становила понад 100 мкг/л сечі).

Позитивно, що ситуація докорінно змінилася в західних областях: у Рівненській області медіана йодурії дорівнювала 129 мкг/л, у Тернопільській — 141 мкг/л, у Чернівецькій — 128 мкг/л, відповідно споживання йодованої солі серед обстежених за даними опитування становило 60,0%, 60,7% і 88,0%. У цілому по Україні на національному рівні було вперше встановлено рівень йодного забезпечення населенням України, який згідно показнику екскреції йоду становив 87,4 мкг/л сечі, що відповідало легкому ступеню недостатчості йоду — хоча спостерігалися кластери й з рівнем середньої тяжкості нестачі йоду. У цілому цей показник засвідчив невирішеність проблеми профілактики захворювань, обумовлених йодним дефіцитом [6].

Результати епідеміологічних досліджень стали підґрунтям для розробки програми профілактики йодозалежних захворювань та 26 вересня 2002 року була видана Постанова Кабінету Міністрів України «Про затвердження Державної програми профілактики йодної недостатності в населення на 2002–2005 роки».

Окрім виконання завдань та заходів Державної програми для вивчення питань проблеми йододефіциту та його наслідків для здоров'я різних верств населення співробітниками відділу та ендокринологами з різних областей України виконувалися необхідні наукові дослідження. За період з 2001 по 2013 рік виконані дослідження в Київській, Житомирській, Чернігівській, Сумській, Львівській, Дніпропетровській, Луганській, Закарпатській областях, в Автономній Республіці Крим. Отримані результати показали наявність йододефіциту на досліджених територіях.

У рамках Державної програми профілактики йодозалежних захворювань у відділі були проведені дослідження про вплив ЙД на розвиток патології ЩЗ, зниження фізичної та розумової працездатності. Оцінено тяжкість йодного дефіциту на етапі раннього розвитку дитини за результатами скринінгового дослідження рівня тиреотропного гормону в новонароджених, показано глибший ступінь

дефіциту йоду, ніж у загальній популяції, частота патологічних значень склала 30,5%. Доведено, що недостатнє йодне забезпечення матері впливає на формування патології центральної нервової системи немовляти, зниження показників загального розвитку за шкалою Апгар, народження великої кількості дітей з анемією та гіпотрофією.

Скринінгове дослідження рівня тиреотропного гормону в новонароджених показало глибший ступінь дефіциту йоду, ніж у загальній популяції. Так скринінгові обстеження 755 новонароджених Львівської області показали, що 37,9% дітей знаходилися в межах патології, а транзиторий неонатальний гіпотиреоз було виявлено в 7,4% немовлят та вказував на небезпечний стан — помірну недостатність йоду. У йододефіцитних регіонах зростала частота випадків транзиторийного гіпотиреозу серед новонароджених і знаходилася в межах від 1,7% до 14%.

Досліджено зв'язок між йодним забезпеченням та показниками фізичного розвитку школярів і його гармонійністю на основі даних комплексного рандомізованого обстеження дітей у Західному регіоні України. Показано, що кількість дітей із дисгармонійним розвитком вірогідно більша в кластерах із недостатнім йодним забезпеченням. Збільшення об'єму ЩЗ більше ніж на 50% від норми сприяло зростанню числа дітей із крайніми формами різко дисгармонійного розвитку. Було показано, що в умовах ЙД відбувається перехід тиреоїдного гомеостазу на нищий рівень, що вимагає впровадження найбільш ефективної та цілеспрямованої профілактики йодної недостатності в людей.

У результаті виконаних важливих досліджень було захищено 6 кандидатських дисертацій, підготовлено десятки публікацій, методичні рекомендації, монографії, запропоновані та впроваджені методи масової та групової профілактики, досліджена їх ефективність, показана позитивна динаміка змін йодного забезпечення населення та необхідність подальшого впровадження заходів йодної профілактики [7-11].

Науково обґрунтовано рівень йодування харчової солі для масової йодної профілактики. За допомогою вивчення кореляцій між показниками йодурії та рівнем йодування солі, що

споживали жінки та діти у всіх регіонах України статистично доведено ($p < 0,01$), що рівень йодування харчової солі від 15 до 30 мг/кг є найсприятливішим, оскільки запобігає ризику екстремальних значень йодурії в населення та цілком забезпечує потреби організму в йоді [9].

Відповідно до Державної програми в межах всієї країни, за нашою участю були сформовані державні заявки для постачання йодованої солі населенню всіх областей України, у багатьох областях були прийняті регіональні програми з подолання йододефіциту. У всіх областях України співробітниками відділу прочитані для лікарів та населення десятки лекцій про шкоду йододефіциту для здоров'я та шляхи його подолання. У результаті значно збільшилася насиченість ринку йодовмісними продуктами і препаратами та збільшилася частка осіб, які свідомо споживали їх з профілактичною метою. Інформованість населення та державне сприяння в розробці програм профілактичних заходів дозволили скоротити чисельність випадків патології ЩЗ, що, своєю чергою, має значний економічний ефект у вигляді зменшення затрат на діагностику, лікування та диспансерне спостереження за особами з тиреоїдною патологією.

З порівняння частоти тиреоїдної патології у населення України за даними офіційної статистики спостерігається значна позитивна динаміка протягом останніх 11 років. Так, у 2002 році поширеність дифузного нетоксичного зоба 1-го ступеня в дорослого населення складала 1 153 398 осіб, а через 11 років його частота становила 740 633 особи (зменшення на 40%).

Серед дітей спостерігається така ж тенденція: у 2002 році поширеність дифузного зоба 1-го ступеня становила 482 182 особи, 2-3-го ступеня – 37 441 особу, а у 2015 році частота випадків зоба 1-го ступеня зменшилася на 55% (198 324 особи), 2–3-го ступеня – на 60% (14 391 особа). Зменшилася і захворюваність на дифузний зоб за останні 15 років: від 216 875 дорослих осіб із 1-м ступенем зоба до 85 105 (на 61%), від 34 894 осіб із 2-3-м ступенем зоба до 14 391 (на 59%). Серед дітей зниження числа захворюєлих відбулося не менш значуще – від 98 847 дітей із початковими проявами зоба до 32 562 (на 67,4%) та від 8460 дітей із 2-3-м ступенем зоба до 1914 (на 76%).

Відповідні дані в розрахунку на 100 тисяч дитячого населення за останні роки, порівняно з 2002 роком до розпочатої профілактичної роботи наведено в таблиці.

Таблиця. Поширеність і захворюваність на дифузний та вузловий зоб у дітей віком від 0 до 14 років.

Table. Prevalence and incidence for diffuse and nodular goiter in children from 0 to 14 years of age.

Роки Years	Кількість випадків на 100 тис. дитячого населення Number of cases per 100.000 child population					
	зоб 1-го ступеня grade 1 goiter		зоб 2-го ступеня grade 2 goiter		вузловий зоб nodular goiter	
	поширеність prevalence	захворюваність incidence	поширеність prevalence	захворюваність incidence	поширеність prevalence	захворюваність incidence
2002	6065,2±75,5	1243,3±35,0	432,6±20,8	106,4±10,3	19,0±4,4	5,8±2,4
2007	5316,9±71,0*	906,9±30,0*	314,9±17,7*	51,3±7,2*	12,2±3,5	4,1±2,0
2008	5002,9±68,9*	856,0±29,1*	295,6±17,2*	54,7±7,4*	10,3±3,2	3,3±1,8
2009	4725,0±67,1*	846,0±29,0*	259,5±16,1*	44,7±6,7*	11,2±3,3	4,1±2,0
2010	4485,2±65,5*	769,5±27,6*	239,0±15,4*	43,7±6,6*	11,3±3,4	3,6±1,9
2011	4193,7±63,4*	709,5±26,5*	212,0±14,5*	38,8±6,2*	11,8±3,4	4,1±2,0
2012	3935,0±61,5*	658,7±25,6*	200,0±14,1*	36,8±6,1*	12,3±3,5	4,1±2,0
2013	3636,0±59,2*	595,9±24,3*	180,2±13,4*	34,5±5,9*	12,3±3,5	4,1±2,0
2014	3319,7±56,7*	539,3±23,2*	169,5±13,0*	32,8±5,7*	12,6±3,5	4,1±2,0
2015	3075,0±54,6*	504,9±22,4*	160,2±12,6*	29,7±5,4*	12,7±3,6	3,2±1,8
2016	2895,1±53,0*	479,2±21,8*	148,4±12,2*	26,4±5,1*	14,0±3,7	4,9±2,2
2017-2021	дані відсутні у зв'язку з припиненням ведення статистики Міністерством охорони здоров'я України data are missing due to the termination of statistics by the Ministry of Health of Ukraine					

Примітка: * — $p < 0,05$ порівняно з показниками 2002 року.

Note: * — $p < 0,05$ in comparison with the indicators of 2002.

Дослідження йодного статусу постраждалих після Чорнобильської аварії

Важливим фрагментом йодних досліджень відділу було вивчення йодного забезпечення серед населення, що проживало на територіях, забруднених радіоїодом внаслідок аварії на ЧАЕС.

На значення йодного статусу в поглинанні радіоактивного йоду ЩЗ у різному віці вказують керівництва ВООЗ [12]. У регіонах із йодним дефіцитом передбачається вищий ризик виникнення раку ЩЗ [13]. Йодний дефіцит сприяє більшому поглинанню радіоїоду ЩЗ та може викликати подальше її uszkodження [14, 15].

Попри високу ймовірність такого зв'язку є лише декілька публікацій, що обговорюють значення йодного статусу та радіації у виникненні раку ЩЗ у регіонах, що постраждали після аварії на ЧАЕС [15, 16]. Дослідження виконувалися відповідно Українсько-Білорусько-Американського проекту. Детальні відомості про об'єкт дослідження та використані методики викладені в попередніх публікаціях [17, 18]. У цілому Українська когорта включала 13 243 пацієнтів, яким на час аварії на ЧАЕС було від 0 до 18 років. Обстеження проводилося в 4 цикли згідно з протоколом, узгодженим науковими установами України та Сполучених штатів Америки.

У першому циклі (1998-2000 роки) досліджено зразки сечі від 11 926 пацієнтів, у другому (2001-2003 роки) — від 11 997 пацієнтів, третьому (квітень 2003-2005 роки) — від 10 868 пацієнтів і четвертому (2005-2007 роки) — від 8083 пацієнтів. Усі процедури збору, збереження та аналізу зразків на вміст йоду розглянуті в попередній публікації. Тому, тільки зазначимо, що вміст йоду в сечі визначали церій-арсенітним методом [4, 5]. Оцінку йодного статусу здійснювали відповідно рекомендаціям ВООЗ [19, 20].

Рівень йодної профілактики визначали за результатами опитування обстежених стосовно споживання харчової йодованої солі, препаратів, що містять йод (йодних добавок), і морепродуктів. Усі розрахунки проводилися згідно спеціально створеної, верифікованої бази даних обстежених, що розміщена в Інституті. Дози опромінення ЩЗ внаслідок аварії на ЧАЕС виміряні та розраховані колективом співробітників ДУ «Національний науковий

центр радіаційної медицини НАМН України» на чолі з професором І.А. Ліхтарьовим [21].

У результаті досліджень підсумовані показники йодного статусу в обстежених районах за майже 10 років спостережень. Фактично, ці дані надали оцінку йодного статусу членів когорти по Житомирській, Київській і Чернігівській областях і в цілому по північному регіону України. Загальна характеристика по регіону відповідала тим змінам у йодній забезпеченості, що спостерігалися протягом усього періоду дослідження: на початку в першому циклі більшість результатів відповідала середньому ступеню тяжкості йодної недостатності, у другому циклі незначне підвищення споживання йоду, суттєве покращення йодного статусу в 3-му і гальмування цієї позитивної динаміки в 4-му циклі.

Важливо відзначити, що поліпшення йодного забезпечення серед когорти обстежених північного регіону в 2-му та 3-му циклах досліджень збігалось з основними заходами виконання Постанови Кабінету Міністрів України «Про затвердження Державної програми профілактики йодної недостатності в населення на 2002-2005 роки». Слід врахувати, що дослідження йодного статусу для 1-го циклу проводилося в 1998-2000 роках, через 12-14 років після аварії на ЧАЕС, а другий цикл навіть через 15-17 років і все ж реєструвалася узгодженість між дозою опромінення і йодним статусом. Більші дози опромінення реєструвалися в членів когорти з низьким йодним забезпеченням [22].

Створення Державного реєстру хворих на ЦД та епідеміологічний аналіз його даних

Поряд із вивченням йодного забезпечення населення співробітники відділу не полишали таку важливу проблему, як дослідження різних аспектів ЦД. За безпосередньою їх участю наприкінці минулого століття була розроблена Державна програма «Цукровий діабет», яка була затверджена Указом Президента України Л.Д. Кучмою за № 545/99 від 21 травня 1999 року.

Основною спрямованістю Програми було: поліпшення надання кваліфікованої медичної допомоги хворим на ЦД, зменшення кількості ускладнень, що виникли внаслідок захворювань (сліпота, ампутації нижніх кінцівок,

хронічна ниркова недостатність), гарантоване безплатне забезпечення хворих на ЦД сучасними засобами діагностики та лікування, зокрема інсулінами високої якості, налагодження вітчизняного виробництва препаратів людського та монокомпонентного свинячого інсуліну, удосконалення системи профілактики та ранньої діагностики ЦД та його ускладнень та інші заходи.

Серед них одним із важливих було створення комп'ютерного реєстру хворих на ЦД. Реєстр вважають головним чинником епідеміологічних досліджень, «серцем епідеміології», бо він надає можливість не тільки оцінити ситуацію, тобто визначити розповсюдженість та захворюваність на ЦД, але й дослідити всі фактори, що призводять або сприяють виникненню захворювання та його ускладнень і розробити заходи їх профілактики.

На момент прийняття програми в багатьох країнах світу розпочато створення реєстрів хворих на ЦД. Але це досить не проста справа і великих реєстрів небагато: на той час в Бельгії було створено реєстр на 2789 хворих, у Швеції — на 75 551 хворого та регіональні реєстри, які охоплюють тільки окремі райони, в Італії, Шотландії (9694 хворих) та Австралії (4359 хворих).

Найважливіше завдання реєстрів — не тільки з'ясування поширеності та захворюваності на ЦД, наявності ускладнень цього захворювання, аналіз якості лікувально-профілактичної роботи, але й удосконалення мережі медичної допомоги хворим, та планування лікарського забезпечення. Спільний наказ Академії медичних наук України (АМН України) та МОЗ України № 77/422 від 23 жовтня 2001 року переважно передбачав заходи зі створення реєстру та технічні питання його подальшого функціонування. Відповідно до цього наказу розробка концепції, введення загальнодержавного рівня реєстру, його керівництво та експлуатація, а також керівництво регіональними реєстрами було покладено на Інститут.

Відповідно до наказу виконана значна робота по створенню реєстру хворих на ЦД. Розроблені Концепція та Положення про Державний реєстр, створено комплекс комп'ютерних програм для функціонування розробленого нами вітчизняного реєстру хворих на ЦД

«Синадіаб», отримані авторські свідоцтва на відповідні комп'ютерні програми [23]. Розроблені та надруковані: інформаційні карти, інструкції, накази МОЗ України та АМН України для учасників роботи по формуванню первинних матеріалів про хворих на ЦД на паперових носіях, проведено навчання ендокринологів та програмістів областей із питання функціонування реєстру, комп'ютерні програми поставлені в ендокринологічні установи всіх областей.

Попри значні матеріальні труднощі — відсутність необхідного комп'ютерного та кадрового забезпечення вже на кінець 2003 року створений Державний централізований реєстр на 120 000 хворих, що отримують інсулін. У всіх областях створені відповідні регіональні реєстри хворих на ЦД. До цієї роботи були залучені не тільки Інститут та обласні ендокринологи, але й районні, міські лікарі ендокринологічних кабінетів. Загалом 1085 ендокринологів на різних рівнях медико-соціальної допомоги хворим брали участь у створенні реєстрів.

На кінець 2005 року реєстр містив інформацію про 233 177 хворих на ЦД, що отримують різні види лікування. Ця інформація глибоко структурована та мала понад 100 характеристик щодо кожного хворого. Отримані важливі науково-практичні дані. Проаналізовані результати з 25 областей свідчили про те, що дійсний розподіл типів ЦД в Україні суттєво відрізняється від офіційних статистичних даних, а частка ЦД 1-го типу (ЦД1) складає лише 53,1% серед дорослих хворих, що отримували інсулін [24].

Важливим є те, що верифікація даних реєстру СИНАДІАБ відбувалася шляхом звернення безпосередньо до всіх ендокринологів України первинної ланки допомоги, які провели власноручну верифікацію важливої інформації щодо своїх хворих (тип ЦД, дози інсулінів і діагнози померлих хворих). Станом на листопад 2005 року відсоток оновлення даних про лікування інсуліном складав 65,1% (у 2004 році лише 14,1%). Виходячи з наявних даних було розповсюджено додаткове програмне забезпечення, що надало можливість надійно та оперативно вносити інформацію щодо лікування інсуліном та пероральними цукрознижувальними засобами.

Лекції

Верифікація інших даних реєстру СИНАДІАБ, встановила наявність суттєвого зв'язку між рівнями артеріального тиску, глікованого гемоглобіну та поширеністю проліферативної ретинопатії, катаракти, сліпоти у хворих на ювенільний ЦД1 (дані аналізу 27 регіональних реєстрів СИНАДІАБ). Аналогічна залежність між частотою випадків сліпоти та рівнями глікованого гемоглобіну або артеріального тиску встановлена для всіх хворих, що отримують лікування інсуліном у регіонах (Донецький та Харківський реєстри). Ці дані доводять адекватність введення головної інформації та дієздатність реєстру СИНАДІАБ як інструменту оцінки якості діабетологічної допомоги. Результати — верифікація популяційного реєстру хворих на ЦД, що лікуються інсуліном, дали змогу на рівні первинної допомоги уточнити процес діагностики ЦД за типом.

Епідеміологічний аналіз виявив кластери областей із різною поширеністю ЦД1, гендерні відмінності ризику розвитку ЦД1 залежно від віку на час захворювання та встановив вплив факторів ризику деяких хронічних ускладнень ЦД1 в Україні. Встановлено, що середні добові дози інсуліну в дорослих хворих на ЦД1 зростають разом зі збільшенням тривалості хвороби, а стандартизовані за тривалістю захворювання дози інсуліну в дорослих суттєво відрізнялися залежно від поширеності ЦД1 в даній області.

Середній вік та тривалість захворювання на ЦД1 в Україні значно менші, ніж у Швеції (за даними Шведського національного діабетичного реєстру). Пов'язаний із ЦД1 ризик смерті відносно до загальної популяції населення України виявився значно більшим у молодих жінок, ніж у чоловіків відповідного віку. Встановлені гендерні ризики не фатальних випадків інсульту, інфаркту та сліпоти у хворих на ЦД1 і ЦД2 залежно від виду лікування [25, 26]. Головною специфічною причиною смерті хворих на ЦД1 в Україні є ниркові ускладнення.

На момент закінчення Державної програми «Цукровий діабет» створений реєстр на 640 тисяч хворих. Важливо, що вперше зроблена верифікація типів ЦД: встановлено, що в Україні відповідно 103 886 хворих ЦД1 та за неповними даними в реєстрі 493 тисячі — хворих ЦД2. На жаль, значна частина хворих

ЦД2 з легким перебігом не була включена до регіональних реєстрів та не ввійшла до центрального реєстру. МОЗ України не зважаючи на наші звернення не видав наказ для областей для продовження роботи реєстру.

У 2004 році у відділ було обрано кандидата медичних наук Халангота М.Д., який активно включився в аналіз даних реєстру. За його участю на етапі розробки реєстру було зроблено 24 публікації та за цими матеріалами у 2009 році ним була захищена докторська дисертація на тему «Епідеміологічна характеристика цукрового діабету першого та другого типів за даними загальнонаціонального популяційного реєстру хворих» [27], опубліковані статті та монографія за міжнародною участю [25, 26, 28, 29].

Головними науковими результатами, отриманими в цей час, можна вважати дані про розподіл типів ЦД, які наближаються до теоретичних розрахунків, що ґрунтуються на врахуванні анамнестичних даних, внесених до реєстру. Отримані нові дані про гендерні співвідношення щодо хворих на ЦД1 [25-27]. Ретроспективний аналіз кумулятивної захворюваності на ЦД у віковому діапазоні 0-30 років встановив переважання чоловічої статі, починаючи з 10-14 років. Ці дані підтверджені при аналізі поширеності ЦД залежно від віку діагностики та з урахуванням статевого розподілу в генеральній популяції України: відносний ризик захворіти у віці до 30 років для жінок становить лише 0,69 ($p < 0,001$).

Зовсім інша ситуація серед хворих на ЦД2: вперше встановлено факт більшої поширеності в Україні ЦД2 серед жінок [27]. Це стосується не тільки тих хворих, що лікуються інсуліном (відносний ризик порівняно з чоловіками 1,27, дані аналізу 27 регіональних реєстрів, стандартизовані за даними перепису 2007 року), а і загальної популяції хворих на ЦД2 (відносний ризик 1,70).

Запропонований метод узагальненої оцінки контингентів хворих, що внесені до популяційних реєстрів хворих, створених за нозологічним та територіальним принципом, з метою подальшої корекції надання лікувальної допомоги хворим і планування витрат у системі охорони здоров'я. Аналіз проводили за допомогою математичної моделі побудови «нейронних мереж Кохонена» в багатовимірному

просторі ознак, що описує однотипні об'єкти. У результаті визначався кластер хворих, що мають високий ризик тяжких кінцевих наслідків хвороби: інвалідність, сліпота, смерть, що пов'язана з ЦД. Проведено об'єктивний розподіл усіх хворих пацієнтів, внесених до деяких обласних реєстрів хворих на ЦД, стосовно прогнозу розвитку тяжких наслідків хвороби, розроблено рекомендації для оцінки даних про лікування інсуліном на підставі цього реєстру [30].

Дослідження співробітників відділу за останні 5 років

Незважаючи на суттєве скорочення штату співробітників відділу в останні роки (більш ніж у 2 рази), активність співробітників, спрямованість роботи та об'єм досліджень залишилися значними.

Найбільш вразливою групою населення до ЙД є вагітні, бо окрім саме вагітної йод необхідний для плода, що розвивається в утробі матері. Тому значна увага в дослідженнях приділялася цій категорії населення. Проведене дослідження йодного статусу вагітних за показниками йодурії та частотою зоба серед них показало, що в межах ЙД знаходились 68,2% обстежених, і тільки 25% із них мали достатній рівень йодного забезпечення та близько 7% – надмірні значення йодурії. На наявність ЙД вказував показник медіани, який становив 85,91 мкг/л при потребі 150 мкг/л.

Виявлений низький рівень проведення заходів масової та групової профілактики серед вагітних жінок, тільки 25% їх вживали замість звичайної йодованої сіль.

Проведені ехографічні дослідження стану ЩЗ виявили збільшені розміри в 36,4% вагітних, у 18% діагностований вузловий зоб, що також підтверджує наявність ЙД.

Дослідження екскреції заліза з сечею показало, що її медіана становила 1017,5 мкг/л, відповідно дефіцит заліза встановлений у 39,5% вагітних, достатній рівень надходження мікроелемента спостерігався в 42,1% та надлишкові показники мали 18,4% жінок.

Медіана екскреції цинку із сечею у вагітних становила 715 мкг/л, дефіцит цинку виявлений у 48,8% вагітних, достатній рівень надходження мікроелемента – у 43,9% та надлишкові показники мали 7,3% жінок [31].

Отримані дані свідчать, що виникнення тиреоїдної патології у вагітних супроводжується зниженням екскреції з сечею мікроелементів I, Fe і Zn.

Поряд із дослідженнями йодного забезпечення вагітних вивчали вміст інших елементів у крові хворих із тиреоїдною патологією. Дослідження мікро- і макроелементів здійснювали методом атомно-емісійної спектроскопії з індуктивно-зв'язаною плазмою (джерело-2003) на приладі «Optima 2100 DV» («Perkin Elmer Inc.», США) в ДУ «Інститут медицини праці імені Ю.І. Кундієва НАМН України» згідно зі спільним договором про співпрацю.

Досліджено мікроелементне забезпечення населення та пацієнтів із тиреоїдною патологією у м. Чернігові та Чернігівській області. Обстежено 85 осіб віком 30-46 років, із них 45 дослідної (15 чоловіків та 30 жінок, середній вік – $37,08 \pm 0,71$ року) та 40 контрольної (15 чоловіків та 25 жінок, середній вік – $36,62 \pm 0,6$ року) груп. У дослідну групу увійшли 25 пацієнтів із діагностованим вузловим зобом та 20 із раком ЩЗ, підтвердженим гістологічно після операції. За результатами ультразвукових досліджень середній розмір ЩЗ у піддослідних групах становив $18,62 \pm 1,72$ см³ (медіана – 15,8 см³), у контрольній $10,13 \pm 0,35$ см³ (медіана – 10,3 см³).

Дослідження екскреції йоду з сечею показало, що медіана в дослідній групі серед пацієнтів із вузловим зобом становила 95,6 мкг/л та з прооперованим раком ЩЗ – 85,4 мкг/л, у контрольній групі – 81,1 мкг/л, що вказувало на наявність йододефіциту легкого ступеня.

Показник тиреоглобуліну в плазмі крові також свідчив про наявність йододефіциту легкого ступеня. Встановлено вірогідне зниження вмісту елементів у крові пацієнтів із вузловим зобом порівняно з дослідженнями в контрольній групі: Zn ($p=0,000027$), Fe ($p=0,045$), Mg ($p=0,00019$) і Ca ($p=0,0001$). У групі пацієнтів, хворих на рак ЩЗ, спостерігалось вірогідне зниження вмісту Zn у плазмі крові ($p=0,000126$) порівняно з контрольною групою та підвищений рівень Mg ($p=0,000007$), Ca ($p=0,001$) і Fe ($p=0,028$). У всіх обстежених Чернігівської області середній показник вмісту селену в плазмі крові був дуже низьким: 95-100% визначень мали значення нижчі за 0,003 мг/л [33].

Лекції

У Житомирській області обстежено 88 осіб віком 30-47 років, із них 48 дослідної групи (18 чоловіків та 30 жінок, середній вік – $38,08 \pm 0,78$ року) та 40 контрольної (20 чоловіків та 20 жінок, середній вік – $38,93 \pm 0,78$ року). У дослідну групу увійшли 16 пацієнтів із раком ЩЗ, 16 із діагностованим вузловим зобом і 16 з автоімунним тиреоїдитом. За результатами ультразвукових досліджень середній розмір ЩЗ у дослідній групі становив $15,32 \pm 0,88$ см³ (медіана – 14,7 см³), у контрольній – $10,28 \pm 0,48$ см³ (медіана – 10,1 см³).

Дослідження екскреції йоду показали, що медіана в дослідній групі становила 63,65 мкг/л, а в контрольній групі – 80,5 мкг/л, що вказувало на наявність ЙД слабкого ступеня. Середній показник рівня тиреоглобуліну в дослідній групі становив $20,19 \pm 3,23$ нг/мл (медіана – 13,8 нг/мл), а в контрольній групі – $13,07 \pm 1,39$ нг/мл (медіана – 10,8 нг/мл). У дослідній групі 6,4% визначень тиреоглобуліну було вище 70 нг/мл. Рівень тиреотропного гормону вище 4 мМЕ спостерігався в 4,3% обстежених у дослідній та в 2,5% контрольній групі.

Встановлено вірогідне зниження вмісту елементів у плазмі крові піддослідних груп порівняно з показниками в контрольній групі: у групі пацієнтів із вузловим зобом Mg ($p < 0,001$), Ca ($p < 0,001$) і Se ($p < 0,05$); у групі пацієнтів з автоімунним тиреоїдитом Zn ($p < 0,001$), Mg ($p < 0,001$), Ca ($p < 0,001$) і Cu ($p < 0,001$). У групі пацієнтів із раком ЩЗ спостерігали вірогідне зниження вмісту Se в плазмі крові ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою та підвищений рівень Mg ($p < 0,05$) і Ca ($p < 0,05$); у групі пацієнтів із вузловим зобом – Mg ($p < 0,001$), Ca ($p < 0,001$) і Se ($p < 0,05$) [33].

У Київській області обстежено 94 особи віком 29-46 років, із них 49 дослідної (17 чоловіків та 32 жінки, середній вік – $38,77 \pm 0,63$ року) та 45 контрольної (21 чоловік та 24 жінки, середній вік – $39,48 \pm 0,66$ років) груп. У дослідну групу увійшли 17 пацієнтів із раком ЩЗ, 16 із діагностованим вузловим зобом та 16 з автоімунним тиреоїдитом. За результатами ультразвукових досліджень середній розмір ЩЗ у дослідній групі становив $12,16 \pm 0,59$ см³ (медіана – 11,4 см³), у контрольній $10,9 \pm 0,33$ см³ (медіана – 11,05 см³).

Дослідження екскреції йоду встановили, що медіана в дослідній групі була 73,6 мкг/л, у контрольній – 65,0 мкг/л, що вказувало на наявність ЙД слабкого ступеня. Показник середнього визначення тиреоглобуліну в дослідній групі був $20,19 \pm 3,23$ нг/мл (медіана – 13,8 нг/мл), у контрольній групі – $13,07 \pm 1,39$ нг/мл (медіана – 10,8 нг/мл). У дослідній групі 2% визначень було вище 70 нг/мл. Рівень тиреотропного гормону вище 4 мМЕ спостерігався в 14,3% обстежених у дослідній та у 2,2% в контрольній групі.

Встановлено вірогідне зниження вмісту елементів у плазмі крові порівняно з дослідженнями в контрольній групі в пацієнтів із вузловим зобом: Zn ($p < 0,05$), Mg ($p < 0,05$), Ca ($p < 0,05$) і Se ($p < 0,05$); у групі пацієнтів із раком ЩЗ спостерігали вірогідне зниження вмісту Zn та Se в плазмі крові ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою та підвищений рівень Mg ($p < 0,05$) і Ca ($p < 0,05$).

Відносний ризик розвитку вузлового зоба при зниженому вмісту кальцію порівняно з контрольною групою становив 2,29 (95% ДІ 1,26-3,55, $p < 0,05$), ризик розвитку вузлового зоба при низькому вмісту магнію становив 3,33 (95% ДІ 1,39-7,62, $p < 0,05$), при зниженому вмісту селену 1,63 (95% ДІ 1,16-1,78, $p < 0,05$). Найвищий показник ризику встановлений при поєднаному зниженому вмісту кальцію, магнію, цинку, селену та показниками йодурії зниженого йодного забезпечення порівняно з контролем – 12,5 (95% ДІ 2,15-79,42, $p < 0,01$).

Оцінка шансів зв'язку наявного діагнозу АІТ зі зниженим понад медіанне значення рівнем магнію (20,6 мг/л) загальної групи обстежених становить 6,63 (95% ДІ 1,73-24,8, $p < 0,01$). Наявний діагноз автоімунного тиреоїдиту вірогідно значущий у пацієнтів, котрі мали показник дозового опромінення ЩЗ понад медіанного значення (0,12 Гр) загальної групи обстежених у Київській області давав оцінку шансів 4,1 (95% ДІ 1,2-13,9, $p < 0,05$). Найвищий показник оцінки шансів виявлений при поєднаному зниженому вмісту магнію та підвищеному дозовому опроміненню ЩЗ – 25 (95% ДІ 3,16-179,0, $p = 0,002$) [34].

При дослідженні хворих на хворобу Грейвса було виявлено вірогідно знижений рівень селену, майже вдвічі нижчий, ніж у контрольній групі (29,35 мкг/л, $p < 0,001$). У межах

норми він був лише у 26,6% хворих. Відповідно зниження рівня селену в сироватці спостерігалося в 73,4% пацієнтів із хворобою Грейвса, з яких у 50% рівень елементу був менш як 20 мкг/л. У групі хворих на хворобу Грейвса зареєстровано зв'язок між вмістом селену та йодурією ($p < 0,05$), виявлений також кореляційний зв'язок між титром антитіл до рецептора тиреотропного гормону та функцією ЩЗ. Підвищення рівня селену в результаті призначення його препаратів і лікування хворих сприяє зниженню титру цих антитіл [35].

Отримані дані свідчать, що виникнення тиреоїдної патології супроводжується порушенням вмісту мікро- (I, Zn, Se) та макроелементів (Mg, Ca) в крові.

Крім того, досліджували рівень вітаміну Д, імунологічні показники: рівні антитіл до рецептора тиреотропного гормону і до тироксинпероксидази, а також показники функції ЩЗ: рівень тиреотропного гормону, тиреоїдних гормонів і об'єм ЩЗ. Всі пацієнти були розділені на дві групи в залежності від проведеної терапії. У першу групу увійшли 73 обстежуваних, середній вік яких становив $44,69 \pm 1,39$ року, пацієнти цієї групи отримували тирозол у дозі 5-10 мг на добу. Другу групу склали 70 пацієнтів, середній вік яких становив $42,93 \pm 1,29$ року, вони приймали тирозол у дозі 5-10 мг на добу і препарати вітаміну Д — 2000 МО/на добу. Через 3 місяці лікування рівень антитіл до рецептора тиреотропного гормону в сироватці крові при лікуванні додатково вітаміном Д був вдвічі нижчим, ніж при лікуванні тільки тирозолом. Через 6 місяців порівняно з лікуванням тирозолом ефект лікування був ще у 2 рази кращим [36].

Проведені дослідження дали підставу запропонувати використання препаратів селену разом із йодовмісними препаратами в лікуванні дифузного зоба, селену з вітаміном Д — для лікування хвороби Грейвса та приступити до розробки препаратів для поліпшення елементного забезпечення хворих на ендокринну патологію.

У зв'язку з отриманими результатами були розроблені ефективні та зручні для широкого кола споживачів і водночас доступні засоби для профілактики та лікування елементної недостатності препарати мікроелементів-біодобавки, зокрема кальцію — швидкорозчинні

шипучі таблетки, основною дієвою речовиною яких є цитрат кальцію, магнію, йоду, селену, цинку, ці ж препарати з добавкою вітаміну Д. Таблетки препарату кальцію можуть бути застосовані як самостійна біологічно активна добавка, або ж як носій мікроелементів/макроелементів/вітамінів тощо. На створені нами препарати серії «НЕО» отримані патенти, технічні умови та сертифікат МОЗ України. У 2022 році відбувається напрацювання препаратів та їх призначення для хворих, які проходять лікування в поліклініці та клініці Інституту, з метою передачі їх для використання в лікувальні установи України. Препарати магнію мають заспокійливий ефект і можуть бути досліджені та застосовані у воєнний час.

Протягом 2021-2022 років спільно з громадською організацією «Український інститут соціальних досліджень ім. Олександра Яременка» за підтримки Дитячого фонду Організації Об'єднаних Націй (ЮНІСЕФ) та Центру контролю та профілактики захворювань (Center for Disease Control and Prevention, CDC) у м. Атланта (США) співробітниками відділу проведені національні дослідження йодного забезпечення населення України. Методом рівномірного розподілу підібрано та обстежено 2 тисячі мешканців по всіх регіонах України на йодний статус та споживання йодованої солі. Ці дослідження нададуть можливість підготувати та прийняти закон за масову йодну профілактику, як це зроблено у всіх Європейських країнах. Запровадження такого закону буде сприяти зниженню захворювань ЩЗ, покращенню перебігу вагітності, зменшенню кількості передчасно народжених недоношених дітей, поліпшенню їх фізичного та розумового розвитку та взагалі оздоровленню населення та підвищенню інтелекту населення країни.

Висновки

На початку створення відділу в епідеміологічних дослідженнях показано, що дійсна розповсюдженість ЦД2 в 3 рази вища за офіційні дані, що значно підвищило значущість досліджень ЦД.

Вперше в Україні, за підтримки ВООЗ, проведено масові епідеміологічні дослідження йодного статусу в 45 населених пунктах та

Лекції

виявлено йодну недостатність різного ступеня важкості на всій території країни, що дозволило МОЗ України видати накази №58 та №67 «Про запровадження першочергових заходів подолання йодної недостатності в населення України».

Національне дослідження йодного забезпечення населення у 2002 році та виконання «Державної програми профілактики йодозалежних захворювань на 2002-2005 роки» суттєво поліпшило йодне забезпечення населення та сприяло зменшенню тиреоїдної патології в Україні.

Когортне дослідження йодного статусу населення в рамках Українсько-американського проєкту на територіях, постраждалих після аварії на ЧАЕС протягом 1998-2007 років засвідчило наявність йодного дефіциту різного ступеня тяжкості. Зареєстрована від'ємна кореляція між рівнем йодного забезпечення та дозою опромінення ЩЗ.

Створений реєстр хворих на ЦД дозволив визначити дійсну поширеність ЦД1 і ЦД2, наявність ускладнень та сприяти забезпеченню хворих на ЦД інсулінами та цукрознижувальними препаратами, суттєвому поліпшенню лікування ЦД та його ускладнень.

Виявлено порушення елементного забезпечення вагітних та хворих на тиреоїдну патологію в Україні.

Розроблено препарати — біодобавки для компенсації порушеного елементного забезпечення населення та хворих на тиреоїдну патологію в Україні.

Список використаної літератури

- Williams M. Does clinical epidemiology have a role in clinical practice? *Intern Med J.* 2005 Feb;35(2):104. doi: 10.1111/j.1445-5994.2004.00772.x.
- de Moraes SA. The clinical epidemiology: contribution to others health undergraduate courses. *Sao Paulo Med J.* 1995 May;113(2 suppl):49. Abstract. doi: 10.1590/S1516-31801995000700028.
- Kravchenko VI, Tronko ND, Pankiv VI, Venzilovich YuM, Prudius FG. Prevalence of diabetes mellitus and its complications in the Ukraine. *Diabetes Res Clin Pract.* 1996 Oct;34 Suppl:S73-8. doi: 10.1016/s0168-8227(96)90011-x.
- Sandell EB, Kolthoff IM. Micro determination of iodine by a catalytic method. *Mikrochim Acta.* 1937;(1):9-25. doi: 10.1007/BF01476194.
- Dunn JT, Crutchfield HE, Gutekunst R, Dunn AD. Two simple methods for measuring iodine in urine. *Thyroid.* 1993 Summer;3(2):119-23. doi: 10.1089/thy.1993.3.119.
- Kravchenko VI, Tkachuk LA, Turchin VI, Luzanchuk IA, Tronko MD, Mironiuk I та ін. Результати національного дослідження споживання йодованих продуктів та стану йод-

ної забезпеченості населення. Доповіді НАН України. 2005;(10):188-94 (Kravchenko VI, Tkachuk LA, Turchin VI, Luzanchuk IA, Tronko MD, Mironiuk NI, et al. Results of the national study of iodine consumption and the state of iodine supply of the population. Reports of the National Academy of Sciences of Ukraine. 2005;(10):188-94. Ukrainian).

- Tronko MD, Kravchenko VI, Pankiv VI, Bochorko VI, Markov VB, Turchin VI та ін. Йоддефіцитні захворювання: діагностика, профілактика та лікування. Методичні рекомендації. Київ: 2003. 28 с. (Tronko MD, Kravchenko VI, Pankiv VI, Bociurko VI, Markov VV, Turchin VI, et al. Iodine deficiency diseases: diagnosis, prevention and treatment. Guidelines. Kyiv: 2003. 28 p. Ukrainian).
- Kravchenko VI, Trush OA, Mironiuk NI. Керівництво до проведення регіональних програм моніторингу йодної профілактики в Україні. Методичні рекомендації ЮНІСЕФ. Київ: 2009. 43 с. (Kravchenko VI, Trush OA, Mironiuk NI. Guidelines for carrying out regional iodine prevention monitoring programs in Ukraine. Methodological recommendations of UNICEF. Kyiv: 2009. 43 p. Ukrainian).
- Kravchenko VI, Matasar IT, Tronko MD, Gaidayev YuO, Kaletnik IM. Наукове обґрунтування масової профілактики йодозалежних захворювань шляхом оптимізації вмісту йоду в раціоні харчування. Київ: Видавництво «Аграрна освіта»; 2011. 268 с. (Kravchenko VI, Matasar IT, Tronko MD, Gaidayev YuO, Kaletnik IM. Scientific rationale for the mass prevention of iodine-dependent diseases by optimizing the iodine content in the diet. Kyiv: Publishing House «Agrarian Education»; 2011. 268 p. Ukrainian).
- Tronko MD, Kravchenko VI. Профілактика йодозалежних захворювань в Україні (огляд літератури). Довкілля та здоров'я. 2019;(2):65-69 (Tronko MD, Kravchenko VI. Prevention of iodine-dependent diseases in Ukraine (literature review). *Environment&Health.* 2019;(2):65-69. Ukrainian). doi: 10.32402/dovkil2019.02.065.
- Tronko MD, Kravchenko VI. Значення йоду для організму, найбільш вагомі його дослідження та перспективи запровадження йодної профілактики в Україні. *Ендокринологія.* 2021;26(1):59-74 (Tronko MD, Kravchenko VI. The value of iodine for the body, its most important studies and prospects for the introduction of iodine prophylaxis in Ukraine. *Endokrynologia.* 2021;26(1):59-74. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2021.26-1.59.
- World Health Organization. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers, 3rd ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2007. 97 p.
- Gembicki M, Stozharov AN, Arinichin AN, Moschik KV, Petrenko S, Khmara IM, et al. Iodine deficiency in Belarusian children as a possible factor stimulating the irradiation of the thyroid gland during the Chernobyl catastrophe. *Environ Health Perspect.* 1997 Dec;105 Suppl 6(Suppl 6):1487-90. doi: 10.1289/ehp.97105s61487.
- Liu XH, Chen GG, Vlantis AC, van Hasselt CA. Iodine mediated mechanisms and thyroid carcinoma. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2009;46(5-6):302-18. doi: 10.3109/10408360903306384.
- Shakhtarin VV, Tsyb AF, Stepanenko VF, Orlov MY, Kopecky KJ, Davis S. Iodine deficiency, radiation dose, and the risk of thyroid cancer among children and adolescents in the Bryansk region of Russia following the Chernobyl power station accident. *Int J Epidemiol.* 2003 Aug;32(4):584-91. doi: 10.1093/ije/dyg205.
- Zablotska LB, Ron E, Rozhko AV, Hatch M, Polyanskaya ON, Brenner AV, et al. Thyroid cancer risk in Belarus among children and adolescents exposed to radioiodine after the Chernobyl accident. *Br J Cancer.* 2011 Jan 4;104(1):181-7. doi: 10.1038/sj.bjc.6605967.
- Tronko M, Kravchenko V, Fink D, Hatch M, Turchin V, McConnell R, et al. Iodine excretion in regions of Ukraine affected by the Chernobyl Accident: experience of the Ukrainian-American cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases. *Thyroid.* 2005 Nov;15(11):1291-7. doi: 10.1089/thy.2005.15.1291.
- Stezhko VA, Buglova EE, Danilova LI, Drozd VM, Krysenko NA, Lesnikova NR, et al. A cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chernobyl accident: objectives,

- design and methods. *Radiat Res.* 2004 Apr;161(4):481-92. doi: 10.1667/3148.
19. WHO, UNICEF, and ICCIDD. Assessment of the iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. Geneva: WHO, WHO/Euro/NUT; 2001. 107 pp.
 20. Delange F, de Benoist B, Burgi H; ICCIDD Working Group. International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders. Determining median urinary iodine concentration that indicates adequate iodine intake at population level. *Bull World Health Organ.* 2002;80(8):633-6.
 21. Lykhtarev IA, Tronko ND. Doses and consequences of irradiation of the thyroid gland of residents of Ukraine. *Additional Academy of Medical Sciences of Ukraine.* 1994;(3):164-166. Russian.
 22. Тронько НД, Мабучи К, Кравченко ВІ, Хатч М, Лихтарев ІА, МакКоннел Р і др. Йодний статус і дози облучення щитовидної залози у постраждалих внаслідок Чорнобильської катастрофи, проживаючих в северних регіонах України (українсько-американське когортне дослідження). *Журнал НАМН України.* 2013;19(3):355-64 (Tronko ND, Mabutchi K, Kravchenko VI, Hatch M, Lykhtarev IA, MacConnell P, et al. Iodine status and doses of thyroid irradiation in victims of the Chernobyl disaster living in the northern regions of Ukraine (Ukrainian-American cohort study). *Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.* 2013;19(3):355-64. Ukrainian).
 23. Тронько МД, Кравченко ВІ, Кульчинська ЯБ, заявники, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», правовласник. Програмне забезпечення «Синадіаб» – основа функціонування Державного реєстру хворих на цукровий діабет. Свідчення про реєстрацію авторського права на твір № 11721. 12.08.2004 року (Tronko MD, Kravchenko VI, Kulchynska YB, inventors; SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», assignees. Software «Synadiab» – the basis of the functioning of the State register of patients with diabetes. Certificate of copyright registration for the work 11721. August 12, 2004. Ukrainian).
 24. Кравченко ВІ, Халангот МД, Кульчинська ЯБ. Створення постійно діючого державного реєстру «Система нагляду хворих на цукровий діабет (СІНАДІАБ) в Україні»: проблеми та перспективи (огляд літератури і власні спостереження). *Ендокринологія.* 2005;10(1):69-75 (Kravchenko VI, Khalangot MD, Kulchynska YB. Creation of a permanently-functioning national register «Supervision system of diabetes mellitus patients (SINADIAB) in Ukraine»: problems and future prospects (review of literature and own observations). *Endokrynologia.* 2005;10(1):69-75. Ukrainian).
 25. Халангот МД, Кравченко ВІ, Кнішевіцька ЛА, Кравчун НО. Поширеність сліпоти у хворих на цукровий діабет, що лікують інсуліном, та якість гіпоглікемізуючої і гіпотензивної терапії за даними державного реєстру СІНАДІАБ в деяких регіонах України (популяційне дослідження). *Проблеми ендокринної патології.* 2006;__ (1):25-28 (Khalangot MD, Kravchenko VI, Knishevitska LA, Kravchun NO. The prevalence of blindness in patients treated with insulin and the quality of hypoglycemic and hypotensive therapy according to the data of the SYNADIAB state registry in some regions of Ukraine (population study). *Problems of endocrine pathology.* 2006;__ (1):25-28. Ukrainian).
 26. Тронько МД, Халангот МД, Кравченко ВІ, Кульчинська ЯБ, Гур'янов ВГ, Охріменко Н.В. та ін. Гендерний ризик нефатального інсульту, інфаркту міокарда та сліпоти у хворих на цукровий діабет типу 2 залежно від виду лікування. *Лікарська справа.* 2006;(1-2):23-27 (Tronko MD, Halangot MD, Kravchenko VI, Kulchynska YB, Gur'yanov VG, Okhrimenko NV, et al. Gender risk of non-fatal cases of stroke, heart attack and blindness in patients with type 2 diabetes varies depending on the type of treatment. *Likarska case.* 2006;(1-2):23-27. Ukrainian).
 27. Халангот МД. Епідеміологічна характеристика цукрового діабету першого та другого типів за даними загальнонаціонального популяційного реєстру хворих [автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук]. Київ: ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»; 2009. 41 с. (Khalangot MD. Epidemiological characteristics of diabetes of the first and second types according to the data of the national population register of patients [abstract of the dissertation for obtaining the scientific degree of Doctor of Medical Sciences]. Kyiv: SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 2009. 41 p. Ukrainian).
 28. Халангот МД, Кравченко ВІ, Охріменко НВ, Ковтун ВА, Тронько КМ. Аналіз смертності, частоти проліферативної ретинопатії та артеріальної гіпертензії у хворих на перший тип цукрового діабету, що проживають на територіях з різною поширеністю цього захворювання. *Ендокринологія.* 2009;14(1):77-85 (Khalangot MD, Kravchenko VI, Okhrimenko NV, Kovtun VA, Tronko EM. Analysis of mortality, proliferative retinopathy prevalence, and arterial hypertension among type 1 diabetic patients residing in areas that differ in prevalence of this disease. *Endokrynologia.* 2009;14(1):77-85. Ukrainian).
 29. Khalangot M, Gurianov V, Vaiserman A, Strele I, Fedash V, Kravchenko V. Diabetes in Eastern Europe. In: Sam Dagog-Jack, editor. *Diabetes mellitus in developing countries and underserved communities.* Switzerland: Springer; 2017. p. 191-223. doi: 10.1007/978-3-319-41559-8_11.
 30. Тронько МД, Халангот МД, Кравченко ВІ, Кульчинська ЯБ. Оцінка даних про лікування інсуліном, внесених до територіальних реєстрів хворих на цукровий діабет. *Методичні рекомендації.* Київ: ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»; 2007. 20 с. (Tronko MD, Khalangot MD, Kravchenko VI, Kulchynska YaB. Evaluation of data on insulin treatment entered into territorial registers of patients with diabetes. Guidelines. Kyiv: SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 2007. 20 p. Ukrainian).
 31. Матасар ІТ, Кравченко ВІ, Абдулаєв. ФР. Дефіцит йоду в організмі людини як соціальна, медична та екологічна проблема. Київ: видавництво «Шек»; 2020. 339 с. (Matasar IT, Kravchenko VI, Abdulaev. FR. Iodine deficiency in the human body as a social, medical and environmental problem. Kyiv: Publishing House «Shchek»; 2020. 339 p. Ukrainian).
 32. Kravchenko VI, Andrusyshyna IM, Luzanchuk IA, Polumbryk MO, Tarashchenko YM. Association between thyroid hormone status and trace elements in serum of patients with nodular goiter. *Biol Trace Elem Res.* 2020 Aug;196(2):393-99. doi: 10.1007/s12011-019-01943-9.
 33. Luzanchuk IA, Kravchenko VI, Polumbryk MO, Tarashchenko YuM. Thyroid status, major and trace elements content in patients with autoimmune thyroiditis living in Chernobyl-affected areas of Zhytomyr region. *Problems of Endocrine Pathology.* 2020;73(3):54-61. doi: 10.21856/j-PEP.2020.3.07.
 34. Лузанчук ІА, Кравченко ВІ, Андрусишина ІМ, Голінько ОМ. Дослідження макро- та мікроелементного статусу в пацієнтів з аутоімунним тиреоїдитом серед мешканців постраждалих після Чорнобильської аварії районів Київської області. *Міжн. ендокр. журнал.* 2019;15(4):29-32 (Luzanchuk IA, Kravchenko VI, Andrusyshyna IM, Golinko OM. Study of macro- and microelement status in patients with autoimmune thyroiditis among residents of districts of Kyiv region affected by the Chernobyl accident. 2019;15(4):29-32. Ukrainian). doi: 10.22141/2224-0721.15.4.2019.174814.
 35. Kravchenko VI, Grossman AB, Rakov OV, Kovzun OI, Pankiv VI, Simurov OV. Selenium supply and thyroid condition in Graves' disease in the region of iodine deficiency. *Problems of Endocrine Pathology.* 2021;75(1):26-33. doi: 10.21856/j-PEP.2021.1.04.
 36. Kravchenko V, Rakov O, Kovzun O, Kovalenko A, Rakova V. Relationship between vitamin D and autoimmune condition and thyroid function with newly onset Grave's disease. *Acta Scientific Women's Health.* 2021 Jul 29;3(8):65-73. doi 10.31080/ASWH.2021.03.0264.

Список скорочень:

АМН України – Академія медичних наук України
 ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я
 ЙД – йодний дефіцит
 МОЗ України – Міністерство охорони здоров'я України

Лекції

ЦД — цукровий діабет

ЦД1 — цукровий діабет 1-го типу

ЦД2 — цукровий діабет 2-го типу

ЧАЕС — Чорнобильська АЕС

ЩЗ — щитоподібна залоза

The main stages of establishment and important achievements of the Department of Epidemiology of Endocrine Diseases of the SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine»

V.I. Kravchenko

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

Abstract. The article summarizes the main results of the work of the employees of the Department of Epidemiology of Endocrine Diseases (hereinafter — the department) of the State University «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Sciences of Ukraine» (hereinafter — the Institute) for the period from 1985 to the present. The department was created on the basis of the scientific and organizational department of the Institute. Already in 1985, the employees of the department were involved in the study of the prevalence of endocrine diseases and with the help of the computer program «Armen» created by us, they established indicators of the prevalence of endocrine diseases. Data on the prevalence and incidence of diabetes mellitus (DM) in different regions of Ukraine were published in a prestigious foreign journal. During the years 1986-2001, with the support of the World Health Organization (WHO), the iodine status of the population in 46 settlements of Ukraine was investigated and the presence of iodine deficiency among the population throughout the territory of Ukraine was shown, which served as the basis for issuing orders of the Ministry of Health of Ukraine on prevention of iodine-dependent diseases. National research in 2002 and the implementation of the «State Program for the Prevention of Iodine Deficiency in the Population for 2002-2005» contributed to a significant improvement in the population's iodine supply. The population's consumption of iodized salt has increased almost 20 times, and as a result, the incidence of thyroid pathology in the population has significantly decreased. It is shown that among the population cohorts affected after the accident at the Chernobyl nuclear power plant, varying degrees of iodine deficiency were also observed, which affected the absorption of radioiodine by the thyroid gland during the accident. Employees of the department were the initiators and participants in the development of the State Program «Diabetes Mellitus». With their direct participation, the State

Register of Diabetes Patients was created and an epidemiological analysis of databases was performed. In the last 5 years, a violation of elemental support in pregnant women and in patients with thyroid pathology has been revealed. Bio-additive preparations of micro- and macroelements have been created to compensate for elemental deficiency.

Keywords: Ukraine, population, epidemiology, iodine, iodine deficiency, iodine-dependent diseases, diabetes mellitus, State Register, goiter, AIT, Graves' disease, micro- and macroelements.

Для цитування: Кравченко ВІ. Основні етапи становлення та вагомості досягнення відділу епідеміології ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Ендокринологія. 2022;27(3):257-270. DOI: 10.31793/1680-1466.2022.27-3.257.

Адреса для листування: Кравченко Віктор Іванович; endocrinolog@ukr.net; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Кравченко Віктор Іванович, д-р мед. наук, проф., завідувач відділу епідеміології ендокринних захворювань, ORCID: 0000-0003-0867-2023.

Особистий внесок: Кравченко В.І. — аналіз літературних джерел і написання тексту.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування Національної академії медичних наук України.

Декларація з етики: автор задекларував відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Стаття: надійшла до редакції 08.09.2022 р.; перероблена 14.09.2022 р.; прийнята до друку 30.09.2022 р.; надрукована 30.09.2022 р.

For citation: Kravchenko V.I. The main stages of establishment and important achievements of the Department of Epidemiology of Endocrine Diseases of the SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine». Endokrynologia. 2022;27(3):257-270. DOI: 10.31793/1680-1466.2022.27-3.257.

Address for correspondence: Kravchenko Victor Ivanovich; endocrinolog@ukr.net; State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Vyshgorodska Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Kravchenko Viktor Ivanovych, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Head of the Department of Epidemiology of Endocrine Diseases, ORCID: 0000-0003-0867-2023.

Personal contribution: Kravchenko V.I. — analysis of literary sources and text writing.

Funding: the article was prepared within the budget funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Declaration of ethics: declare that there is no conflict of interest or financial commitment.

Article: received September 08, 2022; revised September 14, 2022; accepted 30 September 2022; published 30 September 2022.

DOI: 10.31793/1680-1466.2022.27-3.271

Надзвичайно низький рівень аполіпопротеїну А1 у хворого з тяжким перебігом COVID-19, гіперглікемією та ожирінням, що закінчився летально: опис клінічного випадку

**О.В. Фурманова,
О.А. Вишневська,
Л.К. Соколова,
В.В. Попова,
В.В. Пушкарьов,
С.А. Черв'якова,
В.М. Пушкарьов**

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

Резюме. Аполіпопротеїн А1 (apolipoprotein A1, ApoA1) є основним білковим компонентом ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ). Підвищені рівні ApoA1 і холестерину ЛПВЩ у плазмі крові асоціюються зі зниженням ризику розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ). На додаток до своєї потенційної кардіопротекторної функції, підвищення ЛПВЩ і ApoA1 також має протидіабетичні властивості. Враховуючи відомості про те, що цукровий діабет (ЦД) поряд з ожирінням та віком визнається одним із небагатьох незалежних факторів ризику тяжкого перебігу коронавірусної інфекції 2019 року (COronaVirus Disease 2019, COVID-19), викликаної коронавірусом SARS Cov-2, ми включили вимірювання рівня ApoA1 та пов'язаних біохімічних показників до переліку обстежень у хворих на COVID-19 із ЦД та без ЦД. Наведено клінічний опис летального випадку COVID-19 із ЦД та ожирінням, а також огляд власних і літературних даних щодо оцінки рівня ApoA1 та пов'язаних біохімічних показників у крові хворих на COVID-19. У чоловіка 72 років із тяжким перебігом COVID-19, ЦД та ожирінням, що закінчився летально, вміст ApoA1 у крові становив 0,317 г/л, що в 6 разів нижче контрольних значень (референтні значення: 1,10-2,05 г/л для чоловіків і 1,25-2,15 г/л для жінок), тоді як рівень основного білка ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) — аполіпопротеїну В (apolipoprotein B, ApoB) становив 1,7 г/л (контроль — 1,05±0,08 г/л), індекс ApoB/ApoA1 — 5,350 (контроль — 0,558; група ЦД — 0,952). Таким чином, індекс ApoB/ApoA1 у пацієнта був критично високим, що свідчило про можливі подальші ускладнення з боку серцево-судинної системи. Рівень субстрату інсулінового рецептора (insulin receptor substrate 1, IRS-1) у плазми

© О.В. Фурманова, О.А. Вишневська, Л.К. Соколова, В.В. Попова, В.В. Пушкарьов,
С.А. Черв'якова, В.М. Пушкарьов

Випадки з практики

крові хворого був значно вищим, ніж у крові здорових людей, групи ЦД та груп COVID-19 з та без супутніх захворювань. Можливими причинами тяжкого перебігу COVID-19 та смерті хворого були ожиріння і високий рівень глюкози в крові.

Ключові слова: COVID-19, цукровий діабет, аполіпопротеїн А1, аполіпопротеїн В, субстрат інсулінового рецептора 1.

72-річного чоловіка*** було госпіталізовано до спеціалізованого відділення, що було сформовано на клінічній базі ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», для лікування інфекції, викликаной вірусом SARS-CoV-2, у зв'язку з підвищенням температури до 39,5 °С, яке зберігалось протягом 6 діб, кашлем, вираженою задишкою та слабкістю. На момент госпіталізації у відділення стан пацієнта був важким, не міг перебувати в горизонтальному положенні, свідомість сплутана, акроціаноз.

Об'єктивне обстеження: зріст – 168 см, маса тіла – 130 кг, індекс маси тіла (ІМТ) – 46,4 кг/м² (референтні значення: <25 кг/м²), артеріальний тиск – 140/70 мм рт. ст., частота серцевих скорочень – 100 уд./хв, сатурація крові киснем – 84% (референтні значення: 95-99%).

Електрокардіограма: фібриляція передсердь, частота шлуночкових імпульсів – 52-110 уд./хв, горизонтальне положення електричної осі серця.

Глікемічний профіль: 8,72 – 12,6 – 17,8 (ммоль/л) (цільові значення при ЦД натще: 4,4-7,2 ммоль/л, постпрандіальні – до 10 ммоль/л). Зі слів пацієнта до захворювання на COVID-19 відомостей про наявність у нього ЦД не було.

Загальний аналіз крові: число лейкоцитів – $3,0 \times 10^9$ /л (референтні значення: $4-9 \times 10^9$); D-димер – 0,56 мгФЕО/л (референтні значення: <0,5 мгФЕО/л); швидкість клубочкової фільтрації – 98 мл/хв/1,73м² (референтні значення: 90-120 мл/хв/1,73м²).

Діагноз: коронавірусна хвороба (COVID-19) (ПЛР-тест позитивний), важкий перебіг; позагоспітальна двобічна пневмонія вірусного генезу (клінічно); ішемічна хвороба серця; дифузний кардіосклероз; фібриляція передсердь, постійна форма, тахісистоличний варіант; морбідне ожиріння; глюкокортикостероїд-індукована гіперглікемія.

Лікування в стаціонарі: киснева терапія, інсулінотерапія, цефтриаксон (7 днів), еноксапарин, дексаметазон і розувастатин.

Протокол дослідження було затверджено Комітетом з етики Інституту. Усі пацієнти підписали інформовану згоду на проведення подальших діагностичних та наукових досліджень.

Результати дослідження

У порівняльному дослідженні використовували плазму крові 60 хворих (35 жінок та 25 чоловіків) на ЦД 1-го (18 пацієнтів) та 2-го (42 пацієнти) типів, а також 21 хворого на COVID-19 (13 жінок та 8 чоловіків), із них: 16 хворих на ЦД, у чотирьох пацієнтів із 21 в анамнезі були ССЗ. Як контроль використовували кров здорових людей (n=7) без супутніх захворювань, репрезентативних за віком.

Рівень глікованого гемоглобіну у хворих на ЦД становив $9,62 \pm 0,27\%$ (референтні значення: <7%); ІМТ – $30,69 \pm 1,06$ кг/м². Вміст глюкози натще в крові хворих на COVID-19 та ЦД становив $9,6 \pm 0,92$ ммоль/л, на момент виписки – $6,72 \pm 0,62$ ммоль/л (референтні значення: 4,4-7,2 ммоль/л). Середня сатурація O₂ становила $87,3 \pm 0,7\%$, що свідчить про тяжкий перебіг захворювання.

Визначали такі показники: вміст глюкози натще, рівень глікованого гемоглобіну, ApoA1, ApoB, ApoB/ApoA1, окиснений ліпопротеїн низької щільності (oxidized low density lipoprotein, oxLDL), інтерлейкін 6 (interleukin-6, IL-6) і IRS-1.

ApoA1 є основним білковим компонентом ЛПВЩ. Підвищені рівні ApoA1 і холестерину ЛПВЩ у плазмі асоціюються зі зниженням ризику розвитку ССЗ. На додаток до своєї потенційної кардіопротекторної функції, ЛПВЩ і ApoA1 також мають протидіабетичні властивості [1, 2].

Середній рівень АроА1 у крові здорових людей знаходиться в межах верхньої норми ($1,885 \pm 0,067$ г/л). У хворих на ЦД цей показник ближче до нижньої межі норми ($1,211 \pm 0,041$ г/л), а у хворих на ЦД після одужання від COVID-19 — нижче норми ($0,976 \pm 0,020$ г/л) [3]. У хворого*** з COVID-19 вміст АроА1 у крові становив $0,317$ г/л, що майже в 6 разів нижче контрольних значень.

Рівень АроВ хворого*** становив $1,70$ г/л (контроль — $1,05 \pm 0,08$ г/л), індекс АроВ/АроА1 — $5,350$ (контроль — $0,558$; група ЦД — $0,952$) [4].

Рівень АроА1 у крові хворого на COVID-19 був значно нижчим, ніж у крові здорових людей. Рівень АроВ, охLDL та ІЛ-6 у крові хворого був вищим, ніж у крові здорових людей, у групі з ЦД та в середньому по групі з COVID-19. Індекс АроВ/АроА1 у пацієнта критично високий, що свідчило про можливі подальші ускладнення з боку серцево-судинної системи. Рівень IRS-1 у плазмі крові хворого був значно вищим, ніж у крові здорових людей, групи ЦД та груп COVID-19 з та без супутніх захворювань. Ймовірно, причинами тяжкого перебігу хвороби COVID-19 і його смерті був високий ІМТ і, особливо, високий рівень глюкози в крові хворого.

Обговорення

Доведено, що високий вміст ЛПНЩ викликає накопичення холестерину на стінках судин, що значно підвищує ризик розвитку атеросклерозу та ССЗ [5-7].

У зв'язку з тим, що АроВ є основним білком ЛПНЩ, визначення його концентрації уточнює ступінь ризику розвитку ішемічної хвороби серця. Нині концентрація АроВ у крові вважається більш надійним показником ризику розвитку атеросклерозу, ніж загальний холестерин або холестерин ЛПНЩ. Пропонувалося встановити межі норми для АроВ $>1,2$ г/л. Для груп ризику рекомендується підтримувати вміст АроВ $<0,9$ г/л незалежно від статі.

Поряд із визначенням концентрації АроВ слід також визначити вміст АроА1. Якщо співвідношення концентрації АроВ до АроА1 >1 , то ризик розвитку ішемічної хвороби серця дуже високий. Що стосується

граничних значень співвідношення АроВ/АроА1, то його можна використовувати для визначення рівня ризику для чоловіків $<0,9$, а для жінок $<0,8$ [5, 8].

Атеросклероз характеризується як хронічна запальна реакція на відкладення холестерину в артеріях. ЛПНЩ, особливо охLDL, відіграє вирішальну роль у виникненні та розвитку атеросклерозу, викликаючи дисфункцію ендотеліальних клітин, залучаючи моноцити/макрофаги та сприяючи хронічному запаленню. Макрофаги поглинають охLDL з утворенням пінистих клітин, які в кінцевому підсумку вивільняють прозапальні цитокіни та посилюють місцеве запалення [5, 7, 9]. Ми показали, що при захворюванні на COVID-19 рівень охLDL суттєво зростає [4].

Рівень охLDL у плазмі пацієнта ($289,11$ пг/мл) був значно вищим, ніж у контрольній групі ($70,45 \pm 12,86$ пг/мл) та групі з ЦД ($102,07 \pm 7,87$ пг/мл) і вищим, ніж у групі з COVID-19 ($232,44 \pm 9,80$ пг/мл).

Пацієнт*** мав дуже низький рівень АроА1, високий рівень АроВ у крові та надзвичайно високий індекс АроВ/АроА1. Враховуючи також високий рівень охLDL, можна було припустити високий ризик серцево-судинних ускладнень у цього пацієнта після одужання.

ІЛ-6 є одним із найвідоміших прозапальних цитокінів. Концентрація ІЛ-6 у крові хворого*** становила $3,69$ пг/мл (контроль — $0,89 \pm 0,096$ пг/мл; середній показник для групи з COVID-19 — $2,36 \pm 0,56$ пг/мл).

Підвищені рівні ІЛ-6 фіксувалися в пацієнтів із COVID-19, особливо в пацієнтів із тяжким або критичним перебігом захворювання. Накопичуються дані щодо актуальності визначення ІЛ-6 як прогностичного маркера при COVID-19 [10]. Експресія ІЛ-6 також була підвищена в жировій тканині осіб з ожирінням порівняно з особами з нормальною масою тіла, що позитивно корелювало з ІМТ [11, 12].

Наступним індикатором був IRS-1.

Середній рівень IRS-1 у крові здорових людей $<0,1$ нг/мл. У хворих на ЦД цей показник вищий. Кількість IRS-1 у крові здорових людей із COVID-19 істотно вища — $0,33$ нг/мл. У хворих на ЦД та COVID-19 вміст IRS-1 у крові більш ніж у 4 рази перевищує нормальні

Випадки з практики

Таблиця. Рівень IRS-1 у крові хворих цукровим діабетом, ССЗ, COVID-19 та пацієнта***.

Table. The level of IRS-1 in the blood of patients with diabetes, CVD, COVID-19 and patient***.

Групи Groups	Рівень IRS-1 (нг/мл) IRS-1 level (ng/ml) M±m (n)
Контроль Control	0,092±0,010 (7)
ЦД DM	0,121±0,007 (60)*
COVID-19	0,333±0,029 (21)** ++
COVID-19 +ЦД COVID-19 +DM	0,414±0,058 (16)** ++ ^
COVID-19 +ССЗ COVID-19 +CVD	0,567±0,033 (4)** ++ ^
Пацієнт*** Patient***	1,385

Примітка: * і ** — вірогідна різниця порівняно з контролем ($p < 0,05$ і $p < 0,01$); ++ — вірогідна різниця порівняно з групою ЦД ($p < 0,01$); ^ — вірогідна різниця порівняно з групою COVID-19 ($p < 0,05$).

Note: * and ** — difference significant compared to control ($p < 0,05$ and $p < 0,01$); ++ — difference significant compared to the DM group ($p < 0,01$); ^ — difference significant compared to the COVID-19 group ($p < 0,05$).

значення. У крові хворих на ЦД із COVID-19 і ССЗ рівень IRS-1 додатково підвищився до 0,57 нг/мл [13]. Таким чином, рівень IRS-1 зростає зі збільшенням кількості супутніх захворювань на COVID-19. У хворого на COVID-19 вміст IRS-1 у крові був більш ніж у 15 разів вищим за контрольні значення і суттєво вищим, ніж в інших пацієнтів із COVID-19.

IRS є ключовим адаптерним білком, який опосередковує дію інсуліну та інсуліноподібних факторів росту в клітинах [7]. Як видно з наших даних та результатів, отриманих іншими авторами, рівень IRS-1 у крові здорових людей досить низький [13, 14]. Однак при серйозних захворюваннях, таких як рак, він збільшується більш ніж вдвічі. Було виявлено дуже значне підвищення рівня IRS-1 у сироватці при карциномі носогорла порівняно з такою в здорових людей. IRS-1 може бути потенційним біомаркером у діагностиці раку [14].

Досі важко припустити, що є причиною зростання кількості IRS-1 і який механізм його появи в плазмі крові. Швидше за все, його джерелом є клітини крові, пухлинні клітини у випадку раку або альвеолярні клітини у випадку SARS-CoV. Фізіологічна роль IRS не обмежується метаболізмом і рівнем глюкози. Відомо, що IRS бере участь в інших

сигнальних механізмах, які ще недостатньо вивчені. IRS-1 підтримує функцію судин, а IRS-1 і IRS-2 регулюють обмін кісток і диференціювання адипоцитів [15, 16].

Варто зазначити, що ІМТ хворого становив 46,4 кг/м², тоді як середній по групі з COVID-19 був 33,72±1,71 кг/м², а середній по групі хворих на ЦД — 30,69±1,06 кг/м².

Заслуговує на увагу також дуже високий рівень глюкози у хворого без ЦД (<17,8 ммоль/л). Нові підходи неодноразово вказували на підвищення рівня глюкози в крові, як ключового фактора прогресування COVID-19 і тяжкості наслідків. У результаті систематичного відстеження стадій зараження SARS-CoV-2 було виявлено, що підвищений рівень глюкози пов'язаний із кожним важливим етапом життєвого циклу вірусу, прогресуванням захворювання та проявом симптомів. Зокрема, підвищення рівня глюкози забезпечує ідеальні умови для того, щоб вірус уникав і ослаблював перший рівень системи імунного захисту в легенях, отримував доступ до глибоких альвеолярних клітин, зв'язувався з рецептором ангіотензинперетворювального ферменту 2 і потрапляв у легеневі клітини, прискорював реплікацію вірусу в клітинах, посилюючи загибель клітин і запальну реакцію легенів, яка переважує і без того ослаблену вроджену імунну систему, викликаючи лавину системних інфекцій, запалення та пошкодження клітин, цитокиновий шторм і тромботичні явища [17].

Висновки

Рівень АроА1 у крові хворого на COVID-19 був значно нижчим, ніж у крові здорових людей. Рівень АроВ, охLDL та ІЛ-6 у крові хворого був вищим, ніж у крові здорових людей, у групі ЦД та в середньому по групі COVID-19. Індекс АроВ/АроА1 у пацієнта був критично високий, що свідчило про можливі подальші ускладнення з боку серцево-судинної системи. Рівень IRS-1 у плазмі крові хворого був значно вищим, ніж у крові здорових людей, групи ЦД та груп COVID-19 із та без супутніх захворювань. Ймовірно, причинами тяжкого перебігу хвороби COVID-19 у пацієнта та його смерті був високий ІМТ і, особливо, високий рівень глюкози в крові.

Список використаної літератури

1. Fritzen AM, Domingo-Espín J, Lundsgaard AM, Kleinert M, Israelsen I, Carl CS, et al. ApoA-1 improves glucose tolerance by increasing glucose uptake into heart and skeletal muscle independently of AMPK α 2. *Mol Metab.* 2020 May;35:100949. doi: 10.1016/j.molmet.2020.01.013.
2. Rye KA, Barter PJ, Cochran BJ. Apolipoprotein A-I interactions with insulin secretion and production. *Curr Opin Lipidol.* 2016 Feb;27(1):8-13. doi: 10.1097/MOL.0000000000000253.
3. Соколова ЛК, Бельчина ЮБ, Черв'якова СА, Пушкар'єв ВВ, Фурманова ОВ, Ковзун ОІ, та ін. Рівень аполіпопротеїну А1 у хворих на цукровий діабет і коморбідні захворювання на тлі COVID-19. *Ендокринологія.* 2021;26(3):263-70 (Sokolova LK, Belchina YuB, Chervyakova SA, Pushkarev VV, Furmanova OV, Kovzun OI, et al. The level of apolipoprotein A1 in patients with diabetes mellitus and comorbid diseases on the background of COVID-19. *Endokrynologia.* 2021;26(3):263-70. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2021.26.3.263.
4. Pushkarev VV, Sokolova LK, Chervyakova SA, Belchina YB, Kovzun OI, Pushkarev VM. Plasma apolipoproteins A1/B and oxLDL levels in patients with COVID-19 as possible markers of the disease. *Cytol Genet.* 2021;55(6):519-23. doi: 10.3103/S0095452721060116.
5. Cochran BJ, Ong KL, Manandhar B, Rye KA. High density lipoproteins and diabetes. *Cells.* 2021 Apr 9;10(4):850. doi: 10.3390/cells10040850.
6. Gao L, Zhang Y, Wang X, Dong H. Association of apolipoproteins A1 and B with type 2 diabetes and fasting blood glucose: a cross-sectional study. *BMC Endocr Disord.* 2021 Apr 1;21(1):59. doi: 10.1186/s12902-021-00726-5.
7. Tronko ND, Pushkarev VM, Sokolova LK, Pushkarev VV, Kovzun OI. Molecular mechanisms of pathogenesis of diabetes mellitus and its complications. Kyiv: Publishing house Medkniga, 2018. 264 p. Russian.
8. Retnakaran R, Ye C, Connelly PW, Hanley AJ, Sermer M, Zinman B. Serum apoA1 (Apolipoprotein A-1), insulin resistance, and the risk of gestational diabetes mellitus in human pregnancy — brief report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019 Oct;39(10):2192-7. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.313195.
9. Zhu Z, Yang Y, Fan L, Ye S, Lou K, Hua X, et al. Low serum level of apolipoprotein A1 may predict the severity of COVID-19: A retrospective study. *J Clin Lab Anal.* 2021 Aug;35(8):e23911. doi: 10.1002/jcla.23911.
10. Potere N, Batticciotto A, Vecchié A, Porreca E, Cappelli A, Abbate A, et al. The role of IL-6 and IL-6 blockade in COVID-19. *Expert Rev Clin Immunol.* 2021 Jun;17(6):601-18. doi: 10.1080/1744666X.2021.1919086.
11. Sindhu S, Thomas R, Shihab P, Sriraman D, Behbehani K, Ahmad R. Obesity is a positive modulator of IL-6R and IL-6 expression in the subcutaneous adipose tissue: significance for metabolic inflammation. *PLoS One.* 2015 Jul 22;10(7):e0133494. doi: 10.1371/journal.pone.0133494.
12. Xu E, Pereira MMA, Karakaslioti I, Theurich S, Al-Maarri M, Rappl G, et al. Temporal and tissue-specific requirements for T-lymphocyte IL-6 signalling in obesity-associated inflammation and insulin resistance. *Nat Commun.* 2017 May 3;8:14803. doi: 10.1038/ncomms14803.
13. Tronko MD, Pushkarev VV, Sokolova LK, Chervyakova SA, Belchina YuB, Kovzun OI, et al. Effects of COVID-19, diabetes mellitus, and cardiovascular diseases on insulin receptor substrate-1 amount in the blood plasma of patients. *Dopov. Nac. akad. nauk Ukr.* 2021;5:114-7. doi: 10.15407/dopovidi2021.05.114.
14. Chan SH, Kikkawa U, Matsuzaki H, Chen JH, Chang WC. Insulin receptor substrate-1 prevents autophagy-dependent cell death caused by oxidative stress in mouse NIH/3T3 cells. *J Biomed Sci.* 2012 Jul 12;19(1):64. doi: 10.1186/1423-0127-19-64.
15. Hakuno F, Fukushima T, Yoneyama Y, Kamei H, Ozoe A, Yoshihara H, et al. The novel functions of high-molecular-mass complexes containing insulin receptor substrates in mediation and modulation of insulin-like activities: emerging concept of diverse functions by IRS-associated proteins. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2015 May 26;6:73. doi: 10.3389/fendo.2015.00073.

16. Reuveni H, Flashner-Abramson E, Steiner L, Makedonski K, Song R, Shir A, et al. Therapeutic destruction of insulin receptor substrates for cancer treatment. *Cancer Res.* 2013 Jul 15;73(14):4383-94. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-3385.
17. Logette E, Lorin C, Favreau C, Oshurko E, Coggan JS, Casalegno F, et al. A machine-generated view of the role of blood glucose levels in the severity of COVID-19. *Front Public Health.* 2021 Jul 28;9:695139. doi: 10.3389/fpubh.2021.695139.

Список скорочень:

ІМТ — індекс маси тіла

ЛПВЩ — ліпопротеїни високої щільності

ЛПНЩ — ліпопротеїни низької щільності

ССЗ — серцево-судинні захворювання

ЦД — цукровий діабет

COVID-19 — інфекційне захворювання, викликане вірусом SARS-CoV-2 (COronaVIrus Disease 2019)

АпоА1 - аполіпопротеїн А1 (apolipoprotein A1)

АпоВ — аполіпопротеїн В (apolipoprotein B)

ІЛ-6 — інтерлейкін 6 (interleukin-6)

IRS-1 — субстрат інсулінового рецептора 1 (insulin receptor substrate 1)

oxLDL — окислений ліпопротеїн низької щільності (oxidized low density lipoprotein)

Extremely low level of apolipoprotein A1 in a patient with severe COVID-19, hyperglycemia, and obesity with fatal results: a clinical case report

O.V. Furmanova, O.A. Vyshnevskaya, L.K. Sokolova, V.V. Popova, V.V. Pushkarev, S.A. Chervyakova, V.M. Pushkarev

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

Abstract. Apolipoprotein A1 (ApoA1) is the main protein component of high-density lipoproteins (HDLs). Elevated levels of ApoA1 and HDL cholesterol in plasma are associated with a reduced risk of cardiovascular diseases (CVDs). In addition to its potential cardioprotective function, increasing HDL and ApoA1 also has anti-diabetic properties. Given that diabetes mellitus (DM), along with obesity and age, is recognized as one of the few independent risk factors for severe course of COVID-19 induced by SARS Cov-2, we included measurements of ApoA1 and related biochemical indicators to the list of examinations in patients with COVID-19 and with and without diabetes mellitus. A clinical description of a fatal case of COVID-19 with DM, obesity, and a review of our own and literature data on the assessment of ApoA1 level, and related biochemical indicators in the blood of patients with COVID-19 are given. There was a fatal case: in a 72-year-old man with severe course of COVID-19, DM, and obesity who had an ApoA1 blood level of 0.317 g/L, nearly 6 times lower than normal (1.885 g/L), while a low-density lipoprotein (LDL) major protein of apolipoprotein B (ApoB) was 1.7 g/L (control 1.05±0.08 g/L), ApoB/ApoA1 index = 5.35 (control — 0.558; DM group — 0.952). Thus, the patient's ApoB/ApoA1 index was criti-

Випадки з практики

cally high, which indicated possible further complications from the cardiovascular system. The level of the insulin receptor substrate 1 (IRS-1) in the blood plasma of the patient was significantly higher than in the blood of healthy people, the DM, and the COVID-19 groups with and without comorbidities. The possible causes of the severe course of COVID-19 and death were obesity and a high level of glucose in the patient's blood.

Keywords: COVID-19, diabetes mellitus, apolipoprotein A1, apolipoprotein B, insulin receptor substrate 1.

Для цитування: Фурманова ОВ, Вишневська ОА, Соколова ЛК, Попова ВВ, Пушкар'єв ВВ, Черв'якова СА, Пушкар'єв ВМ. Надзвичайно низький рівень аполіпопротеїну А1 у хворого з тяжким перебігом COVID-19, гіперглікемією та ожирінням, що закінчився летально: опис клінічного випадку. *Ендокринологія*. 2022;27(3):271-276. DOI: 10.31793/1680-1466.2022.27-3.271.

Адреса для листування: Пушкар'єв Володимир Михайлович; pushkarev.vm@gmail.com; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Фурманова Ольга Валентинівна, молод. наук. співроб. відділу профілактичної діабетології, головний лікар клініки, ORCID: 0000-0002-9414-7761; Вишневська Ольга Анатоліївна; канд. мед. наук, старш. наук. співроб. відділу дитячої ендокринної патології, заступник головного лікаря, ORCID: 0000-0002-8668-8381; Соколова Любов Костянтинівна, д-р мед. наук, старш. наук. співроб., завідувачка відділу діабетології, ORCID: 0000-0003-0011-0106; Попова Вікторія Василівна, д-р біол. наук, старш. наук. співроб., завідувачка відділу профілактичної діабетології, ORCID: 0000-0002-4116-0671; Пушкар'єв Віктор Володимирович, канд. біол. наук, старш. наук. співроб. відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0001-5940-5510; Черв'якова Світлана Анатоліївна, молод. наук. співроб. відділу діабетології, ORCID: 0000-0002-6917-5736; Пушкар'єв Володимир Михайлович, д-р біол. наук, старш. наук. співроб., головний науковий співробітник відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0003-0347-7771.

Особистий внесок: Попова В.В., Пушкар'єв В.М. і Соколова Л.К. — аналіз даних, аналіз літературних джерел і написання тексту; Вишневська О.А., Фурманова О.В. і Черв'якова С.А. — підбір та клінічне обстеження пацієнтів та осіб контрольної групи, збір і підготовка біоматеріалів; Пушкар'єв В.В. — проведення лабораторних досліджень, оформлення статті та переклад.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування НАМН України.

Декларація з етики: автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Стаття: надійшла до редакції 25.01.2022 р.; перероблена 03.08.2022 р.; прийнята до друку 30.09.2022 р.; надрукована 30.09.2022 р.

For citation: Furmanova OV, Vyshnevskaya OA, Sokolova LK, Popova VV, Pushkarev VV, Chervyakova SA, Pushkarev VM. Extremely low apolipoprotein a1 in a patient with severe COVID-19, hyperglycemia, and obesity with fatal results: a clinical case report. *Endokrynologia*. 2022;27(3):271-276. DOI: 10.31793/1680-1466.2022.27-3.271.

Correspondence address: Pushkarev Volodymyr Mykhaylovych, pushkarev.vm@gmail.com, State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», 69, Vyshgorodska Str., Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Furmanova Olga Valentynivna, Researcher of the Department of Preventive Diabetology, Chief Physician of the Clinic, ORCID: 0000-0002-9414-7761; Vyshnevskaya Olga Anatoliyivna, Cand. Sci. (Medicine), Senior Researcher of the Pediatric Endocrine Pathology Department, Deputy Chief Physician of the Clinic, ORCID: 0000-0002-8668-8381; Sokolova Lyubov Kostyantynivna, Dr. Sci. (Medicine), Senior Research Fellow, Head of the Diabetology Department, ORCID: 0000-0003-0011-0106; Popova Victoria Vasylivna, Dr. Sci. (Medicine), Senior Research Fellow, Head of the Prophylactic Endocrinology Department, ORCID: 0000-0002-4116-0671; Pushkarev Viktor Volodymyrovych, Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, ORCID: 0000-0001-5940-5510; Chervyakova Svitlana Anatoliyivna, Junior Researcher of the Diabetology Department, ORCID: 0000-0002-6917-5736; Pushkarev Volodymyr Mykhaylovych, Dr. Sci. (Biology), Senior Research Fellow, Chief Researcher of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, ORCID: 0000-0003-0347-7771.

Personal contribution: Sokolova L.K., Pushkarev V.M., Popova V.V. — data analysis, analysis of literary sources and text writing; Furmanova O.V., Vyshnevskaya O.A., Chervyakova S.A. — selection and clinical examination of patients and persons of the control group, collection and preparation of biomaterials; Pushkarev V.V. — laboratory research, article preparation, translation.

Funding: the article was prepared within the budget funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine according to the plan of research work of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine».

Declaration of ethics: the authors declared the absence of a conflict of interest and financial obligations.

Article: received January 25, 2022; revised August 03, 2022; accepted 30 September 2022; published 30 September 2022.

Пам'яті Вадима Валерійовича Корпачева



Світова та вітчизняна науково-медична спільнота зазнала непоправної втрати — 4 серпня 2022 року завершив свій земний шлях знаний учений, заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор Вадим Валерійович Корпачев. Понад півстоліття він віддав науковій діяльності, зробивши вагомий внесок у розвиток вітчизняної ендокринології.

Народився Вадим Валерійович 1 січня 1945 року в місті Києві. Розпочав трудову діяльність у 16 років, працюючи санітаром у Київському науково-дослідному інституті ортопедії та травматології МОЗ України. У 1962 році закінчив вечірню школу робітничої молоді №44 і вступив на лікувальний факультет Київського медичного інституту ім. О.О. Богомольця. У 1968 році з відзнакою закінчив навчання за спеціальністю «лікувальна справа» і за конкурсом прийнятий в аспірантуру Інституту ендокринології та обміну речовин МОЗ України в лабораторію експериментальної фармакотерапії. З цим інститутом пов'язане все наукове життя В.В. Корпачева — де він пройшов шлях від аспіранта до завідувача відділу. У 1973 році В.В. Корпачев захистив кандидатську дисертацію за темою «Розподіл О,П'-ДДД в організмі», а в 1992 році — докторську дисертацію за темою «Гуморальні фактори селезінки в регуляції гормонального балансу і процесів адаптації в організмі». У 2008 році йому присвоєно наукове звання професора за фахом «ендокринологія».

Наукову діяльність В.В. Корпачев розпочав із дослідження фармакокінетики хлодитану, який блокує біосинтез стероїдних гормонів у наднирниках. Отримані результати було включено в матеріали з дослідження препарату хлодитан, за яке присуджена Державна премія України. Проведене ним надалі вивчення гуморальних факторів селезінки продемонструвало, що утворювані в ній поліаміни мають адаптогенні та лікувальні властивості. В.В. Корпачевим модифіковано виробництво препарату «спленін», який з успіхом застосовувався в ендокринології, онкології, гінекології та імунології.

Ним проведено вивчення цукрознижувальних властивостей похідних γ -аміномасляної кислоти, борадамантана та аміноадамантана, а також доклінічне дослідження цілої низки лікарських засобів, які згодом було впроваджено у виробництво (вілозен, бетазин, дийодтиронін, перстач білий, йодид і гліклазид).

Після аварії на Чорнобильській АЕС увага В.В. Корпачева зосереджена на розробці гормональних препаратів щитоподібної залози та їх промислового випуску. У 2002 році роботу «Створення лікарських засобів на основі аналогів L-тироксину для застосування при порушеннях функції щитоподібної залози (експериментальне дослідження)» було відзначено дипломом Президії АМН України. Чимало зусиль В.В. Корпачев доклав організації вітчизняного виробництва високоякісних препаратів інсуліну на АТ «Індар» та АТ «Фармак».

Актуальна інформація

В.В. Корпачевим розроблені методи виділення специфічних контррецепторних та контрінсулінових факторів, які можуть брати участь у розвитку порушень вуглеводного обміну та інсулінорезистентності (пріоритетність захищена трьома патентами України). Ним обгрунтовано концепцію формування «метаболічних фенотипів», які визначають особливості перебігу цукрового діабету та ефективність фармакотерапії.

В.В. Корпачев заснував в Україні новий науковий напрям — клінічна фармакологія ендокринних захворювань. Він очолив відділ клінічної фармакології та фармакотерапії ендокринних захворювань в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», який згодом реорганізовано у відділ вікової ендокринології та клінічної фармакології, співробітники якого активно займалися пошуком нових методів лікування та клінічними дослідженнями сучасних препаратів. Протягом багатьох років В.В. Корпачев був відповідальним виконавцем клінічних випробувань лікарських засобів вітчизняного та зарубіжного виробництва, брав участь у більш ніж 50 міжнародних дослідженнях.

В.В. Корпачев є автором та співавтором понад 300 наукових публікацій, у тому числі 17 монографій та 18 патентів. Зокрема, рекомендації щодо належного застосування лікарських засобів при лікуванні ендокринної патології узагальнені в нізці монографій: «Современные гормональные средства», «Инсулин и инсулинотерапия», «Основы клінічної фармакології цукрового діабету та його ускладнень», «Руководство по клиническому изучению сахароснижающих лекарственных средств у больных сахарным диабетом», «Корекція ускладнень супресивної фармакотерапії захворювань щитоподібної залози», «Лекарственные пробы в эндокринологии»

тощо. Під науковим керівництвом В.В. Корпачева захищено 6 кандидатських дисертацій.

Протягом багатьох років В.В. Корпачев плідно працював у консультативно-експертній групі з лікарських засобів для лікування ендокринних захворювань Державного фармакологічного комітету, а згодом Державного експертного центру МОЗ України.

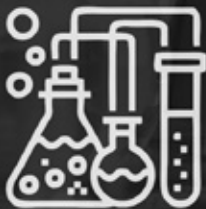
Завдяки умінню спілкуватися з людьми, своїй невичерпній енергії, цілеспрямованості, знанням та досвіду В.В. Корпачев здобув заслужений авторитет серед науковців і клініцистів як в Україні, так і за кордоном. Його було обрано академіком Європейської академії природознавчих наук, членом Європейської асоціації ендокринологів, Європейської асоціації з вивчення діабету, Асоціації ендокринологів України та Українського наукового товариства фармакологів.

Він входив до складу редакційних колегій низки наукових фахових журналів: «Ендокринологія», «Міжнародний ендокринологічний журнал», «Фітотерапія України», «Раціональна фармакотерапія» і «Здоров'я України».

В.В. Корпачева нагороджено Грамотою Верховної Ради України, орденами «Nikolay Pirogov» та «Рівноапостольного князя Володимира» II ступеня, знаком «Відмінник охорони здоров'я». У 2005 році присвоєно почесне звання «Заслужений діяч науки і техніки України».

Добра пам'ять про Вадима Валерійовича Корпачева назавжди збережеться в серцях його рідних, друзів, колег, учнів і пацієнтів.

Колектив ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» та редакція журналу «Ендокринологія» висловлюють щире співчуття рідним і близьким Вадима Валерійовича Корпачева та розділяють із ними глибоку скорботу з приводу кончини цієї видатної людини.



LABEXPO

Міжнародна виставка лабораторного та аналітичного обладнання, інноваційних технологій та рішень

5-7

Жовтня 2022

Київ, Україна, Міжнародний виставковий центр, Ⓜ Лівобережна



Загальнолабораторне обладнання



Лабораторні прилади та інструменти



Медична лабораторія



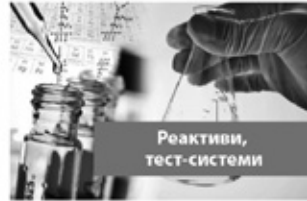
Експрес-діагностика



Вимірювальне обладнання



Лабораторний посуд



Реактиви, тест-системи



Лабораторні меблі



Автоматизація та програмне забезпечення



SMART Лабораторія



Очистка та фільтрація

PREMIER
EXPO

Організатор: ДП «Прем'єр Експо»
Тел.: +38 (044) 496-86-45
E-mail: ph@pe.com.ua

Безкоштовний квиток на сайті www.publichealth.com.ua
Ваш промокод **MEDB**

Актуальна інформація

5-7 жовтня 2022

МВЦ, Броварський пр-т, 15, Київ



**International
Dental
Forum**

Міжнародна виставка стоматологічного обладнання та матеріалів
і серія науково-практичних та бізнес заходів



ВСЕ ДЛЯ СТОМАТОЛОГА



Виставка новітніх технологій
стоматологічної індустрії



TOP спікери



Понад 100 лідерів ринку (виробники,
імпортери матеріалів та обладнання)



Актуальні питання в стоматології:
ток-шоу, дискусійні клуби



Гарячі новинки та акційні пропозиції
продукції від учасників



Non-stop
майстер-класи

ОРГАНІЗАТОРИ / ORGANISERS:

PREMIER
www.pe.com.ua

ІА ІВСТІ
www.imdp.in.ua

ПРОКОДИТЬ ОДНОЧАСНО:

31-а Міжнародна медична виставка
PUBLIC HEALTH

Тел: +38 (044) 496-86-45
e-mail: dentalforum@pe.com.ua
www.dentalforum.com.ua

Запрошення на сайті виставки **dentalforum.com.ua**
з промокодом **MEDB** безкоштовно

31-а Міжнародна медична виставка
Public Health
ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я



НАЙБІЛЬША МЕДИЧНА ПОДІЯ ОСЕНІ!

5-7 ЖОВТНЯ 2022

Київ, Міжнародний Виставковий Центр (М) Лівобережна



Міжнародна виставка та конференція медичного туризму



Міжнародна виставка лабораторного та аналітичного обладнання, інноваційних технологій та рішень



International Dental Forum

Міжнародна виставка стоматологічного обладнання та матеріалів і серія науково-практичних та бізнес-заходів

Організатор виставки:

PREMIER EXPO

Тел: +38 (044) 496 86 45
E-mail: ph@pe.com.ua

Безкоштовний квиток на сайті www.publichealth.com.ua

Ваш промокод MEDB



Українська
Асоціація
клінічних
ендокринологів

www.iem.net.ua
www.lavconsult.com.ua
facebook.com/EndoSchool

Науково-освітній Проект

Школа ендокринолога

Щорічний цикл регіональних заходів

НАУКОВІ ОРГАНІЗАТОРИ ПРОЕКТУ:

Українська Асоціація клінічних ендокринологів
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка
НАМН України» (м. Київ)
Кафедра ендокринології НУОЗ ім. П.Л. Шупика

НАУКОВИЙ КЕРІВНИК «ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА»:

Директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка
НАМН України» (м. Київ),
Президент Української Асоціації клінічних ендокринологів,
д.мед.н., Віце-президент НАМН України, академік **М.Д. Тронько**

ТЕХНІЧНИЙ ОРГАНІЗАЦІЙНИЙ ПАРТНЕР: ТОВ «ЛАВ КОНСАЛТ»

ФОРМАТ:

інтерактивні лекції, майстер-класи,
розбір клінічних випадків, дискусії

ФАХ УЧАСНИКІВ:

ендокринологи, терапевти,
лікарі загальної практики

Календар*

ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА-2023:

– 21-25 лютого	м. Київ
– 18-22 квітня	м. Ужгород
– 14-16 червня	м. Вінниця
– 07-10 вересня	м. Львів
– 01-04 листопада	м. Одеса

ДЕТАЛІ ЩОДО УЧАСТІ:

044 33 77 951
www.lavconsult.com.ua
www.fb.com/EndoSchool
www.endotime.com.ua
endoschool@ukr.net

* Наведено календар очного формату (з присутніми учасниками у залі).

Онлайн-формат (проведення на www.endotime.com.ua) - дати можуть бути відкореговані

Дати/локації можуть бути змінені з урахуванням епід. та військової ситуації у країні

Заплановано також Школи ендокринології для сімейних лікарів



31^{-а} Міжнародна медична виставка

Public Health

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я



PUBLIC HEALTH

НАЙБІЛЬША МЕДИЧНА ПОДІЯ ОСЕНІ!

5-7

ЖОВТНЯ

2022

Київ, Міжнародний Виставковий Центр (М) Лівобережна



Міжнародна
виставка та конференція
медичного туризму



Міжнародна виставка лабораторного
та аналітичного обладнання,
інноваційних технологій та рішень



International
Dental
Forum

Міжнародна виставка
стоматологічного обладнання
та матеріалів і серія науково-практичних
та бізнес-заходів

Організатор виставки:

PREMIER EXPO

Тел: +38 (044) 496 86 45

E-mail: ph@pe.com.ua

Безкоштовний квиток на сайті www.publichealth.com.ua

Ваш промокод MEDB

D₃ Декрістол®

НИМЕЦЬКИЙ
ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ
20 000 МО

Відтепер лише
1 капсула
на тиждень!*

Зручні правила прийому:

**ПРОФІЛАКТИКА ДЕФІЦИТУ
ВІТАМІНУ D***

**1 капсула
на тиждень**

(незалежно від початкового рівня
у період з листопада по квітень)



**1 упаковка
на 5 місяців**

**ЛІКУВАННЯ ДЕФІЦИТУ
ВІТАМІНУ D***

**2 капсули
на тиждень**

(протягом 6–12 тижнів)

потім

**1 капсула
на тиждень**

(протягом періоду до 6 місяців)



**2 упаковки
для подолання
дефіциту**

1 000 МО

2 000 МО

4 000 МО

5 600 МО

20 000 МО

* Інструкція для медичного застосування препарату Декрістол 20 000 МО. Круглі прозорі м'які капсули, по 20 капсул. Реєстраційне посвідчення № UA/17901/01/01, наказ МОЗ України № 1605 від 30.07.2021 р. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в інструкції з медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «Мібе Україна». Склад: 1 капсула містить холекальциферолу 20,0 мкг, що відповідає 0,5 мкг, або 20 000 МО, вітаміну D₃. Показання: Лікування клінічно підтвердженого дефіциту вітаміну D у дорослих; профілактика дефіциту вітаміну D у пацієнтів з високим ризиком; як доповнення до специфічної терапії остеопорозу у пацієнтів із дефіцитом вітаміну D або з високим ризиком нестачі вітаміну D. Протипоказання: Підвищена чутливість до активної речовини, арахісу, сої або будь-яких інших допоміжних речовин, що містяться в лікарському засобі. Гіперкальціємія, Гіперкальціурія, Гіпервітаміноз D. Псевдогіпопаратиреоз. Нефролітаз. Ниркова недостатність. Саркоїдоз. Туберкульоз. Додатковий прийом вітаміну D. Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому. Нечасто (від > 1/1000 до < 1/100): Гіперкальціємія та гіперкальціурія. Детальна інформація про можливі побічні реакції міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Дата останнього перегляду інструкції – 30.07.2021 р. Категорія відпуску: За рецептом. Certificate of Free Sale Декрістол D₃ – 1000 МО, 18 грудня 2017 р.; 2000 МО, 14 серпня 2017 р.; 4000 МО, 4 грудня 2017 р.; 5600 МО, 14 серпня 2017 р.

mibe

Виробник: **mibe** GmbH Arzneimittel, Німеччина www.dekristol.com.ua
Представник в Україні: ТОВ «МІБЕ-УКРАЇНА», 01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13
Тел./факс: (044) 254-39-36(38)

Інформація про лікарський засіб для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.