

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 5 Роль митоген-активованої протеїнкінази (МАРК) в проліферативних процесах в опухолях щитовидної залози людини
Б.Б. Гуда, В.М. Пушкарєв, Е.В. Журавель, В.В. Пушкарєв, А.Е. Коваленко, Ю.М. Тарашченко, П.П. Зинич, Л.Ю. Зурнаджи, Е.И. Ковзун, Н.Д. Тронько
- 10 Порушення обміну сечової кислоти та ліпідів у хворих на цукровий діабет 2-го типу як прояв конституційно-метаболического фенотипу (частина 2)
Н.М. Гуріна, В.В. Корпачев, А.А. Шупрович, О.В. Корпачева-Зинич, Н.М. Кушнарєва, О.В. Прибила, К.О. Шишкань-Шишова
- 16 Вміст резистину та цитокінів у крові хворих на цукровий діабет 2-го типу та артеріальну гіпертензію залежно від стану компенсації діабету
А.М. Урбанович, Б.М. Маньковський
- 21 Вплив цукрознижувальної терапії на стан когнітивної сфери у хворих на цукровий діабет 2-го типу похилого віку
Н.М. Жердьова, Б.М. Маньковський
- 26 Тиреоидний статус у больних ожирением різної ступені
Л.В. Журавлева, Т.А. Моисєєнко
- 33 Морфофункціональний стан щитоподібної залози після впливу нормобаричної гіпоксичної газової суміші
Р.В. Янко
- 38 Йодне забезпечення та стан йодної профілактики серед вагітних
І.А. Лузанчук, В.І. Кравченко, Б.К. Медведєв, С.В. Постол
- 45 Доплерографія судин статевого члена у чоловіків з еректильною дисфункцією та цукровим діабетом 2-го типу
В.Є. Лучицький, Є.А. Шелковой, Є.В. Лучицький

ORIGINAL PAPERS

- 5 Role of mitogen-activated protein kinase (MAPK) in processes of proliferation in human thyroid tumors
B.B. Guda, V.M. Pushkarev, V.V. Pushkarev, A.Ye. Kovalenko, Y.M. Taraschenko, O.V. Zhuravel, P.P. Zynych, L.Y. Zurnadzhly, O.I. Kovzun, M.D. Tronko
- 10 Disorders of uric acid and lipid metabolism in type 2 diabetes as a manifestation of constitutional metabolic phenotype (part 2)
N.M. Gurina, V.V. Korpachev, A.A. Shuprovich, O.V. Korpacheva-Zynych, N.N. Kushnareva, O.V. Prybila, K.A. Shishkan-Shishova
- 16 The serum level of resistin and cytokines in patients with diabetes mellitus associated with arterial hypertension depending on the compensation level of diabetes mellitus
A.M. Urbanovych, B.M. Mankovsky
- 21 Effect of hypoglycemic therapy on cognitive function in elderly patients with type 2 diabetes mellitus
N.M. Zherdova, B.M. Mankovsky
- 26 Thyroid status in patients with obesity of different degree
L.V. Zhuravlyova, T.A. Moyiseyenko
- 33 Morphofunctional state of the thyroid gland after exposure to normobaric hypoxic gas mixture
R.V. Yanko
- 38 Iodine status and state of iodine prophylaxis among pregnant women
I.A. Luzanchuk, V.I. Kravchenko, B.K. Medvedev, S.V. Postol
- 45 Penile Doppler sonography in men with erectile dysfunction and type 2 diabetes
V.E. Luchytskiy, E.A. Shelkovoy, E.V. Luchytskiy

Зміст/ Table of contents

- 51 Структурно-метаболическі особливості будови ендометрія у жінок пізнього репродуктивного віку з доброякісними тиреопатіями

М.Є. Яроцький, Л.М. Семенюк, О.О. Литвак, Л.С. Наустинна, О.П. Дорога, О.Я. Гирявенко

ОГЛЯДИ

- 57 Клинические исследования по применению трансплантации островков Лангерганса для лечения сахарного диабета 1-го типа у реципиентов почечного трансплантата

Н.Д. Тронько, И.П. Пастер

- 65 Окислительный стресс и тиреоидная патология

Г.И. Фальфушинская

КЛІНІЧНА ЛЕКЦІЯ

- 75 Диференційна діагностика деяких форм низькорослості: ізольованого дефіциту гормону росту, синдрому біологічно неактивного гормону росту, рецепторної нечутливості до гормону росту (клініко-діагностичні та молекулярно-генетичні особливості)

Н.А. Спринчук

- 83 Хирург Felix Mandl и его пациент — прорыв в паратиреоидную хирургию

С.И. Рыбаков

РЕЦЕНЗІЯ

- 89 Рецензия монографии «Сахарный диабет. Иммуитет. Цитокины». Авторы К.П. Зак, Н.Д. Тронько, В.В. Попова, А.К. Бутенко. – К.: Книга-плюс, 2015. – 488 с.

А.Г. Резников

- 91 **Правила подання публікацій**

- 94 **Анонси**

- 51 Structural and metabolic features of endometrium structure in late reproductive aged women with benign thyropathies

N.Ye. Yarotskiy, L.N. Semenyuk, O.O. Litvak, L.S. Naustynna, O.Ya. Giryavenko

REVIEWS

- 57 Clinical trials of Langerhans islets transplantation for the therapy of type 1 diabetes mellitus in recipients of kidney transplant

M.D. Tronko, I.P. Pasteur

- 65 Oxidative stress and thyroid pathology

H.I. Falfushynska

CLINICAL LECTURE

- 75 Differential diagnosis of certain forms of short stature: the isolated growth hormone deficiency, syndrome of biologically inactive growth hormone, receptor insensitivity to growth hormone (clinical-diagnostic and molecular-genetic features)

N.A. Sprinchuk

- 83 Felix Mandl – surgeon and his patients – a hitch in the parathyroid surgery

S.I. Rybakov

РЕЦЕНЗІЯ

- 89 Monograph review «Diabetes mellitus. Immunity. Cytokines». Authors K.P. Zak, N.D. Tron'ko, V.V. Popov, A.K. Butenko. – K.: Knyha Plus, 2015. – 488 p.

A.G. Reznikov

- 91 **Guidelines for publication in journal**

- 94 **Announcement**

Role of mitogen-activated protein kinase (MAPK) in processes of proliferation in human thyroid tumors

**B.B. Guda,
V.M. Pushkarev*,
V.V. Pushkarev,
A.Ye. Kovalenko,
Y.M. Taraschenko,
O.V. Zhuravel,
P.P. Zynych,
L.Y. Zurnadzhy,
O.I. Kovzun,
M.D. Tronko**

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

Summary. Effector kinase of the MAPK (mitogen-activated protein kinase)-pathway — extracellular signal-regulated kinase-1/2 (ERK1/2) activation and expression and proliferating cell nuclear antigen (PCNA) content in normal tissues, benign and well-differentiated malignant (metastatic and not metastatic) human thyroid tumors were studied. In malignant tumors and tissue of follicular adenoma's increased PCNA expression was observed, and the amount of antigen in tumor tissue, except for follicular carcinoma, exceeded the amount in the conditionally normal tissue. Importantly, in encapsulated papillary carcinomas this excess was 85%, while in non-encapsulated, metastatic tumors PCNA content was on average more than 3 times above normal, and in the cases of most aggressive tumors with metastases in lungs — even 4 times.

PCNA amount in thyroid tissue could serve as one of diagnostic and prognostic markers, and development of effective antigen inhibitors may be a promising trend in thyroid cancer treatment.

Total ERK content was significantly lower in tumors compared to normal tissue, except goiter. Phosphorylation (activation) of the ERK was almost completely suppressed in tumors but not in normal tissue. Evidently, ERK activation is not associated with proliferative processes in thyroid tumor tissue.

The possible mechanisms of MAPK cascade inhibition in thyroid tumors are discussed.

Keywords: thyroid tumors, extracellular signal — regulated kinase-1/2, proliferating cell nuclear antigen.

Introduction

The proliferation potential of tumor cells is one of the main factors of tumor progression. Its quantitative evaluation is extremely important

* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. E-mail: pushkarev.vm@gmail.com

for diagnostic and prognostic criteria of tumor development. For the diagnosis of thyroid cancer (TC) it is necessary to develop objective methods to obtain organ-specific indicators of proliferation status based on gene expression data.

Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) is a highly conserved protein essential for the proper assembly of the components involved in the processes of DNA repair and replication. Proteins are combined within interdomain connecting loop of

PCNA, and many of the regulatory impacts result from competing in this docking site. In case of modification of this site, for example, in cancer cells, DNA replication and repair processes can be changed. In this case, the possibility of target therapy arises for some types of cancer [1].

The prognosis for thyroid cancer varies considerably depending on cases with presence and absence of metastases. To determine biomarkers useful for the diagnosis of thyroid cancer and to compile of marker panels for early detection of metastatic thyroid carcinoma, a series of studies were carried out which, in particular, have shown that PCNA level in metastatic tumors was almost 2 times higher than in tumors without metastases [2, 3].

The Ret/Ras/Raf/MEK/ERK cascade couples growth signals from cell surface receptors to transcription factors, which regulate expression of genes controlling important cellular processes, such as proliferation, angiogenesis, cell growth, survival and apoptosis [4]. This pathway is often activated in certain tumors by chromosomal translocations *RET*-*PTC*, mutations in *BRAF* (*BRAFV600E*), *RAS*, some cytokine receptors or overexpression of wild type and mutated receptors such as EGFR [5, 6]. At the core of the molecular pathogenesis of thyroid cancer also underlies the uncontrolled activity of various signaling pathways, and in the first place MAPK cascade [7]. Suppressing of this pathway with specific inhibitors enhanced cancer cells sensitivity (and thyroid cancer cells as well) to cancerostatic drugs [8, 9]. On the other hand, dysregulated MAPK cascade can trigger innate tumor-suppressive mechanisms [10-14].

Thus, a study of the MAPK expression and activation as well as PCNA expression and development of methods of blocking the antigen are of current interest.

The aim of this paper was to compare the expression and activation of ERK1/2 and PCNA expression in normal, benign and well-differentiated malignant (metastatic and non-metastatic) human thyroid tumors.

Materials and methods

Studies were performed on postoperative material of patients, obtained in the Department of Surgery of the Institute. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Institute of Endocrinology, and all patients gave a written informed consent on further use of postoperative material for diagnosis and research.

After removal, thyroid tissue and tumor were placed on ice and then frozen at -80°C . The tissue was homogenized in a homogenizer TissueLyser II from Retsch (Germany) in special buffers from ELISA kit QIA59 for PCNA determination (Calbiochem USA) or ab176660 for determination of total ERK1/2 and phosphorylated ERK1/2 (Thr202/Tyr204) (Abcam, UK), containing a mixture of protease and phosphatase inhibitors, to save intactness and activity of proteins. The study was conducted in triplets. The protein concentration in the lysate was determined using BCA protein assay kit (Novagen, USA). Bio-tek Instruments (USA) microplate reader was used for measurements of PCNA and ERK1/2 content/activity at 450 nm.

The data obtained were processed statistically using Student *t*-test and presented as $M \pm SD$. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results and discussion

Figure shows that the obtained calibration curve for PCNA, total ERK1/2 and phosphorylated ERK1/2 (Thr202/Tyr204) determination almost perfectly coincides with the theoretical exponent and lines (X), which indicates a lack of data scattering.

Determination of the PCNA content in various types of thyroid tumors revealed that high level of PCNA expression was observed in follicular carcinoma tissue but the difference between conventionally normal and tumor tissue was absent (**Table 1**). In follicular adenomas, in contrast to follicular carcinomas, the amount of antigen in tumor tissue exceeded its content in normal tissue almost 2.5-fold. The level of PCNA expression in tumor tissue of papillary carcinomas was higher than in normal tissue (Table 1). It

Table 1. PCNA expression in different types of thyroid tumors

Tumor type	Tumor tissue		Normal tissue	
	M	SD	M	SD
FTC	3.96479	0.01468	4.07276	0.03957
FA	3.29295	0.39046*	1.37763	0.04152
IPTC	2.67012	1.0725**	1.44275	0.02479
NPTC	4.98787	1.14335**	1.5387	0.62638
MNG	1.13984	0.20179	1.42951	0.1903

Notes: FTC — follicular carcinoma, FA — follicular adenoma, IPTC — papillary carcinoma (encapsulated tumors), NPTC — papillary carcinoma (non-encapsulated, metastatic tumors), MNG — multinodular goiter; $M \pm SD$, $n=3-6$; * — differences between conventionally normal and tumor tissues significant, $p < 0.05$. * — differences between encapsulated and non-encapsulated tumors significant, $p < 0.05$.

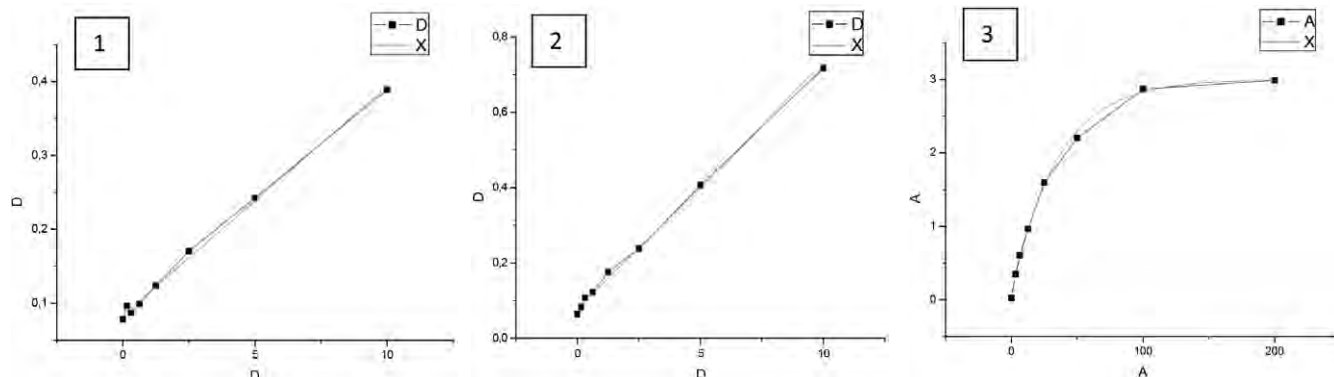


Fig. Calibration curves for determining of the ERK1/2 expression (1) and activated ERK1/2 (2), PCNA amount (3) in thyroid homogenates using the ELISA kit QIA59 for PCNA determination and ab176660 for total ERK1/2 and phosphorylated ERK1/2 (Thr202/Tyr204) determination.

Abscissa — the PCNA, total ERK1/2 and phosphorylated ERK1/2 amount in U/ml, ordinate — optical density at 450 nm. A — the calibration curve, X — theoretical line (curve).

should be noted that in the encapsulated tumors that excess was only 85% whereas in non-encapsulated, metastatic tumors PCNA content was on average more than 3 times above the normal tissue (Table 1), and in some tumors with metastases in the lungs — even 4 times (6.215 U/mg protein in tumors versus 1.539 U/mg protein in conventionally normal tissue).

In multinodular goiter tissue PCNA expression level was low and no difference between tumor and conventionally normal tissues was detected (Table 1).

Other authors also observed PCNA overexpression in thyroid carcinomas compared with adenomas [3]. The highest level of PCNA expression was observed in the most aggressive types of thyroid cancer — anaplastic and medullary carcinomas. In differentiated tumors antigen content was somewhat lower, but significantly increased in invasive variants of these tumors [15].

Now studies are in progress to develop inhibitors of PCNA, which could have a therapeutic effect. Thus, data on inhibition of PCNA with triiodothyronine (T3) became the basis of the synthesis of a small, non-protein and, importantly, non-hormonal inhibitor — T2-amino alcohol derivative of T3. Inhibitor binds to PIP-box (PCNA-interacting protein box) of antigen, preventing the latter to interact with DNA and DNA polymerase [16].

Hence, the content of PCNA in tumor tissues could serve as a diagnostic and prognostic marker for assessing the tumor aggressiveness and the development of effective inhibitors of antigen may be a promising direction in the treatment of thyroid cancer.

Ret/Ras/Raf/MEK/ERK cascade transmits mostly mitogenic signals, and is considered as

the main pathway controlling cell division [17]. Therefore, it was of interest to find out how PCNA content correlates with the expression and activity of protein kinases of this signaling pathway.

For the study of ERK we used a kit ab176660, which allows determining both the activation and the total content of protein kinase in the same tissue sample. **Table 2** shows that in all tumor types of thyroid other than goiter, ERK1/2 content in tumor tissue was lower than in normal. The most significant difference between normal and tumor tissues was observed in IPTC and, especially, FTC. The level of ERK expression in normal tissue of multinodular goiter was lower than in other tissues and no difference between normal and modular goiter tissue was observed. Even more surprising was ERK activation in these tissues. The levels of activated kinase in tumor tissues was near zero and significantly lower than in normal tissue (**Table 3**). As in the case of the expression, the most significant difference between normal and tumor tissues was observed in FTC and IPTC.

Table 2. Total ERK1/2 content in different types of thyroid tumors

Tumor type	Tumor		Normal	
	M	SD	M	SD
FTC	0.390	0.08*	11.952	0.098
FA	1.456	0.167*	2.723	0.177
MNG	0.720	0.109	0.834	0.077
IPTC	0.466	0.084*	6.506	0.206
NPTC	3.226	0.272*	6.161	0.136

Notes: FTC — follicular carcinoma, FA — follicular adenoma, IPTC — papillary carcinoma (encapsulated tumors), NPTC — papillary carcinoma (nonencapsulated tumors), MNG — multinodular goiter; M±SD, n=3-6; Differences between conventionally normal and tumor tissues except MNG are significant, p<0.05.

Оригінальні дослідження

Table 3. Phosphorylated (activated) ERK1/2 content in different types of thyroid tumors

Tumor type	Tumor		Normal	
	M	SD	M	SD
FTC	0.000	0	0.673	0.069
FA	0.049	0.041	0.207	0.010
MNG	0.010	0.009	0.135	0.017
IPTC	0.000	0	0.784	0.046
NPTC	0.045	0.016	0.131	0

Notes: the phosphorylation of Thr202/Tyr204 were determined. FTC — follicular carcinoma, FA — follicular adenoma, IPTC — papillary carcinoma (encapsulated tumors), NPTC — papillary carcinoma (nonencapsulated tumors), MNG — multinodular goiter: $M \pm SD$, $n=3-6$; differences between conventionally normal and tumor tissues except MNG are significant, $p < 0.05$.

Thus, PCNA expression obviously does not correlate with ERK1/2 phosphorylation (activation) and expression. Moreover, a contradiction arises between the proliferative functions of ERK and its low activation level in thyroid tumors. Perhaps the most plausible explanation for this discrepancy was obtained by Park and coauthors. It was found that, although the Ras and Raf oncogenes are often involved in cell transformation, in many cases constitutive activation of this cascade in tumor tissues leads to growth arrest or senescence [10, 11]. Thus, in human medullary thyroid cancer cells, activated Ras or c-Raf-1 can induce growth arrest by producing and secreting an autocrine-paracrine factor (leukemia inhibitory factor) [10]. Sustained activation of the Raf/MEK/ERK pathway induces growth arrest, accompanied by appropriate changes in cell cycle regulators (decreased pRb phosphorylation, E2F1 down-regulation, and p21^{CIP1} up-regulation), cell type-specific changes in morphology and expression of c-Myc or RET in the human tumor lines LNCaP, U251, and TT (thyroid medullary carcinoma) [13].

It is possible that cancer cells induce special defensive mechanisms like upregulation of heat shock protein mortalin [14], which inhibit both the ERK expression and activation and thus protect the cell from senescence, growth arrest and apoptosis.

Aside from the fact of decreased expression and almost complete inactivation of the ERK in the tumor tissue, these data suggest to researchers a very important question: If the main mitogenic cascade is not working in the cell — what is the mechanism that provides an intensive division of cancer cells? The answer to this question could explain why even specific inhibitors of MAPK-cascade are often not effective in the treatment of cancer.

References

- Smith S.J., Gu L., Phipps E.A., Dobrolecki L.E., Mabrey K.S., Gulley P., Dillehay K.L., Dong Z., Fields G.B., Chen Y.R., Ann D., Hickey R.J., Malkas L.H. A peptide mimicking a region in proliferating cell nuclear antigen specific to key protein interactions is cytotoxic to breast cancer // *Mol. Pharmacol.* — 2015. — Vol. 87, № 2. — P. 263-276.
- Liang H., Zhong Y., Luo Z., Huang Y., Lin H., Zhan S., Xie K., Li Q.Q. Diagnostic value of 16 cellular tumor markers for metastatic thyroid cancer: an immunohistochemical study // *Anticancer Res.* — 2011. — Vol. 31, № 10. — P. 3433-3440.
- Liang H.S., Zhong Y.H., Luo Z.J., Huang Y., Lin H.D., Luo M.; S-Zhan, Su H.X., Zhou S.B., Xie K.Q. Comparative analysis of protein expression in differentiated thyroid tumours: a multicentre study // *J. Int. Med. Res.* — 2009. — Vol. 37, № 3. — P. 927-938.
- Beeram M., Patnaik A., Rowinsky E.K. Raf: a strategic target for therapeutic development against cancer // *J. Clin. Oncol.* — 2005. — Vol. 23, № 27. — P. 6771-6790.
- McCubrey J.A., Steelman L.S., Chappell W.H., Abrams S.L., Wong E.W., Chang F., Lehmann B., Terrian D.M., Milella M., Tafuri A., Stivala F., Libra M., Basecke J., Evangelisti C., Martelli A.M., Franklin R.A. Roles of the Raf/MEK/ERK pathway in cell growth, malignant transformation and drug resistance // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2007. — Vol. 1773, № 8. — P. 1263-1284.
- Caronia L.M., Phay J.E., Shah M.H. Role of BRAF in thyroid oncogenesis // *Clin. Cancer Res.* — 2011. — Vol. 17, № 24. — P. 7511-7517.
- Xing M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer // *Nat. Rev. Cancer.* — 2013. — Vol. 13, № 3. — P. 184-199.
- Milosevic Z., Pesic M., Stankovic T., Dinic J., Milovanovic Z., Stojic J., Dzodic R., Tanic N., Bankovic J. Targeting RAS-MAPK-ERK and PI3K-AKT-mTOR signal transduction pathways to chemosensitize anaplastic thyroid carcinoma // *Transl. Res.* — 2014. — Vol. 164, № 5. — P. 411-423.
- Sáez J.M. Treatment directed to signalling molecules in patients with advanced differentiated thyroid cancer // *Anticancer Agents Med. Chem.* — 2013. — Vol. 13, № 3. — P. 483-495.
- Park J.I., Strock C.J., Ball D.W., Nelkin B.D. The Ras/Raf/MEK/Extracellular signal-regulated kinase pathway induces autocrine-paracrine growth inhibition via the leukemia inhibitory factor/JAK/STAT pathway // *Mol. Cell Biol.* — 2003. — Vol. 23, № 2. — P. 543-554.
- Park J.I. Growth arrest signaling of the Raf/MEK/ERK pathway in cancer // *Front Biol. (Beijing).* — 2014. — Vol. 9, № 2. — P. 95-103.
- Mooi W.J., Peeper D.S. Oncogene-induced cell senescence-halting on the road to cancer // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 355, № 10. — P. 1037-1046.
- Hong S.K., Yoon S., Moelling C., Arthan D., Park J.I. Noncatalytic function of ERK1/2 can promote Raf/MEK/ERK-mediated growth arrest signaling // *J. Biol. Chem.* — 2009. — Vol. 284, № 48. — P. 33006-33018.
- Wu P.K., Hong S.K., Veeranki S., Karkhanis M., Starenki D., Plaza J.A., Park J.I. A Mortalin/HSPA9-mediated switch in tumor-suppressive signaling of Raf/MEK/Extracellular signal-regulated kinase // *Mol. Cell Biol.* — 2013. — Vol. 33, № 20. — P. 4051-4067.
- Lincoln D.T., Al-Yatama F., Mohammed F.M.A., Al-Banaw A.G., Al-Bader M., Burge M., Sinowatz F., Singal P.K. Thioredoxin and thioredoxin reductase expression in thyroid cancer depends on tumour aggressiveness // *Anticancer Res.* — 2010. — Vol. 30. — P. 767-776.
- Punchihewa C., Inoue A., Hishiki A., Fujikawa Y., Connelly M., Evison B., Shao Y., Heath R., Kuraoka I., Rodrigues P., Hashimoto H., Kawamishi M., Sato M., Yagi T., Fujii N. Identification of small molecule proliferating cell nuclear antigen (PCNA) inhibitor that disrupts interactions with PIP-box proteins and inhibits DNA replication // *J. Biol. Chem.* — 2012. — Vol. 287, № 17. — P. 14289-14300.
- Wortzel I., Seger R. The ERK cascade: distinct functions within various subcellular organelles // *Genes & Cancer.* — 2011. — Vol. 2, № 3. — P. 195-209.

(Надійшла до редакції 17.12.2015)

Роль мітоген-активованої протейнінази (МАРК) у проліферативних процесах у пухлинах щитоподібної залози людини

Б.Б. Гуда, В.М. Пушкарєв, В.В. Пушкарєв,
А.Є. Коваленко, Ю.М. Таращенко, О.В. Журавель,
П.П. Зінич, Л.Ю. Зурнаджи, О.І. Ковзун, М.Д. Тронько

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

Резюме. Вивчали експресію та активацію головної ефекторної кинази мітогенного каскаду — позаклітинної сигнал-регульованої кинази 1/2 (ERK1/2) і вміст ядерного антигену проліферуючих клітин (PCNA) в нормальних тканинах, доброякісних і високодиференційованих злоякісних (із метастазами та без метастазів) пухлинах щитоподібної залози (ЩЗ) людини.

У злоякісних пухлинах і тканині фолікулярних аденом спостерігалася підвищена експресія PCNA, і кількість антигену в пухлинній тканині, крім фолікулярної карциноми, перевищувала його кількість в умовно нормальній тканині. Важливо відзначити, що в інкапсульованих папілярних карциномах це перевищення складало 85%, тоді як у неінкапсульованих, метастатичних пухлинах вміст PCNA був у середньому більше ніж у 3 рази вищим за норму, а в найбільш агресивних пухлинах із метастазами в легенях — навіть у 4 рази.

Кількість PCNA в тканині ЩЗ може бути одним із діагностичних і прогностичних маркерів, а розробка ефективних інгібіторів антигену може бути перспективним напрямком у лікуванні раку ЩЗ.

Загальний вміст ERK в усіх досліджених пухлинах, крім зоба, був значно нижчим у пухлинній тканині порівняно з нормальними тканинами. Фосфорилування (активність) ERK було майже повністю пригнічено в пухлинах, але не в нормальній тканині. Очевидно, активність ERK не пов'язана з проліферативними процесами в пухлинній тканині ЩЗ.

Обговорюються можливі механізми пригнічення активності МАРК каскаду в пухлинах ЩЗ.

Ключові слова: щитоподібна залоза, позаклітинна сигнал-регульована киназа 1/2, ядерний антиген проліферуючих клітин.

Роль митоген-активированной протеинкиназы (МАРК) в пролиферативных процессах в опухолях щитовидной железы человека

Б.Б. Гуда, В.М. Пушкарєв, Е.В. Журавель,
В.В. Пушкарєв, А.Е. Коваленко, Ю.М. Таращенко,
П.П. Зінич, Л.Ю. Зурнаджи, Е.И. Ковзун, Н.Д. Тронько

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

Резюме: Изучали экспрессию и активацию главной эффекторной киназы митогенного каскада — внеклеточной сигнал-регулируемой киназы-1/2 (ERK1/2) и содержание ядерного антигена пролиферирующих клеток (PCNA) в нормальных тканях, доброкачественных и высокодифференцированных злокачественных (с метастазами и без метастазов) опухолях щитовидной железы (ЩЖ) человека.

В злокачественных опухолях и ткани фолликулярных аденом наблюдалась повышенная экспрессия PCNA, и количество антигена в опухолевой ткани, кроме фолликулярной карциномы, превышало его количество в условно нормальной ткани. Важно отметить, что в инкапсулированных папиллярных карциномах это превышение составляло 85%, в то время как в неинкапсулированных, метастатических опухолях содержание PCNA было в среднем более чем в 3 раза выше нормы, а в наиболее агрессивных опухолях с метастазами в легкие — даже в 4 раза.

Количество PCNA в ткани ЩЖ может служить одним из диагностических и прогностических маркеров, а разработка эффективных ингибиторов антигена может быть перспективным направлением в лечении рака ЩЖ.

Общее содержание ERK во всех исследованных опухолях, кроме зоба, было значительно ниже в опухолевой ткани по сравнению с нормальными тканями. Фосфорилирование (активность) ERK было почти полностью подавлено в опухолях, но не в нормальной ткани. Очевидно, активность ERK не связана с пролиферативными процессами в опухолевой ткани щитовидной железы.

Обсуждаются возможные механизмы подавления активности МАРК каскада в опухолях ЩЖ.

Ключевые слова: щитовидная железа, внеклеточная сигнал-регулируемая киназа 1/2, ядерный антиген пролиферирующих клеток.

Порушення обміну сечової кислоти та ліпідів у хворих на цукровий діабет 2-го типу як прояв конституційно-метаболичного фенотипу (частина 2)

Н.М. Гуріна,
В.В. Корпачев,
А.А. Шупрович,
О.В. Корпачева-Зінич,
Н.М. Кушнар'ова,
О.В. Прибила,
К.О. Шишкань-Шишова

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

Резюме. З метою оцінки впливу окремих конституційних чинників на показники обміну сечової кислоти (СК) і ліпідного спектра 72 жінок, хворих на цукровий діабет 2-го типу (ЦД2), було розподілено за рівнем СК у сироватці крові на 2 когорти: нормоурикемія — НУ або гіперурикемія — ГУ, у кожній з яких виділили групи за ознакою наявності або відсутності загального та абдомінального ожиріння (АО). Загалом утворено 6 груп, із них 3 з ожирінням і 3 без ожиріння. Порівняння показників обміну СК і ліпідного спектра крові між групами хворих з однаковою урикемією показало, що наявність загального ожиріння супроводжувалась вищими рівнями СК, інсулінемією та ступенем інсулінорезистентності (ІР), а також підвищенням вмісту ТГ і ЛПНЩ і зниженням ЛПВЩ порівняно з відповідними показниками у групах пацієнтів без ожиріння. У групах хворих з ожирінням вдалося простежити гіпоурикозуричний вплив відносно високої інсулінемії у групах з АО завдяки виявленню вірогідно вищого показника фракційної екскреції СК порівняно з таким в осіб без АО. Аналогічні закономірності ми спостерігали раніше у чоловіків із ЦД2. Аналіз отриманих даних дозволяє припустити, що у хворих на ЦД2 з ожирінням і без ожиріння можуть переважати різні механізми порушення балансу утворення та екскреції уратів. Так, у хворих на ЦД2 з ожирінням та АО посилений синтез пуринів і ліпідів під впливом відносно високих рівнів інсуліну може провокувати гіперпродукцію СК; причому фракційну екскрецію СК може бути знижено внаслідок викликаного інсуліном посиленої реабсорбції уратів, тоді як кінцева урикемія залежить від збереження ниркової функції. У хворих на ЦД2 без ожиріння чільну роль у стимуляції продукції СК, за нашим припущенням, може відігравати активація симпатичної нервової системи, що стимулює утворення стресових гормонів — адреналіну, кортизолу, та активує контрінсулінові катаболічні процеси, зокрема шляхи деградації пуринів із кінцевим утворенням СК.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, фенотип ожиріння, сечова кислота, ліпідний спектр крові.

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

Дисрегуляція обміну сечової кислоти (СК) належить до метаболічних порушень, характерних для осіб із синдромом інсулінорезистентності (ІР), і зокрема, для хворих на цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) у межах цього синдрому. Відомо, що у різних хворих на ЦД2, крім загальної риси — порушення обміну глюкози у вигляді гіперглікемії натще, спостерігається неоднаковий набір інших компонентів синдрому ІР, які зумовлюють схильність до певних ускладнень у різних органах і системах. У кожному випадку конкретні ознаки синдрому ІР (ожиріння, порушення вуглеводного, ліпідного, білкового, нуклеотидного обміну) можуть бути вираженими різною мірою, що можна пов'язати з притаманними кожному індивідові особливостями обмінних процесів, тобто конституційно-метаболічним фенотипом організму [2, 5, 7, 13].

На підставі останніх досягнень молекулярної генетики сучасне визначення фенотипу не лише включає зовнішні ознаки організму, а й поєднує сукупність всіх властивостей та ознак особини на певній стадії розвитку, які сформувалися внаслідок взаємодії генотипу та довкілля [7]. Фенотипові особливості пов'язано як зі спадковими рисами, так і з набутими в процесі життя стійкими змінами активності деяких генів, які не зачіпають первинної послідовності ДНК і називаються «епігенетичними модифікаціями» [1, 12]. Такі модифікації найчастіше зумовлено неправильним способом життя (переїдання, низьке фізичне навантаження), вони можуть викликати ожиріння, що серед населення багатьох країн сьогодні набуває характеру епідемії. У зв'язку з цим у сучасній літературі дедалі частіше використовується термін «фенотип ожиріння», що має на увазі як зовнішні прояви (надмірна маса тіла, абдомінальний або гліотео-феморальний тип розподілу жиру), так і тісно пов'язані з ними порушення метаболізму у вигляді дисліпідемії, порушення толерантності до вуглеводів, гіперурикемії тощо. Ці метаболічні зміни є чинниками розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ), ЦД2, подагри тощо [8].

Для багатьох хворих на ЦД2 характерні кілька варіантів патологічних фенотипів, кожен з яких включає певний комплекс ознак синдрому ІР. Один із них може бути названий «аліментарно-кінетичним» (а точніше, гіпераліментарно-гіпокінетичним). Його підґрунтям є порушення рівноваги між поглинанням і витраченням енергії, що супроводжується відкладенням надлишку ліпідів у жирових депо, тобто ожирінням, ІР, компенсаторною гіперінсулінемією [3]. Інший фе-

нотип можна умовно назвати «діабетом худих», коли ІР і порушення вуглеводного та ліпідного обміну можуть бути асоційованими не з ожирінням і гіперінсулінемією, а з дисбалансом стресових/антистресових і контрінсулінових гормонів.

За ЦД2 розвивається порушення метаболізму головних енергетичних субстратів — вуглеводів і ліпідів. За умов погіршення засвоєння глюкози посилюються альтернативні шляхи її метаболізму, насамперед пентозофосфатний шунт, в якому утворюються рибозо-5-фосфат і відновлений НАДФ. Дані метаболіти є стимуляторами синтезу *de novo* жирних кислот (ліпогенезу) та пуринових основ. Із «зайвих» пуринів у ксантиноксидазній реакції утворюється надлишок сечової кислоти та вільних радикалів, що тягне за собою такі серйозні наслідки, як гіперурикемія («безсимптомна» або з проявом подагри), прооксидантний і прозапальний статус, ураження ендотелію судин із підвищенням ризику ССЗ, ураження нирок, активація симпатико-адреналової системи. У регуляції рівня СК у сироватці крові важливу роль відіграє також виділення уратів із сечею. Дані процеси, у свою чергу, залежать від стану ендотелію судин, а також від експресії уратних транспортерів, які зазнають регуляторного впливу з боку гіпоталамо-гіпофізарної, симпатико-адреналової систем і статевих гормонів [2, 5, 6, 10, 11].

Метою роботи було вивчення особливостей обміну СК і ліпідного спектра у хворих на ЦД2 залежно від статі та конституційних особливостей (ступеня загального ожиріння, типу розподілу жиру).

Матеріали та методи

Обстежено 72 жінки, хворі на ЦД2, віком від 45 до 70 років. Проводилось порівняння даних із результатами проведеного нами раніше дослідження у 74 чоловіків із ЦД2. Характеристика хворих включала визначення індексу маси тіла (ІМТ), співвідношення окружностей талії та стегон (ОТ/ОС), глікемії, концентрації інсуліну в сироватці крові, розрахунок коефіцієнта інсулінорезистентності (НОМА-ІР) [9], визначення показників обміну СК: урикемії, добової екскреції СК із сечею, кліренсу СК і креатиніну (за допомогою наборів «Філісит діагностика», Україна). Критерієм для оцінки урикемії та екскреції СК у хворих служили прийняті норми для жінок: нормоурикемію (НУ) констатували за концентрації СК у сироватці крові 137-393 мкмоль/л, гіперурикемію (ГУ) — понад 393 мкмоль/л [4].

Оригінальні дослідження

Наявність і тип ожиріння визначали згідно з критеріями ВООЗ: за ІМТ < 29,9 кг/м² вважали, що хворі не мають ожиріння, що умовно позначали як нормальну масу тіла (НМТ). Загальне ожиріння встановлювали за ІМТ ≥ 30 кг/м². Співвідношення ОТ/ОС ≥ 0,85 — критерій абдомінального ожиріння (АО) у жінок. Розраховували фракційну екскрецію або індекс елімінації уратів (ІЕУ) за відношенням кліренсів СК і креатиніну × 100%. У сироватці крові хворих визначали показники ліпідного спектра: загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), високої щільності (ХС ЛПВЩ). Статистичну обробку результатів проводили за допомогою стандартного пакета аналізу Excell із використанням критерію Стьюдента. Нормальність розподілу рядів даних перевіряли за тестом Шапіро-Уїлка. Різницю показників і коефіцієнт кореляції вважали вірогідними за $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Загальна характеристика пацієнтів і розподіл на групи. Оскільки, за даними літератури, СК є одним із біологічно активних компонентів плазми крові, її концентрація може розглядатися як гомеостатичний маркер, перевищення якого понад поріг фізіологічного рівня означає початок певних патологічних процесів в організмі, у зв'язку з чим стани НУ та ГУ якісно різняться між собою. Обстежених хворих на ЦД2 було розподілено на групи залежно від значення трьох змінних: рівня СК у сироватці крові (НУ або ГУ), ступеня загального ожиріння (наявність або відсутність ожиріння за показником ІМТ), типу розподілу жиру (наявність або відсутність абдомінального ожиріння за відношенням ОТ/ОС).

У результаті було утворено 6 груп жінок, з яких 3 групи з НУ та 3 групи з ГУ, з різними типами розподілу жиру (табл. 1). Групу 1, де всі три показники були у межах норми, використано як групу порівняння.

- Група 1 — НУ + НМТ без абдомінального ожиріння — 10 хворих.
- Група 2 — НУ + НМТ + абдомінальне ожиріння — 15 хворих.
- Група 3 — НУ + ожиріння + абдомінальне ожиріння — 17 хворих.
- Група 4 — ГУ + ожиріння, без абдомінального ожиріння — 8 хворих.
- Група 5 — ГУ + ожиріння, без абдомінального ожиріння — 8 хворих.

Таблиця 1. Розподіл груп хворих на цукровий діабет 2-го типу чоловіків і жінок залежно від урикемії та типу ожиріння

Урикемія	Нормальна маса тіла	Ожиріння	Наявність абдомінального ожиріння
Жінки			
НУ	Група 1, n=10	Немає	АО -
	Група 2, n=15	Група 3, n=17	АО +
ГУ	Немає	Група 5, n=8	АО -
	Група 4, n=8	Група 6, n=14	АО +
Чоловіки			
НУ	Група 1, n=6	Немає	АО -
	Група 2, n=12	Група 3, n=23	АО +
ГУ	Група 4, n=6	Немає	АО -
	Немає	Група 5, n=17	АО +

- Група 6 — ГУ + ожиріння + абдомінальне ожиріння — 14 хворих.

Отримані групи жінок дещо відрізнялись від тих, які було виділено нами раніше у чоловіків. Так, у жінок, на відміну від чоловіків, не виявлено випадків ГУ за відсутності загального та абдомінального ожиріння, натомість у жінок присутня група з ГУ і НМТ+АО, якої не було у чоловіків. Водночас за НУ склад груп (1-3) у чоловіків і жінок не різнився.

Показники, що характеризують продукцію та ниркову екскрецію сечової кислоти. Група 1 в обстежених жінок (як і у чоловіків у попередньому дослідженні), за умов НУ та відсутності загального й абдомінального ожиріння, виділялась найнижчими значеннями добової екскреції, фракційної екскреції та кліренсу СК, які характеризують добову продукцію СК, її реабсорбцію та швидкість її виділення з організму відповідно як наближені до норми (табл. 2).

У групах жінок із НУ+АО (гр. 2 і 3), незалежно від наявності загального ожиріння, відзначено високий кліренс та фракційну екскрецію СК. Наявність гіперфільтрації за умов АО може бути частково пов'язано з тим, що абдомінальний жир містить ферменти для перетворення андрогенів на естрогени, а останні сприяють зменшенню реабсорбції уратів нирками. У жінок, на відміну від чоловіків, між досліджуваними групами не виявлено вірогідної різниці у показниках індексу реутилізації пуринів, тобто не було змін активності ферменту ГГФРТ, які могли вплинути на процеси утворення СК.

Розвиток ГУ пов'язують насамперед зі зниженням виведення уратів із сечею. У групах жінок із ГУ (гр. 4-6) відзначено суттєве зниження кліренсу та фракційної екскреції СК порівняно з групами 1-3 без ГУ, надто виражене в групі 6,

Таблиця 2. Показники обміну сечової кислоти, рівнів інсуліну та НОМА-ІР у хворих на ЦД2 жінок залежно від урикемії та розподілу жиру ($M \pm m$)

Група	СК сироватки, мкмоль/л	Добова екскреція СК, ммоль	Кліренс СК, мл/хв	Фракційна екскреція СК	Інсулін, мкОд/мл	НОМА-ІР	
НОРМОУРИКЕМІЯ	1) НМТ без АО n=10	270,6±13,6	4,72±0,32	11,4±1,30	8,80±0,75	3,82±0,81	1,41±0,39
	2) НМТ+АО n=15	280,6±12,0	6,32±0,43 *	15,44±1,03 *	13,55±0,82 *	5,94±0,37 *	2,71±0,28 *
	3) ОЖ+АО n=17	310,6±8,9 *, **	5,62±0,23 *	12,18±0,55 **	10,92±0,51 *, **	10,41±0,78 *, **	3,63±0,28 *, **
ГІПЕРУРИКЕМІЯ	4) НМТ+АО n=8	475,2±13,7 *, **, ***	5,91±0,95	8,53±1,19 **, ***	8,26±0,46 **, ***	8,38±0,82 *, **	3,42±0,33 *
	5) ОЖ без АО n=8	440,1±15,4 *, **, ***	5,12±0,46	8,75±0,8 **, ***	9,21±1,12 **, ***	10,03±0,36 *, **	3,69±0,34 *
	6) ОЖ+АО n=14	529,2±19,6 *, **, ***, ****, #	5,46±0,57	7,34±0,7 *, **, ***	6,21±0,40 *, **, *** ****, #	11,84±0,65 *, **, ****, #	4,53±0,23 *, **, ***, ****, #

Примітка: * — вірогідна різниця з показником групи 1; ** — вірогідна різниця з показником групи 2; *** — вірогідна різниця з показником групи 3; **** — вірогідна різниця з показником групи 4; # — вірогідна різниця з показником групи 5 ($p < 0,05$).

на тлі ожиріння та АО. Причому наявність АО в групі 6 поєднувалася з вірогідним збільшенням урикемії, зменшенням кліренсу та фракційної екскреції СК порівняно з групою 5 без АО.

У групах хворих з ожирінням відзначено більший рівень інсуліну, ніж у групах із НМТ, незалежно від наявності АО. Відомо, що інсулін сприяє як синтезу пуринів, так і реабсорбції утвореної з них СК у нирках. За результатами порівняння показників фракційної екскреції уратів та інсулінемії між групами хворих із ГУ (гр. 5 і 6) і з НУ (гр. 2 і 3) вдалося простежити гіпоурикозуричний вплив більшої інсулінемії, оскільки показники фракційної екскреції СК у групах 3 і 6, які відрізнялись вищою інсулінемією, були вірогідно нижчими, ніж у групах 2 і 5 відповідно. Аналогічну закономірність відзначено нами раніше у групах чоловіків із ГУ і НУ.

Артеріальний тиск (АТ) в усіх групах жінок був нижчим, ніж у чоловіків, проте у жінок із ГУ з різною масою тіла (гр. 2ж-6ж) САТ і ДАТ також були підвищеними порівняно з показниками контрольної групи 1ж. Подібно до чоловіків, у групах жінок із ГУ (4ж-6ж) спостерігалось підвищення САТ і ДАТ порівняно з показниками груп 1ж, 2ж із НУ. Так, порівнюючи групи 1ж і 4ж (НМТ без АО) або групи 3ж і 6ж (ОЖ + АО), можна спостерігати, як поява ГУ за інших рівних умов спричинює підвищення показників АТ. АО також впливало як чинник, що підвищує АТ, що можна помітити з порівняння як нормоурикемічних груп 1ж і 2ж (НМТ±АО), так і груп із ГУ 5ж і 6ж (ОЖ±АО). Можливо, у зв'язку з тим, що жінки зазвичай мають нижчі, ніж чоловіки, рівні СК, концентрація СК

у жінок загалом справляє менший вплив на рівень АТ, але цей чинник цілком може мати значення в розвитку гіпертензії, надто в жінок у період менопаузи, тому ГУ, поєднана з АО, може вимагати спеціальної корекції.

Отже, у зв'язку з різними фенотипами в групах 2, 4 і 3, 5 можуть переважати різні механізми порушення балансу утворення та екскреції уратів. Можна припустити, що за ЦД2 з ожирінням та АО (групи 3 і 5) гіперпродукція СК провокується високим рівнем інсуліну та абдомінальним ожирінням, тоді як екскрецію СК знижено внаслідок посиленої реабсорбції уратів, викликаної інсуліном, а кінцева урикемія залежить від збереження ниркової функції. У групах хворих 2 і 4 з АО без ожиріння, в яких також мала місце гіперпродукція СК, але на тлі відносно низьких рівнів інсуліну, як можливу причину підвищення утворення СК можна назвати катаболічні процеси (розпад пуринів). У цих пацієнтів чільну роль у стимуляції утворення СК, за нашим припущенням, може відігравати активація симпатичної нервової системи, що стимулює утворення стресових гормонів — адреналіну, кортизолу та активацію контрінсулінових катаболічних процесів, зокрема деградації пуринів.

Показники ліпідного спектра. Для хворих на ЦД2 характерною є специфічна дисліпідемія, яку називають «ліпідною тріадою»: гіпертригліцеридемія, підвищений рівень ЛПНЩ і знижений рівень ЛПВЩ. Для хворих із різними фенотипами, що різняться за розподілом жиру в організмі, можна очікувати розбіжностей у кількісному складі ліпідів сироватки крові. У 37 пацієнток із

Оригінальні дослідження

числа обстежених проведено визначення ліпідного спектра сироватки крові. Хворих було розподілено на такі ж групи, як описано вище.

У жінок групи 1 (без ожиріння, АО і ГУ), подібно до чоловіків, показники ліпідного спектра були найбільш близькими до нормальних величин (табл. 3). У групах жінок 2-6 виявлено вірогідне підвищення рівнів ТГ і ЛПНЩ порівняно з групою 1 ($p < 0,05$). Оскільки ЛПНЩ є головною транспортною формою ТГ, підвищений рівень даних ліпідних фракцій у крові може свідчити про порушення поглинання енергетичних субстратів периферичними тканинами, тобто про можливість енергетичного дефіциту.

У когорті хворих із нормальною урикемією порівняння між групами 1 і 2 (НМТ±АО) показало, що за появи АО відбувалось зростання рівнів ТГ і ЛПНЩ. Порівняння цих же показників між групами 2 і 3 (АО±ОЖ) показало, що поява загального ожиріння не впливала на рівні ТГ і ЛПНЩ. Отже, зміна даних показників могла бути пов'язана переважно з впливом АО. Водночас на зниження рівня ЛПВЩ і збільшення співвідношення ЛПНЩ/ЛПВЩ, що його виявлено у групі 3 (порівняно з групами 1 і 2), більший вплив справляла наявність загального ожиріння.

Порівняння груп із НМТ+АО та різними показниками урикемії (гр. 2 і 4) показало ліпші показники ЗХС, ЛПНЩ, ЛПВЩ у групі 4 із ГУ. Водночас поява загального ожиріння (гр. 3, 5, 6) викликала погіршення показників ліпідного спектра порівняно з такими у групах без ожиріння, надто виражене за наявності ГУ та АО (гр. 6). Це може відображати взаємозалежність між порушенням обміну ліпідів і СК, коли наявність загального та абдомінального ожиріння одно-

часно сприяє підвищенню продукції сечової кислоти та атерогенних ліпідних фракцій.

Отримані результати підтверджують існування взаємозв'язків між порушеннями ліпідного та пуринового обміну у хворих на ЦД2. Виявлення у пацієнтів характерних змін ліпідного спектра сироватки крові, надто за наявності загального та абдомінального ожиріння, може супроводжуватись гіперпродукцією СК в організмі, що викликає гіперурикозурію або підвищення рівня СК у крові залежно від стану ниркової функції. В обох випадках це може мати численні негативні наслідки та вимагає лабораторного контролю та відповідної фармакологічної корекції поряд із заходами з нормалізації показників ліпідного спектра.

Список використаної літератури

1. Закиян С.М. Эпигенетика / С.М. Закиян, В.В. Власов, Е.В. Дементьева. — Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2012. — 592 с. (Zakiyan S.M. Epigenetics / S.M. Zakiyan, V.V. Vlasov, E.V. Dement'eva. — Novosibirsk: SO RAN, 2012. — 592 p.).
2. Метаболический синдром: влияние нарушений пуринового обмена на его основные компоненты / Т.Н. Василькова, С.И. Матаев, Т.Н. Попова, О.В. Кушнерчук // Бюл. СО РАМН. — 2009. — № 1 (135). — С. 38-41. (Metabolic syndrome: effect of purine metabolism disorders on its general components / T.N. Vasil'kova, S.I. Mataev, T.N. Popova, O.V. Kushnerchuk // Bul. SO RAMN. — 2009. — № 1 (135). — P. 38-41).
3. Корпачев В.В. Эволюция взглядов в диabetологии / В.В. Корпачев, О.В. Корпачева-Зинич. — К.: Книга-плюс, 2011. — 224 с. (Korpachev V.V. Evolution of point of view in diabetology / V.V. Korpachev, O.V. Korpacheva-Zinich. — Kniga-plus, 2011. — 224 p.).
4. Руководство по клинической лабораторной диагностике / Под ред. В.В. Меньшикова. — М.: Медицина, 1982. — 576 с. (Rukovodstvo po klinicheskoi laboratornoi diagnostike / Pod red. V.V. Menshikova. — M.: Meditsina, 1982. — 576 p.).
5. Ожирение — фактор риска поражения почек у больных сахарным диабетом 2 типа / С.А. Савельева, А.А. Крячкова, К.О. Курумова [и др.] // Сахарный диабет. — 2010. — № 2. — С. 45-46. (Obesity is risk factor of renal disorders in patients with type 2 diabetes mellitus / S.A. Savelieva, A.A. Kryachkova, K.O. Kurumova // Sakharnii diabet. — 2010. — № 2. — P. 45-46).

Таблиця 3. Показники ліпідного спектра у хворих на ЦД2 жінок залежно від урикемії та розподілу жиру ($M \pm m$)

Група	ТГ, ммоль/л	ХС сиров. загальний, ммоль/л	ЛПНЩ, ммоль/л	ЛПВЩ, ммоль/л	ЛПНЩ/ЛПВЩ	
НОРМОУРИКЕМІЯ	1) НМТ без АО n=6 (контр.)	2,49±0,10	7,14±0,45	3,47±0,22	1,39±0,02	3,0±0,15
	2) НМТ+АО, n=5	3,82±0,21*	7,55±0,29	4,27±0,20*	1,41±0,03	3,2±0,29
	3) ОЖ+АО, n=5	3,73±0,12*	6,69±0,20	4,43±0,25*	1,25±0,03*, **	3,85±0,18*
ГІПЕРУРИКЕМІЯ	4) НМТ+АО, n=4	3,43±0,21*	5,59±0,33*, **, ***	3,42±0,26**, ***	1,41±0,03***	2,4±0,17**, ***
	5) ОЖ без АО, n=6	4,53±0,20*, **, ***, ****	6,69±0,32	4,58±0,25*, ***, ****	1,33±0,02	3,5±0,35
	6) ОЖ+АО, n=11	5,02±0,22*, **, ***, ****, #	7,08±0,48	4,99±0,27*	1,22±0,03*	4,2±0,30*, **, ****

Примітка: * — вірогідна різниця з показником групи 1; ** — вірогідна різниця з показником групи 2; *** — вірогідна різниця з показником групи 3; **** — вірогідна різниця з показником групи 4; # — вірогідна різниця з показником групи 5 ($p < 0,05$).

6. Doblado M. Facilitative glucose transporter 9, a unique hexose and urate transporter / M. Doblado, K.H. Moley // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2009. — Vol. 297. — P. E831-E835.
7. Prevalence and clinical profile of metabolic obesity and phenotypic obesity in Asian Indians / L. Geetha, M. Deepa, R.M. Anjana, V. Mohan // *J. Diab. Sci. Technol.* — 2011. — Vol. 5, № 2. — P. 439-446.
8. Interaction between serum uric acid and triglycerides in relation to blood pressure / F. Teng, R. Zhu, C. Zou [et al.] // *J. Hum. Hypertens.* — 2011. — Vol. 25. — P. 686-691.
9. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man / D. Matthews, J. Hosker, A. Rudenski, B. Naylor // *Diabetologia.* — 1985. — Vol. 28. — P. 412-419.
10. Determinants of blood uric acid levels in a dyslipidemic Arab population / A.F. Meshaweh, Y. Jafar, M. Asem, A.O. Akanji // *Med. Princ. Pract.* — 2012. — Vol. 21, № 3. — P. 209-216.
11. Glut9 is a major regulator of urate homeostasis and its genetic inactivation induces hyperuricosuria and urate nephropathy / F. Preitner, O. Bonny, A. Laverriere [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2009. — Vol. 106. — P. 15501-15506.
12. Rivera C.M. Mapping human epigenomes / C.M. Rivera, B. Ren // *Cell.* — 2013. — Vol. 155, № 1. — P. 39-55.
13. Vaag A. Non-obese patients with type 2 diabetes and prediabetic subjects: distinct phenotypes requiring special diabetes treatment and (or) prevention? / A. Vaag, S.S. Lund // *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* — 2007. — Vol. 32, № 5. — P. 912-920.

(Надійшла до редакції 18.01.2016)

Нарушения обмена мочевой кислоты и липидов у больных сахарным диабетом 2-го типа как проявление конституционно-метаболического фенотипа (часть 2)

Н.М. Гурина, В.В. Корпачев, А.А. Шупрович, Л.В. Корпачева-Зинич, Н.М. Кушнарева, О.В. Прибила, Е.А. Шишкань-Шишова

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

Резюме. С целью оценки влияния отдельных конституционных факторов на показатели продукции и экскреции мочевой кислоты (МК) обследованных 72 женщин, больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2), разделили по уровню МК в сыворотке крови на 2 когорты: нормоурикемия — НУ или гиперурикемия — ГУ, в каждой из которых выделили группы по признаку наличия или отсутствия общего и абдоминального ожирения (АО). В целом образовано 6 групп, из них 3 с ожирением и 3 без ожирения. Сравнение показателей между группами больных с одинаковыми показателями урикемии показало, что наличие ожирения ассоциировалось с более высокими уровнями МК, инсулинемии и степенью инсулинорезистентности, а также с повышением ТГ и ЛПНП и снижением ЛПВП в сравнении с соответствующими показателями при СД2 без ожирения. У пациентов с ожирением удалось проследить гипоурикозурическое влияние относительно высокой инсулинемии благодаря выявлению достоверно высшего показателя фракционной экскреции СК в группах с АО в сравнении с таковым в группах больных без АО. Аналогичные закономерности мы наблюдали ранее у мужчин с СД2. Анализ полученных данных позволяет предположить, что в связи с разными фенотипами в группах пациентов с СД2 с ожирением и без ожирения могут преобладать разные механизмы нарушения баланса

образования и экскреции уратов. Так, при СД2 с ожирением и АО усиленный синтез пуринов и липидов под воздействием относительно высоких уровней инсулина может провоцировать гиперпродукцию МК; при этом фракционная экскреция МК может быть снижена в результате вызванной инсулином усиленной реабсорбции уратов, в то время как конечная урикемия зависит от сохранения почечной функции. При СД2 без ожирения ведущую роль в стимуляции продукции СК, по нашему предположению, может играть активация симпатической нервной системы, которая стимулирует образование стрессовых гормонов, — адреналина, кортизола и активацию контринсулиновых катаболических процессов, в частности путей деградации пуринов с конечным образованием МК.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, фенотип ожирения, мочевая кислота, липидный спектр крови.

Disorders of uric acid and lipid metabolism in type 2 diabetes as a manifestation of constitutional metabolic phenotype (part 2)

N.M. Gurina, V.V. Korpachev, A.A. Shuprovich, O.V. Korpacheva-Zinych, N.N. Kushnareva, O.V. Prybila, K.A. Shishkan-Shishova

State institution «V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Science»

Summary. In order to assess the effect of certain constitutional factors on the production and excretion of uric acid (UA), 72 examined female type 2 diabetes (DM2) patients, were divided by the level of serum UA into 2 cohorts: normouricemia — NU, or hyperuricemia — HU. Patients were then divided into groups on the basis of the presence or absence of general and abdominal obesity (AO). In general 6 groups were formed, including 3 with obesity and 3 non-obese. In the groups with similar levels of uricemia, presence of obesity associated with higher levels of UA, higher degree of insulin resistance and insulinemia, and with increased triglycerides and LDL cholesterol and decreased HDL, compared with the corresponding indices in non-obese subjects. In obese patients we were able to reveal the hypouricemic effect of the relatively high insulinemia, by identifying significantly higher index of fractional excretion of UA in group with AO compared to those in patients without AO. Analysis of the data allows us to suppose that due to the different phenotypes of DM2, in patients with obesity and in non-obese, may prevail different mechanisms of imbalance between formation and excretion of urates. According to our hypothesis, in DM2 with obesity and AO, overproduction of UA may be provoked by increased synthesis of purines and lipids due to relatively high levels of insulin. Fractional excretion of UA may be reduced as a result of insulin-induced enhanced reabsorption of urate, but the final serum level of UA depends on maintaining renal function. In DM2 without obesity, a leading role in stimulating of UA production can play activation of sympathetic nervous system, which stimulates the production of stress hormones — adrenalin, cortisol, and activation of contrinsulin catabolic processes, in particular of purines degradation of form UA.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, obesity phenotype, uric acid, blood lipids.

Вміст резистину та цитокінів у крові хворих на цукровий діабет 2-го типу та артеріальну гіпертензію залежно від стану компенсації діабету

А.М. Урбанович¹,
Б.М. Маньковський²

¹Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

²Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

Резюме. Мета — вивчити зміни вмісту резистину та цитокінів, зокрема ІЛ-2, ІЛ-6 і ТНФ- α , у плазмі крові хворих на цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) із різною компенсацією захворювання та артеріальною гіпертензією (АГ), а також дослідити можливий взаємозв'язок між зазначеними адипокіном і цитокінами. **Методи.** Обстежено 137 хворих на ЦД2 з АГ I-II ст. і без АГ (72 жінки та 65 чоловіків). Рівень резистину, ІЛ-2, ІЛ-6, ТНФ- α в сироватці крові визначали імуноферментним методом. **Результати.** Виявлено вірогідне зростання рівня резистину у сироватці крові хворих на ЦД2 із погіршенням компенсації діабету та приєднанням АГ; зростання рівня ІЛ-6 у групах із доброю та задовільною компенсацією діабету та ТНФ- α у групах із поганою компенсацією з приєднанням АГ. Виявлено позитивну кореляцію вмісту резистину із ІЛ-2 і ТНФ- α у групі з поганою компенсацією ЦД2 та АГ і без АГ, більшої сили у групі із ЦД2 та АГ. **Висновок.** Рівень резистину у плазмі крові зростає з погіршенням компенсації діабету та приєднанням АГ. Високовірогідні кореляційні зв'язки між рівнями резистину, ІЛ-2 і ТНФ- α у групах хворих із поганою компенсацією діабету можуть свідчити про взаємопотенціюючу роль цих чинників у розвитку та прогресуванні декомпенсації ЦД2 та АГ.

Ключові слова: резистин, інтерлейкін-2, інтерлейкін-6, тумор-некротичний фактор α , цукровий діабет 2-го типу, артеріальна гіпертензія.

Вступ

Поширеність артеріальної гіпертензії (АГ) серед хворих на цукровий діабет (ЦД) є майже вдвічі більшою, ніж серед людей без ЦД. Причому за наявності ЦД проявляються такі чин-

ники ризику серцево-судинних ускладнень, як ожиріння, дисліпідемія, порушення коагуляційних властивостей крові, ознаки системного запалення. Понад 80% пацієнтів із ЦД2 мають АГ. Відповідно у таких пацієнтів значно підвищується кардіоваскулярний ризик і зростають рання інвалідизація та смертність від серцево-судинних ускладнень [1].

* Адреса для листування (Correspondence): Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна.
E-mail: alinaur@dr.com.

© А.М. Урбанович, Б.М. Маньковський

Резистин — один із багатьох гормонів жирової тканини, який сьогодні активно вивчається. Є припущення, що рівень резистину може бути пусковим чинником виникнення метаболічних порушень, пов'язаних із ЦД та ожирінням [2-4]. Участь резистину у стимуляції механізмів запалення та активації ендотелію дозволяє деяким науковцям розглядати його як маркер, а можливо, й один із етіологічних чинників розвитку серцево-судинних захворювань у хворих на ЦД2 [5-7].

Цитокини — це ендogenous медіатори, що регулюють інтенсивність і тривалість імунозапальної відповіді. У нормі вони здійснюють взаємозв'язок між неспецифічною резистентністю організму та специфічним захистом. Численна група цитокінів, зокрема інтерлейкіни (ІЛ) і тумор-некротичний фактор α (ТНФ- α), беруть участь у регуляції основних функцій організму як у нормі, так і за патологічних станів. Вони забезпечують тісний зв'язок між різними групами клітин [8]. Припускають, що ЦД2 є результатом активації гострофазних запальних реакцій, під час яких і відбувається вивільнення цитокінів [9].

Проте на сучасному етапі біологічні та патофізіологічні ефекти резистину у людському організмі, а тим більше вплив резистину на стан компенсації діабету та перебіг АГ, його взаємозв'язки з іншими адипоцитокинами до кінця не вивчено, оскільки більшість досліджень цього гормону проведено на тваринах, і дана проблематика залишається темою наукових дискусій.

Метою даного дослідження було вивчення змін вмісту резистину та цитокінів, зокрема ІЛ-2, ІЛ-6 і ТНФ- α , у плазмі крові пацієнтів із ЦД2 із різною компенсацією захворювання та артеріальною гіпертензією, а також дослідження можливого взаємозв'язку між зазначеними адипокином і цитокинами.

Матеріали та методи

До дослідження включено 137 пацієнтів із ЦД 2-го типу з АГ I-II ст. і без АГ (72 жінки та 65 чоловіків), які звернулись по консультативну допомогу на кафедру ендокринології ЛНМУ імені Данила Галицького.

У усіх хворих проведено антропометричне обстеження, яке включало вимірювання маси тіла та зросту. Для діагностики наявності ожиріння та його ступеня застосовували класифікаційні критерії ВООЗ (1997) зі встановлен-

ням індексу маси тіла (ІМТ) за формулою: $ІМТ = \text{маса тіла (кг)} / \text{квадрат зросту (м}^2\text{)}$. Діагноз ЦД2 визначали згідно з рекомендаціями експертів ВООЗ. Компенсацію ЦД2 верифікували згідно з Наказом МОЗ України від 21.12.12 р. № 1118. Діагноз АГ встановлювали на підставі даних анамнезу, клінічного та інструментального обстеження після виключення симптоматичних гіпертензій відповідно до рекомендацій ВООЗ.

Після стандартної процедури встановлення діагнозу пацієнтам проводили добовий моніторинг АТ (ДМАТ) за допомогою електронного автоматичного вимірювача артеріального тиску ВАТ 41-2, аналіз результатів — із використанням програми «АРИАДА» (з автоматичним розрахунком стандартних показників).

Для порівняння рівнів резистину у групах із доброю, задовільною та незадовільною компенсацією діабету та наявністю або відсутністю АГ всіх обстежених розподілили на групи відповідно до стану компенсації ЦД2 та наявності АГ:

- 1-а (n=18) — із доброю компенсацією ЦД2 ($HbA1c \leq 7\%$) і нормальними показниками АТ;
- 2-а (n=14) — із доброю компенсацією ЦД2 ($HbA1c \leq 7\%$) та АГ;
- 3-я (n=22) — із задовільною компенсацією ЦД2 ($HbA1c 7,1-8\%$) і нормальними показниками АТ;
- 4-а (n=12) — із задовільною компенсацією ЦД2 ($HbA1c 7,1-8\%$) та АГ;
- 5-а (n=46) — із незадовільною компенсацією ЦД2 ($HbA1c \geq 8\%$) і нормальними показниками АТ;
- 6-а (n=25) — із незадовільною компенсацією ЦД2 ($HbA1c \geq 8\%$) та АГ.

Групи пацієнтів були порівнянними за віком та ІМТ ($p > 0,05$). Загальну характеристику обстежених наведено у **таблиці 1**.

Кров для аналізу забирали натще, після 12 годин голодування. Рівень резистину в крові визначали імуноферментним методом ELISA за допомогою набору реактивів фірми Bio Vendor (Німеччина), рівень інсуліну в крові — імуноферментним методом ELISA за допомогою набору реактивів фірми DRG (Німеччина), рівень $HbA1c$ — методом катіонообмінної хроматографії високого тиску за допомогою автоматичного аналізатора Biorad D-10, ТНФ- α , ІЛ-2 та ІЛ-6 — за допомогою наборів реактивів фірми Diaclone (Франція) у клінічній лабораторії Львівського обласного ендокринологічного диспансеру.

Оригінальні дослідження

Таблиця 1. Загальна характеристика обстеженого контингенту

Показник	Групи					
	1	2	3	4	5	6
Вік, роки	54,21±1,40	57,25±1,94	52,23±1,92	53,40±2,84	53,66±0,71	53,67±0,78
ІМТ, кг/м ²	32,31±1,22	30,00±1,32	30,81±1,58	34,33±2,50	30,61±0,65	32,91±0,90
Коефіцієнт талія/стегно	0,97±0,02	0,96±0,03	1,00±0,03	1,00±0,04	0,99±0,01	1,00±0,01
САТ, мм рт. ст.	125,3±1,07	149,5±2,86	123,5±2,68	145,7±4,55	121,4±0,87	143,9±1,25
ДАТ, мм рт. ст.	77,78±1,93	86,74±4,54	72,49±2,62	89,17±2,99	73,38±0,70	86,00±1,113
НьА1с, %	6,43±0,15	6,42±0,15	7,42±0,06	7,68±0,14	11,18±0,23	10,35±0,20

Таблиця 2. Вміст резистину, ІЛ-2, ІЛ-6, TNF- α , інсуліну у сироватці крові хворих на цукровий діабет 2-го типу залежно від наявності артеріальної гіпертензії та компенсації діабету

Показник	Групи					
	1	2	3	4	5	6
Резистин, нг/мл	2,87±0,52 $p_{1-6}=0,033$	3,90±0,80	2,56±0,40 $p_{3-4}=0,042$ $p_{3-6}=0,016$	4,67±0,39	3,59±0,29 $P_{5-6}=0,039$	4,59±0,40
Інсулін, мкОд/мл	20,08±2,49	22,11±4,14	23,65±3,85 $p_{3-5}=0,049$	23,26±2,78	17,51±1,11	19,43±1,34
ІЛ-2, нг/мл	6,98±0,73	7,21±0,52	6,19±0,54	7,44±1,69	6,24±0,42	6,55±0,44
ІЛ-6, нг/мл	1,57±0,17 $p_{1-2}=0,047$ $p_{1-4}=0,0048$	2,32±0,37	1,76±0,32 $p_{3-4}=0,047$	3,25±0,75	2,67±0,41	3,66±0,81
TNF- α , нг/мл	8,95±1,40	10,25±1,81	6,78±2,02	10,52±1,81	7,61±0,65 $p_{5-6}=0,045$	11,53±2,11

Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою параметричного тесту Стьюдента та кореляційного аналізу з визначенням коефіцієнта Пірсона, а у разі невідповідності нормальному розподілу — за допомогою тесту Колмогорова-Смирнова та кореляційного аналізу з визначенням коефіцієнта Спірмена. Для порівняння даних застосовували тест ANOVA. Результати наведено у вигляді середнього значення й стандартного відхилення та коефіцієнта кореляції r . Вірогідними вважали значення за $p < 0,05$.

Під час клінічного дослідження дотримувалися передбачених у таких випадках заходів безпеки для здоров'я пацієнта, захисту його прав, людської гідності та морально-етичних норм відповідно до принципів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицини, відповідних законів України.

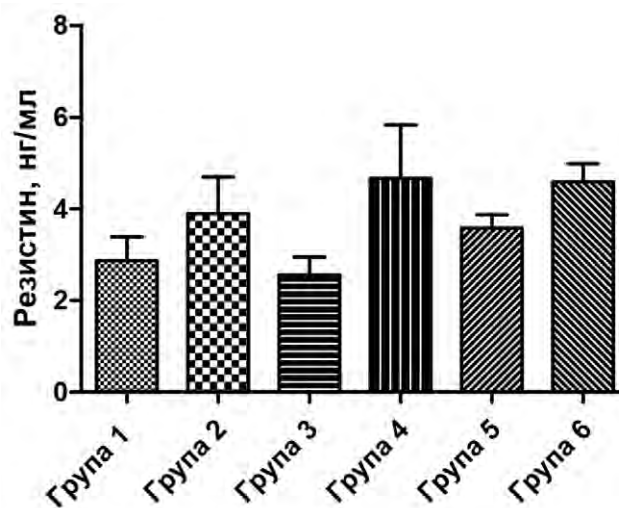
Результати та обговорення

Відмінності у вмісті резистину, цитокінів та інсуліну залежно від наявності АГ і стану компенсації діабету в обстежених наведено у таблиці 2.

Рівень резистину у сироватці крові хворих на ЦД2 вірогідно зростає із погіршенням ком-

пенсації діабету та приєднанням АГ, що наочно наведено на **рисунку**. Також виявлено підвищені рівні TNF- α у сироватці крові у групі з поганою компенсацією ЦД2 та АГ порівняно з групою без АГ та ІЛ-6 у сироватці крові у групах із доброю та задовільною компенсацією ЦД2 та АГ порівняно з групами відповідної компенсації без АГ.

Результати кореляційного аналізу наведено у **таблиці 3**.

**Рис.** Вміст резистину у плазмі крові у групах пацієнтів залежно від компенсації діабету та наявності артеріальної гіпертензії.

Таблиця 3. Кореляційні зв'язки між вмістом резистину та медіаторів неспецифічного запалення в обстежених (r)

Пара змінних	Групи					
	1	2	3	4	5	6
Резистин&ІЛ-2	0,332	-0,071	0,074	-0,100	0,273*	0,378*
Резистин&ІЛ-6	0,447	0,162	0,666*	0,300	0,187	0,205
Резистин&ТНФ- α	0,631*	0,321	0,519*	0,500	0,271*	0,399*

Примітка: * — вірогідні коефіцієнти лінійної кореляції ($p < 0,05$).

Необхідно відзначити внесок АГ у зростання вмісту резистину у пацієнтів із ЦД2, виявлений у цьому дослідженні. Раніше нами було виявлено вірогідне зростання рівня резистину із погіршенням компенсації ЦД2 [10] і зростанням його тривалості [11]. Також звертає на себе увагу позитивна кореляція вмісту резистину та ІЛ-2 і ТНФ- α у групі з поганою компенсацією ЦД2 з і без АГ, більшої сили у групі із ЦД2 та АГ.

М. S. Burnett і співавт. опублікували результати дослідження, проведеного у популяції американських індіанців. Зроблено висновок, що резистин бере участь у стимуляції механізмів запалення, активації ендотелію та проліферації клітин гладенької мускулатури судин. Отже, його можна розглядати як маркер або етіологічний чинник розвитку судинних захворювань [12].

Позитивний зв'язок вмісту резистину з розвитком АГ у пацієнтів із ЦД2 виявлено у праці Y. Takata. За результатами множинного регресійного аналізу даних встановлено, що підвищений вміст резистину є незалежним чинником ризику розвитку АГ у пацієнтів із ЦД2 [13].

За розмаїттям клітинних джерел продукції та мішеней біологічної дії ІЛ-6 є одним із найактивніших цитокінів, який бере участь у реалізації імунної відповіді та запальної реакції. Причому активний синтез ІЛ-6 починається одразу після впливу на клітини різних медіаторів, і це свідчить, що даний цитокін належить до категорії ранніх медіаторів. Такі властивості мають особливе значення у швидкому формуванні реакції організму на патологічні процеси. ІЛ-6 є багатофункціональним цитокіном, впливає на різні органи та системи. ІЛ-6 інгібує продукцію ТНФ- α та завершує розвиток запального процесу [14]. Тому не дивно, що найвищі рівні цих цитокінів виявлено у групах хворих із поганою компенсацією ЦД2 та АГ. ІЛ-2 активує цитотоксичні Т-клітини, моноцити, макрофаги, які підвищують синтез і секрецію ІЛ-6, ТНФ- α . Останній проявляє

подібну до ІЛ-2 активність щодо запальних та імунних реакцій [15].

ЦД2 із надмірною масою тіла асоційовано з хронічним запаленням та активацією вродженого імунітету [16]. У даному дослідженні пацієнти всіх груп мали ЦД2 і надмірну вагу, отже, можна припустити, що резистин функціонує як сигнальний компонент вродженої імунної відповіді, опосередковано індукує продукцію прозапальних цитокінів, зокрема ІЛ-2, ІЛ-6 і ТНФ- α . Такі зміни імунітету можуть сприяти розвитку прозапальних змін в організмі з розвитком відповідних патологічних станів. Також є припущення, що за рівнем адипоцитокінів найближчим часом можна буде прогнозувати ризик розвитку АГ [17].

Висновки

1. Рівень резистину в плазмі крові зростає з погіршенням компенсації ЦД2 та приєднанням АГ.
2. Високовірогідні кореляційні зв'язки між рівнями резистину, ІЛ-2 і ТНФ- α у групах хворих із поганою компенсацією діабету можуть свідчити про взаємопотенціюючу роль цих чинників у розвитку та прогресуванні декомпенсації ЦД2 та АГ.

Список використаної літератури

1. Журавльова Л.В., Пивоваров О.В. Фактори ризику та прогнозування розвитку поєднаної патології цукрового діабету 2-го типу у хворих на артеріальну гіпертензію // Мистецтво лікування. — 2014. — № 9-10. — С. 115-116. (Zhuravlova L.V., Pyvovarov O.V. Risk factors and prediction of comorbidity of type 2 diabetes mellitus in patients with arterial hypertension // Mystetstvo likuvannia. — 2014. — № 9-10. — P. 115-116).
2. Stepan C.M., Bailey S.T., Bhat S., Brown E.J., Banerjee R.R., Wright C.M., Patel H.R., Ahima R.S., Lazar M.A. The hormone resistin links obesity to diabetes // Nature. — 2001. — Vol. 409, № 6818. — P. 307-312.
3. Rajala M.W., Qi Y., Patel H.R., Takahashi N., Banerjee R., Pajvani U.B., Sinha M.K., Gingerich R.L., Scherer P.E., Ahima R.S. Regulation of resistin expression and circulating levels in obesity, diabetes, and fasting // Diabetes. — 2004. — Vol. 53, № 7. — P. 1671-1679.
4. Shuldier A., Yang R., Gong D. — W. Resistin, obesity and insulin resistance // N. Engl. J. Med. — 2001. Vol. 345. — P. 1345-1346.
5. Barnes K.M., Miner J.L. Role of resistin in insulin sensitivity in rodents and humans // Curr. Protein Pept. Sci. — 2009. — Vol.10, № 1. — P. 96-107.
6. Pischon T. Use of obesity biomarkers in cardiovascular epidemiology // Dis. Markers. — 2009. — Vol. 26, № 5-6. — P. 247-263.
7. Mattu H.S., Randeva H.S. Role of adipokines in cardiovascular disease // J. Endocrinol. — 2013. — Vol. 216. — P. 17-36.
8. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. — К., 2010. — 547 с. (Drannik G.N. Clinical immunology and allergology. — K., 2010. — 547 p.).
9. Alexandraki K., Piperi C., Kalofoutis C., Singh J., Alaveras A., Kalofoutis A. Inflammatory process in type 2 diabetes: The

Оригінальні дослідження

- role of cytokines // *Annals of the NY Acad. Sci.* — 2006. — № 1084. — P. 89-117.
10. Урбанович А.М. Вміст резистину плазми крові та маркерів неспецифічного запалення у хворих на цукровий діабет 2 типу із різною компенсацією захворювання // *Актуальні проблеми транспортної медицини.* — 2015. — Т. 2, № 4 (42). — С. 112-117. (Urbanovych A.M. Content of plasma resistin and non-specific markers of inflammation in patients with type 2 diabetes with different disease compensation // *Actualni problemy transportnoi meditsiny.* — 2015. — Vol. 2, № 4 (42). — P. 112-117).
 11. Urbanovych A. The blood resistin level in patients with DM2, depending on the duration of the disease // *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences.* — 2015. — Vol. 28, № 2. — P. 111-114.
 12. Burnett M.S., Devaney J.M., Adenika R.J. Cross-sectional associations of resistin, coronary heart disease, and insulin resistance // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — Vol. 91, № 1. — P. 64-68.
 13. Takata Y., Osawa H., Kurata M., Kurokawa M., Yamauchi J., Ochi M., Nishida W., Okura T., Higaki J., Makino H. Hyperresistinemia is associated with coexistence of hypertension and type 2 diabetes // *Hypertension.* — 2008. — Vol. 51, № 2. — P. 534-539.
 14. Бережная Н.М. Цитокиновая регуляция при патологии: стремительное развитие и неизбежные вопросы // *Цитокины и воспаление.* — 2007. — Т. 6, № 2. — С. 26-34. (Berezhnaya N.M. Cytokine regulation in pathology: rapid development and the inevitable questions // *Cytokiny and Vospaleniye.* — 2007. — Vol. 6, № 2. — P. 26-34).
 15. Зак К.П., Тронько Н.Д., Попова В.В., Бутенко А.К. Сахарный диабет. Иммунология. Цитокины. — К.: Книга-плюс, 2015. — 488 с. (Zak K.P., Tronko N.D., Popova V.V., Butenko A.K. Diabetes. Immunity. Cytokines. — K.: Kniga-Plus, 2015. — 488 p.).
 16. Matsuzawa Y. Adiponectin: a key player in obesity related disorders // *Curr. Pharm.* — 2010. — Vol. 16, № 17. — P. 1896-1901.
 17. Колесникова Е.В. Неалкогольная жировая болезнь печени и артериальная гипертензия: чего мы достигли в понимании проблемы // *Укр. мед. часопис.* — 2014. — № 3. — С. 61-66. (Kolesnykova E.V. Nonalcoholic fatty liver disease and arterial hypertension: what we have achieved in the understanding of the problem // *Ukr. med. chasopys.* — 2014. — № 3 — P. 61-66).

(Надійшло до редакції 05.02.2016)

Содержание резистина и цитокинов в крови больных сахарным диабетом 2-го типа и артериальной гипертензией в зависимости от состояния компенсации диабета

А.М. Урбанович¹, Б.Н. Маньковский²

¹Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого

²Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика

Резюме. Цель — изучить изменения содержания резистина и цитокинов, в частности ИЛ-2, ИЛ-6 и ТНФ- α , в плазме крови больных сахарным диабетом 2-го типа с разной компенсацией заболевания и артериальной гипертензией, а также исследовать возможную взаимосвязь между упомянутыми адипокином и цитокинами. **Методы.** Обследовано 137 больных СД 2-го типа с АГ I-II ст. и без АГ (72 женщины и 65 мужчин). Уровни резистина, ИЛ-2, ИЛ-6, ТНФ- α в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом.

Результаты. Выявлено достоверное повышение уровня резистина в сыворотке крови больных СД 2-го типа с ухудшением компенсации диабета и присоединением АГ; возрастание уровня ИЛ-6 в группах с хорошей и удовлетворительной компенсацией диабета и ТНФ- α в группах с плохой компенсацией при присоединении АГ. Выявлена положительная корреляция содержания резистина с ИЛ-2 и ТНФ- α в группе с плохой компенсацией СД 2-го типа и АГ и без АГ, большей силы в группе с СД 2-го типа и АГ.

Выводы. Уровень резистина в плазме крови возрастает с ухудшением компенсации СД 2-го типа и присоединением АГ. Высокодостоверные корреляционные связи между уровнями резистина, ИЛ-2 и ТНФ- α в группах больных с плохой компенсацией диабета могут свидетельствовать о взаимоусиливающей роли этих факторов в развитии и прогрессировании декомпенсации СД 2-го типа и АГ.

Ключевые слова: резистин, интерлейкин-2, интерлейкин-6, тумор-некротический фактор α , сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертензия.

The serum level of resistin and cytokines in patients with diabetes mellitus associated with arterial hypertension depending on the compensation level of diabetes mellitus

A.M. Urbanovych¹, B.M. Mankovsky²

¹Lviv National Medical University named Danylo Halytsky

²PL. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

Resume. Aim. The objective of the present study is to investigate the changes in the resistin and cytokines level, including IL-2, IL-6 and TNF- α , in the serum of patients with different level of compensation of diabetes mellitus (DM) associated with arterial hypertension (AH); and to explore the possible relationship between the aforementioned adipokine and cytokines. **Methods.** The study involved 137 (72 female and 65 male) patients with DM associated with AH (I-II level) and non-associated with AH. The level of resistin, IL-2, IL-6, TNF- α in the blood serum were determined by ELISA. **Results.** The significant increase of resistin level in patients with DM and poor level of AH compensation were found. Moreover, growth of IL-6 level in the group with good and satisfactory compensated DM and increase of TNF- α level in the group with poorly compensated DM connected with AH were also noticed. The positive correlation between resistin level and IL-2 and TNF- α level were found in both groups with poor compensation of DM (associated and non-associated with AH), with greater level in the group associated with AH. **Conclusions.** Resistin level in the blood serum increases with worsening of compensation of DM associated with AH. Positive correlation between level of resistin, IL-2 and TNF- α in patients with poorly compensated DM may indicate mutual strengthening of these factors in development and progression of decompensation of DM associated with AH.

Keywords: resistin, interleukin-2, interleukin-6, tumor-necrosis factor α , type 2 diabetes, arterial hypertension.

Вплив цукрознижувальної терапії на стан когнітивної сфери у хворих на цукровий діабет 2-го типу похилого віку

Н.М. Жердьова,
Б.М. Маньковський

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

Резюме. Мета роботи. Визначити вплив різних схем цукрознижувальної терапії на стан когнітивної функції у пацієнтів похилого віку, хворих на цукровий діабет 2-го типу. **Матеріали та методи.** Обстежено 115 пацієнтів віком від 65 до 81 року. Пацієнтів розділили на групи залежно від виду цукрознижувальної терапії: група 1 — дієтотерапія; група 2 — метформін; група 3 — ПСС; група 4 — ПСС + метформін; група 5 — ПСС + метформін + інгібітор дипептидилпептидази 4 (ДПП-4), аналог глюкагонподібного пептиду 1 (ГПП-1), інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2-го типу (НЗКТГ-2); група 6 — інсулін; група 7 — інсулін + ПСС + метформін / інсулін + метформін. Для оцінки стану когнітивної функції застосовували такі методи: тест «5 слів»; проба Шульте; шкала оцінки психічного статусу, або міні-ментальна шкала (MMSE); батарея тестів на лобну дисфункцію (БЛД); тест малювання годинника. **Результати.** За результатами оцінки когнітивних функцій за міні-ментальною шкалою виявлено погіршення даного показника в усіх групах, яке відповідало переддементним когнітивним порушенням без вірогідної різниці між групами. Також не виявлено вірогідної міжгрупової різниці результатів оцінки за тестами «5 слів» і Шульте. За результатами БЛД найгірші показники були в групах дієтотерапії та ПСС, найліпші — у групах метформіну та метформін + ПСС + ДПП-4/ГПП-1/НЗКТГ-2. **Висновки.** Стан когнітивної сфери є ліпшим у пацієнтів із ЦД2, які приймають цукрознижувальну терапію на основі метформіну, можливо, за рахунок зниження інсулінорезистентності, відновлення інсулінового сигналіngu у мозку та нормалізації метаболізму глюкози, що зменшує пошкодження нейронів, пов'язане з діабетом.

Ключові слова: цукровий діабет, помірні когнітивні порушення, деменція, інсулінорезистентність, цукрознижувальна терапія, метформін.

Вступ

Поширеність цукрового діабету, як і когнітивних розладів, збільшується з віком. Так, за даними IDF, 2015 року зареєстровано 415 млн хво-

рих на цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) [1]. За даними ADI (Alzheimer's Disease International), 2015 року було виявлено 46,8 млн людей із дементними розладами [2]. Обидва захворювання є хронічними та входять до числа провідних причин захворюваності, інвалідизації та смертності.

Однією з причин розвитку обох захворювань є інсулінорезистентність. Мозок не є інсулінозалежним органом, але інсулін частково бере участь

* Адреса для листування (Correspondence): Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька 9, м. Київ, 04112, Україна. E-mail: zherdeva@bk.ru

Оригінальні дослідження

у функціонуванні центральної нервової системи. Так, пролонгована гіперінсулінемія призводить до зменшення експресії інсулінових рецепторів і зменшення транспорту інсуліну через гематоенцефалічний бар'єр до тканин головного мозку [3]. Рецептори до інсуліну є в астроцитах і нейронах, розташованих у корі головного мозку, лімбічних структурах (гіпокампі, гіпоталамусі, мигдалеподібному тілі та перегородці), а також у гематоенцефалічному бар'єрі (що полегшує транспорт глюкози з крові до мозку) [3]. Порушення інсулінового сигналіngu та резистентність до інсуліну в мозку призводять до порушення утилізації глюкози останнім, регулювання рівня ацетилхоліну, тау-білка та β -амілоїду, що веде до селективної втрати нейронів і порушення синаптичної передачі з подальшим розвитком когнітивних порушень і хвороби Альцгеймера (ХА) [4].

Мікросудинні зміни у мозковій тканині також можуть призвести до хронічної ішемії внаслідок дифузної атрофії та лакунарних інфарктів у хворих на ЦД [5, 6]. Поширеність помірних когнітивних порушень (ПКП) у пацієнтів із ЦД2 складає 25% за даними популяційного дослідження дорослих [7], за іншими даними (пілотні дослідження у поліклінічних умовах), у пацієнтів із ЦД2 середнього віку поширеність ПКП складає 36% [8]. Компенсація ЦД є важливим чинником у розвитку ПКП. Зокрема, відомо, що підвищення рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c) на 1,0% пов'язано зі зниженням когнітивної функції у пацієнтів віком 45-79 років [9, 10]. У рандомізованому відкритому дослідженні ACCORD-MIND показано, що зниження глікемії (HbA1c < 6%) у групі інтенсивного лікування, порівняно зі стандартними стратегіями (цільові значення HbA1c – 7,0-7,9), не справляло жодного впливу на стан мозку, що могло бути пов'язано зі збільшенням частоти гіпоглікемій у цій групі [11].

Деякі протидіабетичні препарати можуть поліпшувати стан когнітивної функції у пацієнтів із ПКП і ХА. Так, для метформіну продемонстровано нейропротективні властивості в експериментальних моделях: приймання метформіну запобігало етопозид-індукованій загибелі первинних нейронів [12]. Метформін також поліпшував стан нейронів, культивованих в умовах киснево-глюкозної недостатності. Це було пов'язано зі зниженням фосфорилування рецепторів інсуліну, яке відновлювалося під дією метформіну, що й приводило до поліпшення виживання нейронів [13]. На моделі «zucker diabetic fatty rat» показано, що метформін нормалізує зниження клітинної проліферації та нейробластної ди-

ференціації в зубчастій звивині гіпокампа [14]. У Тайванському дослідженні в осіб віком 50 років і більше використання метформіну вірогідно зменшувало ризик деменції порівняно з тими, хто не приймав цукрознижувальної терапії (HR 0,76, 95% CI 0,58-0,98) [15]. Отже, на додаток до антигіперглікемічної дії метформін може допомогти зменшити пошкодження нейронів, пов'язане з діабетом.

У дослідженні серед пацієнтів із ЦД2, які приймали гліпізид, було продемонстровано поліпшення лише вербальної функції [16]. В іншому дослідженні не було відзначено ніякого впливу тривалого приймання препаратів групи похідних сульфанілсечовини (ПСС) на ризик розвитку ХА [16]. Водночас використання комбінації ПСС і метформіну у проспективному дослідженні тривалістю 8 років продемонструвало зниження ризику розвитку деменції на 35% [15].

У невеликому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні [18] показано, що введення 20 МО інтраназального інсуліну два рази на день протягом 21 дня хворим із початковими проявами ХА та особам із ПКП приводило до поліпшення збереження вербальної інформації ($p=0,04$) та уваги ($p=0,01$). Також показано, що введення 10 МО ($p=0,05$), 20 МО ($p=0,03$), 40 МО ($p=0,03$) інтраназального інсуліну поліпшувало пізнавальну функцію, тоді як введення 60 МО не давало позитивного результату. Дослідники дійшли висновку, що низькі дози інсуліну справляють більш позитивний вплив, ніж високі. Цікаві статеві відмінності було відзначено за результатами використання інтраназальної інсулінотерапії в ароЕ4 негативних осіб – поліпшення пізнавальної функції ($p=0,05$) відбувалося лише у чоловіків на дозі 40 МО. Отже, існують різні дані щодо впливу різних видів цукрознижувальної терапії на когнітивну функцію.

Метою даної роботи було визначення впливу різних схем цукрознижувальної терапії на стан когнітивної функції в пацієнтів похилого віку, хворих на цукровий діабет 2-го типу.

Матеріали та методи

Обстежено 115 пацієнтів віком від 65 до 81 року, серед них 79 жінок і 36 чоловіків. Пацієнтів розподілили на групи залежно від виду цукрознижувальної терапії: група 1 – дієтотерапія; група 2 – метформін; група 3 – ПСС; група 4 – ПСС + метформін; група 5 – ПСС + метформін + інгібітор дипептидилпептидази 4 (ДПП-4), аналог глюкагонподібного пептиду 1 (ГПП-1),

інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2-го типу (НЗКТГ-2); група 6 — інсулін; група 7 — інсулін + ПСС + метформін / інсулін + метформін.

Для оцінки стану когнітивної функції застосовували такі методи: тест «5 слів»; проба Шульте; шкала оцінки психічного статусу, або міні-ментальна шкала (MMSE); батарея тестів на лобну дисфункцію (БЛД); тест малювання годинника.

За шкалою MMSE, яка включає визначення орієнтування в часі, в місці, запам'ятовування, концентрацію уваги та рахування, згадування, мову та праксис, загальна кількість балів від 30 до 28 означає відсутність когнітивних порушень, 27-24 бали — переддементні когнітивні порушення, 23-20 балів — легкі дементні порушення, 19-11 балів — помірні порушення, 10 балів і менше — тяжку деменцію. БЛД включала визначення концептуалізації, швидкості мовлення, динамічного праксису, просту та складну реакцію вибору та дослідження хапальних рефлексів. Кількість балів за БЛД 18-16 свідчить про нормальні когнітивні функції, 15-12 балів — про помірну лобну дисфункцію за відсутності деменції, 11 балів і менше — про деменцію лобного типу.

Також хворому пропонували намалювати годинник, який показує певний час. Оцінка зображеного годинника у 8 балів і менше засвідчує клінічно значущі когнітивні порушення. Тест «5 слів» складається з двох частин — оцінювання безпосередньої пам'яті та відстроченої. Пацієнту дають аркуш, на якому написано 5 слів, і просять протягом хвилини прочитати та запам'ятати. Забравши аркуш зі словами, просять повторити ці слова. За кожне згадане слово дається 1 бал. Через 30 хвилин просять знову повторити ці слова. І знову за кожне слово дається 1 бал. Максимальна загальна кількість балів складає 10, якщо хворий згадує менше від 8 слів, це оцінюється як прояв когнітивних порушень. Проба Шульте проводиться за допомогою спеціальної таблиці, де розміщені цифри від 1 до 25 у довільному порядку. Пацієнт має якнайшвидше знайти цифри у порядку від 1 до 25. Особами без когнітивних порушень проба виконується за 25-30 с. Цей тест використовується для визначення стану стійкості уваги.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програми SPSS-15.

Результати та обговорення

Як видно з таблиці 1, між групами за віком, тривалістю навчання, тривалістю ЦД2, рівнем HbA1c вірогідної різниці не було, тобто групи

були порівнянними. Натомість найбільшу тривалість ЦД2 мали пацієнти групи інсулінотерапії, а найменшу — групи дієтотерапії. За рівнем глікованого гемоглобіну найліпшу компенсацію вуглеводного обміну мали пацієнти, які отримували дієтотерапію, лише метформін або комбінацію метформіну, ПСС, ГПП-1/ДПП-4, НЗКТГ-2.

За результатами загальної оцінки когнітивних функцій за міні-ментальною шкалою вірогідної різниці між групами не було, але виявлено погіршення даного показника в усіх групах, яке відповідало переддементним когнітивним порушенням. Щодо шкали MMSE слід зазначити, що за кількістю завдань вона значно перевищує багато інших тестів і вимагає більше часу для проведення. Натомість її чутливість для легких форм деменції є низькою — сумарний бал може залишатися в межах нормального діапазону. У цьому випадку судити про наявність хвороби лікар може за динамікою результатів (порівняння результатів, отриманих з інтервалом у кілька місяців): якщо у людини розвивається деменція, результати будуть погіршуватися, за відсутності захворювання результат буде стабільним. Невеликою також є чутливість цієї методики для деменції з переважним ураженням підкіркових структур або лобових часток головного мозку, що часто спостерігається у пацієнтів із ЦД. Недоліком цього тесту є і залежність від демографічних чинників, таких як вік і рівень освіти. Тому для визначення стану когнітивної функції необхідно використовувати додаткові методи обстеження.

Таблиця 1. Характеристика обстежених із цукровим діабетом 2-го типу

Група	Кількість	Вік, роки	Тривалість освіти, роки	Тривалість ЦД2, роки	HbA1c,%
1 — дієтотерапія (Д)	4	65,00±2,04	15,12±1,71	4,75±1,93	7,25±0,68
2 — метформін (М)	11	66,0±1,22	14,90±0,57	4,87±1,25	7,92±0,36
3 — ПСС	17	67,64±1,05	13,25±0,69	10,94±1,77	9,13±0,42
4 — М+ПСС	29	67,03±1,01	15,34±0,49	10,37±1,02	8,81±0,27
5 — М + ПСС + ГПП-1/ДПП-4/НЗКТГ-2	5	65,00±1,51	15,57±0,78	10,57±1,42	7,42±0,25
6 — інсулін (І)	37	67,10±0,74	14,28±0,41	15,21±1,43	9,14±0,23
7 — І+ПСС + М / І+М	10	64,70±0,98	16,50±1,38	11,90±1,89	8,5±0,37

Оригінальні дослідження

Результати оцінки когнітивної функції за допомогою тестів «5 слів» і малювання годинника вірогідної групової різниці не мали, але в усіх групах виявлено когнітивні порушення (табл. 2). За даними таблиці Шульте погіршення стійкості уваги також виявлено в усіх групах.

Слід зазначити, що за результатами обстеження з використанням БЛД найгірший показник виявлено в групі дієтотерапії та групі ПСС, тоді як найліпшими показниками були в групах метформіну та комбінованої терапії метформін + ПСС + ДПП-4/ГПП-1/НЗКТГ-2. Гірший показник у пацієнтів, які отримували препарати ПСС, можливо, обумовлено наявністю асимптоматичних гіпоглікемічних станів у даній віковій групі. Як відомо, у пацієнтів похилого віку чутливість до гіпоглікемії знижено.

Але якщо розподілити дані БЛД за тяжкістю порушень (табл. 3), видно, що найбільший відсоток пацієнтів без ураження лобової частки виявлено в групах 2 і 5 і в цих же групах не було пацієнтів із деменцією лобного типу. Найбільший відсоток деменції визначено у групах дієтотерапії та інсулінотерапії.

Можливо, гірші показники в групі інсулінотерапії обумовлено більшою тривалістю ЦД і гір-

Таблиця 2. Показники когнітивних порушень у пацієнтів із цукровим діабетом залежно від виду цукрознижувальної терапії

Група	БЛД, бали	MMSE, бали	Тест Шульте, с	Тест годинника, бали	Тест «5 слів» (загальна кількість слів)
1	13,75±1,75	26,50±1,55	53,25±4,62	6,75±1,25	8,7±0,62
2	16,36±0,52*	26,54±0,92	72,67±10,50*	7,18±0,64	6,45±0,57
3	13,41±0,62**	25,70±0,71	62,85±5,86	6,58±0,52	6,8±0,52
4	14,51±0,62	25,82±0,53	61,64±3,21	7,41±0,46	5,72±0,45
5	17,00±0,48***	27,14±0,70	48,0±5,45	9,14±0,45	6,85±0,63
6	14,08±0,68**	25,67±0,44	59,55±3,39	7,37±0,38	6,56±0,36
7	15,10±0,48	25,70±0,68	55,60±6,18	8,0±0,81	7,0±0,51

Примітка: вірогідна різниця з показником * — групи 1, ** — групи 2, *** — групи 3, * — групи 5.

Таблиця 3. Розподіл показників БЛД за ступенем тяжкості залежно від виду цукрознижувальної терапії

Група	Нормальний результат (17-18 балів)		Легкі когнітивні розлади (12-16 балів)		Деменція лобно-го типу (11 балів і менше)	
	n	%	n	%	n	%
1	0	0,0	3	75,0	1	25,0
2	6	54,55	5	45,45	0	0,0
3	2	11,76	11	64,70	4	23,54
4	9	31,04	15	51,72	5	17,24
5	3	60,0	2	40,0	0	0,0
6	13	35,13	15	38,46	9	26,41
7	3	30,0	5	50,0	2	20,0

шою його компенсацією, а також наявністю гіпоглікемічних станів.

Ліпші показники БЛД у групах, де основою терапії було приймання метформіну, ймовірно, пояснюються безпосередньою дією метформіну, тобто зниженням інсулінорезистентності. Необхідно зазначити, що метформін, який приймали пацієнти, був представлений різними виробниками, у тому числі й українськими — Діаформін 1000 і Діаформін SR 500 мг та 1000 мг.

Отже, можна стверджувати, що на сьогоднішній день метформін є не лише цукрознижувальним препаратом першої лінії у лікуванні цукрового діабету, але й препаратом, можливості якого виходять за рамки звичних показань. Зокрема, його ефекти стосуються й поліпшення когнітивної функції.

Висновки

1. За результатами оцінки когнітивної функції за допомогою тестів MMSE, БЛД, малювання годинника, «5 слів», Шульте в усіх обстежених пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу виявлено порушення когнітивної функції.
2. У пацієнтів із ЦД2, які отримують інсулінотерапію, відзначено погіршення когнітивної функції порівняно з хворими, які отримували пероральні цукрознижувальні препарати.
3. Усім хворим на цукровий діабет необхідно проводити діагностику когнітивної сфери для раннього, вчасного виявлення когнітивних порушень і розвитку деменції, надто лобного типу.
4. За даними БЛД стан когнітивної сфери є ліпшим у пацієнтів, які приймають цукрознижувальну терапію на основі метформіну, ймовірно, за рахунок зниження інсулінорезистентності, відновлення інсулінового сигналіну у мозку та нормалізації метаболізму глюкози, що зменшує пошкодження нейронів, пов'язане з діабетом.

Список використаної літератури

1. www.idf.org
2. www.worldalzreport2015.org
3. Craft S. The role of metabolic disorders in Alzheimer disease and vascular dementia // Arch. Neurol. — 2009. — Vol. 66. — P. 300-305.
4. O'Neill C., Kiely A.P., Coakley M.F., Manning S., Long-Smith C.M. Insulin and IGF-1 signaling: longevity, protein homeostasis and Alzheimer's disease // Biochem. Soc. Trans. — 2012. — Vol. 40, № 4. — P. 721-727.
5. Tiehuis A.M., van der Graaf Y., Visseren F.L., Vincken K.L., Biesels G.J., Appelman A.P., Kappelle L.J., Mali W.P.; SMART Study Group. Diabetes increases atrophy and vascular lesions on brain MRI in patients with symptomatic arterial disease // Stroke. — 2008. — Vol. 39, № 5. — P. 1600-1603.
6. Kalaria R.N. Neurodegenerative disease: diabetes, microvascular pathology and Alzheimer disease // Nat. Rev. Neurol. — 2009. — Vol. 5, № 6. — P. 305-306.

7. Luchsinger J.A., Reitz C., Patel B., Tang M.X., Manly J.J., Mayeux R. Relation of diabetes to mild cognitive impairment // Arch. Neurol. — 2007. — Vol. 64, № 4. — P. 570-575.
8. Alagiakrishnan K., Zhao N., Mereu L., Senior P., Senthilvelan A. Montreal Cognitive Assessment is superior to Standardized Mini-Mental Status Exam in detecting mild cognitive impairment in the middle-aged and elderly patients with type 2 diabetes mellitus // Biomed. Res. Int. — 2013. — Vol. 18. — P. 6106.
9. Cukierman-Yaffe T., Gerstein H.C., Williamson J.D., Lazar R.M., Lovato L., Miller M.E., Coker L.E., Murray A., Sullivan M.D., Marcovina S.M., Launer L.J. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes-Memory in Diabetes (ACCORD-MIND) investigators. Relationship between baseline glycemic control and cognitive function in individuals with type 2 diabetes and other cardiovascular risk factors: the action to control cardiovascular risk in diabetes-memory in diabetes (ACCORD-MIND) trial // Diabetes Care. — 2009. — Vol. 32, № 2. — P. 221-226.
10. Ryan C.M., Freed M.I., Rood J.A., Cobitz A.R., Waterhouse B.R., Strachan M.W. Improving metabolic control leads to better working memory in adults with type 2 diabetes // Diabetes Care. — 2006. — Vol. 29, № 2. — P. 345-351.
11. Launer L.J., Miller M.E., Williamson J.D., Lazar R.M., Gerstein H.C., Murray A.M., Sullivan M., Horowitz K.R., Ding J., Marcovina S., Lovato L.C., Lovato J., Margolis K.L., O'Connor P., Lipkin E.W., Hirsch J., Coker L., Maldjian J., Sunshine J.L., Truitt C. ACCORD MIND Investigators. Effects of intensive glucose lowering on brain structure and function in people with type 2 diabetes (ACCORD-MIND): a randomised open-label substudy // Lancet Neurol. — 2011. — Vol. 10, № 11. — P. 969-977.
12. El-Mir M.Y., Detaille D., R-Villanueva G., Delgado-Esteban M., Guigas B., Attia S., Fontaine E., Almeida A., Leverve X. Neuroprotective role of antidiabetic drug metformin against apoptotic cell death in primary cortical neurons // J. Mol. Neurosci. — 2008. — Vol. 34, № 1. — P. 77-87.
13. Mielke J.G., Taghibiglou C., Wang Y.T. Endogenous insulin signaling protects cultured neurons from oxygen-glucose deprivation-induced cell death // Neuroscience. — 2006. — Vol. 143, № 1. — P. 165-173.
14. Hwang I.K., Kim I.Y., Joo E.J., Shin J.H., Choi J.W., Won M.H., Yoon Y.S., Seong J.K. Metformin normalizes type 2 diabetes-induced decrease in cell proliferation and neuroblast differentiation in the rat dentate gyrus // Neurochem. Res. — 2010. — Vol. 35, № 4. — P. 645-650.
15. Hsu C.C., Wahlqvist M.L., Lee M.S., Tsai H.N. Incidence of dementia is increased in type 2 diabetes and reduced by the use of sulfonylureas and metformin // J. Alzheimers Dis. — 2011. — Vol. 24, № 3. — P. 485-493.
16. Gradman T.J., Laws A., Thompson L.W., Reaven G.M. Verbal learning and/or memory improves with glycemic control in older subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus // J. Am. Geriatr. Soc. — 1993. — Vol. 41, № 12. — P. 1305-1312.
17. Imfeld P., Bodmer M., Jick S.S., Meier C.R. Metformin, other antidiabetic drugs, and risk of Alzheimer's disease: a population-based case-control study // J. Am. Geriatr. Soc. — 2012. — Vol. 60, № 5. — P. 916-921.
18. Reger M.A., Watson G.S., Green P.S., Wilkinson C.W., Baker L.D., Cholerton B., Fishel M.A., Plymate S.R., Breitner J.C., DeGroot D.W., Mehta P., Craft S. Intranasal insulin improves cognition and modulates beta-amyloid in early AD // Neurology. — 2008. — Vol. 70, № 6. — P. 440-448.

(Надійшла до редакції 22.01.2016 р.)

Влияние сахароснижающей терапии на состояние когнитивной сферы у больных сахарным диабетом 2-го типа пожилого возраста

Н.Н. Жердева, Б.М. Маньковский

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика

Резюме. Цель работы. Определить влияние различных схем сахароснижающей терапии на состояние когнитивной функции у пожилых пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. **Материалы и методы.** Обследованы 115 пациентов в возрасте от 65 до 81 года. Пациентов распределили на группы в зависимости от вида сахарос-

нижающей терапии: группа 1 — диетотерапия; группа 2 — метформин; группа 3 — ПСМ; группа 4 — ПСМ + метформин; группа 5 — ПСМ + метформин + ДПП-4, ГПП-1, НЗКТГ-2; группа 6 — инсулин; группа 7 — инсулин + ПСМ + метформин / инсулин + метформин. Для оценки состояния когнитивной функции применяли следующие тесты: «5 слов», Шульте, MMSE, БЛД, рисования часов. **Результаты.** При общей оценке когнитивных функций по мини-ментальной шкале достоверной разницы между группами не было, но выявлено ухудшение данного показателя во всех группах, которое соответствовало преддементным когнитивным нарушениям. Также не было достоверной разницы между группами по результатам тестов «5 слов» и Шульте. При исследовании БЛД худшие показатели были в группах диетотерапии и ПСМ, лучшие — в группах метформина и метформин + ПСМ + ДПП-4/ГПП-1/НЗКТГ-2. **Выводы.** Состояние когнитивной сферы лучше у пациентов, принимавших сахароснижающую терапию на основе метформина, возможно, за счет снижения инсулинорезистентности, восстановления инсулинового сигналинга в головном мозге и нормализации метаболизма глюкозы, что уменьшает повреждение нейронов, связанное с сахарным диабетом.

Ключевые слова: сахарный диабет, умеренные когнитивные нарушения, деменция, инсулинорезистентность, сахароснижающая терапия, метформин.

Effect of hypoglycemic therapy on cognitive function in elderly patients with type 2 diabetes mellitus

N.M. Zherdova, B.M. Mankovsky

Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education

Summary. Aim of study is to determine the effect of different type of hypoglycemic therapy on cognitive status in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. **Material and methods.** 115 patients aged 65-81 years were examined. They were divided into groups depending on the type of hypoglycemic therapy. The first group included patients treated with diet therapy; the second — metformin; the third — sulfonylurea; the fourth — metformin + sulfonylurea; fifth — sulfonylurea + metformin DPP-4, GLP-1, inhibitors of sodium-glucose cotransporter type 2; the sixth — those who took insulin; the seventh — insulin + metformin + sulfonylurea / insulin + metformin. For the assessment of cognitive function were used the following methods: test «5 words», Schulte test, MMSE, BLD, clock drawing test. **Results.** In the overall assessment of cognitive functions with MMSE scale significant no difference were revealed between groups but the worsening of this indicator in all groups of patients and was in accordance with predement cognitive impairment. There was no significant difference in the evaluation test «5 words», and Schulte table between groups. Under studying BPD the worst index was in the group of diet and in sulfonylurea group, while the best index was in the group treated with clean metformin and metformin + sulfonylurea group + DPP-4/GLP-1/ inhibitors of sodium-glucose cotransporter type 2.

Keywords: diabetes mellitus, mild cognitive impairment, dementia, insulin resistance, glucose-lowering therapy, metformin.

Тиреоидный статус у больных ожирением разной степени

Л.В. Журавлева,
Т.А. Моисеенко

Харьковский национальный медицинский университет

Резюме. Цель исследования — оценить состояние тиреоидного баланса у мужчин среднего возраста с ожирением различной степени выраженности в зависимости от наличия метаболического синдрома (МС).

Материалы и методы. Обследовали 58 мужчин среднего возраста (45-59 лет), масса тела которых превышала норму. Программа обследования включала определение в сыворотке крови уровней инсулина с вычислением показателя HOMA-IR, кортизола, тиреотропного гормона (ТТГ), общего тироксина (обТ₄), свободного тироксина (свТ₄), общего трийодтиронина (обТ₃), свободного трийодтиронина (свТ₃), антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ), антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО), уровней общего холестерина (ХС), ХС ЛПВП и ХС ЛПНП, триглицеридов (ТГ), глюкозы. Определяли уровень микроальбуминурии (МАУ). Выполняли ультразвуковое исследование почек, печени, желчного пузыря, щитовидной железы и интраабдоминальной жировой ткани.

Результаты. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия признаков МС и величины ИМТ: 1-я группа с ИМТ более 30 кг/м² и признаками МС; 2-я группа с ИМТ 25-30 кг/м² без признаков МС. У пациентов 1-й группы достоверно повышены в сыворотке крови уровни кортизола, ТТГ, обТ₄, увеличены соотношение свТ₄/свТ₃, содержание АТ-ТПО, ХС, ТГ, ХС ЛПНП. **Выводы.** У мужчин с ожирением и МС наблюдаются дистиреоз, гипертиреотропиемия, гиперкортизолемия, дислипидемия.

Ключевые слова: ожирение, тиреоидные гормоны, метаболический синдром.

Метаболический синдром (МС) является одним из основных факторов риска для здоровья во всем мире, и его распространенность приобретает черты пандемии не только в промышленно развитых, но и в развивающихся странах [1, 2]. МС представляет собой совокупность взаимосвязанных фенотипических признаков, включающих широкий спектр метаболических расстройств — нарушение углеводного, липидного, пуринового обмена [3].

В этиологии МС, кроме генетических и экологических факторов, несомненное значение имеют и гормональные механизмы [4]. В по-

следнее время наблюдается повышенный интерес к выяснению связи между функцией щитовидной железы и МС, поскольку тиреоидные гормоны контролируют метаболический и энергетический гомеостаз, влияют на вес тела, термогенез, липолиз и метаболизм холестерина [5].

МС и дисфункция щитовидной железы являются распространенными вариантами метаболических и эндокринных заболеваний и часто наблюдаются одновременно [6]. Взаимосвязь между нарушением тиреоидной функции и компонентами МС выявлена в разных этнических группах: у китайских детей [7], турецких женщин [8], в различных американских этнических группах [9], у итальянских эутиреоидных пациентов [10], корейских взрослых [11],

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

индийских больных ожирением [12, 13]. Формируется парадигма, что ожирение и дисфункция щитовидной железы ассоциируются друг с другом [10].

Субклинический гипотиреоз (СГ) определяют как синдром, характеризующийся повышением уровня ТТГ, но нормальными значениями свободных гормонов щитовидной железы. СГ с нарушением баланса тиреоидных гормонов описывают при разнообразных нетиреоидных заболеваниях [14, 15]. СГ сопровождается изменением энергетического баланса с последующим увеличением веса, индекса массы тела (ИМТ), других факторов кардиометаболического риска [16].

Наличие ряда общих клинических проявлений, а также дислипидемии и дисгликемии у пациентов с МС и СГ рассматривается рядом исследователей как доказательство аномального состояния щитовидной железы [17, 18]. Другие авторы рассматривают тиреоидные нарушения как осложнения МС и сахарного диабета 2-го типа [19, 20].

Выявлена взаимосвязь между компонентами МС и содержанием в сыворотке крови ТТГ, свободных тироксина (свТ₄) и трийодтиронина (свТ₃) [21-24]. Наиболее выражены взаимосвязи между СГ и МС у пациентов старшей возрастной группы [25, 26]. Повышение уровня ТТГ у пожилых пациентов сопровождается повышением риска МС [18]. Даже при эутиреоидном статусе пациентов выявляется выраженная взаимосвязь между «высоким нормальным» ТТГ и компонентами МС [27].

В последнее время появилась серия работ, проведенных в соответствии с принципами доказательной медицины, выявивших повышение уровня ТТГ у пациентов с МС [28-30]. Взаимосвязь между ИМТ, ОТ и содержанием ТТГ в сыворотке выявлено в ходе многолетнего многоцентрового исследования NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) [9]. Многочисленные исследования подтвердили связь между уровнем ТТГ в сыворотке крови и ожирением. Эпидемиологические данные свидетельствуют о положительной корреляции между повышенными концентрациями ТТГ и ИМТ у эутиреоидных пациентов [9, 27, 31-35]. У тучных пациентов уровни ТТГ выше, чем у людей без ожирения. Но молекулярный механизм, с помощью которого ТТГ влияет на ожирение, полностью не выяснен [10, 36, 37].

Предполагаемый механизм дистиреоза при МС — дефицит йода, аутоиммунный тиреои-

дит и мутации в генах рецепторов ТТГ [37, 38]. Жировые клетки вырабатывают адипокины, в частности лептин, и являются активным эндокринным органом [5]. Лептин, кроме участия в регуляции энергетического гомеостаза, также является важным регулятором нейроэндокринной оси гипоталамус — гипофиз — щитовидная железа и участвует в регуляции экспрессии генов *TRH* в паравентрикулярном ядре. Кроме того, лептин также влияет на тиреоидную динамику с активацией конверсии Т₄ в Т₃ [16].

Экспрессия рецепторов ТТГ выявлена не только в тиреоцитах, но и в многочисленных экстраэтиреоидных тканях, в том числе в печени и особенно в жировой ткани [39]. Экспрессия рецепторов ТТГ в дифференцированных адипоцитах является изменчивым процессом. ТТГ может увеличить количество адипоцитов, способствуя дифференцировке преадипоцитов в зрелые клетки [40]. ТТГ участвует в формировании гипертрофии адипоцитов, тем самым способствуя развитию ожирения [41].

Взаимосвязь между ТТГ и рецепторами ТТГ не ограничивается хорошо изученными гипофизарно-тиреоидными взаимодействиями, а включает и другие значимые факторы [42]. В культуре адипоцитов *in vitro* выявлено стимулирующее действие тиреоидных гормонов на экспрессию гена, кодирующего активатор ингибитора плазминогена — ключевого фактора запуска процессов воспаления и атерогенеза при ожирении. Также Т₃ регулирует экспрессию гена аполипопротеина AV — другого важного фактора патогенеза ожирения и его осложнений [43]. Констатация высокой распространенности СГ у пациентов с МС требует проведения многоцентровых исследований для ответа на вопрос, что является причиной, а что — следствием тиреоидной дисфункции [44].

Цель исследования — оценить состояние тиреоидного баланса у мужчин среднего возраста с ожирением различной степени в зависимости от наличия метаболического синдрома.

Материалы и методы

Исследование проводили на базе поликлинического, эндокринологического, гастроэнтерологического, кардиологического отделений Коммунального учреждения здравоохранения «Областная клиническая больница — центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф» г. Харькова.

Оригінальні дослідження

В групу обстежених були включені 58 чоловік середнього віку (45-59 років), маса тіла яких перевищала норму (ІМТ > 25 кг/м²). Оцінювалось наявність або відсутність ознак МС за критеріями IDF (2005). Виключались хворі з перенесеними раніше вірусними гепатитами і алкоголізмом, тяжкими захворюваннями нирок, органічними захворюваннями щитовидної залози, в тому числі аутоімунним тиреоїдитом. Контрольна група складалася з 14 здорових чоловіків аналогічної вікової категорії.

Програма обстеження включала визначення в сироватці крові рівня інсуліну (ІФА-набір фірми Diagnostic System Laboratories) з визначенням показателя НОМА-ІR, кортизолу (ІФА-набір фірми «Алкор Біо», Санкт-Петербург), тиреотропного гормону (ТТГ), загального тироксину (обТ₄), вільного тироксину (свТ₄), загального трийодтироніну (обТ₃), вільного трийодтироніну (свТ₃), антитіл до тиреоглобуліну (АТ-ТГ), антитіл до тиреопероксидази (АТ-ТПО) (тест-система BRAHMS Henning Berlin GmbH, Німеччина).

Визначення рівня загального холестерину (ХС), ХС ЛПВП і ХС ЛПНП проводили ензиматичним методом з допомогою біохімічного аналізатора Stat fax 1904 plus і тест-наборів фірми Bio Merieux (Франція). Для визначення вмісту тригліцеридів (ТГ) використовували тест-систему Sentinel (Італія). Глюкозу крові визначали глюкозооксидазним методом. Для діагностики мікроальбумінурії (МАУ) використовували імуноферментний метод визначення Micral-Test фірми Boehringer Mannheim (Австрія).

Ультразвукове дослідження нирок, печінки, жовчного міхура, щитовидної залози доповнялось дослідженням жирової тканини з вимірюванням товщини висцерального жиру (ТВЖ — відстань між передньою стінкою брюшної аорти і задньою поверхнею прямої м'язу живота), товщини периперитонеального жиру (ТППЖ — відстань між задньою поверхнею білої лінії живота і передньою поверхнею печінки), товщини підшкірного жиру (ТПЖ — відстань між жиром і шкірою).

Антропометричні дослідження проводили з метою оцінки стану жирової і м'язової тканин. Вимірювали з допомогою каліпера товщину шкіро-жирової складки

в індикаторних зонах (на передній поверхності плеча, на задній поверхності плеча, на передній поверхності передпл'яччя, під нижнім кутом лопатки, на передній поверхності живота, на передне внутрішній поверхності бедра, на заднебоковій поверхності гомілки) з наступним визначенням їх сумми. Визначали окружність талії (ОТ) і окружність бедер (ОБ).

Для косвенної оцінки ступеня розвитку м'язової системи вимірювали обхвати плеча, передпл'яччя, бедра і гомілки з наступним розрахунком абсолютної м'язової маси тіла за формулою: $M = L \times r^2 \times k$, де M — маса м'язової тканини, L — довжина тіла в см; r — середнє значення радіусів плеча, передпл'яччя, бедра, гомілки, k — константа 0,5, і відносної м'язової маси: $ОММ = M / \text{маса тіла} \times 100\%$ [45].

Статистичну обробку результатів дослідження проводили з допомогою програми Excel Microsoft.

Результати і обговорення

У всіх пацієнтів об'єм щитовидної залози не перевищував 18 см³ і відсутні були ехокопічні ознаки зміни її структури.

Пацієнти були розділені на дві групи в залежності від вираженості ожиріння: 1-я група (n=30) ІМТ > 30 кг/м² і 2-я група (n=28) ІМТ < 30 кг/м². У пацієнтів 1-ї групи були достовірно вищі показники маси тіла, ІМТ, ОТ (табл. 1).

Антропометрична ліпидометрія — вимірювання каліпером товщини шкіро-жирових складок (КЖС) в стандартних індикаторних точках — дозволяє об'єктивно оцінити статус жирового компартмента в периферических жирових депо. Достовірно розрізнялись по товщині КЖС у пацієнтів 1 і 2-ї груп під нижнім кутом лопатки і на передній поверхності живота. Ехокопічна ліпидометрія дозволила об'єктивно оцінити ступінь накоплення жиру абдоминальної локалізації — у пацієнтів 1-ї групи були достовірно вищі показники товщини висцерального жиру (ВЖ), периперитонеального жиру (ППЖ) і підшкірного жиру (ПЖ).

Важливим об'єктом моніторингу була м'язова тканина і інші маркери стану білкового балансу (табл. 2). У всіх пацієнтів оцінювали структуру тіла — відсотковий вміст м'язової тканини. Дані показу-

Таблица 1. Состояние жировой ткани у обследованных (M±m)

Клинический показатель	Контроль, n=14	Обследованные больные, n=58	
		группа 1, n=30	группа 2, n=28
Антропометрическая липидометрия			
Масса тела (кг)	62,1±3,7	103,6±4,3 ^{к)}	85,1±3,1 ^{к); 1-2)}
ИМТ (кг/м ²)	23,4±1,01	33,7±1,15 ^{к)}	28,5±1,07 ^{к); 1-2)}
ОТ (см)	74,5±3,5	112,5±4,8 ^{к)}	89,5±3,6 ^{к); 1-2)}
ОБ (см)	87,5±5,2	108,6±9,9 ^{к)}	92,3±7,1 ^{к)}
КЖС передней поверхности плеча (мм)	4,34±0,9	16,74±1,86 ^{к)}	6,11±1,4 ^{к)}
КЖС задней поверхности плеча (мм)	6,74±0,4	19,45±2,82 ^{к)}	10,15±1,7 ^{к)}
КЖС передней поверхности предплечья (мм)	3,14±0,13	11,15±1,34 ^{к)}	5,12±1,28 ^{к)}
КЖС под нижним углом лопатки (мм)	10,16±0,7	35,42±2,11 ^{к)}	12,13±0,7 ^{к); 1-2)}
КЖС на передней поверхности живота (мм)	10,06±1,0	56,28±2,24 ^{к)}	12,52±1,1 ^{к); 1-2)}
КЖС переднебугорочной поверхности бедра (мм)	12,34±1,2	28,33±2,04 ^{к)}	16,02±3,5 ^{к)}
КЖС заднебоковой поверхности голени (мм)	6,15±0,33	14,86±1,34 ^{к)}	9,28±2,57 ^{к)}
Эхосоноскопическая липидометрия			
Толщина ПЖ (мм)	11,09±1,56	49,56±10,08 ^{к)}	18,13±3,44 ^{к); 1-2)}
Толщина ВЖ (мм)	35,13±2,11	74,72±7,02 ^{к)}	42,76±4,88 ^{к); 1-2)}
Толщина ППЖ (мм)	8,02±2,00	39,15±7,14 ^{к)}	12,11±3,09 ^{к); 1-2)}

Примечание: ^{к)} — достоверная разница ($p < 0,05$) с контролем;
¹⁻²⁾ — достоверная разница ($p < 0,05$) с группой 1.

Таблица 2. Наличие маркеров белковой недостаточности у обследованных больных (n)

Клинический показатель	Контроль, n=14	Обследованные больные, n=58	
		группа 1, n=30	группа 2, n=28
Мышечная слабость	2	28	14
Атрофия височной мышцы	0	27	15
Атрофия мышц в области ягодиц	0	25	12
Атрофия мышц бедра	0	28	11
Затруднения при подъеме по лестнице	3	27	15
Отказ от физических упражнений	3	30	15
Провисание кожных складок	4	30	21
Сухость кожи	0	26	20
Ломкость волос	0	28	14
Пастозность конечностей	0	21	12
ОММ (M±m), %	55,28±3,11	27,53±1,21 ^{к)}	41,28±1,02 ^{к); 1-2)}

Примечание: ^{к)} — достоверная разница ($p < 0,05$) с контролем;
¹⁻²⁾ — достоверная разница ($p < 0,05$) с группой 1.

тель у пациентов 1-й группы был достоверно наиболее низким.

Феномен саркопении у больных МС сопровождался и высокой частотой косвенных признаков несостоятельности мышечной ткани — атрофией височной мышцы, атрофией мышц в области ягодиц, атрофией мышц бедра с функциональными ограничениями — затруднениями при подъеме по лестнице. Для пациентов данной группы типична невозможность выполнения физических упражнений в назначенном объеме с достаточно высоким уровнем энерготрат — феномен снижения толерантности к физическим нагрузкам. Характерна выраженная мышечная слабость и одышка при умеренных физических усилиях.

Проявлением синдрома белковой недостаточности с потерей мышечной ткани в сочетании с обеднением коллагенового каркаса дермы и подкожной клетчатки является провисание кожных складок в области трицепса с образованием «крыловидной» складки. Характерные косметические нарушения (сухость кожи, ломкость волос, пастозность нижних конечностей) являются классическими стигмами гипотиреоза.

Анализ психоэмоциональных особенностей пациентов (табл. 3) также выявил ряд характерных для дистиреоза симптомов у больных 1-й группы: общая слабость, негативизм, снижение памяти, снижение физической и интеллектуальной работоспособности, неудовлетворенность сном, неясные нелокализованные головные боли.

Изучали некоторые гормонально-метаболические показатели крови пациентов (табл. 4). В 1-й группе основной лабораторный признак инсулинорезистентности (индекс НОМА-IR) превышал контрольные значения, отличия показателя были достоверными между 1 и 2-й группами.

Таблица 3. Частота эмоциональных и поведенческих особенностей у обследованных (n)

Клинический показатель	Контроль, n=14	Обследованные больные, n=58	
		группа 1, n=30	группа 2, n=28
Общая слабость	0	28	12
Эмоциональный негативизм	4	27	11
Снижение физической работоспособности	2	29	11
Снижение памяти	2	24	13
Неудовлетворенность сном	3	27	9
Головные боли	2	25	8

Оригінальні дослідження

Таблиця 4. Гормонально-метаболические показатели крови обследованных больных (M±m)

Показатель	Контроль, n=14	Обследованные больные, n=58	
		группа 1, n=30	группа 1, n=28
МАУ (мг/сут)	23,8±1,1	115,3±2,3 ^{kl}	43,3±2,5 ^{kl; 1-2)}
Альбумины (%)	65,1±3,2	41,1±2,1 ^{kl}	55,1±2,4 ^{kl; 1-2)}
НОМА-IR	2,27±0,12	4,94±0,32 ^{kl}	2,97±0,16 ^{kl; 1-2)}
Кортизол (нмоль/л)	354,3±8,4	546,3±6,4 ^{kl}	428,3±9,8 ¹⁻²⁾
ТТГ (мЕД/л)	2,17±0,28	9,27±0,75 ^{kl}	3,88±0,52 ¹⁻²⁾
обТ ₃ (нмоль/л)	2,28±0,21	1,94±0,37	2,12±0,27
обТ ₄ (нмоль/л)	105,8±6,4	157,3±13,0 ^{kl}	119,1±11,4 ¹⁻²⁾
свТ ₃ (пмоль/л)	3,62±0,08	3,01±0,14	3,25±0,26
свТ ₄ (пмоль/л)	11,21±0,23	17,35±2,10	16,95±1,91
свТ ₄ /свТ ₃	2,31±0,27	5,75±0,1 ^{kl}	3,03±0,11 ^{kl; 1-2)}
АТ-ТГ (МЕ/мл)	38,82±3,15	55,94±2,04	41,86±2,26
АТ-ТПО (МЕ/мл)	65,37±15,17	187,55±14,08 ^{kl}	88,60±19,09 ¹⁻²⁾
ТГ (ммоль/л)	1,71±0,15	2,89±0,23 ^{kl}	2,21±0,28 ^{kl}
ХС (ммоль/л)	5,22±0,34	6,88±0,48 ^{kl}	5,51±0,29 ^{kl}
ХС ЛПНП (ммоль/л)	1,88±0,19	3,28±0,24 ^{kl}	2,95±0,23 ^{kl}
ХС ЛПВП (ммоль/л)	1,19±0,14	0,84±0,09 ^{kl}	0,91±0,05 ^{kl}

Примечание: ^{kl} — достоверная разница ($p < 0,05$) с контролем;
¹⁻²⁾ — достоверная разница ($p < 0,05$) с группой 1.

Наличие МАУ у пациентов с ожирением без сопутствующих заболеваний почек и мочевыводящих путей можно трактовать как раннее проявление ангиопатических феноменов МС.

У пациентов 1-й группы наблюдалась реактивная гиперкортизолемиа.

У больных ожирением с МС уровень ТТГ достоверно превышал контрольные значения и уровень ТТГ у пациентов с ожирением без признаков МС. Выявлена слабая корреляционная связь между ИМТ и уровнем ТТГ ($r=0,22$; $p < 0,05$).

Содержание общего Т₄ также было достоверно повышенным у пациентов с МС относительно показателей и контроля, и 2-й группы. Выявлена слабая корреляционная связь между ИМТ и общим Т₄ ($r=0,22$; $p < 0,05$), а также слабая корреляционная связь между ОТ и общим Т₄ ($r=0,19$; $p < 0,05$).

Для углубленного изучения характера гормональных взаимосвязей были проанализированы некоторые относительные показатели, представляющие собой соотношение целых значений гормонов, которые изучаются. Для объективизации нарушения взаимоотношения между основными тиреоидными гормонами был использован показатель периферической конверсии тиреоидных гормонов — соотношение свТ₄/свТ₃. У пациентов 1-й группы

показатель свТ₄/свТ₃ был достоверно повышенным. Во 2-й группе достоверных отличий свТ₄/свТ₃ от контроля не зафиксировано.

Уровень АТ-ТПО у больных 1-й группы был достоверно выше, чем в контроле и у пациентов с избыточной массой тела.

У всех пациентов выявлены гиперлипидемия и дислипидемия с повышением уровня атерогенных липидных фракций (ТГ, ХС, ХС ЛПНП) и снижением антиатерогенной фракции ХС ЛПВП. Обнаружена прямая корреляция между уровнями ТТГ и ТГ сыворотки крови ($r=0,43$; $p < 0,05$) и между ТТГ и уровнем холестерина сыворотки крови ($r=0,31$; $p < 0,05$). Дистиреоз является дополнительным фактором риска диабетической макроангиопатии, поскольку сопровождается увеличением уровня атерогенных липидов.

Дистиреоз у больных с ожирением имеет достаточно своеобразный характер и отличается от классических вариантов: субклинического гипотиреоза (ТТГ повышен, тиреоидные гормоны нормальны) и синдрома низкого Т₃ (изолированное снижение уровня Т₃). Сочетание высоко нормального ТТГ, повышения Т₄ и тенденции к снижению Т₃ позволяет говорить об отличительных чертах дистиреоза у больных ожирением и МС.

Повышение уровня Т₄ в сочетании с метаболическими и клиническими признаками, характерными для гипотиреоза, позволяет говорить о феномене резистентности тканей к Т₄. Резистентность тканей к Т₄, скорее всего, является ведущей причиной гипертиротропинемии, хотя механизм данного явления не ясен.

Тиреорезистентность сочетается с инсулинорезистентностью, поскольку есть корреляция между рядом маркеров инсулинорезистентности и гипертироксинемией.

Причиной разнонаправленного изменения уровней Т₃ и Т₄ может быть нарушение периферической конверсии Т₄ в Т₃, предположительно в тканях с наиболее деформированными метаболическими процессами при МС — печени и скелетных мышцах.

Нарушение тиреоидного баланса у больных МС сопровождается срывом естественной толерантности иммунной системы к тиреоидным антигенам с повышением уровня антител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе. Повышенная напряженность противотиреоидного иммунитета может быть результатом активации системного воспаления у больных МС, ранее описанного для тканей сердечно-сосудистой системы и обуслов-

ленного гиперпродукцией жировой тканью провоспалительных цитокинов. Поскольку у всех пациентов и объем щитовидной железы, и ее ультразвуковая структура исключали наличие аутоиммунного тиреоидита, можно говорить о первичности инсулинорезистентности в формировании аутоиммунного тиреоидита у больных МС.

Выводы

1. Нарушение баланса тиреоидных гормонов с относительным преобладанием биологически малоактивной формы в T_4 можно расценить как вариант синдрома низкого уровня T_3 .
2. Причиной тиреоидного дисбаланса у больных МС является не снижение синтеза тиреоидных гормонов в самой щитовидной железе, а замедление конверсии T_4 в T_3 вследствие снижения активности периферического дейодирования T_4 в периферических тканях, в частности в печени и мышцах.
3. Повышение содержания ТТГ является ответной реакцией гипоталамо-гипофизарной системы на снижение уровня свободного T_3 . Таким образом, гипоталамо-гипофизарная система реагирует на тиреоидный дисбаланс как на гипотиреоидный синдром.

Список использованной литературы

1. Adegoke O.A., Adedoyin R.A., Balogun M.O., Adebayo R.A., Bisiyiyu L.A., Salawu A.A. Prevalence of metabolic syndrome in a rural community in Nigeria // *Metab. Syndr. and Metab.* – 2010. – Vol. 8, № 1. – P. 59-62.
2. Udenze I.C., Azinge E.C., Arikawe A.P., Egbuagha E.U., Onyenekwu C., Ayodele O., Adizua U.C. The prevalence of metabolic syndrome in persons with type 2 diabetes at the Lagos University Teaching Hospital, Lagos Nigeria // *WAJM.* – 2013. – Vol. 32, № 2. – P. 46-52.
3. Kaur J.A. Comprehensive review on metabolic syndrome // *Cardiol. Res. Pract.* – 2014; 2014:943162.
4. Russo P., Lauria F., Siani A. Heritability of body weight: moving beyond genetics // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2010. – Vol. 20. – P. 691-697.
5. Bandurska-Stankiewicz E. Thyroid hormones – obesity and metabolic syndrome: Proceedings of the 4th Congress of the Polish Thyroid Association (Lodz, April 11-13, 2013). – Poland. – 2013.
6. Uzunlulu M., Yorulmaz E., Oguz A. Prevalence of subclinical hypothyroidism in patients with metabolic syndrome // *Endocrin. J.* – 2007. – Vol. 54, № 1. – P. 71-77.
7. Chen H., Zhang H., Tang W., Xi Q., Liu X., Duan Y., Liu C. Thyroid function and morphology in overweight and obese children and adolescents in a Chinese population // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 2013. – Vol. 26, № 5-6. – P. 489-496.
8. Topsakal S., Yerlikaya E., Akin F., Kaptanoglu B., Erurker T. Relation with HOMA-IR and thyroid hormones in obese Turkish women with metabolic syndrome // *Eat Weight Disord.* – 2012. – Vol. 17, № 1. – P. e57-e61.
9. Kitahara C.M., Platz E.A., Ladenson P.W., Mondul A.M., Menke A., Berrington de Gonzalez A. Body fatness and markers of thyroid function among U.S. men and women // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7, № 4. – P. e34979.
10. Ambrosi B., Masserini B., Iorio L., Delnevo A., Malavazos A.E., Morriconi L., Sburlati L.F., Orsi E. Relationship of thyroid function

with body mass index and insulin-resistance in euthyroid obese subjects // *J. Endocrinol. Invest.* – 2010. – Vol. 33, № 9. – P. 640-643.

11. Jung C.H., Sung K.C., Shin H.S., Rhee E.J., Lee W.Y., Kim B.S., Kang J.H., Kim H., Kim S.W., Lee M.H., Park J.R., Kim S.W. Thyroid dysfunction and their relation to cardiovascular risk factors such as lipid profile, hsCRP, and waist hip ratio in Korea // *Korean J. Intern. Med.* – 2003. – Vol. 18, № 3. – P. 146-153.
12. Deshmukh V., Behl A., Iyer V., Josh H., Dholye J.P., Varthaka P.K. Prevalence, clinical and biochemical profile of subclinical hypothyroidism in normal population in Mumbai // *Indian J. Endocrinol. Metab.* – 2013. – Vol. 17, № 3. – P. 454-459.
13. Agarwal G., Sudhakar M.K., Mohini Singh, Senthil N., Amarabalan Rajendran. The prevalence of thyroid dysfunction among south Indian women with metabolic syndrome // *JCDR.* – 2011. – Vol. 5, № 2. – P. 152-154.
14. Peleg R.K., Efrati S., Benbassat C., Fygenzo M., Golik A. The effect of levothyroxine on arterial stiffness and lipid profile in patients with subclinical hypothyroidism // *Thyroid.* – 2008. – Vol. 18, № 8. – P. 825-830.
15. Toruner F., Altinova A.E., Karakoc A., Yetkin I., Ayvaz G., Cakir N., Arslan M. Risk factors for cardiovascular disease in patients with subclinical hypothyroidism // *Adv. Ther.* – 2008. – Vol. 25, № 5. – P. 430-437.
16. Reinehr T. Obesity and thyroid function // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2010. – Vol. 316, № 2. – P. 165-171.
17. Pangaluri R., Akila S., Ebenezer W. Prevalence of metabolic syndrome and its components in women with subclinical hypothyroidism // *Asian J. Pharm. Clin. Res.* – 2013. – Vol. 6, № 4. – P. 82-84.
18. Waring A.C., Rodondi N., Harrison S., Kanaya A.M., Simonick E.M., Miljkovic I., Satterfield S., Newman A.B., Bauer D.C. Thyroid function and prevalent and incident metabolic syndrome in older adults: the health, ageing and body composition study // *Clin Endocrinol (Oxf).* – 2012. – Vol. 76, № 6. – P. 911-918.
19. Swamy R.M., Naveen Kumar, Srinivasa K., Manjunath G.N., Prasad Byrav D.S., Venkatesh G. Evaluation of hypothyroidism as a complication in type II diabetes mellitus // *Biomedical Research.* – 2012. – Vol. 23, № 2. – P. 170-172.
20. Vinu Vij, Chitnis P., Gupta V.K. Evaluation of thyroid dysfunction among type 2 diabetic patients // *IJPBS.* – 2012. – Vol. 2, № 4. – P. 150-155.
21. Jee-Young Oh, Yeon-Ah Sung, Hye Jin Lee. Elevated thyroid stimulating hormone levels are associated with metabolic syndrome in euthyroid young women // *Korean J. Intern. Med.* – 2013. – Vol. 28, № 2. – P. 180-186.
22. Kiran Chugh, Sandeep Goyal, Vijay Shankar, Chugh SN. Thyroid function tests in metabolic syndrome // *Indian J. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 16, № 6. – P. 958-961.
23. Kim B.J., Kim T.Y., Koh J.M., Kim H.K., Park J.Y., Lee K.U., Shong Y.K., Kim W.B. Relationship between serum free T_4 (FT_4) levels and metabolic syndrome (MS) and its components in healthy euthyroid subjects // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* – 2009. – Vol. 70, № 1. – P. 152-160.
24. Park S.B., Choi H.C., Joo N.S. The Relation of thyroid function to components of the metabolic syndrome in Korean men and women // *J. Korean Med. Sci.* – 2011. – Vol. 26, № 4. – P. 540-545.
25. Lai C.C., Tang S.H., Pei D., Wang C.Y., Chen Y.L. The prevalence of subclinical thyroid dysfunction and its association with metabolic syndrome in Taiwanese elderly // *Intern. J. Gerontology.* – 2011. – Vol. 5, № 1. – P. 25-29.
26. Park H.T., Cho G.J., Ahn K.H., Shin J.H., Hong S.C., Kim T., Hur J.Y., Kim Y.T., Lee K.W., Kim S.H. Thyroid stimulating hormone is associated with metabolic syndrome in euthyroid postmenopausal women // *Maturitas.* – 2009. – Vol. 62, № 3. – P. 301-305.
27. Ruhla S., Weickert M.O., Arafat A.M., Osterhoff M., Isken F., Spranger J., Schoff C., Pfeiffer A.F., Mohlig M. A high normal TSH is associated with the metabolic syndrome // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* – 2010. – Vol. 72, № 5. – P. 696-701.
28. Tarcin O., Abanonu G.B., Yazici D. Association of metabolic syndrome parameters with TT_3 and FT_3/FT_4 ratio in obese Turkish population // *Metab. Syndr. Relat. Disord.* – 2012. – Vol. 10, № 2. – P. 137-142.
29. Westerink J., van der Graaf Y., Faber D.R., Visseren F.L. The relation between thyroid-stimulating hormone and measures of adiposity in patients with manifest vascular disease // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2011. – Vol. 41, № 2. – P. 159-166.
30. Rotondi M., Leporati P., La Manna A., Piralì B., Mondello T., Fonte R., Magri F., Chiovato L. Raised serum TSH levels in patients

Оригінальні дослідження

- with morbid obesity: is it enough to diagnose subclinical hypothyroidism? // Eur. J. Endocrinol. — 2009. — Vol. 160, № 3. — P. 403-408.
31. Diez J.J., Iglesias P. Relationship between thyrotropin and body mass index in euthyroid subjects // Exp. Clin. Endocrinol. — Diabetes. — 2011. — Vol. 119. — P. 144-150.
 32. Reinehr T. Thyroid function in the nutritionally obese child and adolescent // Curr. Opin. Pediatr. — 2011. — Vol. 23. — P. 415-420.
 33. Solanki A., Bansal S., Jindal S., Saxena V., Shukla U.S. Relationship of serum thyroid stimulating hormone with body mass index in healthy adults // Indian J. Endocrinol. Metab. — 2013. — Vol. 17. — P. 167-169.
 34. Lai Y., Wang J., Jiang F., Wang B., Chen Y., Li M., Liu H., Li C., Xue H., Li N., Yu J., Shi L., Bai X., Hou X., Zhu L., Lu L., Wang S., Xing Q., Teng X., Teng W., Shan Z. The relationship between serum thyrotropin and components of metabolic syndrome // Endocr. J. — 2011. — Vol. 58, № 1. — P. 23-30.
 35. Rapa A., Monzani A., Moia S., Vivenza D., Bellone S., Petri A., Teofoli F., Cassio A., Cesaretti G., Corrias A., de Sanctis V., Di Maio S., Volta C., Wasniewska M., Tatò L., Bona G. Subclinical hypothyroidism in children and adolescents: a wide range of clinical, biochemical, and genetic factors involved // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2009. — Vol. 94, № 7. — P. 2414-2420.
 36. Bastemir M., Akin F., Alkis E., Kaptanoglu B. Obesity is associated with increased serum TSH level, independent of thyroid function // Swiss Med. Wkly. — 2007. — Vol. 137. — P. 431-434.
 37. Muscogiuri G., Sorice G.P., Mezza T., Priolella A., Lassandro A.P., Pirroni T., Della Casa S., Pontecorvi A., Giaccari A. High-normal TSH values in obesity: is it insulin resistance or adipose tissue's guilt? // Obesity (Silver Spring). — 2013. — Vol. 21, № 1. — P. 101-106.
 38. Heima N.E., Eekhoff E.M.W., Oosterwerff M.M., Lips P.T., van Schoor N.M., Simsek S. Thyroid function and the metabolic syndrome in older persons: a population-based study // Eur. J. Endocrinol. — 2013. — Vol. 168, № 1. — P. 59-65.
 39. Feldt-Rasmussen U. Thyroid and leptin // Thyroid. — 2007. — Vol. 17, № 5. — P. 413-419.
 40. Zhang W., Tian Li-min, Han Yong, Ma Hong-yan, Wang Lai-cheng, Guo Jun, Gao Ling, Zhao Jia-jun. Presence of thyrotropin receptor in hepatocytes: not a case of illegitimate transcription // J. Cell. Mol. Med. — 2009. — Vol. 13. — P. 4636-4642.
 41. Lu S., Guan Q., Liu Y., Wang H., Xu W., Li X., Fu Y., Gao L., Zhao J., Wang X. Role of extrathyroidal TSHR expression in adipocyte differentiation and its association with obesity // Lipids Health Dis. — 2012. — Vol. 1. — P. 117.
 42. Ma S., Jing F., Xu C., Zhou L., Song Y. Thyrotropin and obesity: increased adipose triglyceride content through glycerol-3-phosphate acyltransferase 3 // Sci. Rep. — 2015. — Vol. 5. — P. 7633.
 43. Mueller S., Szkudlinski M.W., Schaarschmidt J., Gunther R., Paschke R., Jaeschke H. Identification of novel TSH interaction sites by systematic binding analysis of the TSHR hinge region // Endocrinology. — 2011. — Vol. 152, № 8. — P. 3268-3278.
 44. Biz C., Oliveira C., Mattos A.B., Oliveira J., Ribeiro E.B., Oller do Nascimento C.M. The effect of thyroid hormones on the white adipose tissue gene expression of PAI-1 and its serum concentration // Braz. J. Med. Biol. Res. — 2009. — Vol. 42, № 12. — P. 1163-1166.
 45. Pangaluri R., Akila S., Ebenezer W. Prevalence of metabolic syndrome and its components in women with subclinical hypothyroidism // Asian J. Pharm. Clin. Res. — 2013. — Vol. 6, № 4. — P. 82-84.
 46. Сергієнко Л.П. Спортивна метрологія: теорія і практичні аспекти. Підручник. — К.: КНТ, 2010. — 776 с. (Sergienko L.P. Sports metrology: theory and practical aspects: Textbook. — K.: KNT, 2010. — 776 p.)

(Надійшла до редакції 04.02.2016)

Тиреоїдний статус у хворих на ожиріння різного ступеня

Л.В. Журавльова, Т.А. Моїсеєнко

Харківський національний медичний університет

Резюме. Мета дослідження — оцінити стан тиреоїдного балансу у чоловіків середнього віку з ожирінням різного ступеня залежно від наявності метаболічного синдрому (МС).

Матеріали та методи. Обстежили 58 чоловіків середнього віку (45-59 років), маса тіла яких перевищувала норму. Програма обстеження включала визначення в сироватці крові рівнів інсуліну з обчисленням показника HOMA-IR, кортизолу, тиреоїдного гормону (ТТГ), загального тироксину (загТ₄), вільного тироксину (вТ₄), загального трийодтироніну (загТ₃), вільного трийодтироніну (вТ₃), антитіл до тиреоглобуліну (АТ-ТГ), антитіл до тиреопероксидази (АТ-ТПО), рівнів загального холестерину (ХС), ХС ЛПВЩ і ХС ЛПНЩ, тригліцеридів (ТГ), глюкози. Визначали рівень мікроальбумінурії (МАУ). Виконували ультразвукове дослідження нирок, печінки, жовчного міхура, щитоподібної залози та інтраабдомінальної жирової тканини.

Результати. Пацієнтів розподілено на дві групи залежно від наявності ознак МС і величини ІМТ: 1-а група з ІМТ понад 30 кг/м² та ознаками МС; 2-а група з ІМТ 25-30 кг/м² без ознак МС. У пацієнтів 1-ї групи вірогідно підвищено в сироватці крові рівні кортизолу, ТТГ, загТ₄, збільшено співвідношення вТ₄/вТ₃, вміст АТ-ТПО, ХС, ТГ, ХС ЛПНЩ.

Висновки. У чоловіків з ожирінням і МС спостерігається дистиреоз, гіпертиреотропінемія, гіперкортизолемія, дисліпідемія.

Ключові слова: ожиріння, тиреоїдні гормони, метаболічний синдром.

Thyroid status in patients with obesity of different degree

L.V. Zhuravlyova, T.A. Moysiyenko

Kharkiv National Medical University

Summary. Purpose. To assess the state of the thyroid balance in middle-aged men with obesity of different degree depending on the presence of the metabolic syndrome (MS). **Materials and methods.** A total of 58 middle-aged men (45-59 years old), whose body weight was above normal were examined. The examination program included determination of the following indices: serum insulin level along with the calculation of the HOMA-IR index, cortisol, thyroid-stimulating hormone (TSH), total thyroxine (tT₄), free thyroxine (fT₄), total triiodothyronine (tT₃), free triiodothyronine (fT₃) thyroglobulin antibodies (TG Ab), thyroid peroxidase antibodies (TPO Ab), total cholesterol (TC), HDL and LDL cholesterol, triglycerides (TG), and glucose. The level of microalbuminuria (MAU) was determined in urine. The ultrasonography of the kidneys, liver, gall bladder, thyroid gland, and intra-abdominal adipose tissue was performed. **Results.** Patients were divided into two groups, depending on the presence of MS and the values of BMI: Group 1 — BMI over 30 kg/m² with signs of MS; Group 2 — BMI of 25-30 kg/m² with no signs of MS. The following indices were significantly elevated in blood of patients in Group 1: serum levels of cortisol, TSH, tT₄, fT₄/fT₃ ratio, TPO Ab, cholesterol, triglycerides, LDL cholesterol. **Conclusion.** Dysthyroidism, hyperthyrotropinemia, hypercortisolemia, dyslipidemia are observed in men with obesity and MS.

Keywords: obesity, thyroid hormones, metabolic syndrome.

Морфофункціональний стан щитоподібної залози після впливу нормобаричної гіпоксичної газової суміші

Р.В. Янко

Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України

Резюме. Мета роботи — дослідити морфофункціональні зміни ЩЗ молодих щурів після впливу нормобаричної гіпоксичної газової суміші (ГГС) саногенного рівня. **Результати.** Досліджували вплив дозованої нормобаричної ГГС у переривчастому режимі на морфофункціональні показники щитоподібної залози (ЩЗ) 3-місячних щурів лінії Wistar. Після 28-добового впливу ГГС (12% кисню в азоті) в ЩЗ тварин зменшився внутрішній діаметр фолікулів, збільшилися висота тиреоцитів, чисельність інтерфолікулярних острівців, резорбційних вакуолей у колоїді фолікулів, знизився індекс накопичення колоїду, зменшилася кількість елементів сполучної тканини в залозі. **Висновки.** Дозована нормобарична ГГС саногенного рівня посилює функціональну активність ЩЗ молодих тварин.

Ключові слова: щитоподібна залоза, нормобарична гіпоксична газова суміш.

Останніми роками широке застосування в клінічній та експериментальній медицині отримав метод гіпокситерапії, в основі якого лежить використання короточасних гіпоксичних стимулів, що приводять до підвищення специфічної та неспецифічної резистентності організму [1]. Високу ефективність застосування переривчастої гіпоксичної газової суміші (ГГС) показано у лікуванні та реабілітації пацієнтів із захворюваннями органів дихання [2], серцево-судинної [3], нервової системи [4] тощо.

Гормони щитоподібної залози (ЩЗ) беруть безпосередню участь в обміні речовин, у регу-

ляції кисневого метаболізму в організмі. Головним ефектом тиреоїдних гормонів є активація транскрипції значної кількості генів у ядрі [5]. Патологія ЩЗ посідає одне з провідних місць у структурі ендокринних захворювань, згідно зі статистикою її мають 8% населення Землі. Дані наукових праць, присвячених дослідженню ефектів ГГС на тлі різних порушень фізіологічних функцій ЩЗ, є досить суперечливими [6]. Це може бути пов'язано з проведенням досліджень впливу гіпоксії за умов гіпо- або нормобарії, тривалістю та режимом подачі ГГС, використанням тварин різного виду та віку тощо. Більшість дослідників вивчали вплив ГГС на стан ЩЗ за зниженого атмосферного тиску [7-9]. Праць, присвячених дослідженню впливу нормобаричної ГГС на паренхіму ЩЗ, бракує [10].

* Адреса для листування (Correspondence): Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ, вул. Богомольця, 4, 01024. E-mail: biolag@ukr.net

Оригінальні дослідження

Тому дослідження морфофункціональних змін ЩЗ після впливу нормобаричної переривчастої ГГС є перспективним напрямком.

Мета роботи — дослідити морфофункціональні зміни ЩЗ молодих щурів після впливу нормобаричної ГГС саногенного рівня.

Матеріали та методи

Експеримент проведено у весняний період на 24 щурах-самцях лінії Wistar віком 3 місяці. Тварин контрольної та дослідної груп утримували на стандартному харчовому раціоні. Нормобаричну ГГС (12% кисню в азоті) подавали щодня, за допомогою апарата гірського повітря «Борей», у переривчастому режимі — 15 хв деоксигенація / 15 хв реоксигенація протягом 2 годин. Тривалість експерименту склала 28 діб. Роботу з лабораторними тваринами проводили з дотриманням міжнародних принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших цілей.

По закінченні досліду евтаназію тварин проводили під легким ефірним наркозом шляхом декапітації. З лівої та правої часток ЩЗ кожної тварини виготовляли гістологічні препарати за стандартною методикою: фіксацію проводили в рідині Буена, зневоднювали в спиртах зростаючої концентрації, заливали у парафін. Парафінові зрізи забарвлювали еозином і гематоксилином Бемера, а для візуалізації елементів сполучної тканини — за методом Ван-Гізона та Масона [11]. Препарати аналізували на світлооптичному мікроскопі. На цифрових зображеннях здійснювали морфометрію за допомогою комп'ютерної програми IMAGE J. Морфометричні методи дослідження структури ЩЗ дозволяють кількісно оцінити характер її структурної перебудови та ступінь морфофункціональної активності [12]. На гістологічних зрізах вимірювали площу поперечного перерізу фолікулів, колоїду та фолікулярного епітелію, зовнішній і внутрішній діаметри фолікулів, висоту тиреоцитів, підраховували кількість тиреоцитів у фолікулі, визначали фолікулярно-колоїдний індекс та індекс накопичення колоїду [13, 14]. Оцінку стану строми ЩЗ проводили шляхом вимірювання ширини міжчасткових, міжчасточкових і міжфолікулярних прошарків сполучної тканини [15].

Морфометричні дані обробляли методами варіаційної статистики. Вірогідність різниці оцінювали за критерієм *t* Стьюдента.

Результати та обговорення

Виявлено, що ЩЗ щурів, які зазнавали впливу ГГС, має збережену фізіологічну структуру. Фолікули як у контрольній, так і в дослідній групі тварин мали овальну чи округлу форму та різні розміри (рис. 1). Середні площі поперечного перерізу фолікула, колоїду та фолікулярного епітелію у щурів, які дихали ГГС, не мали вірогідних відмінностей від контрольних показників. Зовнішній діаметр фолікулів дослідних тварин залишався на рівні контрольних значень, а внутрішній — мав тенденцію до зниження на 6% (табл.).

У фолікулах тиреоцити утворювали стінку та розташовувалися в один шар на базальній мембрані, обмежуючи фолікул ззовні. У ЩЗ інтактних щурів тиреоцити мали переважно кубічну форму, з висотою в середньому 8,5 мкм. Колоїд — помірної щільності, з ділянками резорбції, що вказує на вивільнення

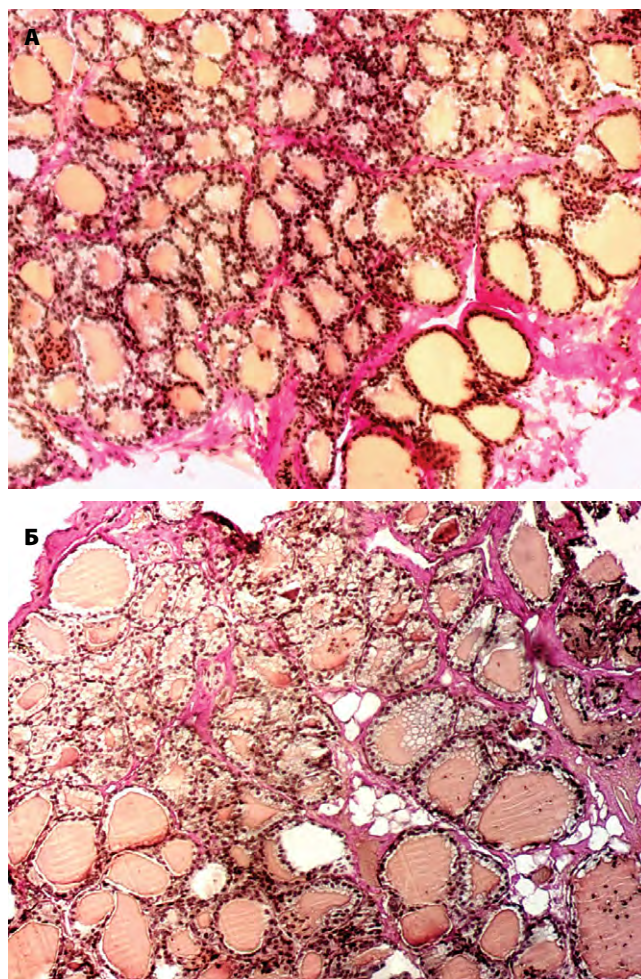


Рис. 1. Мікрофотографія зрізу щитоподібної залози інтактної тварини (А) та після впливу гіпоксичної газової суміші (Б). Забарвлення за Ван-Гізонам, $\times 200$.

Таблиця. Морфометричні показники стану щитоподібної залози щурів після впливу гіпоксичної газової суміші ($M \pm m$, $n=12$)

Показник	Контроль	Гіпоксична газова суміш
Площа фолікула, мкм ²	3283±170	3450±137
Площа колоїду, мкм ²	1618±125	1772±88
Площа фолікулярного епітелію, мкм ²	1669±96	1679±83
Зовнішній діаметр фолікула, мкм	63,9±3,01	64,2±1,76
Внутрішній діаметр фолікула, мкм	47,0±3,29	44,2±1,65
Ефективний діаметр фолікула, мкм	72,4±3,98	74,2±2,17
Висота тироцитів, мкм	8,5±0,29	10,0±0,5*

Примітка: * — вірогідна різниця з контролем ($p < 0,05$).

гормонів. У щурів, що зазнавали впливу ГГС, тироцити мали кубічну та призматичну форму з висотою на 18% ($p < 0,05$) більшою порівняно з контролем (рис. 1, табл.). Тироцити призматичної форми активно резорбують тиреоглобулін, виділяють активні гормони та секретують їх у кровеносне русло [14]. Колоїд фолікулів дослідних тварин містив численні резорбційні вакуолі. Кількість тироцитів у фолікулах як у контрольних, так і в дослідних тварин у середньому склала 20 ± 1 .

Фолікулярно-колоїдний індекс та індекс накопичення колоїду є інформативними показниками функціонального стану ЩЗ [14]. Фолікулярно-колоїдний індекс (відношення площі поперечного перерізу фолікулярного епітелію до площі колоїду) у щурів, які дихали ГГС, залишався близьким до контрольних значень. Водночас індекс накопичення колоїду (відношення внутрішнього діаметра фолікула до подвійної висоти фолікулярного епітелію) у тварин, які зазнавали 28-добового впливу ГГС, вірогідно зменшився на 20% порівняно з контролем (рис. 2). Зниження індексу накопичення колоїду свідчить про посилення секреції тиреоїдних гормонів у кровеносне русло [10].

У ЩЗ розташовано скупчення тироцитів без колоїду — інтерфолікулярні острівці. Вони містять малодиференційовані клітини та є джерелом формування нових фолікулів. Вважають, що регенерація паренхіми ЩЗ відбувається саме за рахунок інтерфолікулярних острівців. У даному дослідженні у щурів, які зазнавали впливу ГГС, виявлено тенденцію до збільшення кількості інтерфолікулярних острівців, що можна вважати ознакою активації процесів регенерації ЩЗ.

Зовні ЩЗ оточено капсулою зі щільної волокнистої сполучної тканини. До строми ЩЗ входять міжчасткова, міжчасточкова, міжфолікулярна та паравазальна сполучна тканина

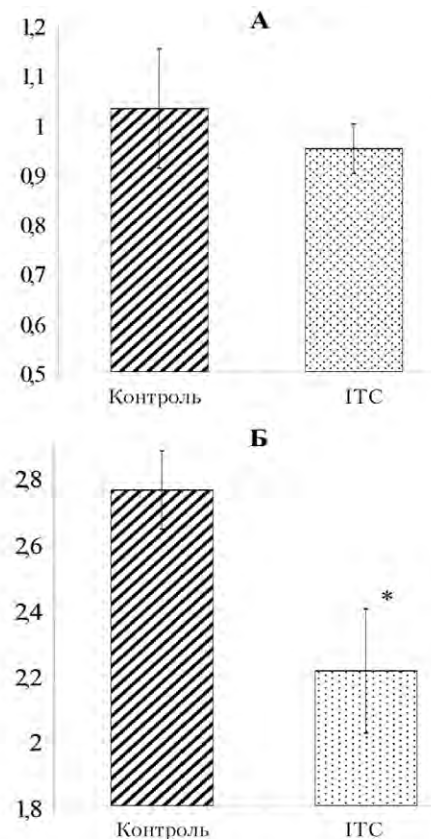


Рис. 2. Фолікулярно-колоїдний індекс (А) та індекс накопичення колоїду (Б) інтактних тварин і після впливу гіпоксичної газової суміші; тут і на рис. 3 * — вірогідна різниця з контролем ($p < 0,05$).

(СТ). Міжчасткова СТ оточує кожен частку залози ззовні. Вона складається з товстих пучків колагенових волокон. До складу міжчасточкової СТ входять тонкі пучки колагенових волокон, які переплітаються в різних напрямках. Вона розділяє паренхіму ЩЗ на часточки. Міжфолікулярна СТ зв'язує фолікули між собою за рахунок ретикулярних і колагенових волокон, які влітаються у фолікулярні оболонки. Паравазальну СТ представлено еластичними та колагеновими (меншою мірою) волокнами, які оточують судини залози [15]. Нами виявлено, що після впливу дозованої нормобаричної ГГС кількість елементів СТ зменшується. Так, у щурів дослідної групи ширина міжчасткової СТ знизилась на 13% ($p < 0,05$), міжчасточкової — на 3% і міжфолікулярної — на 10% ($p < 0,05$) порівняно з контрольними показниками (рис. 3). Це може вказувати на відносно збільшення маси паренхіми ЩЗ відносно маси сполучної тканини, що є показником інтенсифікації як функціональної, так і регенераторної активності залози.

Більшість дослідників вивчають стан ЩЗ після впливу гіпобаричної гіпоксії. Виявлено,

Оригінальні дослідження

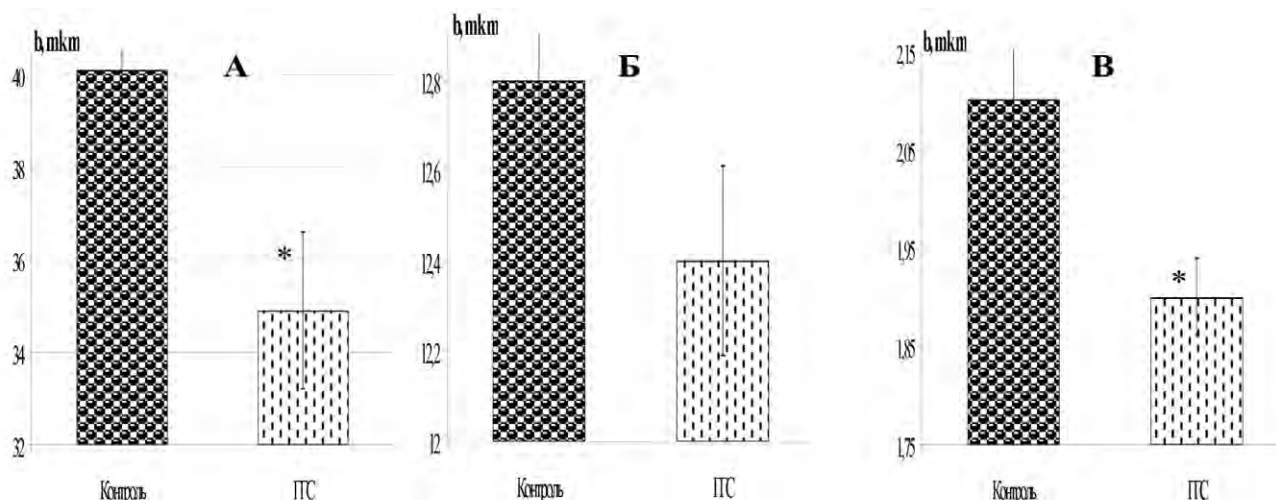


Рис. 3. Ширина прошарків міжчасткової (А), міжчасточкової (Б) і міжфолікулярної сполучної тканини (В) щитоподібної залози щурів після впливу гіпоксичної газової суміші.

що в умовах середньогір'я зростає активність ЩЗ, тоді як на великих висотах над рівнем моря і за умов кисневої депривації більшого ступеня її секреторна функція пригнічується. Так, Васильева Е.В. і співавт. виявили, що в перші дні адаптації (1-15 діб) до переривчастої гіпобаричної гіпоксії відбувається підвищення функціональної активності ЩЗ, що супроводжується збільшенням кількості функціонуючих капілярів, площі поперечного перерізу фолікулів і колоїду, висоти тиреоїдного епітелію, синтезом тиреоїдних гормонів. На 30-ту добу впливу ГГС морфофункціональні зміни в ЩЗ повертаються до вихідних значень [7]. Іншими дослідниками показано, що після підйому тварин без попередньої преадаптації до нестачі кисню на висоту 5200-7000 м над рівнем моря відбувається пригнічення функції ЩЗ, яке проявляється в різкому зниженні рівня тиреоїдних гормонів у крові [8, 16]. Yaluan M. et al. виявили, що за умов дихання ГГС посилюється синтез гіпоксіїндукovanого чинника в ЩЗ, який стимулює синтез тиреоїдних гормонів [17].

Висновки

За результатами дослідження структури ЩЗ 3-місячних щурів після 28-добового впливу дозованої нормобаричної ГГС у переривчастому режимі (15 хв деоксигенація / 15 хв реоксигенація протягом 2 годин), виявлено ознаки підвищення її функціонування. На це вказує зниження внутрішнього діаметра фолікулів і зростання висоти тиреоцитів, наявність численних резорбційних вакуолей у колоїді фолікулів,

зниження індексу накопичення колоїду, зростання чисельності інтерфолікулярних острівців, зменшення кількості елементів сполучної тканини в залозі. Це дозволяє стверджувати, що дозована нормобарична ГГС саногенного рівня посилює функціональну активність ЩЗ молодих тварин. Ці дані можуть не лише мати теоретичне значення, але й становлять певний практичний інтерес за потреби стимуляції функції ЩЗ за умов її зниження.

Список використаної літератури

1. Березовский В.А. Природная и инструментальная оротерапия. — Донецк: Изд-во Заславский А.Ю., 2012. — 304 с. (Berezovskii V.A. Natural and instrumental orotherapy. — Donetsk: Publishing House Zaslavsky A. Yu., 2012. — 304 p.).
2. Levashov M.I., Berezovskii V.A., Chaka E.G., Yanko R.V. Effect of intermittent normobaric hypoxia on total oxygen consumption and efficiency of cardio-respiratory mechanisms of oxygen supply in patients with a high risk of chronic obstructive pulmonary disease // *Fiziol. zhurnal.* — 2013. — Vol. 59, № 4. — P. 57-64.
3. Архипенко Ю.В., Сазонтова Т.Г., Жукова А.Г. Повышение резистентности мембранных структур сердца, печени и мозга при адаптации к периодическому действию гипоксии и гипероксии // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* — 2005. — Т. 140, № 9. — С. 257-260. (Arkhipenko Yu.V., Sazontova T.G., Zhukova A.G. Increased resistance of the membrane structures of the heart, the liver and the brain in adaptation to the periodic hypoxia and hyperoxia // *Biulleten Experimentalnoy Biologii i Meditsiny.* — 2005. — Vol. 140, № 9. — P. 257-260).
4. Белявский Н.Н., Кузнецов В.И., Лихачев С.А. Использование интервальной нормобарической гипокситерапии для лечения и профилактики транзиторных церебральных ишемических атак // *Медицинские новости.* — 2002. — № 6. — P. 54-57. (Biliavskii N.N., Kuznetsov V.I., Likhachev S.A. Using of interval normobaric hypoxic therapy for the treatment and prevention of transient cerebral ischemic attacks // *Medical News.* — 2002. — № 6. — P. 54-57).
5. Monazani F., Lawler J.M., Powers S.K. Thyroid hormone action on intermediary metabolism // *Can. J. Appl. Physiol.* — 1998. — Vol. 23, № 1. — P. 23-55.
6. Васильева Е.В. Влияние прерывистой гипобарической гипоксии на морфофункциональные изменения щитовидной

железы у крыс в норме и при экспериментальной дисфункции: дис. канд. биол. наук: 03.00.13. — Ульяновск, 2009. — 165 с. (Vasilieva Ye.V. Effect of intermittent hypobaric hypoxia on the morphological changes of the thyroid gland in rats in normal and under conditions of experimental dysfunction: dis. cand. biol. sciences: 03.00.13. — Ulyanovsk, 2009. — 165 p.).

7. Васильева Е.В., Тарарак Т.Я., Васильева Н.А., Балыкин Н.В. Влияние прерывистой гипобарической гипоксии на морфофункциональные изменения щитовидной железы // Вестник ТвГУ. Серия: Биология и экология. — 2008, № 8. — С. 8-13. (Vasilyeva Ye.V., Tararak T.Ya., Vasilieva N.A., Balykin N.V. Effect of intermittent hypobaric hypoxia on the morphological changes of the thyroid gland // Vestnik TvGU. Series: Biologia and Ecologia. — 2008. — № 8. — P. 8-13).
8. Sawhney R.C., Malhotra A.S. Thyroid function during intermittent exposure to hypobaric hypoxia // International Journal of Biometeorology. — 2010. — Vol. 34, № 3. — P. 161-163.
9. Khmel'nitskii O.K., Khmel'nitskaya N.M., Tararak T. Ya., Vasilieva N.A., Balykin M.V. Impact of intermittent hypobaric hypoxia on the thyroid morphofunctional state in experimental hyperthyroidism // Arkhiv Patologii. — 2006. — Vol. 68, № 6. — P. 31-33.
10. Yanko R.V. Morphofunctional changes in thyroid gland induced by normobaric hypoxia in young rats // Intern. J. Physiology and Pathophysiology. — 2014. — Vol. 5, № 4. — P. 283-290.
11. Волкова О.В., Елецкий Ю.К. Основы гистологии с гистологической техникой. — М.: Медицина, 1982. — 304 с. (Volkova O.V., Eletskiy Yu.K. Bases of histology with a histological technique. — M.: Meditsina, 1982. — 304 p.).
12. Никоненко А.Г. Введение в количественную гистологию. — К.: Книга-Плюс, 2013. — 256 с. (Nikonenko A.G. Introduction to quantitative histology. — K.: Kniga-Plus, 2013. — 256 p.).
13. Забродин В.А. Морфология щитовидной железы и методы ее изучения: методические рекомендации. — Смоленск: Изд-во СГМА, 2005. — 37 с. (Zabrodin V.A. Morphology of thyroid gland and methods of its study: methodical recommendations. — Smolensk: SGMA, 2005. — 37 p.).
14. Никишин Д.В. Морфология и методы исследования щитовидной железы: методические рекомендации. — Пенза: Инф.-изд. центр ПГУ, 2008. — 64 с. (Nikishin D.V. Morphology and methods of thyroid research: methodical recommendations. — Penza: Inf. of publ. center PGU, 2008. — 64 p.).
15. Альошин В.Б. Тканевое давление и его значение в диагностике заболеваний щитовидной железы (анатомо-клиническое исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27; Иркутск, 1994. — 16 с. (Alioshin V.B. Tissue pressure and its significance in diagnosis of thyroid diseases (anatomo-clinical research): avtoref. dis. ... cand. med. sciences: 14.00.27; Irkutsk, 1994. — 16 p.).
16. Александрова Н.В. Адаптивно-компенсаторные изменения щитовидной железы при экспериментальной гипоксии // Вестник Новгородского государственного университета. — 2005. — Vol. 32. — P. 88-91. (Aleksandrova N.V. Adaptive-compensatory changes in the thyroid gland in experimental hypoxia // Vestnik Novgorodskogo Gosudarstvennogo Universiteta. — 2005. — Vol. 32. — P. 88-91).
17. Yaluan M., Freitag P., Zhou J. Thyroid hormone induces erythropoietin gene expression through augmented accumulation of hypoxia-inducible factor-1a // Reg. Physiol. — 2004. — Vol. 287, № 3. — P. 600-607.

(Надійшла до редакції 12.08.2015)

Морфофункциональное состояние щитовидной железы после воздействия нормобарической гипоксической газовой смеси

Р.В. Янко

Институт физиологии им. А.А. Богомольца НАН Украины

Резюме. Цель работы — исследовать морфофункциональные изменения щитовидной железы (ЩЖ) молодых крыс после воздействия нормобарической гипоксической газовой смеси (ГГС) саногенного уровня. **Результаты.** Исследовали влияние дозированной нормобарической ГГС в прерывистом режиме на морфофункциональные показатели щитовидной железы 3-месячных крыс линии Wistar. После 28-суточного воздействия ГГС (12% кислорода в азоте) в ЩЖ животных уменьшился внутренний диаметр фолликулов, увеличилась высота тиреоцитов, численность интерфолликулярных островков, резорбционных вакуолей в коллоиде фолликулов, снизился индекс накопления коллоида, уменьшилось количество элементов соединительной ткани в железе. **Выводы.** Дозированная нормобарическая ГГС саногенного уровня усиливает функциональную активность щитовидной железы молодых животных.

Ключевые слова: щитовидная железа, нормобарическая гипоксическая газовая смесь.

Morphofunctional state of the thyroid gland after exposure to normobaric hypoxic gas mixture

R.V. Yanko

O.O. Bogomolets Institute of Physiology, Nat. Acad. Sci. of Ukraine

Summary. We studied the effect of the dozed normobaric hypoxic gas mixtures (HGM) intermittently on morphofunctional parameters of the thyroid gland 3-month-old rats (Wistar). After a 28-day exposure to HGM (12% oxygen in nitrogen) in the thyroid gland of animals decreased inner diameter of follicles and increased the height of thyrocytes, increased number interfollicular epithelium, resorption vacuoles in the colloid follicles, decreased index colloid accumulation, reducing the number of elements of the connective tissue in the gland. Thus, the dozed normobaric HGM increases the functional activity of the thyroid gland in young animals.

Keywords: thyroid, normobaric hypoxic gas mixture.

Йодне забезпечення та стан йодної профілактики серед вагітних

І.А. Лузанчук,
В.І. Кравченко,
Б.К. Медведєв,
С.В. Постол

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

Резюме. Обстежено 199 вагітних віком від 18 до 42 років ($28,6 \pm 1,7$ року) у першому ($10,0 \pm 0,4$ тижня), другому ($21,6 \pm 0,5$ тижня) та третьому ($34,9 \pm 0,4$ тижня) триместрах вагітності. Для моніторингу стану йодного забезпечення та оцінки ефективності засобів групової йодної профілактики визначали екскрецію йоду із сечею, стан щитоподібної залози (ЩЗ) за допомогою ультразвукових досліджень і рівень йодної профілактики шляхом опитування. **Результати.** Значна частина обстежених за показниками йодурії мали йодну недостатність. Найбільший відсоток (71,1%) недостатнього йодного споживання, нижче від 150 мкг/л, спостерігався у групі вагітних, які не використовували для профілактики йодовмісні препарати. Серед жінок, які використовували йодну профілактику та приймали вітамінно-мінеральні комплекси, що містять йод, цей відсоток складав 54,4%. Надмірні значення йодурії мали місце у 14,9% випадків серед вагітних, які отримували йодну профілактику, та у 8,5% — без неї. Лише в 27,7% випадків у вагітних, які приймали йодовмісні препарати, і в 20,4% серед тих, які не застосовували препарати, що містять йод, результати визначення йодурії були в межах 150-249 мкг/л, що свідчило про достатній рівень йодного забезпечення. Частота випадків зоба у вагітних із профілактикою та без неї за даними УЗД склала 33,3%. Поряд із дифузним зобом у 9,4% спостережень мав місце вузловий зоб, більшість жінок обох груп мешкали в зоні йодного дефіциту. Опитування показало, що вагітні використовували для профілактики ускладнень вагітності загалом 17 різних засобів, серед них йодовмісні препарати — йодомарин, йодбаланс, тироксин; вітамінно-мінеральні комплекси, що містять йод, — мультитабс, пренатал, вітрум, вітрум-пренатал форте; вітамінно-мінеральні комплекси, що не містять йоду, — елевіт, прегнавіт, ревіт тощо, в цілому лише 24% жінок вживали препарати, які дійсно містять йод. Встановлено, що серед опитаних жінок 87,2% обізнані з проблемами, пов'язаними з йодним дефіцитом (ЙД) і його шкодою для організму, та 12,8% — не обізнані. Значна частина вагітних (70,5%) поінформовані про прояви ЙД у майбутньої дитини, 29,3% такої інформації не мали. Багатьом вагітним бракувало знань про зниження інтелекту у дітей, розумову відсталість, недостатній фізичний розвиток і можливі внутрішньоутробні вади розвитку плода внаслідок ЙД. **Висновки.** Значна частина вагітних (понад 70%) мали ЙД, який негативно впливає на стан щитоподібної залози та може спричинювати негативні наслідки для майбутньої дитини.

Ключові слова: вагітність, йодний дефіцит, щитоподібна залоза, зоб, екскреція йоду із сечею, йодна профілактика.

Стан йодного забезпечення є визначальним для структури та функції щитоподібної залози (ЩЗ). Гормони ЩЗ, що утворюються з викорис-

танням йоду, відіграють важливу роль у становленні репродуктивної функції, а в подальшому впливають на перебіг вагітності та пологів. Тиреоїдний дисбаланс у вагітної спричиняє низку розладів у фізичному та психічному розвитку дитини. Багато фахівців визнають, що, крім йо-

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

© І.А. Лузанчук, В.І. Кравченко, Б.К. Медведєв, С.В. Постол

додефіциту, сама вагітність є одним із чинників виникнення патології ЩЗ або погіршення перебігу існуючого раніше захворювання [1-4].

Визначено три основні чинники, які стимулюють функцію ЩЗ під час фізіологічної вагітності: збільшення рівня тироксинзв'язуючого глобуліну (ТЗГ), значне підвищення продукції хоріонічного гонадотропіну (ХГ) і порушення йодного метаболізму [5-8]. Щодо останнього погляди вчених різняться: одні віддають перевагу підвищеній дейодуючій активності плаценти [3, 9], інші — втратам йоду організмом матері за рахунок посилення ниркового кліренсу, а також підвищеній потребі в мікроелементі у другій половині вагітності для забезпечення функціонування ЩЗ плода [10, 11]. Але всі вчені підтверджують факт зменшення доступності йоду та зміни його метаболізму в умовах підвищеної потреби в ньому під час вагітності. Очевидно, всі перераховані механізми мають місце у виникненні тиреоїдної патології та стають надто актуальними в умовах браку надходження мікроелемента в організм жінки.

Багато авторів дотримуються думки, що підвищену потребу в йоді у вагітній пов'язано з двома основними причинами: по-перше, через збільшення ниркового кліренсу підвищується екскреція всіх мікроелементів, у тому числі і йоду. Цей процес починається вже в першому триместрі, але в декілька разів посилюється наприкінці вагітності. По-друге, після формування ЩЗ плода, приблизно з 15-17-го тижня гестації, для свого функціонування вона використовує виключно йод, що потрапив до материнського організму.

Патологія ЩЗ, яка виникає внаслідок дефіциту йоду у жінок дітородного віку, посилюється та поглиблюється під час вагітності. У місцевостях, де геоендемія через недостатність йоду має тяжкий характер, дуже часто спостерігаються випадки неплідності у молодих жінок. Після поглибленого обстеження стану ЩЗ у них виявляється порушення її функції — субклінічний або клінічний гіпотиреоз у поєднанні із зобом або без нього. У разі медикаментозного лікування та насичення організму йодом вагітність є можливою, хоча здебільшого перебіг її ускладнено. Невиношування вагітності — ще один прояв порушення репродуктивної системи жінки в йододефіцитному регіоні. У результаті комплексного клініко-лабораторного обстеження жінок із невиношуванням вагітності в анамнезі та захворюваннями ЩЗ виявилось, що дисбаланс тиреоїдних гормонів у них поєднується з функціональною неповноцінністю гіпофізарно-яєчникової системи. Часте виникнення гіпотиреоїдного стану у вагітних

в умовах ЙД пояснюється недостатністю субстрату для синтезу гормонів і неповноцінністю компенсаторних механізмів. Посилена екскреція йоду із сечею, підвищений рівень ТЗГ і зниження рівня вільного тироксину (T_4) може призвести до фізіологічної транзиторної гестаційної гіпотироксинемії у жінок навіть із йодозабезпечених регіонів. Проте у вагітних, які постійно мають невдоволену потребу в йоді, компенсаторне збільшення залози не здатне нормалізувати її функцію й асимптоматична гіпотироксинемія триває протягом усієї вагітності, негативно впливаючи на розвиток мозку плода [12, 13].

Проведено досить досліджень, що вказують на дефіцит у споживанні йоду населенням у різних регіонах України [14-16]. Водночас стан йодного забезпечення вагітних в Україні практично не вивчено, існують лише поодинокі публікації, що вказують на необхідність дослідження даного питання [17]. З огляду на це проведено дослідження йодного статусу та стану ЩЗ у вагітних, які проходили обстеження в ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України». Ця установа є головною в Україні, де проводиться обстеження вагітних з усіх регіонів.

Матеріали та методи

Для проведення дослідження було отримано інформовану згоду 199 вагітних віком від 18 до 42 років (середній вік $28,6 \pm 1,7$ року). Серед обстежених було 18 жінок у першому триместрі ($10,0 \pm 0,4$ тижня) вагітності, 57 — у другому ($21,6 \pm 0,5$ тижня) і 124 — у третьому ($34,9 \pm 0,4$ тижня).

Визначення вмісту йоду в сечі проводили церій-арсенітним методом [18], результати дослідження трактували згідно з критеріями ВООЗ: нормальний діапазон йодурії для вагітних і годувальниць — 150-249 мкг/л, значення, нижче від 150 мкг/л, є недостатнім і вище за 250 мкг/л — більше за потрібне [19].

Ультразвукові дослідження проводили сканером Terason 2000 із лінійним датчиком частотою 10 мГц. Розміри щитоподібної залози визначали відповідно до рекомендацій Brunn J. [20]. Для оцінки об'ємів ЩЗ у жінок, які вказують на наявність дифузного зоба, використовували критерії, рекомендовані Циб А.Ф. і співавт. [21].

За спеціально розробленою анкетною шляхом опитування вивчали рівень використання засобів групової йодної профілактики. З'ясовували ставлення вагітних до проблеми ЙД. До анкет входили такі запитання, як використання засобів йодної профілактики, їх доза, кратність, трива-

Оригінальні дослідження

лість і періодичність приймання; джерела надходження інформації, обізнаність стосовно шкідливості йодної недостатності для вагітної та дитини, ставлення вагітних до вживання йодованої харчової солі та йодовмісних препаратів як засобів профілактики йодозалежних захворювань.

Результати та обговорення

Безперечно, екскреція йоду із сечею є основним об'єктивним критерієм, на якому ґрунтуються твердження про забезпеченість організму йодом. Рівень екскреції мікроелемента залежить від двох чинників — харчового статусу вагітних і надходження йоду з профілактичними йодовмісними препаратами. Надходження йоду з їжею серед обстежених слід вважати однорідним, оскільки вагітні харчуються в межах стаціонару, а, отже, кількісний показник йодурії є доказом адекватності йодної профілактики.

Визначення вмісту йоду в сечі показало неоднорідність результатів. Спостерігався спектр значень йодурії від 16,4 мкг/л до 668,1 мкг/л. Із побудованого графіка (рис. 1) видно, що криву розподілу результатів визначення йодурії на графіку зміщено вліво. Необхідно вказати, що майже 15% вагітних мали рівень екскреції, нижчий від 50 мкг/л, тобто такий, що вказує на середній ступінь йодного дефіциту навіть у невагітних, 26% визначень були в інтервалі слабого дефіциту йоду (50-99 мкг/л).

Розподіл даних визначення екскреції йоду був неправильним, тому, згідно зі статистичними підходами, для характеристики йодного забезпечення необхідно використовувати медіану. Проте в багатьох літературних джерелах, присвячених вивченню йодного забезпечення вагітних, наводяться значення середніх величин, тому ми вираховували для порівняння і ці показники у вагітних (табл. 1).

Аналіз даних ЕЙС у групі жінок, які використовували йодну профілактику, показав, що в цілому середні значення йодного забезпечення

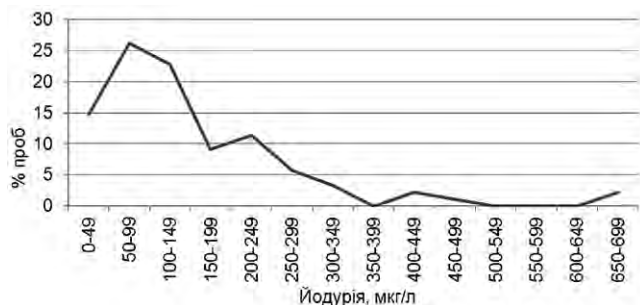


Рис. 1. Розподіл (%) результатів визначення екскреції йоду із сечею.

Таблиця 1. Показники екскреції йоду із сечею у вагітних залежно від використання йодної профілактики

Йодурія, мкг/л	Йодна профілактика (% випадків)	
	відсутня (n=152)	наявна (n=47)
<150	71,1	54,4
150-249	20,4	27,7
>250	8,5	14,9*
Медіана, мкг/л	101,0	124,3*
M±m, мкг/л	124,63±7,42	158,05±20,07

Примітка: * — $p < 0,05$ за критерієм Вілкоксона.

досягали показників необхідного надходження йоду у вагітних, проте, враховуючи неправильний розподіл даних, орієнтуватися слід на медіану екскреції йоду, яка складала 124,3 мкг/л, що свідчить про наявність дефіциту йоду.

Отже, різниця між показниками медіани йодурії в контрольній групі та групі з йодною профілактикою спостерігається, але рівень поповнення організму вагітних йодом не є достатнім в обох групах, а медіана йодурії є нижчою від 150 мкг/л.

Визначення екскреції йоду із сечею засвідчило, що значна частина вагітних мали йодну недостатність. Найбільший відсоток (71,1%) індивідуальних показників йодурії, нижчих від 150 мкг/л, спостерігався у групі вагітних, які не використовували для профілактики йодовмісні препарати або вітаміни. Серед жінок, які використовували йодну профілактику та вживали вітамінно-мінеральні комплекси, що містять йод, цей відсоток склав 54,4%. Надмірні значення йодурії мали місце у 14,9% випадків серед вагітних із йодною профілактикою та у 8,5% — без неї. Лише у 27,7% спостережень серед вагітних, які використовували йодовмісні препарати, та у 20,4% серед тих, хто не вживав препаратів із йодом, показники йодурії були в межах 150-249 мкг/л, тобто вказували на достатній рівень йодного забезпечення.

Необхідність забезпечення йодом у різні періоди вагітності є важливою умовою народження здорової дитини. Адже відомо, що закладка ЩЗ плода починається на 4-5-му тижнях гестації. Приблизно в 6-8 тижнів з'являються перші ознаки гормональної активності залози, в 9-11 тижнів відбувається процес диференціювання епітелію, з'являються перші поодинокі фолікули, їхня кількість прогресивно збільшується, і в термін 12-14 тижнів ЩЗ плода набуває здатності накопичувати йод і синтезувати йодовані тироніни.

Протягом другого триместру та усієї подальшої вагітності ЩЗ плода, використовуючи йод, що потрапив до материнського організму, як субстрат, забезпечує дитині синтез власних ти-

реодних гормонів. Численні публікації останніх років визначили провідну роль ЩЗ у процесі формування мозку, значення тиреоїдних гормонів матері та плода, механізми впливу йодного дефіциту на становлення інтелекту дитини [5]. У другому триместрі також формується завитка, яка забезпечує слух і моторні функції.

Під час третього триместру внутрішньо-утробного життя концентрація гормонів в організмі дитини є досить високою. Наприкінці вагітності фетоплацентарний бар'єр стає більш проникним для гормонів ЩЗ матері, крім того, ЩЗ плода також активно функціонує.

Визначення йодного статусу вагітних у різні періоди гестації показали недостатність йодного забезпечення. Значення йодурії складало 99,5 мкг/л у вагітних у першому триместрі, 93,0 мкг/л — у другому триместрі, що для всього населення вказувало на наявність йододефіциту легкого ступеня. Останній зазвичай не викликає явних ментальних порушень, але може суттєво завадити реалізації генетичних здібностей дитини. У вагітних у третьому триместрі, порівняно з другим триместром, значення медіани йодурії було вірогідно вищим і складало 110,8 мкг/л (табл. 2). Поясненням цього може бути встановлений факт, що серед опитаних у другому триместрі вагітності 15,8% використовували йодну профілактику, у третьому триместрі ця кількість збільшилась майже вдвічі — до 26,6%.

ЩЗ реагує на нестачу йоду компенсаторним збільшенням, а в подальшому й виникненням структурних порушень у паренхімі. Отримані за останнє десятиріччя знання змусили наукову спільноту переглянути програмні критерії оцінки прогресу в усуненні дефіциту йоду. Так, запропоновано нові показники оцінки розмірів ЩЗ за допомогою ультразвуку, запроваджено нові еталонні ультразвукові стандарти тиреоїдного об'єму для визначення наявності зоба [22].

Із наведених у таблиці 3 даних видно, що більшість вагітних не використовували засобів профілактики. Середній об'єм і медіана об'єму ЩЗ у групі вагітних, які використовували йодну про-

Таблиця 2. Показники йодного забезпечення залежно від терміну вагітності

Триместр вагітності	n	M±m, мкг/л	Медіана йодурії, мкг/л	Інтервал колювань, мкг/л
I	18	108,1±11,2	99,5	46,6-188,7
II	57	120,7±13,1	93,0	17,3-559,9
III	124	142,3±10,3	110,8*	16,4-668,1

Примітка: * — $p < 0,05$ порівняно з показником II триместру вагітності за критерієм Манна-Уїтні.

Таблиця 3. Об'єм щитоподібної залози (см³) і частота випадків зоба у жінок залежно від терміну вагітності та використання йодної профілактики

Триместр вагітності	Наявна ЙП (n=47)			Відсутня ЙП (n=152)		
	медіана	M±m	% зоба	медіана	M±m	% зоба
I	9,07	10,28±1,99	33,3	9,33	9,72±0,88	14,3
II	10,12	10,85±0,86	16,7	11,93	12,57±0,69	32,1*
III	11,0	11,77±1,0	37,9	12,1	12,96±0,54	52,8#
Загалом	10,3	11,47±0,76	33,3	11,4	11,76±0,34	33,3

Примітка: * — $p = 0,027$, # — $p = 0,640$ за критерієм Фішера.

філактику, складала 11,5±0,8 см³ і 10,3 см³ відповідно, у групі жінок, які не використовували йодної профілактики — 11,8±0,3 см³ і 11,4 см³ відповідно, вірогідної різниці не виявлено ($p = 0,307$). Відсутність змін пояснюється тим, що тривалість йодної профілактики була недостатньою, понад половину опитаних жінок зазначили використання йодної профілактики періодично.

Загалом, за даними УЗД, наявність зоба у вагітних із йодною профілактикою та без неї встановлено у 14,3-52,8% випадків. Найвищим показником частоти зоба був у групі вагітних III триместру без йодної профілактики. Необхідно вказати на вірогідно більшу частоту випадків зоба у групі вагітних II триместру без йодної профілактики порівняно з показником групи, де ця профілактика проводилась ($p = 0,027$). Для вагітних III триместру ця відмінність не була вірогідною ($p = 0,640$).

Поряд із дифузним збільшенням ЩЗ у 9,4% випадків у жінок виявлено вузловий зоб.

Інформованість населення про недостатність йоду є головним чинником, що впливає на ефективність профілактичних заходів. Обізнаність населення щодо цієї проблеми багато в чому залежить від джерел інформації. Встановлено, що серед опитаних жінок 87,2% знали про проблеми, пов'язані з йодним дефіцитом, і 12,8% — не знали. Джерелом надходження інформації про проблему йодного дефіциту у 39,2% випадків були лікарі, із засобів масової інформації про йодний дефіцит дізнавалися 45% вагітних, 6,25% взагалі не володіли такою інформацією.

Хоча значна частина вагітних (70,5%) були поінформованими про прояви ЙД у майбутньої дитини, слід підкреслити, що майже третина (29,5%) опитаних такої інформації не мали. Знання про найгірші можливі наслідки йодної недостатності, такі як зниження інтелекту та розумова відсталість, недостатній фізичний розвиток і можливі внутрішньоутробні вади розвитку плода, у багатьох жінок були недостатніми.

Оригінальні дослідження

Опитування вагітних про використання фармацевтичних засобів для профілактики ускладнень вагітності показало, що жінки використовували загалом 17 різних препаратів, серед яких йодовмісні — йодомарин, йодбаланс, тироксин; вітамінно-мінеральні комплекси, що містять йод, — мультитабс, пренатал, вітрум, вітрум-пренатал форте; вітамінно-мінеральні комплекси, що не містять йоду, — елевіт, прегнавіт, ревіт тощо. Аналіз використання препаратів показав, що лише 24% жінок вживали препарати, які дійсно містять йод (**рис. 2**).

Дослідження йодного забезпечення населення, а також вивчення поширеності тиреоїдної патології проводяться у багатьох країнах світу. Вчасне виявлення зони ендемії, застосування адекватної йодної профілактики, постійний моніторинг її ефективності покладено в основу державних програм із йодної профілактики, прийнятих у більшості європейських країн [23]. Постановою Кабінету Міністрів України від 26 вересня 2002 р. № 1418 було прийнято Державну програму профілактики йодозалежних захворювань на 2002-2005 роки та видано відповідні методичні рекомендації щодо лікування та профілактики розладів, спричинених нестачею йоду [24, 25].

Для узагальнення результати даного дослідження можна порівняти з подібними, проведеними в Польщі, де було проведено крос-обстеження 100 вагітних віком 23-43 роки та терміном вагітності 5-38 тижнів. Понад половину (59%) вагітних використовували йодну профілактику та мали показник медіани екскреції йоду з сечею, вищий за такий у групі вагітних, які не використовували йодної профілактики (146,9 мкг/л проти 97,3 мкг/л, $p < 0,001$). Загалом лише 28% вагітних мали достатній рівень йодного забезпечення. Частота випадків зоба складала 28% [26].

У дослідженні, проведеному у регіоні легкого йододефіциту в Іспанії, було виявлено, що ризик гі-



Рис. 2. Розподіл вагітних за вживаними препаратами для профілактики ускладнень вагітності.

потрофії у немовлят, народжених жінками з йодурією в III триместрі на рівні 100-149 мкг/л, є нижчим, ніж у немовлят, народжених жінками з йодурією < 50 мкг/л (ВШ 0,15; 95% ДІ 0,03-0,76) [27].

В іншому дослідженні, проведеному у Нижньому Новгороді (РФ), оцінювали рівні ТТГ, vT_4 , АТ-ТПО, екскрецію йоду із сечею, а також тиреоїдний об'єм серед груп вагітних: I група ($n=111$) — КІ 200 мкг/добу та II група ($n=109$) — КІ 300 мкг/добу. На тлі проведення профілактики під час вагітності було зазначено вірогідне збільшення медіани йодурії до 259,6 мкг/л у вагітних II групи ($p=0,0000$), тоді як у I групі екскреція йоду із сечею складала 96,9 мкг/л ($p=0,002$). Автори дійшли висновку, що йодна профілактика є оптимальною за умов використання йоду в дозі 300 мкг/добу [28].

Отже, у даному дослідженні, так як і в інших країнах, виявлено недостатність споживання йоду вагітними і доведено необхідність групової йодної профілактики. Крім того, для адекватного йодного забезпечення під час вагітності необхідно проведення моніторингу надходження йоду в організм, забезпечення ліпшого інформування вагітних про шкоду йододефіциту для них і дитини.

Висновки

1. Значна частина обстежених вагітних в Україні знаходилися в умовах йодної недостатності. Найбільший відсоток (71,1%) індивідуальних показників йодурії, нижчих від 150 мкг/л, спостерігався у групі вагітних, які не використовували для профілактики йодовмісні препарати або вітаміни.
2. Про наявність йододефіциту у вагітних свідчить також значна частота дифузного та вузлового зоба — 33,3% і 9,4% відповідно.
3. Рівень йодної профілактики серед вагітних недостатній, лише 24% жінок приймали препарати, які дійсно містять йод.
4. Недостатній рівень обізнаності та дефіцит джерел інформації про загрозу йодної недостатності є причиною негативного ставлення вагітних до йодованої харчової солі та йодовмісних препаратів як засобів профілактики йодозалежних захворювань.

Список використаної літератури

1. Delange F. Iodine deficiency in Europe and its consequences: an update // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. — 2002. — Vol. 29, Suppl. 2. — P. 404-416.
2. Bleichrodt N., Escobar del Rey F., Morreale de Escobar G., Garcia I., Rubio C. Iodine deficiency, implications for mental and psychomotor development in children. In: G.R. DeLong, J. Robbins,

- P.G. Condliffe (Eds.). Iodine and the brain. — New York: Plenum Press, 1989. — P. 269-287.
3. Касаткина Э.П. Роль асимптоматической гипотироксинемии у беременных с зобом в формировании ментальных нарушений у потомства // Пробл. эндокринологии. — 2003. — № 2. — С. 3-7. (Kasatkina E.P. Role of asymptomatic hypothyroxinemia in pregnant women with goiter in the formation of mental disorders in the offspring // Probl. Endocrinol. — 2003. — № 2. — P. 3-7).
 4. Glinoe D., Delange F. The potential repercussions of maternal, fetal, and neonatal hypothyroxinemia on the progeny // Thyroid. — 2000. — Vol. 10, № 10. — P. 871-887.
 5. Фадеев В.В. Йоддефицитные заболевания и беременность // Гинекология. — 2003. — Т. 5, № 4. — С. 17-24. (Fadееv V.V. Iodine deficiency diseases and pregnancy // Gynecologia. — 2003. — Vol. 5, № 4. — P. 17-24).
 6. Glinoe D., Delange F., Laboureur I., de Nayer P., Lejeune B., Kintthaert J., Bourdoux P. Maternal and neonatal function at birth in a area of marginally low iodine intake // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1992. — Vol. 75, № 3. — P. 800-805.
 7. Boyages S.C. The damaged brain of iodine deficiency: Evidence for continuum effect on the population at risk. In: J.B. Stanbury (Ed.). The damaged brain of iodine deficiency. — New York: Cognizant Communication Corporation, 1994. — P. 251-258.
 8. Бурмукулова Ф.Ф., Герасимов Г.А. Заболевания щитовидной железы и беременность // Пробл. эндокринологии. — 1998. — № 2. — С. 27-32. (Burumkulova F.F., Gerasimov G.A. Thyroid disease and pregnancy // Probl. Endocrinol. — 1998. — № 2. — P. 27-32).
 9. Бутова Е.А., Головин А.А., Кочергина Е.А. Перинатальные аспекты йоддефицитных состояний // Акушерство и гинекология. — 2004. — № 3. — С. 9-12. (Butov Ye.A., Golovin A.A., Kochergina Ye.A. Perinatal aspects of iodine deficiency states // Acusherstvo i Gynecologiya. — 2004. — № 3. — P. 9-12).
 10. Никифоровский Н.К., Петрова С.В., Петрова В.Н. Состояние фетоплацентарной системы у беременных с эутиреоидным зобом // Клиническая тиреологическая. — 2003. — Т. 1, № 3. — С. 13-16. (Nikiforovsky N.K., Petrova S.V., Petrova V.N. Condition of fetoplacental system at pregnant women with euthyroid goitre // Clinicheskaya tireoidologiya. — 2003. — Vol. 1, № 3. — P. 13-16).
 11. Glinoe D. Maternal and neonatal thyroid function in mild iodine deficiency: Merck European Thyroid Symposium «The Thyroid and Iodine». — Warsaw. — 1996. — P. 129-142.
 12. Glinoe D. Maternal and fetal impact of chronic iodine deficiency // Clin. Obstet. Gynecol. — 1997. — Vol. 1, № 40. — P. 102-116.
 13. Коваленко Т.В. Неонатальный транзиторный гипотиреоз: прогноз для здоровья и развития детей // Пробл. эндокринологии. — 2001. — № 6. — С. 23-26. (Kovalenko T.V. Neonatal transient hypothyroidism: the prognosis for the health and development of children // Probl. Endocrinol. — 2001. — № 6. — P. 23-26).
 14. Кравченко В.І., Ткачук Л.А., Турчин В.І., Лузанчук І.А., Тронько М.Д., Миронюк Н.І., Лубянова І.П., Каракашян А.Н., Калачева І.В., Кармазина О.О., Рудич О.А. Результаты национального исследования потребления йодованных продуктов та стану йодной безопасности населения // Доповіді НАН України. — 2005. — № 10. — С. 188-194. (Kravchenko V.I., Tkachuk L.A., Turchin V.I., Luzanchuk I.A., Tronko M.D., Myronyuk N.I., Lubyanova I.P., Karakashyan A.N., Kalacheva I.V., Karmazina O.O., Rudych O.A. Results of a national study of iodised products using and status of population iodine providing // Dopovidi of NAN Ukrainy. — 2005. — № 10. — P. 188-194).
 15. Кравченко В.І., Матасар І.Т., Тронько М.Д. Наукове обґрунтування масової профілактики йодозалежних захворювань шляхом оптимізації вмісту йоду в раціоні харчування. — Видавництво: Аграрна освіта, 2011. — 268 с. (Kravchenko V.I., Matasar I.T., Tronko M.D. Scientific substantiation of mass prophylaxis of iodine dependent diseases by optimizing the content of iodine in the diet. — Publisher: Ahrarna osvita, 2011. — 268 p.).
 16. Тронько М.Д., Мабучи К., Кравченко В.І., Хатч М., Лихтарев І.А., Мак Коннел Р., Ковган Л.Н., Бренер А., Звинчук О.В., Заблоцька Л.В., Лузанчук І.А. Йодний статус і дози опромінення щитоподібної залози у потерпілих внаслідок Чорнобильської катастрофи, які мешкають у північних регіонах України (українсько-американське когортне дослідження) // Журнал НАМН України. — 2013. — Т. 19, № 3. — С. 355-366. (Tronko M.D., Mabuchi K., Kravchenko V.I., Hutch M., Lychtarev I.A., Mack R. Connelly, Kovhan L.N., Brenner A., Zvynchuk O.V., Zablotska L.V., Luzanchuk I.A. Iodine status and thyroid doses in Chernobyl survivors who live in the northern regions of Ukraine (Ukrainian-American cohort research) // Zhurn. NAMN Ukrainy. — 2013. — Vol. 19, № 3. — S. 355-366).
 17. Тананакіна Н.В., Кравченко В.І., Белкіна О.В., Маладїї Є.В. Йодна профілактика та рівень інформованості вагітних жінок південно-східного регіону України щодо попередження йодозалежних захворювань // Перинатологія та педіатрія. — 2009. — № 3 (39). — С. 39-44. (Tananakina N.V., Kravchenko V.I., Belkin A.V., Malanda Ye.V. Iodine prophylaxis and informative level of pregnant women of southeastern region of Ukraine in preventing iodine depending diseases // Perynatologiya ta pediatria. — 2009. — № 3 (39). — P. 39-44).
 18. Dunn J.T., Crutchfield H.E., Gutekunst R., Dunn A.D., Bourdoux P., Gaitan E., Karmarkar M., Pineda O., Pino S., Suwanik R. Methods for measuring iodine in urine // The Netherlands, International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders. — Amsterdam, 1993. — 71 p.
 19. Оцінювання йоддефіцитних захворювань та моніторинг їх усунення: Посібник для керівників програм / пер. з англ. за ред. В.І. Кравченко. — Третє видання. — К.: «К.І.С.», 2008. — 104 с. (Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring of their elimination: A guide for managers of programs / translation from English, V.I. Kravchenko (ed.). — Third edition. — K.: «K.I.S.», 2008. — 104 p.).
 20. Brunn J., Block U., Ruf G., Kunze W.P., Scriba P. Ch. Volumetrie der Schilddrüsenlappen mittels Real-time-Sonographie // Deutsche medizinische Wochenschrift. — 1981. — Vol. 106, № 41. — P. 1338-1340.
 21. Цыб А.Ф., Паршин В.С., Нестайко Г.В., Ямасита С., Нагатаки С. Ультразвуковая диагностика заболеваний щитовидной железы. — М.: Медицина, 1997. — 332 с. (Tsyb A.F., Parshin V.S., Nestayko G.V., Yamasita S., Nahatky C. Ultrasound diagnosis of thyroid diseases. — M.: Meditsina, 1997. — 332 p.).
 22. Епштейн Е.В., Матящук С.И. Ультразвуковое исследование щитовидной железы // Атлас. — К., 2004. — 381 с. (Erstein Ye.V., Matyashchuk S.I. Ultrasound study of thyroid gland // Atlas. — K., 2004. — 381 p.).
 23. Кравченко В.І., Каракашян А.Н., Лубянова І.П., Калачова І.В. Звіт про національне дослідження вживання населенням харчових мікроелементів. Україна: звіт / ДУ «Ін-т ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комисаренка НАМН України», Ін-т медицини праці АМН України, Дит. фонд ООН. — К.: Прем'єр Медіа, 2004. — 70 с. (Kravchenko V.I., Karakashyan A.N., Lubyanova I.P., Kalachova I.V. Report of national survey on dietary micronutrients use in population. Ukraine: report / SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of Natl. Acad. of Sci. of Ukraine, Institute of Occupational Medicine of Ukraine», Children Foundation of UNO. — K.: Premier Media, 2004. — 70 p.).
 24. Постанова Кабінету Міністрів України від 26 вересня 2002 р. № 1418 «Про затвердження Державної програми профілактики йодної недостатності у населення на 2002-2005 роки». (The Resolution of Cabinet of Ministers of Ukraine from September 26, 2002 № 1418 «On approval of the State program for prevention of iodine deficiency in the population for 2002-2005»).
 25. Тронько М.Д., Кравченко В.І., Паньків В.І. Йоддефіцитні захворювання: діагностика, профілактика та лікування: метод. рекомендації. — К., 2003. — 28 с. (Tronko M.D., Kravchenko V.I., Pankiv V.I. Iodine deficiency disease: diagnosis, prevention and treatment: method. recommendations. — K., 2003. — 28 p.).
 26. Gietka-Czernel M., Dębska M., Kretowicz P., Jastrzębska H., Kondracka A., Snochowska H., Ohtarzewski M. Iodine status of pregnant women from central Poland ten years after introduction of iodine prophylaxis programme / M. Gietka-Czernel [et al.] // Polish J. of Endocrinology. — 2010. — Vol.61, № 6. — P. 646-651.
 27. Alvarez-Pedrerol M., Guxens M., Mendez M., Canet Y., Martorell R., Espada M., Plana E., Rebagliato M., Sunyer J. Iodine levels and thyroid hormones in healthy pregnant women and birth weight of their offspring // Eur. J. Endocrinol. — 2009. — Vol. 160, № 3. — P. 423-429.
 28. Трошина Е.А., Абдулхабирова Ф.М., Секинаева А.В., Ильин А.В., Арбузова М.И., Тарасова Н.И., Стронгин Л.Г., Гудушина О.Ю. Влияние железодефицитной анемии на эффективность йодной профилактики у беременных женщин // Клиническая и экспериментальная тиреологическая. — 2009. — Т. 5, № 3 — С. 52-62. (Troshina Ye.A., Abdulhabirova F.M., Sekinaeva A.V., Ilyn A.V., Arbutzova M.I., Tarasov N.I., Strongin L.G., Hudushina O.Yu. Effect of iron deficiency anemia on efficiency of iodine prevention in pregnant women // Clinicheskaya e Experimentalnaya tireoidolohiya. — 2009. — Vol. 5, № 3 — P. 52-62).

(Надійшло до редакції 28.01.2016)

Йодное обеспечение и состояние йодной профилактики среди беременных

И.А. Лузанчук, В.И. Кравченко, Б.К. Медведев, С.В. Постол

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

Резюме. Обследованы 199 беременных в возрасте 18-42 года ($28,6 \pm 1,7$ года) в первом ($10,0 \pm 0,4$ недели), втором ($21,6 \pm 0,5$ недели) и третьем ($34,9 \pm 0,4$ недели) триместрах беременности. Для мониторинга состояния йодного обеспечения и оценки эффективности средств групповой йодной профилактики определяли экскрецию йода с мочой, состояние щитовидной железы (ЩЗ) при помощи ультразвуковых исследований и уровень йодной профилактики путем опроса. **Результаты.** Значительная часть беременных, по результатам определения йодурии, имели йодную недостаточность. Наибольший процент случаев (71,1%) недостаточного йодного потребления, ниже 150 мкг/л , наблюдался в группе беременных, которые не использовали для профилактики йодсодержащие препараты. Среди женщин, использующих йодную профилактику и принимающих витаминно-минеральные комплексы, содержащие йод, этот процент составлял 54,4%. Чрезмерные значения йодурии имели место у 14,9% беременных, получающих йодную профилактику, и у 8,5% без нее. Только в 27,7% случаев у беременных, которые принимали йодсодержащие препараты, и в 20,4% среди не принимающих препараты, содержащие йод, результаты определения йодурии были в интервале $150\text{-}249 \text{ мкг/л}$, что свидетельствовало о достаточном уровне йодного обеспечения. Частота зоба с профилактикой и без, по данным УЗИ, у беременных составляла 33,3%. Наряду с диффузным зобом в 9,4% случаев наблюдали узловой зоб, практически большинство женщин в обеих группах находилось в зоне йодного дефицита. Опрос женщин показал, что беременные использовали для профилактики осложнений беременности 17 разных препаратов, среди которых йодсодержащие препараты — йодомарин, йодбаланс, тироксин; витаминно-минеральные комплексы, содержащие йод, — мультитабс, пренатал, витрум, витрум-пренатал форте; витаминно-минеральные комплексы, не содержащие йод, — элевит, прегнавит, ревит и др., в целом только 24% женщин принимали препараты, которые действительно содержат йод. Установлено, что среди опрошенных женщин 87,2% ознакомились с проблемами, связанными с йодным дефицитом и его вредом для организма, и 12,8% — не знакомы. Значительная часть беременных (70,5%) информированы о проявлениях ИД у будущего ребенка, 29,3% опрошенных такой информацией не располагают. У многих беременных не было достаточных знаний о снижении интеллекта у детей и умственном отставании, недостаточном физическом развитии и возможных внутриутробных пороках развития плода вследствие йодной недостаточности.

Выводы. У значительной части (больше 70%) беременных имел место йодный дефицит, что может негативно влиять на состояние щитовидной железы, а также на физическое и умственное развитие плода.

Ключевые слова: беременность, йодный дефицит, щитовидная железа, зоб, экскреция йода с мочой, йодная профилактика.

Iodine status and state of iodine prophylaxis among pregnant women

I.A. Luzanchuk, V.I. Kravchenko, B.K. Medvedev, S.V. Postol

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

Summary. The present study involves 199 pregnant women aged 18 to 42 years (28.6 ± 1.7) of the first (10.0 ± 0.4 weeks), second (21.6 ± 0.5 weeks) and the third (34.9 ± 0.4 weeks) trimester of pregnancy. To monitor the iodine status and assessment of the efficacy of the measures of iodine prophylaxis tests including urinary iodine excretion level; assessment of thyroid status using ultrasound; and quizzing of subjects' attitude to iodine prophylaxis were performed. **Results.** The study of urinary iodine excretion has showed that a significant part of pregnant women were under conditions of iodine deficiency. The highest percentage (71.1%) of urinary iodine insufficiency measures under $150 \text{ }\mu\text{g/L}$ was noted in the group of pregnant women who did not use iodine-containing medications or vitamins for the prevention. Among women who use iodine prophylaxis and take vitamin and mineral supplements that contain iodine, this percentage of results was 54.4%. Excessive urinary iodine values were noted in 14.9% of pregnant women receiving iodine prophylaxis and in 8.5% without it. Only 27.7% of the results of urinary iodine excretion for pregnant women who received iodine-containing drugs, and 20.4% for those who did not take these drugs, were within the range $150\text{ to }249 \text{ }\mu\text{g/L}$ with a sufficient iodine status. Based on USI data, among pregnant women the incidence of thyroid enlargement was 33.3%, along with a diffuse thyroid goiter, in 9.4% of women cases of nodular goiter were reported. A survey of pregnant women about the use of medicines for iodine prophylaxis has shown that there are 17 different authorized drugs including iodine-containing medications: Iodomarin, Iodbalans, Thyroxin; vitamin and mineral iodine-containing supplements: Multitabs, Prenatal, Vitrum, Vitrum-Prenatal Forte; vitamin and mineral supplements that do not contain iodine: Elevit, Pregnavit, Revit, and others; in fact, only 24% of women were taking drugs that do contain iodine. It has been established that among the surveyed women 87.2% were aware of the iodine deficiency problems and their damaging effect, while 12.8% were unaware of these problems. A significant part of pregnant women (70.5%) are informed about the manifestations of iodine deficiency in the future child and of the surveyed women 29.3% don't have such information. Many of pregnant women had an incomplete knowledge of the possible consequences of iodine deficiency, such as intellectual impairment and mental retardation, insufficient physical development, and possible intrauterine fetal malformations. **Conclusion.** Considering all above significant part of the pregnant women (over 70%) are under conditions of iodine deficiency that can have negative effect for thyroid gland and negative consequences for fetus development and children mental development.

Keywords: pregnancy, iodine deficiency, thyroid gland, goiter, urinary iodine excretion, iodine prophylaxis.

Доплерографія судин статевого члена у чоловіків з еректильною дисфункцією та цукровим діабетом 2-го типу

В.Є. Лучицький,
Є.А. Шелковой,
Є.В. Лучицький

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

Резюме. Однією з найчастіших загальних хронічних дисфункцій у чоловіків після 40-річного віку є еректильна дисфункція (ЕД). Поширеність і тяжкість ЕД зростають із віком і на тлі коморбідних станів — цукрового діабету 2-го типу (ЦД2), вісцерально-абдомінального ожиріння, артеріальної гіпертензії та серцево-судинних захворювань. Більшість випадків ЕД є наслідком гемодинамічної дисфункції з артеріальною (близько 80%) або венозною недостатністю. Одним із найточніших показників у діагностиці гемодинамічних порушень артерій є дуплексне ультразвукове сканування судин. **Мета** даного дослідження — дослідити особливості васкулогенних порушень у пацієнтів з ЕД на тлі ЦД2 за допомогою дуплексного ультразвукового сканування пенільних судин. **Матеріали та методи.** Визначення стану пенільного кровотоку в режимі дуплексного ультразвукового сканування проведено у 27 чоловіків, хворих на ЦД2 та ЕД (середній вік — $50,1 \pm 1,2$ року, тривалість ЦД — $9,1 \pm 2,0$ року, тривалість ЕД — $4,7 \pm 2,2$ року). **Результати.** У хворих на ЦД2 та ЕД виявлено зниження ПСШ кровотоку в а. dorsalis penis ($22,0 \pm 0,6$ см/с) порівняно з чоловіками контрольної групи ($24,8 \pm 0,8$ см/с, $p < 0,01$). Резистентний (Ri) та пульсаційний індекси (Pi) у дослідженні а. cavernosum були вірогідно нижчими у хворих на ЦД2, ніж у чоловіків контрольної групи у стані спокою. Реакція на фармакологічну індукцію ерекції у хворих на ЦД2 була менш інтенсивною порівняно з такою у чоловіків контрольної групи на 5, 15, 30-й хв. **Висновки.** Виявлене зниження індексу резистентності та пульсаційного індексу у хворих на ЦД2 та ЕД порівняно з показниками чоловіків контрольної групи як у фазі спокою, так і в динаміці фармакологічної індукції ерекції у дослідженні а. cavernosum свідчить про формування змішаної артеріо-венозної недостатності з превалюванням артеріального компоненту у цієї категорії хворих.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, еректильна дисфункція, ультразвук, доплер.

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

© В.Є. Лучицький, Є.А. Шелковой, Є.В. Лучицький

Оригінальні дослідження

Однією з найчастіших загальних хронічних дисфункцій у чоловіків після 40-річного віку є еректильна дисфункція (ЕД) — нездатність досягти та/або підтримувати ерекцію статевого члена, достатню для здійснення задовільного статевому акту. Поширеність ЕД у загальній популяції, за даними Масачусетського дослідження старіння чоловіків (MMAS), складала 52% у чоловіків 40-79 років, причому ЕД середньої тяжкості спостерігалася у 25,2%, легкого ступеня — у 17,2% і тяжка — у 9,6% випадків [1]. За прогнозами, число чоловіків з ЕД нараховуватиме близько 322 млн до 2025 р. [2]. Поширеність і тяжкість ЕД зростають із віком і на тлі коморбідних станів — цукрового діабету 2-го типу, вісцерально-абдомінального ожиріння, артеріальної гіпертензії та серцево-судинних захворювань [3, 4]. ЕД діагностується у 28% чоловіків із цукровим діабетом (ЦД), у 9% — із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) та у 15% — із гіпертонічною хворобою (ГХ).

Щодо потенційних механізмів розвитку ЕД у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2) вважається, що мікроангіопатії кавернозних артерій, корпоральна венооклюзійна дисфункція та автономна нейропатія є первинними патофізіологічними шляхами ЕД [5, 6].

Число пацієнтів з ЕД зростає зі збільшенням тяжкості мікроангіопатій і нейропатій [7, 8].

Більшість випадків ЕД є наслідком гемодинамічної дисфункції з артеріальною (близько 80%) або венозною недостатністю [9]. Одним із найточніших показників у діагностиці гемодинамічних порушень артерій є дуплексне ультразвукове сканування судин із визначенням величини пікової систолічної швидкості (ПСШ). У пацієнтів з ЕД без явних симптомів ССЗ кольорова доплерівська сонографія може відігравати важливу роль у діагностиці патології коронарних артерій на ранніх стадіях ішемічної хвороби серця.

Мета даного дослідження — дослідити особливості васкулогенних порушень у пацієнтів з ЕД на тлі ЦД2 за допомогою дуплексного ультразвукового сканування пенільних судин.

Матеріали та методи

Дослідження виконано у 27 чоловіків, хворих на ЦД2, середній вік пацієнтів складав $50,1 \pm 1,2$ року, тривалість ЦД2 — $9,1 \pm 2,0$ року, тривалість ЕД — $4,7 \pm 2,2$ року (у 5 хворих — дебютна форма ЕД). У 4 хворих ЦД був у стадії компенсації, у 23 — декомпенсації. Практично

в усіх пацієнтів діагностовано коморбідні стани: артеріальну гіпертензію — у 19 (73,1%), вісцерально-абдомінальне ожиріння — у 17 (62,9%), дисліпідемії — у 14 (51,8%) чоловіків із ЦД2, дефіцит тестостерону — у 12 (44,4%), доброякісну гіперплазію передміхурової залози — у 9 (34,6%) обстежених. Усі пацієнти отримували стандартну терапію під спостереженням ендокринологів, 12 хворих отримували замісну терапію тестостероном із приводу андрогенодефіциту.

Визначення стану пенільного кровотоку у чоловіків, хворих на ЦД2 та ЕД, проводили в режимі дуплексного сканування на апараті для ультразвукових досліджень TOSHIBA SSA-580F (Nemio XG) лінійним датчиком із частотою 6-12 МГц. Оцінку стану пенільного кровотоку кожному пацієнту проводили шляхом 4-кратного ультразвукового дослідження з інтервалом 15 хв: перший раз оцінювали базальний кровотік у стані спокою, наступні 3 — після фармакологічної індукції ерекції. Фармакологічна індукція ерекції досягалася за допомогою інтракавернозного введення 20 мкг алпростадилу (приготований еквівалент) шляхом розведення 0,2 мл алпростадилу в 9,8 мл фізіологічного розчину). Впродовж дослідження застосовувався тест Вальсальви: форсований видих із закритими носом і ротом, який дозволяє виявити недостатність вен таза (в т.ч. пенільних вен) шляхом зміни напрямку кровотоку.

Побічні реакції на інтракавернозне введення розчину алпростадилу спостерігали у 7 пацієнтів (в усіх — больові відчуття в місці ін'єкції помірного ступеня, в 1 хворого — підшкірна гематома шкіри статевого члена), які не вимагали додаткових втручань або призначень. Після обстеження пацієнти перебували під медичним спостереженням до моменту цілковитого зникнення ерекції (оцінку проводили за суб'єктивними відчуттями пацієнта та шляхом візуального огляду й пальпації статевого члена лікарем).

Контрольну групу склали 8 чоловіків віком від 32 до 51 року без скарг на ЕД.

Результати та обговорення

У хворих на ЦД2 та ЕД виявлено зниження ПСШ кровотоку в а. dorsalis penis ($22,0 \pm 0,6$ см/с) порівняно з показником чоловіків контрольної групи ($24,8 \pm 0,8$ см/с, $p < 0,01$, **табл. 1**). Резистентний (Ri) та пульсаційний

індекси (P_i) за результатами дослідження а. cavernosum були вірогідно нижчими у хворих на ЦД, ніж у чоловіків контрольної групи у стані спокою (табл. 2). У здорових чоловіків показники R_i були вищими за 0,9, а P_i — вищими за 2,0, а за ЦД2 значення R_i були нижчими від 0,8, а P_i — нижчими від 2,0. ПСШ кровобігу в артеріальних міжкавернозних анастомозах у динаміці фармакологічно індукованої ерекції була зниженою та складала <12 см/с. Аномалії судин статевого члена з анастомозами виявлено у 8 із 27 хворих на ЦД2. Реакція на фармакологічну індукцію ерекції у хворих на ЦД2 була менш інтенсивною, ніж у чоловіків контрольної групи на 5, 15, 30-й хв (табл. 1).

Приріст ПСШ кровобігу був послаблений у хворих на ЦД2 протягом усього періоду переходу від стану спокою до фази ригідної ерекції зі значнішим підйомом на 15-й хв і деяким послабленням через 30 хв після інтракавернозного введення розчину альпростадилу (табл. 1).

Спостерігалось зменшення тривалості реакції на ВАП у хворих на ЦД2. За результатами дуплексного сканування статевого члена встановлено, що захворювання на ЦД супроводжувалося формуванням фібробластичних змін кавернозних тіл, потовщенням стінок а. cavernosa до 0,3-0,5 мм із дифузним розташуванням гіперехогенних структур до 1,5-3,0 мм.

За умов збільшення кровонаповнення статевого члена в динаміці проведення фармаколо-

гічної проби в а. cavernosum приріст значень R_i був менш вираженим у хворих із ЦД2, ніж у чоловіків контрольної групи у початковій 15 хв дослідження зі зниженням на 30-й хв, а P_i — протягом 5-30 хв спостереження (табл. 2).

Отже, зниження ПСШ кровобігу зі збільшенням приросту показників тону артеріальної стінки та периферичного опору є наслідком порушень мікроциркуляції, тканинної проникності, що мають місце у хворих на ЦД2. Підвищення тиску у функціонуючих капілярах призводить до значного збільшення транскапілярного фільтраційного тиску та сприяє трансудації, проявом чого спочатку є набряк тканини, а в подальшому — формування порушень трофіки, ступінь яких пропорційний ступеню венозної недостатності. Поширена недостатність венозних клапанів підсилює периферичний застій крові та сприяє формуванню набряково-трофічного синдрому. Гістологічна перебудова стінок колатералей призводить до зриву компенсації та розвитку хронічної венозної недостатності й порушень венооклюзійного механізму.

Виявлене зниження індексу резистентності та пульсаційного індексу у хворих на ЦД2 та ЕД порівняно з показниками чоловіків контрольної групи як у фазі спокою, так і в динаміці фармакологічної індукції ерекції у дослідженні а. cavernosum свідчить про формування артеріальної недостатності у цієї категорії хворих.

Таблиця 1. Динамічні зміни середньої пікової систолічної швидкості кровобігу (см/с) у кавернозних артеріях статевого члена перед початком і після медикаментозної індукції ерекції у чоловіків, хворих на ЦД2 ($M \pm m$)

Фаза спокою		Час після введення ВАП					
К	ЦД2	5 хв		15 хв		30 хв	
		К	ЦД2	К	ЦД2	К	ЦД2
24,8±0,0	22,0 ±0,6	34,5±1,1	28,8±0,3	69,6±1,2	48,8±0,7	56,1±1,9	50,3±0,9
	$p > 0,2$	$p_1 < 0,001$	$p < 0,01$	$p_1 < 0,001$	$p < 0,001$	$p_1 < 0,001$	$p < 0,01$
			$p_1 < 0,01$		$p_1 < 0,001$		$p_1 < 0,001$

Примітка: К — контроль; р — порівняно з контролем; p_1 — порівняно з фазою спокою.

Таблиця 2. Динамічні зміни індексів резистентності (R_i) та пульсації (P_i) кавернозних артерій статевого члена перед початком і після медикаментозної індукції ерекції у чоловіків, хворих на ЦД2 ($M \pm m$)

Фаза спокою		Час після введення ВАП						
К	ЦД2	5 хв		15 хв		30 хв		
		К	ЦД2	К	ЦД2	К	ЦД2	
R_i	0,93±0,04	0,75±0,01	0,75±0,04	0,62±0,01	0,80±0,02	0,70±0,01	0,96±0,1	0,73±0,01
		$p < 0,01$	$p_1 < 0,01$	$p < 0,01$	$p_1 < 0,001$	$p > 0,5$	$p_1 > 0,5$	$p > 0,2$
						$p_1, 0,1 > 0,05$		$p_1 > 0,1$
P_i	2,4±0,04	1,80±0,06	2,1±0,1	1,6±0,03	1,7±0,08	1,56±0,04	2,2±0,1	1,72±0,04
		$p < 0,001$	$p_1 < 0,05$	$p < 0,001$	$p_1 < 0,001$	$p > 0,1$	$p_1 < 0,05$	$p < 0,001$
			$p_1 < 0,01$		$p_1 < 0,01$	$p_1 < 0,01$		$p_1 > 0,2$

Примітка: К — контроль; р — порівняно з контролем; p_1 — порівняно з фазою спокою.

Оригінальні дослідження

Проведення тесту Вальсальви виявило менший ступінь поширеності рефлексу та компенсації венозної недостатності у чоловіків, хворих на ЦД2 та ЕД. Це свідчить, що у хворих на ЦД2 первинною ланкою розладу є не ураження венооклюзійного механізму, а артеріальна недостатність судинного русла статевого члена.

Аналіз індивідуальних показників кровотоку у хворих на ЦД2 з дебютною формою ЕД засвідчив зниження показників ПСШ і зростання індексу резистентності у чоловіків із ЦД2 порівняно з контролем.

Результати даного дослідження засвідчили наявність порушення артеріального кровотоку в обстежених, хворих на ЦД2 та ЕД, причому артеріальну недостатність різного ступеня діагностовано в усіх пацієнтів. Практично в усіх обстежених ЦД асоціювався з іншими захворюваннями, пов'язаними зі старінням чоловічого організму, — вісцерально-абдомінальним ожирінням, АГ, дисліпідеміями, хворобами передміхурової залози. З літератури відомо, що близько 35-75% чоловіків із ЦД мають ЕД різного ступеня, причому ЕД у них часто асоціюється з такими коморбідними станами, як гіпертензія, ожиріння, атеросклероз, серцеві хвороби, гіперхолестеринемія, а тяжкість ЕД корелює з глікемічним контролем, тривалістю ЦД, наявністю хронічних діабетичних ускладнень [10, 11]. Судинні захворювання є найчастішою причиною ЕД, а ЕД вважається маркером ССЗ [12]. Більшість випадків ЕД є наслідком гемодинамічної дисфункції з артеріальною (близько 80%) або венозною недостатністю [13]. Найточнішим показником захворювання артерій є ПСШ. У пацієнтів з ЕД без явних симптомів ССЗ кольорова доплерівська сонографія відіграє важливу роль у визначенні безсимптомної хвороби коронарних артерій. Дійсно, спільним патофізіологічним підґрунтям ССЗ та ЕД є ендотеліальна дисфункція, а ступінь ЕД корелює з тяжкістю ССЗ. З ендотеліальною дисфункцією пов'язано кілька серцево-судинних чинників ризику, серед яких і ЦД2. Встановлено, що підвищене глікування кінцевих продуктів є причиною недостатнього глікемічного контролю, а підвищення вмісту колагену в оболонках члена та кавернозних тілах пенільної тканини пацієнтів із ЦД гальмує продукцію оксиду азоту [13]. Вважають, що метаболічні порушення за ЦД2 сприяють розвитку ендотеліальної дисфункції через ендотелін-1 як модулятор судинного тонуусу та

відіграють важливу роль у розвитку судинних ускладнень [14]. Гістологічна перебудова стінок колатералей призводить до зриву компенсації та розвитку хронічної венозної недостатності й порушень венооклюзійного механізму [15]. Ці зміни можуть зникати з нормалізацією метаболічних порушень.

Суттєву роль у патогенезі ЕД у чоловіків із ЦД2 відіграє зниження рівнів андрогенів, яке може розвиватися раніше, ніж ендотеліальна дисфункція [16]. Моделі дефіциту інсуліну на тваринах показують виникнення андрогенодефіциту та порушення ерекції, що цілком відновлюються на тлі замісної терапії тестостероном [17]. Автори стверджують, що в кавернозних тілах андрогени регулюють множинні сигнальні шляхи та структури клітинних компонентів кавернозної тканини. Слабко виражений ефект інгібіторів фосфодіестерази 5-го типу у хворих на ЦД може бути зумовлений змінами в еректильній тканині, спричиненими низьким рівнем андрогенів у крові. Призначення тестостерону цілком відновлює зумовлені ЦД2 ферментативні зсуви в статевому члені, у тому числі ерекцію та реакцію на сілденафіл [18]. Тому всім пацієнтам із низькими рівнями тестостерону в крові та симптомами андрогенодефіциту призначають препарати тестостерону перед початком приймання інгібіторів фосфодіестерази 5-го типу.

Ендотеліальна дисфункція є одним із проявів системних судинних порушень, оскільки ендотелій судин відіграє центральну роль у патогенезі численних тромботичних і запальних захворювань. Ця дисфункція є предиктором майбутніх коронарних подій і може бути діагностованою визначенням рівнів циркулюючих у крові маркерів, тому наявність ЕД, що нерідко є першим симптомом ЦД2 та виявляється на декілька місяців раніше, ніж маніфестуються симптоми ЦД, може спонукати до обстеження стану серцево-судинної системи у чоловіків [19]. Більш виражені порушення ендотеліальної функції спостерігаються у пацієнтів із тривалішим перебігом ЦД, ніж із вперше встановленим. Ендотеліальна дисфункція відіграє ключову роль у патогенезі атеросклерозу та мікро- і макроангіопатій за ЦД, а також є найбільш загальною причиною ЕД. Водночас ЕД є типовим проявом у чоловіків із ЦД2, а також, як вважають, може розглядатися як симптом недіагностованого ССЗ [20]. Дисфункція ендотелію передреде розвитку атеросклерозу, що узгоджується з гіпо-

тезою «розміру артерії» [21]. Ця теорія стверджує, що атерогенез може вірогідно асоціюватися з клінічними симптомами, характерними для ураження артерій меншого діаметра, які страждають раніше, насамперед артерій статевого члена, ніж артерій більшого діаметра, таких як коронарні [22, 23]. Підтвердженням гіпотези є дослідження товщини intima-media кавернозних і каротидних артерій у пацієнтів з ЕД, які виявили помірну позитивну лінійну кореляцію цих показників [24]. Отримані результати дають підстави авторам стверджувати, що порушення кровотоку в кавернозних артеріях може бути предиктором системного атеросклерозу на ранніх стадіях.

Тому ультимативною метою у чоловіків, хворих на ЦД2 та ЕД, має бути не лише лікування ЕД, а й діагностика та адекватне (агресивне) лікування будь-яких чинників ризику ССЗ [25]. ЕД може бути попереджувачим сигналом для ранньої інтервенції у чоловіків із ризиком розвитку метаболічного синдрому, ЦД2 і ССЗ. Мета-аналіз 15 рандомізованих досліджень (476 пацієнтів приймали тривалий час малі дози сілденафілу, 237 — плацебо) засвідчив поліпшення показника «flow-mediated dilatation» у пацієнтів, хворих на ЦД2 та ЕД, які тривалий час приймали сілденафіл [26]. Інгібітори фосфодіестерази 5-го типу є першою лінією терапії ЕД у чоловіків, вони є ефективними у чоловіків із ЦД2. Більше того, підтверджено позитивну роль цих препаратів за умов тривалого приймання на ендотеліальну функцію у чоловіків із ЦД2 [27] із поліпшенням гемодинамічних параметрів.

Висновки

Виявлене зниження індексу резистентності та пульсаційного індексу у хворих на ЦД2 та ЕД порівняно з показниками чоловіків контрольної групи як у фазі спокою, так і в динаміці фармакологічної індукції ерекції у дослідженні а. cavernosum свідчить про формування змішаної артеріо-венозної недостатності з превалюванням артеріального компонента у цієї категорії хворих.

Список використаної літератури

1. Feldman H.A., Goldstein I., Hatzichristou D.G., Krane R.J., McKinlay J.B. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study // *J. Urol.* — 1994. — Vol. 151, № 1. — P. 54-61.
2. Aytac I.A., McKinlay J.B., Krane R.J. The likely worldwide increase in

- erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences // *Br. J. Urol. Int.* — 1999. — Vol. 84. — P. 450-456.
3. Braun M., Wassmer G., Klotz T., Reifenrath B., Mathers M., Engelmann U. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the «Cologne Male Survey» // *Int. J. Impot. Res.* — 2000. — Vol. 12, № 6. — P. 305-311.
4. Fedele D., Coscelli C., Santeusano F., Bortolotti A., Chatenoud F., Colli E., Landoni M., Parazzini F. Erectile dysfunction in diabetic subjects in Italy. Gruppo Italiano Studio Deficit Erettile nei Diabetici // *Diabetes Care.* — 1998. — Vol. 21, № 11. — P. 1973-1977.
5. Goldstraw M.A., Kirby M.G., Bhardwa J., Kirby R.S. Diabetes and the urologist: A growing problem // *B.J.U. Int.* — 2007. — Vol. 99. — P. 513-517.
6. Hakim L.S., Goldstein I. Diabetic sexual dysfunction // *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* — 1996. — Vol. 25. — P. 379-400.
7. Акопян А.Э. Нейросудистые расстройства в генезе нарушенный сексуального здоровья у мужчин, страдающих сахарным диабетом, и их коррекция: автореф. дис... канд. мед. наук. — Харьков, 1990. — 22 с. (Akopyan A.Ye. Neurovascular disorders in the genesis of sexual health problems in men with diabetes and their correction: avtoref. dis... cand. med. nauk. — Kharkov, 1990. — 22 p.)
8. Romeo J.H., Seftel A.D., Madhun Z.T., Aron D.C. Sexual function in men with diabetes type 2: association with glycemic control // *J. Urol.* — 2000. — Vol. 163. — P. 788-791.
9. Yavas U.S., Calisir C., Kaya T., Degirmenci N.A. A sign of arteriogenic insufficiency on penile Doppler sonography // *J.U. Ultrasound Med.* — 2007. — Vol. 26. — P. 1643-1648.
10. Yaman O., Akand M., Gursoy A., Erdogan M.F., Anafarta K. The effect of diabetes mellitus treatment and good glycemic control on the erectile function in men with diabetes mellitus-induced erectile dysfunction: a pilot study // *J. Sex. Med.* — 2006. — Vol. 3, № 6. — P. 44-348.
11. Roth A., Kalter-Leibovici O., Kerbis Y., Tenenbaum-Koren E., Chen J., Sobol T., Raz I. Prevalence and risk factors of erectile dysfunction in men with diabetes, hypertension, or both diseases: a community survey among 1,412 Israel men // *Clin. Cardiol.* 2003. — Vol. 26, № 1. — P. 25-30.
12. Shabsigh R., Anastadis A.G. Erectile dysfunction // *Annu. Rev. Med.* — 2003. — Vol. 54. — P. 153-168.
13. Seftel A.D., Vaziri N.D., Ni Z., Razmjouei K., Fogarty J., Hampel N., Polak J., Wang R.Z., Ferguson K., Block C., Haas C. Advanced glycation end products in human penis: Elevation in diabetic tissue, site of deposition, and possible effect through sNOS or eNos // *Urology.* — 1997. — Vol. 50, № 6. — P. 1016-1026.
14. Hopfner R.L., Gopalakrishnan V. Endothelin: emerging role in diabetic vascular complications // *Diabetologia.* — 1999. — Vol. 42. — P. 183-194.
15. Kuo Y.-C., Lai Y.-H., Hung C.-S. Color Doppler ultrasound assessment of penile vascular system in men with erectile dysfunction // *J. Sex. Med.* — 2006. — Vol. 3. — Suppl. 20. — P. 165.
16. Svatberg J. Epidemiology: Testosterone and the metabolic syndrome // *Int. J. Impot. Res.* — 2007. — Vol. 19. — P. 124-128.
17. Mills T.M., Levis R.W. The role of androgens in the erectile response // *A perspective Mol. Urol.* — 1999. — Vol. 3. — P. 75-86.
18. Traish A.M., Goldstein I., Kim N.N. Testosterone and erectile function: From basic research to a new clinical paradigm for managing men with androgen insufficiency and erectile dysfunction // *Eur. Urology.* — 2007. — Vol. 52. — P. 54-70.
19. Bonetti P.O., Lerman L.O., Lerman A. Endothelial dysfunction: A marker of atherosclerotic risk // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2003. — Vol. 23. — P. 168-175.
20. Thompson I.M., Tangen C.M., Goodman P.J., Probstfield J.L., Moinpour C.M., Coltman C.A. Erectile dysfunction and subsequent cardiovascular disease // *J. Amer. Med. Associat.* — 2005. — Vol. 294, № 23. — P. 2996-3002.
21. Watts G.F., Chew K.K., Stuckey B.G. The erectile-endothelial dysfunction nexus: new opportunities for cardiovascular risk prevention // *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* — 2007. — Vol. 4, № 5. — P. 263-273.
22. Montorsi P., Ravagnani P.M., Galli S., Rotatori F., Briganti A., Salonia A., Rigatti P., Montorsi F. The artery size hypothesis: a macrovascular link between erectile dysfunction and coronary artery disease // *Am. J. Cardiol.* — 2005. — Vol. 96, № 12B. — P. 19-23.
23. Golubunski A., Sikorski A. Usefulness of power Dopple

Оригінальні дослідження

- ultrasonography in evaluating erectile dysfunction // *B.J.U. Int.* — 2002. — Vol. 89. — P. 779-782.
24. Prezioso D., Iacono F., Russo U., Romeo G., Ruffo A., Russo N., Illiano E. Evaluation of penile cavernosal artery intima-media thickness in patients with erectile dysfunction. A new parameter in the diagnosis of vascular erectile dysfunction. Our experience on 59 cases // *Arch. Italiano Urol. Androl.* — 2014. — Vol. 86, № 1. — P. 9-14.
 25. Yaman O., Akand M., Gursoy A., Erdogan M.F., Anafarta K. The effect of diabetes mellitus treatment and good glycemic control on the erectile function in men with diabetes mellitus-induced erectile dysfunction: a pilot study // *J. Sex. Med.* — 2006. — Vol. 3, № 2. — P. 344-348.
 26. Santi D., Giannetta E., Isidori A.M., Vitale C., Aversa A., Simoni M. Therapy of endocrine disease. Effects of chronic use of phosphodiesterase inhibitors on endothelial markers in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis // *Eur. J. Endocrinol.* — 2015. — Vol. 172, № 3. — P. 103-114.
 27. Schwartz B.G., Jackson G., Stecher V.J., Campoli-Richards D.M., Kloner R.A. Phosphodiesterase type 5 inhibitors improve endothelial function and may benefit cardiovascular conditions // *Amer. J. Med.* — 2013. — Vol. 126, № 3. — P. 192-199.

(Надійшла до редакції 25.01.2016)

Допплерографія судів полового члена у чоловіків з еректильною дисфункцією і сахарним діабетом 2-го типу

В.Е. Лучицкий, Е.А. Шелковой, Е.В. Лучицкий

ГУ «Інститут ендокринології і обміну речовин ім. В.П. Комиссаренко НАМН України»

Резюме. Одной из наиболее частых общих хронических дисфункций у мужчин после 40-летнего возраста является эректильная дисфункция (ЭД). Распространенность и тяжесть ЭД растут с возрастом и на фоне коморбидных состояний — сахарного диабета 2-го типа (СД2), висцерально-абдоминального ожирения, артериальной гипертензии и сердечно-сосудистых заболеваний. Большинство случаев ЭД являются результатом гемодинамической дисфункции с артериальной (около 80%) или венозной недостаточностью. Одним из наиболее точных показателей в диагностике гемодинамических нарушений артерий является дуплексное ультразвуковое сканирование сосудов. **Цель** данного исследования — изучить особенности васкулогенных нарушений в развитии эректильной дисфункции у пациентов с СД2 с помощью дуплексного ультразвукового сканирования пенильных сосудов. **Материалы и методы.** Определение состояния пенильного кровотока проведено у 27 мужчин, больных СД2 и ЭД (средний возраст — 50,1±1,2 года, длительность СД — 9,1±2,0 года, продолжительность ЭД — 4,7±2,2 года). **Результаты.** У больных СД2 и ЭД выявлено снижение пиковой систолической скорости кровотока в а. dorsalis penis (22,0±0,6 см/с) по сравнению с показателем мужчин контрольной группы (24,8±0,8 см/с, p<0,01). Резистентный (Ri) и пульсационный индексы (Pi) при исследовании а. cavernosum были достоверно ниже у больных СД, чем у мужчин контрольной группы в состоянии покоя. Реакция на фармакологическую индукцию

эрекции у больных СД2 была менее интенсивной по сравнению с мужчинами контрольной группы на 5, 15, 30-й мин. **Выводы.** Выявленное снижение индекса резистентности и пульсационного индекса у больных СД2 и ЭД по сравнению с контролем как в фазе покоя, так и в динамике фармакологической индукции эрекции при исследовании а. cavernosum свидетельствует о формировании смешанной артерио-венозной недостаточности с преобладанием артериального компонента у этой категории больных.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, эректильная дисфункция, ультразвук, доплерография.

Penile Doppler sonography in men with erectile dysfunction and type 2 diabetes

V.E. Luchytskiy, E.A. Shelkovoy, E.V. Luchytskiy

SI «V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Nat. Acad. Med. Sci. of Ukraine»

Summary. One of the most common chronic dysfunction in men over 40 years of age is erectile dysfunction (ED). The prevalence and severity of ED increases with age and the presence of comorbid conditions — type 2 diabetes, visceral-abdominal obesity, hypertension and cardiovascular diseases. Most cases of ED is the result of hemodynamic dysfunction of arterial insufficiency (80%) or venous insufficiency. One of the most accurate indicators in the diagnosis of arterial hemodynamic disturbances is duplex ultrasound vessels examination. **Purpose** — to explore the features in vasculogenic violations of erectile dysfunction in patients with type 2 diabetes using penile duplex ultrasound scan of the vessels. **Materials and methods.** Defining the penile blood flow mode duplex ultrasound scanning 27 men conducted in patients with type 2 diabetes and ED (average age 50.1±1.2 years, duration of diabetes — 9.1±2.0 years, duration of ED — 4.7±2.2 years). **Results.** In patients with type 2 diabetes and ED a reduction in blood flow peak systolic velocity a. dorsalis penis (22.0±0,6 cm/sec) was showed compared with men in the control group (24.8±0.8 cm/sec, p<0,01). Resistant (Ri) and pulsatile indices (Pi) of a. cavernosum were significantly lower in patients with diabetes than in men of the control group at rest. The response to pharmacological induction of erection in patients with type 2 diabetes was less intense than in men of the control group at the 5th, 15th, 30th min. **Conclusions.** Identified reduce resistance index and pulsating index in patients with type 2 diabetes and ED compared with men in the control group, both in the resting phase and in the dynamics of pharmacological induction of erection in the study a. cavernosum, indicate the formation of a mixed arterio-venous insufficiency prevalence of blood component in these patients.

Keywords: type 2 diabetes, erectile dysfunction, ultrasound, Doppler sonography.

Структурно-метаболичні особливості будови ендометрія у жінок пізнього репродуктивного віку з доброякісними тиреопатіями

М.Є. Яроцький,
Л.М. Семенюк,
О.О. Литвак¹,
Л.С. Наустинна¹,
О.Я. Гирявенко²

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України

¹ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» ДУС

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

Резюме. Мета роботи — вивчити структурно-метаболичні особливості гіперпластичних процесів у жінок пізнього репродуктивного віку з доброякісними тиреопатіями та визначити кореляцію між гістологічним статусом і параметрами морфометрії ендометрія у вказаного контингенту пацієнток. **Результати та обговорення.** Гіперпластичні процеси ендометрія є причиною мено-метрорагій майже у 40% жінок пізнього репродуктивного віку. Порушення менструального циклу — провідний клінічний симптом захворювання й основний мотив звертання до лікаря та госпіталізації. Серед причин розвитку гіперплазій ендометрія (ГЕ) істотна роль належить порушенням гормонального гомеостазу зі зміною росту та диференціювання клітинних елементів ендометрія. У структурі супутніх екстрагенітальних захворювань у жінок із гіперплазією ендометрія частка тиреопатій складає майже 50-65%. Є припущення, що гонадотропін-рилізінг-гормон (ГнРГ) може відігравати роль автокринного регулятора проліферації клітинних ліній карциноми, а агоністи ГнРГ можуть викликати десенситизацію або пригнічення синтезу рецепторів до ГнРГ, справляючи прямий антипроліферативний ефект, тобто запобігаючи пухлинному росту. Проведено вивчення структурно-метаболичних характеристик гіперпластичних процесів ендометрія у жінок пізнього репродуктивного віку з доброякісними тиреопатіями з метою вдосконалення алгоритму обстеження, прогнозування та запобігання розвитку патологічних проліферативних процесів ендометрія. **Висновки.** Термін спостереження стану ендометрія у пацієнток пізнього репродуктивного віку з гіперпластичними процесами матки та патологією щитоподібної залози має складати не менше від 1 року після закінчення терапії агоністами ГнРГ. Складна гіперплазія ендометрія є чинником більшого ризику малігнізації ендометрія.

Ключові слова: гіперпластичні процеси ендометрія, тиреопатії, гонадотропін-рилізінг-гормон.

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

© М.Є. Яроцький, Л.М. Семенюк, О.О. Литвак, Л.С. Наустинна, О.Я. Гирявенко

Оригінальні дослідження

Патологія ендометрія — одне з найчастіших гінекологічних захворювань, які в 10-25% випадків проявляються аномальними матковими кровотечами [2, 6]. Гіперпластичні процеси ендометрія є причиною мено-метрорагій майже у 40% жінок пізнього репродуктивного віку [1, 4]. Провідним клінічним симптомом захворювання й основним мотивом звертання до лікаря та госпіталізації є порушення менструального циклу [2, 4, 9]. Серед причин розвитку гіперплазії ендометрія (ГЕ) багато дослідників істотну роль відводять порушенням гормонального гомеостазу зі зміною росту та диференціювання клітинних елементів ендометрія [2, 4]. Гіперпластичні процеси ендометрія — це стани, за яких аномально підвищено проліферацію ендометріальних залоз, коли вони набувають неправильних розмірів і форми [3, 4]. За пропозицією ВООЗ і Міжнародного товариства гінекологів-патоморфологів ГЕ класифікується на підставі наявності або відсутності клітинної атипії, а також залежно від ступеня порушень будови тканини (проста або складна ГЕ). Це порушення проліферативних процесів ендометрія розглядається як наслідок надмірної ендогенної (ановуляція, ожиріння) або екзогенної (гормонотерапія) естрогенної стимуляції [3, 5].

Низка дослідників відзначають, що в структурі супутніх екстрагенітальних захворювань у цих жінок частка тиреопатій складає майже 50-65% [1, 11]. Зокрема, за результатами Вікінгемського дослідження, поширеність первинного гіпотиреозу (ГТ) у 50-річних жінок перевищує 8% [1, 4]. Патогенез впливу гіпотиреозу на менструальну та репродуктивну функції остаточно не вивчено. Ключове значення має дефіцит тиреоїдних гормонів, необхідних для забезпечення основного обміну, тканинного дихання та росту більшості активно функціонуючих клітин і тканин, у т.ч. всіх без винятку структур статевої системи. Істотне значення має зниження рівня секстероїдзв'язуючого глобуліну, що розвивається на тлі гіпотиреозу. Це призводить до зниження рівнів загального тестостерону й естрадіолу та підвищення вмісту біологічно активного тестостерону. Рівень метаболічного кліренсу естрадіолу знижується, а отже, зменшується концентрація загального естрадіолу, що також є наслідком порушеного біосинтезу та периферичного метаболізму. Рівень гонадотропінів за гіпотиреозу, як правило, не змінено [11].

Частота розладів менструального циклу (МЦ) за первинного гіпотиреозу втричі перевищує таку у загальній популяції жінок репродуктивного віку і, за даними різних дослідників, складає 23,4-70%. Найбільш поширені порушення МЦ — олігоменорея, гіперменорея, менорагія, стійка аменорея. Тривалий некомпенсований гіпотиреоз призводить до формування хронічної ановуляції та дисфункціональних маткових кровотеч. Останнім десятиріччям лікування ГЕ проводиться або гестагенними препаратами, або гістеректомією, залежно від гістологічної форми гіперпластичного процесу. Просту гіперплазію (залозисту або залозисто-кістозну гіперплазію без атипії) зазвичай лікують консервативно гестагенами, а складна (аденоматозна гіперплазія без атипії) й атипова гіперплазія через високу ймовірність переродження у карциному підлягають гістеректомії (за винятком ювенільних форм ГЕ) [1, 4].

Нещодавні дослідження виявили високоафінні рецептори до ГнРГ у клітинах нормального та карциноматозного ендометрія. Крім того, у клітинних лініях карциноми ендометрія визначено мРНК ГнРГ, і це свідчить, що такі клітини продукують ГнРГ *de novo* [6, 7]. Існує припущення, що ГнРГ може відігравати роль автокринного регулятора проліферації цих клітинних ліній карциноми, а агоністи ГнРГ — викликати десенситизацію або пригнічення синтезу рецепторів до ГнРГ, справляючи прямий антипроліферативний ефект, а отже, запобігаючи пухлинному росту. Перші звіти продемонстрували багатообіцяючі результати використання агоністів ГнРГ у пацієнток із рецидивуючою карциномою ендометрія, коли гестагенна терапія виявилася неефективною [1, 8]. Але у цих дослідженнях немає вказівок на наявність або відсутність супутньої ендокринопатії та запального процесу в ендометрії. У сучасній науковій літературі висвітлено результати лише невеликої кількості досліджень функціонального стану ендометрія у жінок із патологією щитоподібної залози [1, 4, 5]. Тому безсумнівну актуальність має вивчення цього питання на сучасному рівні з використанням новітніх інформативних методів.

Мета роботи — вивчити структурно-метаболічні особливості гіперпластичних процесів у жінок пізнього репродуктивного віку з доброякісними тиреопатіями та визначити кореляцію між гістологічним статусом і параметрами морфометрії ендометрія у вказаного контингенту пацієнток.

Матеріали та методи

До дослідження було включено 42 жінки з ГЕ та гіпотиреозом у стані медикаментозної компенсації. Вік пацієнок складав 35-45 років ($38,4 \pm 2,3$ року). Параметрами виключення були наявність антитіл до тиреотропного гормону та тиреопероксидази або злоякісних процесів будь-якої локалізації.

У комплекс проведених обстежень входило визначення основних ехографічних показників органів малого таза та щитоподібної залози, гормональних показників на 5-6-й день МЦ (ТТГ, T_4 , T_3 , ФСТ, ЛГ, естрадіолу) імуноферментним методом за допомогою набору медико-діагностичного центру «БСЛ-група»; діапазон нормальних концентрацій ТТГ – 0,465-4,68 мОд/л, T_4 – 0,78-2,19 нг/дл, T_3 – 2,77-5,27 пг/мл, ФСТ у середині фолікулінової фази – 1,98-11,6 МО/л, естрадіол у фолікулінову фазу – 26,6-161,0 пг/мл, ЛГ у фолікулінову фазу – до 20 МО/мл. Морфологічне дослідження біопсійного матеріалу ендометрія виконували за стандартними методиками. Клініко-лабораторне обстеження проведено на базі Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України.

Діагноз ГЕ встановлювали за результатами морфологічного дослідження біопсійного матеріалу ендометрія, здійсненого з приводу метрорагії. У 30 жінок було діагностовано просту ГЕ без атипії, у 10 – складну ГЕ без атипії, у 2 – складну ГЕ з атипією (атипову ГЕ). За формою гіперплазії жінок розподілили на 2 групи: першу – з початковим діагнозом простої гіперплазії ($n=30$), та другу – з початковим діагнозом складної гіперплазії ($n=12$, включаючи 2 випадки атипової гіперплазії). Аналоги ГнРГ (трипторелін) вводили протягом 6 місяців у дозі 3,75 мг (1 ампула) кожні 28 днів. Для контролю всім жінкам проводили офісну гістероскопію через 3 і 6 місяців лікування, а також через 6 і 12 місяців після відміни аналогів ГнРГ. У процесі терапії та у зазначені терміни по її припиненню всім пацієнтам проводили контрольне морфологічне обстеження та опитування для оцінки характеру кровотечі, вираженості клімактеричного синдрому, інших побічних ефектів.

Для оцінки стану проліферації ендометрія на підставі гістологічних характеристик, даних морфометрії, стану ядерної ДНК, а також у спробі оцінити кореляцію між гістологіч-

ним статусом і параметрами морфометрії та ДНК-цитометрії вивчали фіксовані в парафіні зразки ендометрія. Дослідження проводили за допомогою аналізатора MIAMED-DNA Image Analysis. Оцінювали клітинну вистілку ендометріальних залоз, за станом якої встановлювали діагноз простої або складної ГЕ, розмір і форму ядер, вміст ДНК. Особливу увагу приділяли кількості нормальної диплоїдної ДНК. Після вимірювання 300 ядер ендометріальних клітин у зразку аналізували: а) морфометричні параметри – периметр ядра, мінімальний і максимальний поперечні розміри, форму (ступінь нерівності або сферичності); б) ДНК-цитометричні параметри: середній вміст ДНК, індекс ДНК (вміст нормальної диплоїдної ДНК), індекс відхилення диплоїдної ДНК (індекс проліферативної активності клітинної популяції), число і відсоток ядер із більше ніж 5-плоїдною ДНК.

Статистичний аналіз проводили за допомогою програм SPSS і StatCalc of EpiInfo.

Результати та обговорення

Гістологічне дослідження матеріалу показало, що через 3 місяці лікування лише в однієї пацієнтки зберігалася картина ГЕ, причому складної ГЕ, яка розвинулась із вихідної простої. У 14 (46,7%) пацієнок із групи з вихідною простою ГЕ і у 7 (58,3%) жінок із групи з вихідною складною ГЕ розвинулась цілковита атрофія ендометрія. У решти пацієнок виявлено функціональний ендометрій у стадії проліферації, секретії або порушеної проліферації. Через 6 місяців лікування проведено контрольне гістологічне обстеження аспірат-біопсії ендометрія: знову лише в однієї пацієнтки з вихідною простою гіперплазією мала місце осередкова складна гіперплазія. Відсоток пацієнок з атрофією ендометрія різко зріс – до 70,0% ($n=21$) у групі з вихідною простою ГЕ та до 75,0% ($n=9$) серед жінок із вихідною складною ГЕ з відповідним одночасним зниженням частки пацієнок із функціональним станом ендометрія ($p<0,05$). В обох пацієнок із вихідною атиповою ГЕ гістологічне дослідження виявило цілковиту атрофію. У двох пацієнок із вихідною простою ГЕ, у яких через 3 місяці визначалася складна ГЕ, через 6 місяців відзначено функціональний ендометрій. Через 6 місяців після припинення лікування агоністами ГнРГ очікуване відновлення функціонального стану ендометрія

Оригінальні дослідження

відбулось у більшості випадків. У 6 (20,0%) пацієток із групи з вихідною простою ГЕ й у 5 (41,7%) осіб із групи з вихідною складною ГЕ ендометрій був атрофічним, а у 22 (73,3%) і 7 (58,3%) жінок відповідно гістологічне дослідження виявило функціональний ендометрій. У групі з вихідною простою ГЕ в однієї пацієнтки розвинулася картина складної ГЕ, що вимагало гістеректомії, ще в однієї жінки через 6 місяців після лікування визначено осередкову складну гіперплазію, хоча під час лікування ендометрій був функціональним. Через 6 місяців після припинення лікування в жодній пацієнтки з вихідною складною ГЕ не було гіперплазії. У двох пацієток із вихідною атипичною гіперплазією ендометрій був атрофічним.

Контрольний період спостереження склав щонайменше 12 місяців після припинення терапії агоністами ГнРГ. У групі пацієток із вихідною простою ГЕ гістологічне дослідження виявило атрофію в 11 (36,7%) жінок, функціональний ендометрій — у 12 (40,0%), складну гіперплазію — у решти 7 (23,3%, включаючи 2 пацієток, у яких вона розвинулася через 6 місяців контрольного періоду). Рецидивування ГЕ протягом контрольного періоду через 6 місяців після лікування агоністами ГнРГ призвело в усіх 7 випадках до гістеректомії, після якої гістологічне дослідження ендометрія підтвердило попередній діагноз.

Для оцінки ризику рецидивування складної ГЕ у жінок із вихідним діагнозом простої гіперплазії, які лікувалися 6 місяців агоністами ГнРГ, вираховували коефіцієнт ризику. Попри невелику кількісну вибірку відзначено вірогідне зростання коефіцієнта ризику з часом (з 1,0 через 3 місяці після лікування і 1,0 через 6 місяців після лікування до 2,07 через 6 місяців контрольного періоду і до 18,3 через 12 місяців, $p < 0,01$), що є наслідком прогресування аномального проліферативного стану, незважаючи на проведене лікування агоністами ГнРГ.

Результати вивчення впливу 6-місячної терапії агоністами ГнРГ із використанням тесту McNemar показали, що співвідношення часток атрофічного та функціонального ендометрія змінювалося вірогідно у бік атрофії ($p < 0,01$), тоді як протягом 6 місяців контрольного періоду — навпаки ($p < 0,0001$). Між 6 і 12-м місяцями спостереження подальших вірогідних змін співвідношення часток атрофічного та функціонального ендометрія не відбувалося.

Клінічне спостереження включало аналіз МЦ і суб'єктивних симптомів індивідуально протягом 12-місячного терміну після закінчення лікування агоністами ГнРГ. В усіх жінок через 6 місяців після закінчення лікування агоністами ГнРГ розвинулась аменорея, до кінця клінічного періоду спостереження у 19 (45,2%) пацієток фіксувалася менопауза, у 7 (16,7%) — пременопауза (менструальна кровотеча 1 раз на 2-4 місяці), у 8 (19,0%) — нормальний менструальний цикл. Решті 8 (19,0%) пацієткам проведено гістеректомію: у 7 (16,7%) — через рецидив ГЕ та в 1 — через нерегулярні кровотечі (гістологічно підтверджений функціональний ендометрій). Жінки з гістологічними ознаками атрофії або клінічними симптомами менопаузи наприкінці періоду спостереження були, як і очікувалося, старшими (близько 45 років), ніж жінки з функціональним ендометрієм (близько 36 років, $p < 0,05$).

Під час приймання агоністів ГнРГ майже в усіх жінок мали місце побічні ефекти, що у більшості випадків вимагали негормональної корекції. У 8 пацієток у перші 2 місяці лікування були нерегулярні кровотечі, в однієї — алергічна екзантема, в однієї — симптоми псевдоішемії коронарних судин. Жодна з цих пацієток не перервала терапію через побічні ефекти. Під час контрольного періоду не було відзначено жодного нового побічного ефекту або ускладнення, пов'язаного з прийманням агоністів ГнРГ.

Протягом 6 місяців лікування відзначалося поступове зниження морфометричних і ДНК-цитометричних параметрів на тлі деякого зростання чинника форми. Після припинення терапії через 6, 12 і більше місяців спостереження знижені показники зросли, але не досягли вихідних, а значення чинника форми знизилася незначно.

Статистичний аналіз варіацій усіх параметрів виявив, що, крім чинника форми та індексу ДНК, динаміка всіх інших параметрів була статистично значущою ($p < 0,001$). Для всіх параметрів обчислювали коефіцієнт кореляції Spearman. Виявлено чітку вірогідну негативну кореляцію між часом і всіма параметрами ДНК (індекс ДНК: $r = -0,49$, $p < 0,001$; індекс відхилення диплоїдної ДНК: $r = -0,50$, $p < 0,0001$; число та відсоток ядер із більше ніж 5-плоїдною ДНК: $r = -0,66$, $p < 0,0001$). З морфометричних параметрів лише для одного — мінімального поперечного розміру ядра — виявлено слаб-

ку, але вірогідну негативну кореляцію з часом ($r=-0,16$, $p<0,05$).

Виявлено негативну кореляцію між гістологічною картиною ендометрія та ендометрія та морфометричними параметрами ядер. Із рівнем вірогідності $p<0,05$ за середнім значенням чинника форми зразок із рецидивуючою гіперплазією через 3 місяці лікування відрізнявся від зразків з атрофічним або функціональним ендометрієм, а за індексом ДНК, периметром ядра, чинником форми та мінімальним поперечним розміром ядра зразок із ГЕ через 6 місяців лікування відрізнявся від випадків без гіперплазії. Наприкінці контрольного періоду всі 7 зразків складної гіперплазії ендометрія, що розвинулася з простої, відрізнялися від негіперпластичного, атрофічного та функціонального ендометрія за середнім вмістом ДНК, індексом ДНК, максимальним розміром поперечного перетину ядра.

Висновки

1. Ефективне консервативне лікування гіперпластичних процесів матки на тлі тиреоїдної патології як континуума ендокринних порушень можливо з використанням препаратів агоністів ГнРГ.
2. Термін спостереження стану ендометрія у пацієнок пізнього репродуктивного віку з гіперпластичними процесами матки та патологією щитоподібної залози має складати не менше від 1 року після закінчення терапії агоністами ГнРГ, оскільки встановлено вірогідне зростання коефіцієнта ризику малігнізації з часом, що є наслідком прогресування аномального проліферативного стану попри проведені лікування агоністами ГнРГ.
3. Складна гіперплазія ендометрія є чинником більшого ризику малігнізації ендометрія, про що свідчить виявлена негативна кореляція між гістологічною картиною ендометрія та морфометричними параметрами ядер.

Список використаної літератури

1. Чеботникова Т.В. Морфофункциональное состояние щитовидной железы при патологии эндометрия в перименопаузальном периоде: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2002. —

- 31 с. (Chebotnikova T.V. Morphofunctional thyroid condition in premenopausal endometrial pathology: avtoref. dis. ... of cand. med. sciences. — М., 2002. — 31 p.).
2. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Гинекологическая эндокринология. Клинические лекции: руководство для врачей. — 3-е изд., перераб. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 272 с. (Manukhin I.B., Tumilovich L.G., Gevorkyan M.A. Gynecological endocrinology. Clinical lectures: a guide for physicians. — М.: GEOTAR Media, 2013. — 272 p.).
3. Кондриков Н.И., Асатурова А.В., Могиревская О.А., Барина И.В., Андреев А.И., Назимов В.П. Воспроизводимость диагнозов гиперплазии эндометрия по классификации ВОЗ и по модифицированной (бинарной) классификации // Акушерство и гинекология. — 2011. — № 3. — С. 42-46. (Kondrikov N.I., Asaturova A.V., Mogirevskaya O.A., Barinov I.V., Andreev A.I., Nazhimov V.P. The diagnostic reproducibility of endometrial hyperplasia by the WHO classification and by modified (binary) classification // Acusherstvo e Gynecologiya. — 2011. — № 3. — P. 42-46).
4. Стрижова Н.В., Мельниченко Г.А., Чеботникова Т.В., Лысенко О.Н., Фадеев В.В., Островцев И.В., Табакман Ю.Ю., Чабров А.М., Щеглова Е.А. Функциональное состояние щитовидной железы у больных с патологией эндометрия в перименопаузе // Акушерство и гинекология. — 2002. — № 5. — С. 24-28. (Strizhova N.V., Melnichenko G.A., Chebotnikova T.V., Lysenko O.N., Fadeev V.V., Ostrovtssev I.V., Tabakman Yu.Yu., Chabrov A.M., Shcheglova Ye.A. The functional state of the thyroid gland in patients with endometrial premenopausal pathology // Acusherstvo e Gynecologiya. — 2002. — № 5. — P. 24-28).
5. Бантыш Б.Б., Коган Е.А. Эпителиально-стромальные взаимоотношения при гиперпластических процессах эндометрия: Сборник тезисов научно-практической конференции / Пауков В.С., Коган Е.А. (ред.). — (Москва, 26 апреля 2011 г.). — М., 2011. — С. 9-10. (Bantyshev B.B., Kogan E.A. Epithelial-stromal relations in endometrial hyperplastic processes: Abstracts of scientific-practical conference / V.S. Paukov, E.A. Kogan (eds.). — (Moscow, April 26, 2011). — М., 2011. — P. 9-10).
6. Тетерин А.С., Селятицкая В.Г., Одинцов С.В. Эндокринно-метаболические показатели у женщин с эпителиальными опухолями тела матки и ожирением // Бюллетень СО РАМН. — 2002. — № 3. — С. 24-28. (Teterin A.S., Selyatitskaya V.G., Odintsov S.V. Endocrine and metabolic parameters in women with epithelial tumors of the uterus body and obese // Bulletin CO RAMS. — 2002. — № 3. — P. 24-28).
7. Yang Y.F., Liao Y.Y., Peng N.F., Li L.Q., Xie S.R., Wang R.B. Prediction of coexistent carcinomas risks by subjective EIN diagnosis and comparison with WHO classification in endometrial hyperplasias // Pathol. Res. Pract. — 2012. — Vol. 208, № 12. — P. 708-712.
8. Sun H., Enomoto T., Fujita M., Wada H., Yoshino K., Ozaki K., Nakamura T., Murata Y. Mutational analysis of the PTEN gene in endometrial carcinoma and hyperplasia // Am. J. Clin. Pathol. — 2001. — Vol. 115, № 1. — P. 32-38.
9. Semere L.G., Ko E., Johnson N.R., Vitonis A.F., Phang L.J., Cramer D.W., Mutter G.L. Endometrial intraepithelial neoplasia: clinical correlates and outcomes // Obstet. Gynecol. — 2011. — Vol. 118, № 1. — P. 21-28.
10. Mutter G.L., Zaino R.J., Baak J.P., Brentley R.C., Robboy S.J. Bening endometrial hyperplasia sequence and endometrial intraepithelial neoplasia // Int. J. Gynecol. Pathol. — 2007. — Vol. 26. — P. 103-114.
11. Паньків В.І., Литвак Е.О. Заболевания щитовидной железы и репродуктивная функция женщины // Медицинские аспекты здоровья женщины. — 2011. — № 7 (47). — С. 62-65. (Pan'kiv V.I., Litvak E.A. Diseases of the thyroid gland and reproductive function of women // Meditsinskie aspekty zdorovya zhenshchiny. — 2011. — № 7 (47). — S. 62-65).

(Надійшла до редакції 15.08.2015)

Структурно-метаболические особенности строения эндометрия у женщин позднего репродуктивного возраста с доброкачественными тиреопатиями

Н.Е. Яроцкий, Л.Н. Семенюк, Е.О. Литвак¹,
Л.С. Наустинна¹, Е.Я. Гирявенко²

Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины

¹ГНУ «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» ГУС

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

Резюме. Цель работы — изучить структурно-метаболические особенности гиперпластических процессов у женщин позднего репродуктивного возраста с доброкачественными тиреопатиями и оценить корреляцию между гистологическим статусом и параметрами морфометрии эндометрия у данного контингента женщин. **Результаты и их обсуждение.** Гиперпластические процессы эндометрия являются причиной менометроррагий почти у 40% женщин позднего репродуктивного возраста. Нарушение менструального цикла — ведущий клинический симптом заболевания и основной мотив обращения к врачу и госпитализации. Среди причин развития гиперплазии эндометрия (ГЭ) существенная роль отводится нарушениям гормонального гомеостаза с изменением роста и дифференцировки клеточных элементов эндометрия. В структуре сопутствующих экстрагенитальных заболеваний у женщин с ГЭ доля тиреопатий составляет почти 50-65%. Существует предположение, что гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ) может играть роль аутокринного регулятора пролиферации клеточных линий карциномы, а агонисты ГнРГ могут вызывать десенситизацию или угнетение синтеза рецепторов ГнРГ, оказывая прямой антипролиферативный эффект и, следовательно, предотвращая опухолевый рост. Проведено изучение структурно-метаболических характеристик гиперпластических процессов эндометрия у женщин позднего репродуктивного возраста с доброкачественными тиреопатиями с целью усовершенствования алгоритма обследования, прогнозирования и предупреждения развития патологических пролиферативных процессов эндометрия. **Выводы.** Срок наблюдения состояния эндометрия у пациенток позднего репродуктивного возраста с гиперпластическими процессами матки и патологией щитовидной железы должен составлять не менее 1 года после завершения терапии агонистами ГнРГ. Сложная гиперплазия эндометрия является фактором большего риска малигнизации эндометрия.

Ключевые слова: гиперпластические процессы матки, патология щитовидной железы, гонадотропин-рилизинг-гормон.

Structural and metabolic features of endometrium structure in late reproductive aged women with benign thyropathies

N.Ye. Yarotskiy, L.N. Semenyuk, O.O. Litvak¹,
L.S. Naustynna¹, O.Ya. Giryavenko²

Ukrainian Scientific and Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues, Ministry of Public Health of Ukraine

¹Government Scientific Agency «Scientific and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine» State management of affairs

²SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Nat. Acad. Med. Sci. of Ukraine»

Summary. The purpose of work is to study the structural and metabolic features of hyperplastic processes of late reproductive aged women with benign thyropathies and to assess the correlation between the histological status and parameters of endometrial morphometry in this contingent of women. **Results and discussion.** Endometrial hyperplastic processes cause menometrorrhagia nearly in 40% of late reproductive aged women. Menstrual cycle disorders are leading clinical symptom of disease and the main motive for seeking medical advice and hospitalization. Disorders of hormonal homeostasis with changes in growth and differentiation of endometrial cellular elements have significant role among the reasons of endometrial hyperplasia (ET) the development. Part of thyropathies consists of nearly 50-65% in the structure of associated extragenital diseases in women with ET. It is supposed that the gonadotropin-releasing hormone (GnRH) can play the role of autocrine regulator in the proliferation of carcinoma cell lines, as well as GnRH agonists can cause desensitization or inhibition of GnRH receptors synthesis, providing a direct anti-proliferative effect and thus preventing tumor growth. The structural and metabolic characteristics of endometrial hyperplastic processes in late reproductive aged women with benign thyropathies were studied for improving algorithm of examination, prediction and prevention of developing the pathological endometrial proliferative processes. **Conclusions.** The time of endometrial condition observation in late reproductive aged women with uterine hyperplastic processes and thyroid pathology should be at least 1 year after the completion of therapy with GnRH agonists. Complicated endometrial hyperplasia is a factor of greater risk of endometrial malignancy.

Keywords: hyperplastic processes of the uterus, thyroid pathology, gonadotropin-releasing hormone.

Клинические исследования по применению трансплантации островков Лангерганса для лечения сахарного диабета 1-го типа у реципиентов почечного трансплантата

Н.Д. Тронько,
И.П. Пастер

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

Резюме. Представлена информация о клинических исследованиях по применению трансплантации островков Лангерганса для лечения сахарного диабета 1-го типа у реципиентов почечного трансплантата.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, почечный трансплантат, островки Лангерганса, трансплантация, клинические исследования.

Актуальность проблемы сахарного диабета

Сахарный диабет 1-го типа (СД1) является хроническим заболеванием, поражающим генетически предрасположенных лиц, у которых инсулинсекретирующие β -клетки островков Лангерганса (ОЛ) поджелудочной железы избирательно и необратимо разрушены в результате аутоиммунной «атаки» организма [1].

Внедрение новых научных достижений в клиническую практику направлено на оптимизацию лечения СД и его осложнений, что

позволяет существенно улучшить качество жизни многих больных. Известно, что трансплантация ОЛ человека может обеспечить хороший гликемический контроль у больных СД без необходимости введения экзогенного инсулина [2].

При прогрессировании заболевания СД1 может привести к возникновению тяжелых системных осложнений, в том числе диабетической нейропатии, нефропатии, ретинопатии, болезней сердца и инсульта [3].

Диабетическая нефропатия является серьезной причиной хронической болезни почек и терминальной стадии почечной недостаточности во всем мире, лечение которой предпо-

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

Огляди

лагают регулярное проведение диализа или однократную трансплантацию почки [4, 5].

Значительный интерес представляет трансплантация ОЛ пациентам с СД1, которым ранее была выполнена трансплантация почки, поскольку у таких пациентов, по сравнению с теми, которым выполнена только трансплантация ОЛ, более выражена тяжесть основного заболевания, а также более высока заболеваемость и смертность из-за сопутствующих осложнений СД [5, 6].

Хотя у пациентов с СД и терминальной стадией почечной недостаточности после трансплантации почки могут возникнуть определенные осложнения, многочисленные исследования показали, что трансплантация почки имеет несомненные преимущества по сравнению с другими методами поддерживающей заместительной почечной терапии (в частности, с гемодиализом и перитонеальным диализом), что связано с гораздо лучшей выживаемостью и качеством жизни пациентов [5].

Также существенное влияние на течение основного заболевания и эффективность лечения оказывает иммуносупрессивная терапия, поскольку некоторые иммунодепрессанты, которые применяют при трансплантации почки, оказывают негативное влияние на поджелудочную железу и способны провоцировать развитие СД [7].

Предметом данного обзора является информация о клинических исследованиях по применению трансплантации островков Лангерганса для лечения СД1 у реципиентов почечного трансплантата.

Клинические исследования по применению трансплантации островков Лангерганса для лечения сахарного диабета 1-го типа у реципиентов почечного трансплантата

Анализ данных официального сайта www.ClinicalTrials.gov дал 128 записей под ключевую фразу «Diabetes & Islet transplantation», в 19 из которых было упоминание о трансплантации почки [8]. ClinicalTrials.gov — это веб-ресурс, который был разработан под эгидой Министерства здравоохранения и социальных служб США (US Department of Health and Human Services) совместно с Национальным институтом здоровья (National Institute of Health) и Управлением по продовольствию и медикаментам (Food and Drug Administration), а в настоящее время поддерживается Национальной медицинской библиотекой (National Library of Medicine)

Национального института здоровья без привлечения средств от коммерческих организаций. ClinicalTrials.gov предоставляет свободный доступ к информации о клинических исследованиях по проверке эффективности экспериментальных препаратов для лечения широкого спектра серьезных или угрожающих жизни заболеваний и состояний.

Для анализа были отобраны 6 клинических исследований по применению трансплантации ОЛ для лечения СД1 у реципиентов почечного трансплантата, для которых по состоянию на 15 февраля 2015 г. уже были опубликованы результаты на сайте www.ClinicalTrials.gov или в научных журналах (табл.).

Анализ дат начала клинических исследований (даты приведены согласно заявкам на проведение исследований) показал, что в 2000, 2003, 2007 и 2009 гг. было зарегистрировано по 1 исследованию и в 2005 г. — 2 исследования.

Средняя продолжительность 6 клинических исследований составляет около 9 лет и 7 месяцев (от 2 лет и 4 месяцев до 15 лет). Даты завершения исследований (конечная дата предполагаемого или фактического окончания сбора данных исследования): в 2007, 2014, 2016 и 2018 гг. — по 1 исследованию и в 2015 г. — 2 исследования.

Текущий статус выполнения клинического исследования: «активное, без набора» (исследование продолжается, участники проходят обследование и лечение, новых участников не набирают) — 3 исследования (50,00%); «завершено» (исследование успешно завершено, участников не обследуют и не лечат) — 2 исследования (33,33% от общего количества); «набор» (активный набор участников исследования) — 1 исследование (по 16,67%). В целом последние верификации медицинской документации исследований были выполнены в 2014 г. — для 5 исследований, в 2008 и 2009 гг. — для 2 исследований ежегодно.

Базовые учреждения клинических исследований расположены в США (4 исследования), Канаде, Китае и Франции (по 1 исследованию). Пять исследований проводятся в одном специализированном учреждении, исследование NCT00468117 выполняется в 9 учреждениях США и в 1 учреждении Канады.

В клиническом исследовании NCT00315588 были указаны 3 организации-соисполнителя (другая организация, оказывающая поддержку исследованиям, включая финансирование, дизайн, внедрение, анализ данных и отчетно-

Таблица. Клинические исследования по применению трансплантации островков Лангерганса для лечения сахарного диабета 1-го типа у реципиентов почечного трансплантата

№	Характеристика клинического исследования
1	1. Islet Cell Transplantation in Patients With Type 1 Diabetes With Previous Kidney Transplantation. 2. NCT00315588 (2000/0329) // 12.2000-12.2015 // Активное, без набора // 12.2014. 3. Diabetes Research Institute, Miami, Florida, United States // National Institutes of Health (NIH) / Health Resources and Services Administration (HRSA) / Diabetes Research Institute Foundation. 4. Rodolfo Alejandro, M.D. (University of Miami, Miami, Florida, United States) // Rodolfo Alejandro, M.D. (University of Miami, Miami, Florida, United States). 5. Препарат: трансплантация островков Лангерганса (20 субъектов) // лечение // нерандомизированное открытое исследование эффективности в одиночных группах (фаза: II).
2	1. Islet Transplantation in Type 1 Diabetic Kidney Allograft Recipients: Efficacy of Islet After Kidney Transplantation (CIT-06). 2. NCT00468117 (DAIT CIT-06) // 01.2007-12.2018 // Активное, без набора // 05.2014. 3. University of California, San Francisco, San Francisco, California, United States / University of Miami, Miami, Florida, United States / Emory University, Atlanta, Georgia, United States / Northwestern University, Chicago, Illinois, United States / University of Illinois at Chicago, Chicago, Illinois, United States / Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts, United States / University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, United States / University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania, United States / University of Wisconsin, Madison, Wisconsin, United States / University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada // National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). 4. James F. Markmann, M.D., Ph.D. (Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts, United States) // National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). 5. Процедура: трансплантация островков Лангерганса (24 субъекта) // лечение // открытое исследование безопасности/эффективности в одиночных группах (фаза: III).
3	1. Simultaneous Islet-Kidney Transplantation in Patients of Type 1 Diabetes With End-stage Renal Disease. 2. NCT00692562 (SIK2005) // 06.2005-12.2007 // Завершено // 06.2008. 3. Fuzhou General Hospital, Fuzhou, Fujian, China. 4. Jianming Tan, professor (Fuzhou General Hospital, Fuzhou, Fujian, China) // Fuzhou General Hospital, Fuzhou, Fujian, China. 5. Процедура: одномоментная трансплантация островков Лангерганса и почки (7 субъектов) // лечение // открытое исследование безопасности/эффективности в одиночных группах (фазы: I, II).
4	1. Islet After Kidney Transplantation (IAK) in Patients With Type 1 Diabetes Using a Sirolimus/Tacrolimus/MMF-Based Immunosuppressive Regimen. 2. NCT00708604 (04033, DK56952) // 08.2005-06.2014 // Завершено // 07.2014. 3. City of Hope Medical Center, Duarte, California, United States // National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) 4. Fouad Kandeel, MD (City of Hope Medical Center, Duarte, California, United States) // City of Hope Medical Center, Duarte, California, United States. 5. Процедура: трансплантация островков Лангерганса (3 субъекта) // лечение // нерандомизированное открытое исследование безопасности/эффективности в одиночных группах (фаза: I).
5	1. Islet Transplantation in Type 1 Diabetic Kidney Allograft Recipients. 2. NCT00888628 (IAK) // 05.2009-08.2016 // Активное, без набора // 03.2014. 3. Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts, United States // Boston Area Diabetes Endocrinology Research Center (funded by NIDDK). 4. James F. Markmann, M.D., Ph.D. (Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts, United States) // Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts, United States. 5. Биологическое: очищенные островки Лангерганса поджелудочной железы (4 субъекта) // лечение // открытое исследование безопасности/эффективности в одиночных группах (фазы: I, II).
6	1. Phase 2 Study of Islet Cell Transplantation in Patients With Type 1 Diabetes With Previous Kidney Transplantation With Steroid Free Immunosuppression. 2. NCT01123187 (CP 95/120, 98001, DGS 980032) // 03.2003-03.2015 // Вербовка // 02.2009. 3. University Hospital of Lille, Lille, Nord, France // Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale, France. 4. François Pattou, M.D., Ph.D. (University Hospital, Lille, France) / Marie-Christine Vantyghem, M.D. (University Hospital, Lille, France) / Christian Noel, M.D. (University Hospital, Lille, France) / Julie Kerr-Conte, M.D. (Université de Lille 2, Lille, France) // University Hospital, Lille, France. 5. Процедура: трансплантация островков Лангерганса (19 субъекта) // лечение // нерандомизированное открытое исследование эффективности в одиночных группах (фаза: II).

Пояснения к таблице:

1 — официальное название клинического исследования;

2 — идентификатор исследования в системе ClinicalTrials.gov (идентификационные номера в других системах) // дата начала и дата завершения исследования // статус исследования // дата последней верификации медицинской документации исследования;

3 — базовая организация исследования // соисполнители выполнения исследования;

4 — главный исследователь исследования // спонсоры исследования;

5 — вид вмешательства исследования (количество субъектов исследования) // первичная задача исследования // дизайн исследования (фаза исследования).

Все данные в таблице приведены по состоянию на 15.02.2015.

Огляди

сти), в остальных исследованиях — по 1 организации (в исследовании NCT00692562 отсутствовали организации-соисполнители).

В 5 клинических исследованиях был указан 1 главный исследователь (лицо, являющееся главным исполнителем и назначенное ответственной стороной согласно условиям протокола исследования) и в 1 исследовании — 4 исполнителя.

В 5 клинических исследованиях в качестве спонсора исследования (инициатор исследования, который контролирует его выполнение и является ответственным за анализ данных исследования) были указаны организации, корпорации или агентства, а в 1 исследовании (NCT00315588) — физическое лицо (главный исследователь Rodolfo Alejandro, M.D., University of Miami, Miami, Florida, United States).

Все клинические исследования были интервенционными, т.е., согласно протоколу, исследователь назначал субъектам диагностические, терапевтические или другие виды вмешательств с последующим наблюдением и проведением оценки медико-биологических результатов и/или последствий для здоровья.

По видам вмешательства клинические исследования были распределены на следующие группы: «процедура» — 4 (66,67%), «биология» — 1 (16,67%) и «медикаменты» — 1 (16,67%).

Среднее количество участников в клинических исследованиях составило около 13 субъектов (минимальное — 3, максимальное — 24).

Распределение для 3 клинических исследований (50,00% от общего количества) было нерандомизированное (распределение участников по группам по решению врача), и для 3 исследований (50,00%) информация отсутствовала.

Согласно классификации, 4 клинических исследования (66,67% от общего количества) были предназначены для оценки безопасности препарата в условиях предполагаемого использования и оценки эффективности влияния вмешательства на заболевание или состояние здоровья, а 2 исследования (33,33%) — для оценки только эффективности.

Во всех клинических исследованиях интервенционной моделью вмешательства была одиночная группа с однонаправленным исследованием, маскировка не использовалась (все участники исследования знали о сути назначенного вмешательства), а основной целью было лечение (оценка одного или нескольких вмешательств для лечения заболевания, синдрома или состояния).

Для клинических исследований были указаны следующие фазы исследований: I фаза (включает первоначальные исследования для определения метаболизма и фармакологических эффектов препаратов на человеческий организм, побочных эффектов, связанных с увеличением дозы, и для получения в ранние сроки данных об эффективности; может включать здоровых участников и/или пациентов) — 1 исследование (16,67% от общего количества); I/II фаза (представляет собой сочетание I и II фаз) — 2 исследования (33,33%); II фаза (включает контролируемые клинические исследования, проводимые для оценки эффективности препарата для конкретного показания или показаний у пациентов с исследуемым заболеванием или состоянием и для определения общих ближайших побочных эффектов и риска) — 2 исследования (33,33%); III фаза (включает расширенные контролируемые и неконтролируемые испытания после получения предварительных данных, свидетельствующих об эффективности препарата, и предназначенные для сбора дополнительной информации для оценки соотношения общей пользы и риска препарата и обеспечения адекватной базы для врачебной оценки) — 1 исследование (16,67%).

Показано, что результаты 25-50% клинических исследований, которые приведены на сайте ClinicalTrials.gov, не были опубликованы, а среднее время на публикацию остальных составляет около 2 лет [9, 10]. Хотя в большинстве исследований по применению метода трансплантации ОЛ для лечения СД1 у реципиентов почечных трансплантатов не предусматриваются научные публикации результатов, в 3 клинических исследованиях указаны 7 публикаций, 3 из которых автоматически индексируются в исследовании идентификатором ClinicalTrials.gov в Medline; только в 4 публикациях содержатся клинические результаты, которые вошли в представленный обзор. Поиск публикаций главных исследователей в базе данных медицинской информации Medline позволил выявить еще 3 статьи для включения в обзор.

Клиническое исследование NCT00315588

Проводится клиническое исследование эффективности аллотрансплантации ОЛ с иммуносупрессией (такролимус, сиролимус и стероидные гормоны) пациентам с СД1 и предшествующей успешной аллотрансплантацией почки [11].

Ранее главным исследователем Rodolfo Alejandro, M.D. (University of Miami, Miami, Florida, United States) были опубликованы результаты обследования 8 пациентов с СД1 в возрасте 29-41 год со средней продолжительностью заболевания 23 года (диапазон 18-29 лет), 7 из которых имели стабильные аллотрансплантаты почек в течение 1-11 лет до трансплантации ОЛ, и одному пациенту была выполнена одномоментная аллотрансплантация ОЛ и почки [12]. Два пациента достигли инсулиннезависимости в течение 36 и 38 дней; еще у 2 пациентов было отмечено отторжение трансплантатов ОЛ в течение одного месяца, и, следовательно, они были исключены из анализа.

Уровень HbA1c и потребность в инсулине для шести оставшихся пациентов, у которых постоянная функция ОЛ сохранялась более 60 дней, значительно снизились с $9,3 \pm 1,9\%$ до $6,4 \pm 1,0\%$ ($p=0,002$) и с $0,75 \pm 0,15$ Ед \times кг $^{-1}\times$ день $^{-1}$ до $0,35 \pm 0,12$ Ед \times кг $^{-1}\times$ день $^{-1}$ ($p<0,001$) соответственно [12]. У двух пациентов с длительным выживанием трансплантата была достигнута полная (или почти полная) нормализация уровней HbA1c и отсутствовали серьезные эпизоды гипогликемии в течение 6 лет. Снижение реакции С-пептида во время нагрузочных испытаний Sustacal свидетельствовало о снижении функции аллотрансплантатов ОЛ в течение 6 лет, несмотря на сохранения нормального или почти нормального уровня HbA1c.

Авторы публикации пришли к выводу, что трансплантация аллогенных ОЛ с достаточной массой пациентам с СД1 может привести к долгосрочной функции аллотрансплантатов ОЛ [12]. Кроме того, в сочетании с малыми дозами экзогенного инсулина функционирующие аллотрансплантаты ОЛ могут привести к более ранней нормализации уровня глюкозы в крови и значительному снижению уровня HbA1c. У реципиентов с функционирующим трансплантатом ОЛ, несмотря на постоянную необходимость в экзогенной инсулиновой терапии для поддержания нормального уровня HbA1c, в течение 6-летнего периода не наблюдалось тяжелых гипогликемических эпизодов. У этих пациентов было отмечено значительное улучшение метаболического контроля и потенциал к значительному уменьшению или остановке прогрессирования диабетических осложнений, что поддерживает идею дальнейшего применения аллотрансплантации ОЛ как метода лечения пациентов с СД1.

Также опубликованы данные, согласно которым в течение 40 \pm 9 месяцев (9-72 месяца) после трансплантации ОЛ 7 реципиентам почки, находящимся на иммуносупрессивной терапии (такролимус и сиролимус), отмечены самые низкие показатели опросника о состоянии здоровья (HSQ 2,0) и негативное влияние трансплантации ОЛ на показатели здоровья, связанные с качеством жизни (HRQoL), по сравнению с 26 пациентами после трансплантации только ОЛ [13]. Так, восприятие здоровья составило 55 ± 6 после трансплантации ОЛ реципиентам почки против 69 ± 3 у реципиентов только ОЛ ($p<0,05$), физическая функция — 88 ± 5 против 95 ± 2 , роль ограничительно-эмоциональных проблем — 97 ± 3 против 96 ± 2 и энергия — 62 ± 4 против 71 ± 4 . Такие результаты могут быть обусловлены более серьезным характером основного заболевания.

Клиническое исследование NCT00468117

Проводится клиническое исследование эффективности аллотрансплантации ОЛ с последующей иммуносупрессией (антитимоцитарный глобулин и этанерцепт), предназначенной для реципиентов почек пациентам с СД1 и предшествующей трансплантацией почки [14].

При сравнении результатов трансплантации ОЛ девяти пациентам на фоне иммуносупрессивной терапии согласно Эдмонтонскому протоколу и восьми пациентам на фоне стандартной иммуносупрессивной терапии реципиентам почечного трансплантата, включая стероидные гормоны, показан сходный потенциал ОЛ (количество ОЛ, необходимых для снижения потребности в инсулине на одну единицу при первой трансплантации у каждого пациента, а также максимальное снижение потребности в инсулине), а реципиенты обеих групп обрели инсулиннезависимость; масса функционирующих ОЛ и продолжительность выживания трансплантата оказалась выше у реципиентов почечного трансплантата [15]. Авторы делают вывод о преимуществах не-Эдмонтонской иммуносупрессивной терапии, включающей стероидные гормоны, что может быть обусловлено предшествующим применением препаратов, разрушающих Т-клетки, использованием низких доз стероидов и отказом от применения сиролимуса в сочетании с ингибитором кальциневрина.

Клиническое исследование NCT00692562

Проведено клиническое исследование эффективности и безопасности одновременной трансплантации ОЛ и почки у пациентов

Огляди

с СД1 и терминальной стадией почечной недостаточности на фоне иммуносупрессивной терапии с введением алемтузумаба (препарат моноклональных антител против антигена CD52 зрелых лимфоцитов) без применения глюкокортикоидов [16].

Семи пациентам со средним возрастом 39,7 года (диапазон 32-46 лет) и средней продолжительностью заболевания 14,8 года (9-25 лет) вводили по 11820 эквивалентов ОЛ на кг массы тела (10000-15556 эквивалентов ОЛ на 1 кг массы тела) [17]. Средняя продолжительность наблюдения составила 18,3 месяца (диапазон 13-31 месяца).

Из 3 пациентов, которые получили по одной инфузии ОЛ, один пациент стал инсулиннезависимым на 34-й день после манипуляции, а два других пациента снизили дозу инсулина более чем на 60%. Трем пациентам понадобилась вторая инфузия ОЛ в среднем через 45 дней (30-90) после первой инфузии [17]. Двое из них стали инсулиннезависимыми, а третьему требовалось по 8 МЕ инсулина в сутки. Еще один пациент после 3 инфузий также стал инсулиннезависимым.

Таким образом, 4 (57,1%) пациента стали инсулиннезависимыми в течение 1 года, а потребность в инсулине снизилась у всех пациентов после инфузий ОЛ до менее чем 25% от необходимой перед трансплантацией [17]. У всех пациентов до трансплантации наблюдались повторные эпизоды тяжелой гипогликемии, которые полностью исчезли после инфузий, что значительно улучшило качество жизни реципиентов.

У всех пациентов после трансплантации значительно возрос уровень С-пептида в сыворотке, что свидетельствует о продолжающемся функционировании ОЛ [17]. Так, концентрация С-пептида до трансплантации ОЛ была $<0,1-0,25$ нг/мл. Через один месяц после трансплантации ОЛ у всех пациентов концентрация С-пептида в сыворотке была выше 0,5 нг/мл и не уменьшалась с течением времени: через три месяца среднее значение натошак было $1,00 \pm 0,29$ нг/мл, а после приема пищи — $1,65 \pm 0,37$ нг/мл; через шесть месяцев — $1,30 \pm 0,56$ нг/мл и $1,71 \pm 0,44$ нг/мл соответственно; через двенадцать месяцев — $1,42 \pm 0,49$ нг/мл и $2,33 \pm 0,57$ нг/мл. Таким образом, все пациенты были С-пептид-положительными ($>0,5$ нг/мл) в течение первого года после трансплантации ОЛ.

У всех пациентов были отрицательные тесты на антитела к клеткам ОЛ, инсулину и глютаматдекарбоксилазе [17]. Все пациен-

ты после трансплантации ОЛ достигли почти нормальных значений HbA1c. Не наблюдалось каких-либо серьезных осложнений, связанных с процедурой трансплантации ОЛ.

Клиническое исследование NCT00708604

Проведено клиническое исследование безопасности и эффективности аллотрансплантации ОЛ с последующей иммуносупрессией (любое сочетание сиролимуса, такролимуса, микофенолята мофетила и преднизолона) пациентам с СД1 и предшествующей трансплантацией почки [18].

Пациенты с СД1, уреимией и почечным трансплантатом прошли трансплантацию ОЛ (37 человек) и поджелудочной железы (162 человека) [19]. Контрольные группы для оценки выживания и эндотелиальной морфологии составили 42 пациента с СД1 и трансплантатом почки и 196 пациентов с СД1 и уреимией, находящихся на гемодиализе.

Выживаемость пациентов была одинаковой в группах с трансплантатом ОЛ и трансплантатом поджелудочной железы, а также выше, чем в контрольных группах ($p < 0,05$) [19]. Пациенты с долгосрочно функционирующими ОЛ ($n=24$) показали лучшую выживаемость (100%, 100% и 90%), чем пациенты ($n=13$), у которых ОЛ потеряли свою функцию (84%, 75% и 45% через 1, 4 и 7 лет наблюдения соответственно, $p=0,02$).

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в группе с трансплантацией ОЛ (18%) была аналогична показателю группы с подсадкой только почки (19%), но ниже, когда анализировали только группу с долгосрочно функционирующими ОЛ (5%), для которой этот показатель был сравним со смертностью в группе с трансплантацией поджелудочной железы (8%) [19].

Также группа с долгосрочно функционирующими ОЛ показала хороший метаболический профиль с уменьшением потребности в экзогенном инсулине и стабильной секрецией С-пептида по сравнению с группой, в которой ОЛ потеряли свою функцию [19]. При оценке эндотелиальной морфологии, по данным биопсии кожи, группа с долгосрочно функционирующими ОЛ и группа с трансплантацией поджелудочной железы продемонстрировали уменьшение выраженности признаков повреждения эндотелия по сравнению с группой, в которой ОЛ потеряли свою функцию, и группой на гемодиализе. В группе с трансплантацией ОЛ атеротромботический профиль был лучше с более высоким уровнем природного белка антикоагулянта, чем в группе с гемодиализом.

В другой публикации этого же коллектива исследователей показано, что пациенты с успешной трансплантацией ОЛ (n=24, уровень С-пептида натощак >0,5 нг/мл в течение более 1 года) показали лучшую выживаемость трансплантата почки (100%, 83% и 83%), чем пациенты с неудачной трансплантацией ОЛ (n=12, уровень С-пептида натощак <0,5 нг/мл, 83%, 72% и 51% через 1, 4 и 7 лет наблюдения соответственно, p=0,02) [20]. Скорость клубочковой фильтрации в обеих группах была почти одинаковой. Микроальбуминемия значительно увеличилась только в группе с неудачной трансплантацией ОЛ (с 92,0±64,9 до 183,8±83,8, p=0,05) в отличие от группы с успешной трансплантацией ОЛ (с 108,5±53,6 до 85,0±39,0, p>0,05). Также в группе с успешной трансплантацией ОЛ отмечена большая иммунореактивность Na⁺/K⁺-АТФазы в клетках почечных канальцев (p=0,05) и более высокая активность в эритроцитах (p=0,03). Уровень Na⁺/K⁺-АТФазы в эритроцитах положительно коррелирует с уровнем циркулирующего С-пептида, но не с уровнем HbA1c.

Таким образом, трансплантация ОЛ пациентам с СД1, уремией и почечным трансплантатом улучшает их выживаемость, атеротромботический профиль и эндотелиальную морфологию, а также жизнеспособность и функцию почечного трансплантата.

Клиническое исследование NCT00888628

Проводится клиническое исследование эффективности и безопасности аллотрансплантации ОЛ с иммуносупрессией (анти-тимоцитарный глобулин кролика и базиликсимаб — препарат моноклональных антител против антигена CD52 зрелых лимфоцитов) пациентам с СД1 и предшествующей трансплантацией почки [21].

Опубликованные результаты главного исследователя James F. Markmann, M.D., Ph.D. (Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts, United States) приведены в клиническом исследовании NCT00468117.

Клиническое исследование NCT01123187

Проведено клиническое исследование эффективности аллотрансплантации ОЛ с последующей иммуносупрессией (сиролимус и такролимус без стероидных препаратов) пациентам с СД1 и предшествующей трансплантацией почки [22]. Процедура состояла из трех последовательных чрескожных транспортальных инфузий свежих ОЛ в течение трех месяцев.

Опубликованы результаты трансплантации 12615 эквивалентов ОЛ на 1 кг массы (межк-

вартильный интервал 10933-15606) 23 пациентам с СД1 (11 мужчин и 12 женщин, 9 из которых ранее была выполнена трансплантация почки) со средним возрастом 44 года (МКИ=37-52) и средней длительностью заболевания 28 лет (МКИ=23-34), согласно Эдмонтонскому протоколу (антитела к рецептору интерлейкина-2, сиролимус и такролимус), в двух (n=10) или трех (n=13) инфузиях в течение 62 дней (МКИ=42-88) [23]. 72-часовой непрерывный мониторинг глюкозы проводили до и через 3, 6, 9, 12, 24 и 36 месяцев после трансплантации.

Показано, что в течение 3 лет функция трансплантата ОЛ была подтверждена значимым уровнем С-пептида в сыворотке крови 19 (82%) пациентов, а 10 (43%) пациентов остались инсулиннезависимыми с уровнем HbA1c 5,8% (МКИ=5,2-6,2) [23]. Уровень HbA1c снизился во всей группе с 8,3% (МКИ=7,3-9,0%) в начале исследования до 6,7% (МКИ=5,9-7,7%) через 3 года (p<0,01).

Средний уровень глюкозы, стандартное отклонение вокруг значения среднего уровня глюкозы, относительная длительность гликемии выше 10 ммоль/л (гипергликемия) и ниже 3 ммоль/л (гипогликемия) были значительно ниже после трансплантации ОЛ (p<0,05 по сравнению с исходными показателями) [23]. У 9 (39%) пациентов уровень HbA1c превысил 6,5%, что потребовало возобновления введения малых доз экзогенного инсулина. У 4 (8%) пациентов трансплантат ОЛ не функционировал.

Также функцию трансплантата ОЛ оценивали по β-счету от 0 (функция отсутствует) до 8 (отличная функция) [23]. Четыре результата непрерывного мониторинга глюкозы коррелировали с β-счетом (p<0,001). Тем не менее частичной функции трансплантатов ОЛ (β-счет>3) было достаточно, чтобы предотвратить гипогликемии; субоптимальная функция (β-счет>5) необходима для значительного улучшения среднего уровня глюкозы, стандартного отклонения вокруг значения среднего уровня глюкозы и гипергликемии; оптимальная функция (β-счет>7) необходима для нормализации этих показателей.

Выводы

Таким образом, изучению перспектив применения метода трансплантации островков Лангерганса для лечения сахарного диабета

Огляди

1-го типу у реципієнтів ниркового трансплантата уделяється достаточне серйозне уваження, а відповідні клінічні дослідження допоможуть оцінити безпеку та ефективність застосування відповідних клінічних протоколів, а також підібрати оптимальні схеми лікування для пацієнтів.

Благодарность

Автори виражають вдячність руководителю научної бібліотеки Інститута А.А. Стаценко за технічну допомогу в підготовці рукопису.

Список использованной литературы

1. Тронько Н.Д., Соколова Л.К., Ковзун Е.И., Пастер И.П. Инсулиноterapia: вчера, сегодня, завтра. — К.: Медкнига, 2014. — 192 с. (Tronko N.D., Sokolova L.K., Kovzun E.I., Pasteur I.P. Insulinotherapy: yesterday, today, tomorrow — K.: Medkniha, 2014. — 192 p.).
2. Shapiro A.M. Islet transplantation in type 1 diabetes: ongoing challenges, refined procedures, and long-term outcome // *Rev. Diabet. Stud.* — 2012. — Vol. 9. — P. 385-406.
3. Palmieri C. Postmortem diagnosis of diabetes mellitus and its complications // *Croat. Med. J.* — 2015. — Vol. 56. — P. 181-193.
4. Lim A.K.H. Diabetic nephropathy — complications and treatment // *Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis.* — 2014. — Vol. 15. — P. 361-381.
5. Ghaderian S.B., Hayati F., Shayanpour S., Beladi Mousavi S.S. Diabetes and end-stage renal disease; a review article on new concepts // *J. Renal Inj. Prev.* — 2015. — Vol. 4. — P. 28-33.
6. Fadili W., Habib Allah M., Laouad I. Chronic renal allograft dysfunction: risk factors, immunology and prevention // *Arab. J. Nephrol. Transplant.* — 2013. — Vol. 6. — P. 45-50.
7. Palepu S., Prasad G.V. New-onset diabetes mellitus after kidney transplantation: Current status and future directions // *World J. Diabetes.* — 2015. — Vol. 6. — P. 445-455.
8. *ClinicalTrials.gov* // <http://www.clinicaltrials.gov>.
9. Ross J.S., Tse T., Zarin D.A., Xu H., Zhou L., Krumholz H.M. Publication of NIH funded trials registered in *ClinicalTrials.gov*: cross-sectional analysis // *BMJ.* — 2012. — Vol. 344. — P. d7292.
10. Ross J.S., Mocanu M., Lampropoulos J.F., Tse T., Krumholz H.M. Time to publication among completed clinical trials // *JAMA Intern. Med.* — 2013. — Vol. 173. — P. 825-828.
11. NCT00315588/<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00315588&Search=Search>.
12. Alejandro R., Lehmann R., Ricordi C., Kenyon N.S., Angelico M.C., Burke G., Esquenazi V., Nery J., Betancourt A.E., Kong S.S., Miller J., Mintz D.H. Long-term function (6 years) of islet allografts in type 1 diabetes // *Diabetes.* — 1997. — Vol. 46. — P. 1983-1989.
13. Tharavani T., Betancourt A., Messinger S., Cure P., Leitao C.B., Baidal D.A., Froud T., Ricordi C., Alejandro R. Improved long-term health-related quality of life after islet transplantation // *Transplantation.* — 2008. — Vol. 86. — P. 1161-1167.
14. NCT00468117/<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00468117&Search=Search>.
15. Deng S., Markmann J.F., Rickels M., Yeh H., Kim J.I., Lian M.M., Gu Y., Markmann E., Palanjian M., Barker C.F., Najj A. Islet alone versus islet after kidney transplantation: metabolic outcomes and islet graft survival // *Transplantation.* — 2009. — Vol. 88. — P. 820-825.
16. NCT00692562/<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00692562&Search=Search>.
17. Tan J., Yang S., Cai J., Guo J., Huang L., Wu Z., Chen J., Liao L. Simultaneous islet and kidney transplantation in seven patients with type 1 diabetes and end-stage renal disease using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen with alemtuzumab induction // *Diabetes.* — 2008. — Vol. 57. — P. 2666-2671.
18. NCT00708604/<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00708604&Search=Search>.
19. Fiorina P., Folli F., Maffi P., Placidi C., Venturini M., Finzi G., Bertuzzi F., Davalli A., D'Angelo A., Soccì C., Gremizzi C., Orsenigo E., La Rosa S., Ponzoni M., Cardillo M., Scalamogna M., Del Maschio A., Capella C., Di Carlo V., Secchi A. Islet transplantation improves vascular diabetic complications in patients with diabetes who underwent kidney transplantation: a comparison between kidney-pancreas and kidney-alone transplantation // *Transplantation.* — 2003. — Vol. 75. — P. 1296-1301.
20. Fiorina P., Folli F., Zerbini G., Maffi P., Gremizzi C., Di Carlo V., Bertuzzi F., Kashgarian M., Secchi A. Islet transplantation is associated with improvement of renal function among uremic patients with type 1 diabetes mellitus and kidney transplants // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2003. — Vol. 14. — P. 2150-2158.
21. NCT00888628/<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00888628&Search=Search>.
22. NCT01123187/<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT01123187&Search=Search>.
23. Vantyghem M.C., Raverdy V., Balavoine A.S., Defrance F., Caiazzo R., Arnalsteen L., Gmyr V., Hazzan M., Noël C., Kerr-Conte J., Pattou F. Continuous glucose monitoring after islet transplantation in type 1 diabetes: an excellent graft function (β -score greater than 7) is required to abrogate hyperglycemia, whereas a minimal function is necessary to suppress severe hypoglycemia (β -score greater than 3) // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2012. — Vol. 97. — P. E2078-E2083.

(Надійшла до редакції 17.07.2015)

Клінічні дослідження із застосування трансплантації острівців Лангерганса для лікування цукрового діабету 1-го типу у реципієнтів ниркового трансплантата

М.Д. Тронько, І.П. Пастер

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

Резюме. У лекції наведено інформацію про клінічні дослідження із застосування трансплантації острівців Лангерганса для лікування цукрового діабету 1-го типу у реципієнтів ниркового трансплантата.

Ключові слова: цукровий діабет 1-го типу, нирковий трансплантат, острівці Лангерганса, трансплантація, клінічні дослідження.

Clinical trials of Langerhans islets transplantation for the therapy of type 1 diabetes mellitus in recipients of kidney transplant

M.D. Tronko, I.P. Pasteur

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

Summary. Information are presented, on the clinical trials of Langerhans islets transplantation for the therapy of type 1 diabetes mellitus in recipients of kidney transplant.

Keywords: type 1 diabetes mellitus, kidney transplant, Langerhans islets, transplantation, clinical trials.

Oxidative stress and thyroid pathology

H.I. Falfushynska

V. Hnatiuk Ternopil National Pedagogical University, Ternopil, Ukraine,
University of North Carolina at Charlotte, North Carolina, Charlotte, US
I.Ya. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ternopil, Ukraine

Summary. The review represents a complex analysis of thyroid disorders mechanisms, involving reactive oxygen species in relation to subcellular distribution of biogenic elements (iodine, copper) with the participation of assign cell targets. Oxidative stress in thyroid gland caused by exogenous or endogenous factors, among them elevated copper accumulation, iodine deficiency as well as its excess amount in non-organification form may lead to various toxic manifestations in thyrocytes, among them lipid peroxidation and proteins carbonylation, DNA strand breaks, caspase- and lysosomal-mediated apoptosis etc. Finally all of these molecular lesions determine of different thyroid diseases progress, cancer included. The review considers a number of issues concerning to how does a tissue defend itself against oxidative stress and beneficial effects of antioxidants in countering the cytotoxicity.

Keywords: thyroid disorders, oxidative stress, iodine, copper, oxidative lesions, cytotoxicity, apoptosis.

Introduction

Epidemiologic studies have documented substantial increases in the frequency of nodular thyroid disease [1]. Nodular thyroid disease is now frequently detected, which reflects its high prevalence in the general population [1] and importance due to possible transformation into thyroid cancer. Moreover thyroid cancer is strongly and consistently associated with goiter [2]. Based on recent data, thyroid cancer is the fifth most common cancer in women [3], and in Italy, it is the second most frequent cancer in women below 45 years of age [4]. Only in few countries (Norway, Sweden) thyroid cancer incidence is decreased [3].

Iodine deficiency disorders cause huge numbers of nodular thyroid disease and become one

of the biggest worldwide public health problem of today and are among the most widespread non-infectious human diseases [5, 6]. Their effect is hidden and profoundly affects the quality of human life. Lack of iodine leads to disorders of the reproductive system, brain damage and mental retardation, endemic goiter etc. and the last one dominates among iodine deficiency pathology. According to the WHO endemic goiter affects about 7% of the world population [5, <http://www.who.int/gho>]. Iodine deficiency thyroid pathology has miscellaneous origin as a result of a complex interaction of endogenous and exogenous factors and arises in the setting of high level of «nonspecific» goitrogens, among them copper, in the environment [7].

The role of reactive oxygen species (ROS) as causes of or as part of causal chain in human disease is vast and has been under extensive study, extending from almost the entirety of the pre-

* Адреса для листування (Correspondence): Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ, вул. Богомольця, 4, 01024. E-mail: halynka.f@gmail.com

vious century into this one [8]. Since first time of ROS mentioned in review article (1945), the use of ROS as keyword in Pubmed search resulted in more than 117.000 articles. Most studies have associated ROS to cancer, diabetes mellitus, cardiovascular diseases, atherosclerosis, aging and so on, less of them to different physiological processes and cellular protective mechanisms that the living organisms use for their survival [8]. Nevertheless thyroid gland tissue has its own particular metabolism because thyrocytes even normal produce hydrogen peroxide (H_2O_2) which is needed to oxidation and organification of iodine [9] little is known concerning of oxidative stress in thyroid pathology progress regarding iodine status, and the available data are scarce and controversial.

Oxidative stress can arise from overexpression of ROS [10]. ROS mostly originate from mitochondria [11]. The rate of ROS production and the activity of the radical-eliminating systems depend on endo- and exogenous factors and vary according to diverse factors ranging from energetic demand of the cell to the expression rate of specific genes [12]. Thyroid hormones play a significant role in ROS production due to their capacity to accelerate the basal metabolism and change respiratory rate in mitochondria [12]. When the antioxidant-prooxidant systems become unbalanced a shift in the intracellular redox balance towards a more oxidizing state, may result in direct oxidative damage to DNA, proteins, cell membrane lipids with the possibility to cause disease. In addition, ROS can stimulate signal transduction pathways and lead to activation of key transcription factors such as Nrf2 and NF- κ B. The resultant altered gene expression patterns evoked by ROS contribute to the carcinogenesis process [8].

Reviewing the most data on the subject, this study aims at presenting recent studies that examine the roles play by ROS in human thyroid pathology progress with special emphasis on the balance between antioxidant defense system activity and oxidative lesions depends on trace elements (iodine and copper) supply.

Thyroid function and ROS Production

ROS include any species capable of independent existence, containing one or more unpaired electrons, which are called free radicals and a number of reactive molecules derived from either oxygen. Among them peroxide radicals ($O_2^{\cdot-}$), hydrogen peroxide (H_2O_2), superoxide-anion radical ($O_2^{\cdot-}$), lipid peroxil (LOO^{\cdot}) and the most

toxic, singlet oxygen (1O_2) and hydroxyl radicals (OH^{\cdot}) [8, 12]. They are formed predominantly in the mitochondrial electron transport chain, cytosol, lysosomes, peroxisomes, plasma membranes belong to endogenous sources of ROS production. The ROS are produced by other pathways as well, including the respiratory burst taking place in activated phagocytes and as byproducts of several cellular enzymes including NADPH oxidases, xanthine oxidase, and uncoupled endothelial nitric oxide synthase [11]. ROS are also generated by exogenous sources include environmental agents, pharmaceuticals, industrial chemicals, ionization radiation etc. [13].

The plasma membranes of the thyroid cells consist of an H_2O_2 generation system in which H_2O_2 production is used for biosynthesis of thyroid hormones [14]. H_2O_2 is produced in the thyroid gland by two isoform enzymes, dual oxidase 1 (DUOX1) and 2 (DUOX2), belonging to NADPH oxidases family, with the most convincing experimental evidence found for DUOX2 [15]. H_2O_2 acts as an electron acceptor at each step of thyroid hormone synthesis, namely at iodide oxidation and, next, at its organification, as well as at coupling reaction of iodotyrosines [14]. It is essential for activity of thyroperoxidase – the key enzyme for thyroid hormone synthesis [15]. H_2O_2 is produced in large excess compared with the amounts of iodide incorporated into proteins. This may be necessary owing to the relatively high Michaelis-Menten constant of thyroperoxidase for H_2O_2 [16]. It is interesting that iodide leakage, presumably the iodide channel that releases iodide at the apical membrane, is acutely regulated by the same cascades and with the same timing as H_2O_2 generation [17]. Under physiological condition the thyroid cell requires the generation of H_2O_2 by DUOXs and not $O_2^{\cdot-}$ as for other oxygen species [15].

H_2O_2 generation in the thyroid is quantitatively important, especially in stimulated cells. For example, stimulated dog thyroid slices and FRTL5 and PCCL3 rat thyroid cell lines produce around 6, pig thyroid slices and thyroid cells in primary cultures around 10, and human leukocytes around 17 nmol H_2O_2 / (10 min \times 10 μ g DNA) [16]. However, although an activated leukocyte lives a few hours, the life of the thyrocyte in human adult is seven years [18]. Large quantities and membrane permeable nature of H_2O_2 can lead to its diffusion from the luminal side of the apical membrane back to the cell. Because iron is present in thyroperoxidase and H_2O_2 is indis-

pensable for thyroperoxidase activity, the thyroid gland may be exposed to excessive amounts of either iron (II) or H_2O_2 , or both, creating favorable conditions for additional Fenton reaction and, consequently, oxidative damage. Nevertheless, the thyroid cells have affected to constant high level of ROS and should adapt to them, H_2O_2 exhibits the same toxicity for thyrocytes as on other cell types. In thyrocytes of different species, among them human, H_2O_2 at concentrations of less than 0.1 mM induces DNA single-strand breaks [19] and when concentration of H_2O_2 increases (0.1 mM and above), DNA double-strand breaks and apoptosis in thyroid cells are appears, and at even higher levels (above 0.4 mM), necrosis [20], an effect that is potentiated by selenium deprivation and consequent GSH peroxidase depletion. Specific anatomical feature of the thyroid gland, a monolayer of thyrocytes surrounding the thyroid colloid, does separate the colloid from the circulation, avoiding the leakage of ROS into the blood and thereafter to other tissues [21].

Iodine and modulators of its metabolism

Iodine is a crucial component in the formation of thyroid hormone. Considerable evidence indicates that iodine *per se* can ameliorate physiopathology of several organs that take up iodine, primarily the thyroid, mammary and prostate glands and potentially the pancreas, gastric and nervous systems. It is estimated that 2 billion people have iodine deficiency in the world and public health policies have been established to supply deficient populations with the necessary amount of this element in order to eradicate the iodine deficiency diseases, i.e. endemic goiter and cretinism [www.who.int]. Similar to iodine deficiency disorders, excessive iodine intake has also received substantial attention.

Environmental agents, among them copper, can modulate iodine accumulation in thyrocytes as well as ROS metabolism in thyrocytes by metabolism to primary radical intermediates or by activating endogenous sources of ROS. Copper is essential micronutrient for humans and animals, but its excess amount in the body can be toxic and could disturb metabolic pathways [8]. It has been shown that deiodinases *Dio3* was significantly up-regulated and *Dio2* downregulated in the frog with completion metamorphosis by copper in the range of 6.4, 32 and 64 $\mu g L^{-1}$. Since, *Dio3* inactivates T_4 and T_3 , increasing levels of *Dio3* expression and decreasing levels of *Dio2* expression would cause decreased thyroid hormone concentrations in target tissues [22]. Moreover, copper exposure also

affects adversely thyroid hormone receptor $TR\beta$ expression and could cause follicular hyperplasia. Obviously copper delayed metamorphosis by inhibiting $TR\beta$ expression, and copper might have the endocrine-disrupting effect [22].

Copper toxicity in the cell primary is associated with its participation as a catalyst in the Fenton reaction which via reactive oxygen species are produced in huge amounts, and also oxidation of thiol groups of proteins to form disulfide cross-links leading to the loss of their activity [8]. We have shown that in patients with iodine deficiency nodular thyroid goiter excess of copper in the nodular-affected tissue was partly accumulated in metal-binding, stress-related proteins metallothioneins [23]. Moreover, metallothioneins binding ability against copper in the nodule was lesser than in paranodular tissue [24]. Also copper content increased up to twice in non-bound with metallothioneins, labile cell, potentially toxic form. It was in a good correlation with prominent oxidative lesions in thyroid gland reproduced as imbalance of superoxide dismutase (SOD) / catalase system, oxyradicals expression, lipid peroxidation (evaluated as TBA-reactive substance) and thiol oxidation (measure as elevation of GSSG) [25]. People with thyroid nodular goiter had higher activity of asparthyl protease cathepsin D belongs to the mediators of $IFN-\gamma$ and $TNF-\alpha$ -induced lysosomal path of programmed cell death [26]. This was consistent with an increase of total copper level ($r=0.63$, $p<0.01$) as well as in unbound with metallothioneins form ($r=0.67$, $p<0.01$) in the node tissue. Obviously copper is stored in lysosomes causes their swelling, activation of calcium-dependent phospholipase A2 [27] and determines of higher permeabilisation of lysosomal membranes. This is followed by *in vivo* release of enzymes from lysosomes and designates of the activation of caspases, DNA fragmentation and apoptosis. Thus a high level of copper in the environment contributes to thyroid pathology progress through enhances of metal bioaccumulation in the tissue and consequent oxidative stress and apoptosis activation.

Several studies have shown iodine to be a potent antioxidant [28]. In the brown algae *Laminaria*, which contains a 300.000-fold greater iodine concentration than any other living organism, the inorganic iodine acts as an antioxidant, neutralizing hydrogen peroxide in a two-step process, by converting it first to hypoiodous acid and then to water, thereby preventing formation of a hydroxyl radical [29]. Micromolar amounts

Огляди

of I⁻ decrease damage by free oxygen radicals, increase the total antioxidant status in human serum [30], and defend brain cells in rats from lipid peroxidation [31]. Thyroxine and other iodothyronines act as antioxidants and inhibitors of lipid peroxidation after they are oxidized by hemoglobin and their iodine is released [32]. I₂ supplements decrease lipid peroxidation in normal and tumoral mammary tissues from rats with methylnitrosourea-induced mammary cancer, and prevent the cardiac damage induced by the antineoplastic agent doxorubicin when I₂ (0.05% in drinking water) is administered 2 days before starting the antineoplastic treatment [33]. I₂ exerts a 10- or 50-fold greater antioxidant action than ascorbic acid or KI, respectively. Although the specific mechanisms involved in the antioxidant effect of iodine have not been analyzed in depth, several studies show that I could be acting directly as an electron donor that quenches free radicals such as OH• or H₂O₂; alternatively, it may act as a free radical that readily iodates tyrosine, histidine, and double bonds of some polyunsaturated fatty acids in cellular membranes, making them less reactive with oxyradicals [34].

Low iodine level linked to the increased production of ROS. It has been shown a higher mRNA expression for the extra cellular SOD-3 isoform and increased total SOD enzyme activity in the thyroid exposed to iodine deficiency compared to normal diet [35]. Moreover, two peroxiredoxins (i.e. PRDX3 and PRDX5) that have been connected to H₂O₂ detoxification [36] show increased mRNA expression at 8 weeks of iodine-deficient diet. It should be speculate that increased thyrotropin (TSH) sensitivity as a result of a higher receptor expression could induce thyroid adaptation to iodine deficiency, reduce oxidative stress and consequently normalize gene expression of antioxidant enzymes [35]. Goitrous children had relatively lower enzymatic antioxidant and selenium status as well as endemic goiter tissue contains significantly lower SOD activity and concentration compared to normal thyroid tissue, and the SOD protein does not differ from the normal. They found the same lower SOD activity in patients previously treated with iodized oil injection and hence concluded that there is a deficiency of SOD in endemic goiter tissue, which may cause more prolonged exposure to oxygen free radicals possibly contributing the degenerative changes of the tissue [34].

In general terms, the molecular lesions, such as DNA strand breaks, increases under iodine defi-

ciency. It was shown a significant increase of uracile and oxidized purine/pyrimidine adducts in thyroid DNA under low iodine diet. The increase of uracile modifications under iodine restriction could be an explanation for the high frequency of C → T base changes in TSH receptor mutations that are found in autonomous functioning thyroid nodules (AFTN) in iodine-deficient areas [35].

Contrariwise not only iodine deficiency should cause deleterious effect on thyroid gland. Comparatively the same effect has the excess amount of iodine. Excess iodine permits formation of iodotyrosines, but inhibits hormonogenesis by tying up the TPO-iodination species and diverting it from further iodination of iodotyrosyls to form thyroid hormones [9].

It has been shown that iodide increased oxidative stress in cultured thyroid cells as evidenced by increased intra-cellular reactive oxygen species and lipid peroxidation [37]. The authors suggested that I₂, the molecular form of ionic iodide, is highly reactive with protein, lipids, and nucleic acids and that generation of iodine-compounds may disrupt cellular membrane functions, increase reactive oxygen species, and cause programmed cell death in thyroid cells. The reactive species accounted tyrosine free radical (Tyr•), diiodotyrosyl residue radical (DIT•), diiodotyrosyl residue radical in thyroglobulin (Tg-DIT•), iodine radical (I•), iodinium ion (I⁺), hypoiodous acid intermediate [IO- (IOH)], and ascorbate radical (Asc•) [38]. The oxidative state may also be directly involved in Sodium Iodide Symporter (NIS) responses to I⁻ excess, because a balanced cell oxidation level is critical for a normal functioning of gene expression machineries at the pre- and posttranscriptional levels [39].

Iodine excess could dose dependently induce hepatic steatosis in BaLB/c mice agreement with oxidative stress represented by oppression of glutathione peroxidase and superoxide dismutase and arise of malondialdehyde level [40] and as a after-effect response apoptosis pathway activation [37]. Also in mice and rats hepatic deiodinase D1 activity and gene expression was decreased under excess iodine intake [40, 41]. Moreover, excess of iodine ((3000 or 6000 µg/L) for 8 weeks) increase thyroid hormones, lipid peroxides, and antioxidants (catalase, SOD enzymes, and total antioxidants) in euthyroid and hypothyroid rats [41].

It has been shown that hyperplastic thyroid epithelium under iodine deficiency nodular colloid goiter sacrificed its ability for iodine organification and therefore increased of level of

inorganic iodine [23, 24]. This pattern fell into line with higher copper level ($r=0.69$, $p<0.01$), manifestation of oxidative damage (increased of SOD, catalase and glutathione transferase (GST) activity ($r=0.73$, $r=0.59$ and $r=0.64$ correspondingly, $p<0.01$), metallothioneins level ($r=0.97$, $p<0.001$) and cytotoxicity (increased of DNA fragmentation, $r=0.51$, $p<0.01$) in nodule-affected part of thyroid gland [25]. Therefore it can be assumed that under deprivation of iodine organification surplus of inorganic iodine has been created in human thyroid gland and determined formation of iodine toxic intermediates in hyperplastic thyrocytes after iodine oxidation by thyroperoxidase. This scenario a stimulating effect on the antioxidant defense system was proved. Quite similar results, as increased of lipofuscin level, lipid peroxidation, necrosis of human epithelial cells, and destabilization of mitochondrial membranes as well as development of autoimmune processes in the tissue of thyroid gland were obtained after iodine administration in micromolar range into human body [42].

Case in point high I^- treatment increased ROS production, modulates mRNA expression of *TxnRd1*, *TxnRd2*, and *Gpx2* mRNA and selenoproteins in thyroid cells [39]. Increased ROS levels induced not only *TxnRd* mRNA levels but, more importantly, also TxnRd activity. TxnRd, together with Txn and NADPH compose a highly conserved system (the Txn system) that regulates a variety of intracellular processes such as DNA synthesis, protein-DNA interactions, gene expression, and cellular growth, and it has been described as one of the main effectors of ROS responses [43]. In addition, high Txnrd1 expression and activity have been directly connected with cellular protection against oxidative stress induced by 4-hydroxynonenal, one of the end products of lipid peroxidation [44].

Thyroid Hormones, Metabolism, and ROS Production

Thyroid hormones regulate oxidative metabolism and thus play an important role in ROS production due to their known effects on stimulation of the elements synthesis of the respiratory chain, which further enhances the reductive state and, potentially, express ROS [45]. Finally, the increase in thyroid hormones levels has been shown to modify the composition of membrane phospholipids leading to oxidative damage to them, particularly to the mitochondrial one [46].

In hypothyroidism, a decrease in free radical production is expected because of the metabolic

suppression brought about by the decrement in thyroid hormone levels [47]. The effect of hypothyroidism on the antioxidant enzymes has been investigated in several tissues, but the results are rather controversial and the response of the antioxidant enzymes to hypothyroidism within a single tissue is not always similar [48]. There are several reports declared that hypothyroidism and Hashimoto's thyroiditis were associated with increased production of ROS and, in turn, oxidative lesions of cell's compartments assessed by elevated lipid peroxidation [49]. Additionally, it was shown that hypothyroid patients had a deficient anti-oxidant defense system in the form of decreased activity of SOD, level of ferric reducing ability of plasma, GSH and increased of nitrite level and myeloperoxidase activity [50]. Moreover, thyroidectomy or thyroparathyroidectomy were shown to be associated with oxidative stress, elevation of levels of nitric oxide and malondialdehyde, and oppression of catalase, decreased despite the application of replacement therapies [51]. Case in point total oxidant status and oxidative stress index were higher, and total antioxidant status and total thiol levels were lower in the overt hypothyroid group compared to euthyroid and subclinical hypothyroid subgroups among Hashimoto's thyroiditis patients [52]. The fall in GSH levels coincided with a marked elevation of GPx activities in Hashimoto's thyroiditis patients. Moreover, it has been reported that oxidative stress is slightly but significantly elevated in hypothyroid patients with positive antithyroperoxidase antibody (TPO-AB) compared to negative TPO-AB matched controls and also GSH levels are in a good inversely correlation with TPO-AB titers as well as TSH activities [53]. It is expected that patients with Hashimoto's thyroiditis who have normal levels of thyroid hormone have a significantly higher thyroid cancer risk than those who are hypothyroid [54] possibly due to permanent oxidative stress occurred in cells.

On the other hand, hyperthyroidism is characterized by an increasing cellular metabolic rate, and thus an increase amount of free radicals [55], peroxides levels, reduce the levels of protein adducts etc. It has been shown an increased rate of NADPH-supported generation of superoxide radical by microsomal fractions from rat liver after 2 (30%) to 7 (67%) days of treatment of euthyroid rats with T_3 [56]. This was in agreement with concomitant elevation in microsomal NADPH oxidase activity, which has been shown

Огляди

to be associated with O_2^- production [57]. Redox imbalance due to hyperthyroidism induces adaptation of antioxidant systems spill over into either an increase or a decrease in antioxidant enzymes, inducing ERK1/2 activation [58]. Several examples justify mentioned above. In a recent study, where total anti-oxidant capacity and total oxidative stress were studied in patients with hyperthyroidism, serum total anti-oxidant capacity was found to be significantly lower, while serum total oxidative stress levels were significantly higher in hyperthyroid patients. Also, serum total anti-oxidant capacity and total oxidative stress levels were observed to be correlated with TSH, FT_3 , and FT_4 levels in these patients [59]. Additionally the patients with hyperthyroidism had increased levels of malondialdehyde and myeloperoxidase activity in comparison with the controls [50]. Treatment with propylthiouracil attenuated these increments after one month [50].

There is evidence that ROS might contribute to the pathogenesis of Graves ophthalmopathy. The complex evaluation of the antioxidant state in untreated Graves' hyperthyroidism has shown significantly increased activity of intracellular ROS scavenging enzymes: SOD, catalase and GPx, compared to healthy subjects [60]. On the contrary, it has been reported only that patients with newly diagnosed Graves' hyperthyroidism have reduced erythrocyte SOD activity [61] as well as reduced vitamin E and coenzyme Q plasma levels [62]. In a study, oxidative stress profile was investigated in patients with Graves ophthalmopathy before and after normalization of thyroid hormones. Although the values of ROS decreased and levels of antioxidants got corrected significantly after anti-thyroid treatment, oxidative stress levels remained significantly elevated as compared to normal persons [63].

Although nodular lesions are frequent in the overall population, only 5-10% of thyroid nodules correspond to malignant lesions, and thyroid carcinoma is a rare disease that accounts for just 1% of all human cancers, although it is the most common endocrine malignancy [64]. Primary cell transformation and malignant cancer development is frequently characterized by increased oxidative stress that induces mutations and increases growth signaling. The data extracted from Oncoming database suggested increased NOX1-5 gene expression that, as part of NADPH oxidase complex, induces O_2^- production and reduced expression of genes coding for enzymes that remove oxygen radicals from the tissue en-

vironment. The only exceptions were increased expression of mitochondrial SOD2, GPX1, and GPX2 thus highlighting the importance of mitochondrial activity in tumorigenesis [65]. In thyroid adenomas a marginal decrease in SOD activity points to the possible involvement of accumulated superoxide radicals in the resultant higher lipid peroxidation levels observed. In contrast to the adenomas, an increase in SOD activity was found to occur in thyroid carcinomas. This may lead to production of higher amounts of H_2O_2 , which has been shown to be true in many human tumor cells [66]. In spite of elevated catalase in follicular carcinomas as well as GPx in both types of carcinomas, an increase in lipid peroxidation occurred. The new findings of higher AMPK activation in human papillary thyroid cancer in relation to benign lesions and the possibility that this pathway modulate cell growth, apoptosis and survival raises several questions that need to be answered in order to better define whether AMPK could be a novel target in thyroid cancer patients. The differentiated papillary thyroid cancer is indolent and most of these tumors do not present an aggressive behavior [67].

The excess amount of free radicals and/or oxidative stress, resulting in the numbers of molecular and genetic disorders could be backgrounded for mechanisms of wide range of disorders development. As we have shown above the response of oxidative stress system is well-studied under hypo- and hyperthyroidism and particularly under thyroid carcinogenesis. But in the same time data connecting to oxidative stress parameters in human goitrous thyroid gland are scarce and controversial. Only 24 papers have information about «euthyroid, oxidative, pathology» and 146 papers have information connected to «euthyroid, oxidative» in the PubMed annotation. This lack of knowledge should complicate of our understanding of mechanism of possible thyroid goiter transformation mainly in cancer as well as findings of markers of early-warning system of thyroid cancerogenesis. For instance, by one side some reports have justified that accumulation of ROS in the thyroid gland within the age causes increased expression of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) on thyrocytes which have a key role in the onset of inflammatory responses [68]. By the other side iodine deficient goiters showed extensive presence and typical arrangement of dendritic cells which are positive for ICAM-1 [69] and ICAM-1 has been found to be up-regulated in

many human cancers, among them thyroid [70]. But up to now there are no studies about connection between oxidative lesions in goiter hypertrophic thyrocytes and ICAM-1.

A recent study suggested that the expression of NFE2L2 target genes were increased accompanied by decreased expression of wild type *KEAP1* in the thyroid multinodular goiter tissues obtained from the proband [71]. The KEAP1-NFE2L2 regulatory pathway is a major biological defense system against oxidative damage [72]. Notably, somatic mutations that stabilize NFE2L2, thus conferring protection against oxidative stress, have been identified in *KEAP1* in human cancers [72].

In one study, euthyroid multinodular goitrous as well as non-malignant thyroid tumors patients were found to be associated with undisturbed oxidative status and prooxidant-antioxidant balance whilst in malignant tumors the balance was altered, and the change observed in the lipid peroxidation, SOD and GPx [73]. Also it has been shown that lipid peroxidation, evaluated by 4-HNE method, was increased in nodular goiter. The increased of oxidative stress in goitrous thyrocytes is probably attributable to the accumulation of H_2O_2 after thyroperoxidase blockade, or associated with the lack of iodine [74].

Our previous data indicated that thyroid gland tissue of patients with euthyroid nodular goiter was characterized by lower Mn-SOD and GST activity and also redox index of glutathione, meanwhile by higher levels of catalase activity and glutathione than in normal tissue [23, 24, 25]. Moreover several oxidative lesions in affected thyroid gland were indicated. Among them higher level of lipid peroxidation, oxyradicals and oxidized glutathione, compared with the correspondent control [24, 25]. The integrative index of oxidative stress has been justified total suppression of antioxidant defense in thyroid goitrous tissue compare with normal one ($r=-0.61$) [75].

More strict results obtained under comparison of human nodular thyroid tissue and unaffected contralateral part of gland. It has been shown the coherent activation of SOD, catalase and GST, decrease of GSH level and increase of level of cysteine-reach metal-keeping and stress-responsive low-molecular weight proteins named metallothioneins (both MT-SH and MT-Me) in affected part of thyroid gland. Higher level of oxyradicals and GSSG has been also detected in this part. Goitrous thyroid tissue has been highlighted the signs of cytotoxicity, among them

higher free cathepsin D activity and higher level of DNA strand breaks in node, as well as activation of glycolysis compare with contralateral part of human thyroid gland [23, 24]. The accumulation of ROS ($r=0.72$, $p<0.01$) and initiation of oxidative stress in the cell could be the reason for shifting of energy balance to anaerobiosis [76]. In paranodular tissue range of indices variability as comparing with parenchyma of contralateral part was lesser than in node, but had the same trend in general. Thus, we should assume about exhaustion of compensatory capability of hypertrophied thyrocytes in the node compared to paranodular tissue despite of some compensatory changes in stress-response systems.

Metallothioneins overexpression is frequently observed in various malignancies and in some cases increased with growing malignancy grade of those tumors. Lines of evidence suggest, that metallothioneins may diminish the suppressor function of the p53 protein leading to uncontrolled growth and proliferation [76]. At the same time not to much attention pays for evaluation of the role of metallothioneins under thyroid pathology. The most recent study indicates that a possible role of metallothioneins as a tumor suppressor in papillary thyroid cancer [77] and them participation into distribution of metals, thereby optimizing the function of thyroid gland [75]. Also under thyroid nodular goiter metallothioneins function is related to scavenge of oxyradicals [24, 25]. Semblable abilities to scavenge superoxide radicals were shown by N-acetyl-cysteine and after-effect deep intracellular ROS decreased to very low levels is associated with decreased DUOXs, thyroperoxidase, tyroglobulin, and pendrin expressions, but not NIS mRNA expression. Such effects on DUOXs expression were also observed *in vivo* [74].

Conclusions. The results, obtained in humans and in animal models, suggest that oxidative damage in the thyroid gland is accompanied by increased oxidative lesions and decreased or increased activities/levels of antioxidants. The thyroid gland has perfectly developed a kind of autoregulation in terms of keeping redox balance under physiological conditions, but after exceeding of adaptive range of tolerance misbalance of antioxidant/prooxidant systems has overcome, huge supplier of oxidative lesions accumulates and pathological changes penetrate. Prooxidative changes may occur in some cases, like in the presence of redox-active metal ions, among them copper or non-organification iodine.

Acknowledgments

This work was supported by Grant of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Project #118B and #125B, the West-Ukrainian BioMedical Research Center and Fulbright Scholar Program.

References

- Filetti S., Durante C., Torlontano M. Nonsurgical approaches to the management of thyroid nodules // *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metabol.* – 2006. – Vol. 2. – P. 384-394.
- Mack W.J., Preston-Martin S., Bernstein L., Qian D., Xiang M. Reproductive and hormonal risk factors for thyroid cancer in Los Angeles County females // *Cancer Epidem. Biomar. Prev.* – 1999. – Vol. 8. – P. 991-997.
- Kilfoy B.A., Zheng T., Holford T.R., Han X., Ward M.H., Sjodin A., Zhang Y., Bai Y., Zhu C., Guo G.L., Rothman N., Zhang Y. International patterns and trends in thyroid cancer incidence, 1973-2002 // *Cancer Causes Cont.* – 2009. – Vol. 20. – P. 525-531.
- dal Maso L., Lise M., Zambon P., Falcini F., Crocetti E., Serraino D., Cirilli C., Zanetti R., Vercelli M., Ferretti S., Stracci F., De Lisi V., Busco S., Tagliabue G., Budroni M., Tumino R., Giacomini A., Franceschi S. Incidence of thyroid cancer in Italy, 1991-2005: time trends and age-period-cohort effects // *Ann. Oncol.* – 2011. – Vol. 22. – P. 957-963.
- Кравченко В.І. Проблема йоддефіциту в Україні. Режим доступу: [http://medstrana.com/articles/300/]. (Kravchenko V.I. Problem of iododeficiency in Ukraine. Access mode: [http://medstrana.com/articles/300/].)
- Paschke R. Molecular pathogenesis of nodular goiter // *Langenbecks Arch. Surg.* – 2011. – Vol. 396. – P. 1127-1136.
- Giray B., Arnaud J., Sayek I., Favier A., Hincal F. Trace elements status in multinodular goiter // *J. Trace Elem. Med. Biol.* – 2010. – Vol. 24. – P. 106-110.
- Valko M., Rhodes C.J., Moncol J., Izakovic M., Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer // *Chem. Biol. Interact.* – 2006. – Vol. 160. – P. 1-40.
- Dunn J.T., Dunn A.D. Update on intrathyroidal iodine metabolism // *Thyroid.* – 2001. – Vol. 11. – P. 407-414.
- Stoliar O.B., Lushchak V.I. Environmental pollution and oxidative stress in fish. In: V. Lushchak (Ed.). *Oxidative Stress – Environmental Induction and Dietary Antioxidant.* – InTech, 2012. – P. 131-166.
- Lushchak V.I. Adaptive response to oxidative stress: Bacteria, fungi, plants and animals // *Comp. Biochem. Physiol.* – 2011. – Vol. 153. – P. 175-190.
- Circu M.L., Aw T.Y. Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis // *Free Rad. Biol. Med.* – 2010. – Vol. 48, № 6. – P. 749-762.
- Kumar B., Koul S., Khandrika L., Meacham R.B., Koul H.K. Oxidative stress is inherent in prostate cancer cells and is required for aggressive phenotype // *Cancer Res.* – 2008. – Vol. 68. – P. 1777-1785.
- Neumann C.A., Krause D.S., Carman C.V., Das S., Dubey D.P., Abraham J.L., Bronson R.T., Fujiwara Y., Orkin S.H., Van Etten R.A. Essential role for the peroxiredoxin Prdx1 in erythrocyte antioxidant defence and tumour suppression // *Nature.* – 2003. – Vol. 424. – P. 561-565.
- De Deken X., Wang D., Dumont J.E., Miot F. Characterization of ThOX proteins as components of the thyroid H₂O₂-generating system // *Exp. Cell Res.* – 2002. – Vol. 273. – P. 187-196.
- Corvilain B., Collyn L., Van Sande J., Dumont J.E. Stimulation by iodide of H₂O₂ generation in thyroid slices from several species // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2000. – Vol. 278. – P. E692-E699.
- Raspe E., Dumont J.E. Control of the dog thyrocyte plasma membrane iodide permeability by the Ca (2+)-phosphatidylinositol and adenosine 3',5'-monophosphate cascades // *Endocrinol.* – 1994. – Vol. 135, № 3. – P. 986-995.
- Saad A.G., Kumar S., Ron E., Lubin J.H., Stanek J., Bove K.E., Nikiforov Y.E. Proliferative activity of human thyroid cells in various age groups and its correlation with the risk of thyroid cancer after radiation exposure // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 91. – P. 2672-2677.
- Chico G.V., Massart C., Jin L., Vanvooren V., Caillet-Fauquet P., Andry G., Lothaire P., Dequanter D., Friedman M., Van Sande J. Acrylamide, an in vivo thyroid carcinogenic agent, induces DNA damage in rat thyroid cell lines and primary cultures // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2006. – Vol. 257-258. – P. 6-14.
- Riou C., Tonoli H., Bernier-Valentin F., Rabilloud R., Fonlupt P., Rousset B. Susceptibility of differentiated thyrocytes in primary culture to undergo apoptosis after exposure to hydrogen peroxide: relation with the level of expression of apoptosis regulatory proteins, Bcl-2 and Bax // *Endocrinol.* – 1999. – Vol. 140. – P. 1990-1997.
- Karbownik-Lewińska M., Kokoszko-Bilska A. Oxidative damage to macromolecules in the thyroid – experimental evidence // *Thyroid Res.* – 2012. – Vol. 5. – P. 25.
- Wang C., Liang G., Chai L., Wang H. Effects of copper on growth, metamorphosis and endocrine disruption of *Bufo gargarizans* larvae // *Aquat. Toxicol.* – 2016. – Vol. 170. – P. 24-30.
- Falfushynska H., Gnatyshyna L., Shulgai A., Shidlovsky V., Stoliar O. Oxidative stress in human thyroid gland under iodine deficiency nodular goiter: from harmlessness to hazard depending on copper and iodine subcellular distribution // *Int. J. Med. Res.* – 2015. – Vol. 1. – P. 5-11.
- Фальфушинська Г.І., Гнатишина Л.Л., Осадчук О.Й., Шидловський В.О., Столяр О.Б. Особливості депонування мікроелементів і функції металотіонеїнів у щитоподібній залозі людини за процесу зобної трансформації // *Укр. біохім. журн.* – 2014. – Т. 86. – С. 107-113. (Falfushynska H.I., Gnatyshyna L.L., Osadchuk O.Yo., Shidlovsky V.O., Stoliar O.B. Peculiarities of trace elements deposit and functions of metallothioneins in human thyroid gland under goiter transformation process // *Ukr. biokhim. zhurn.* – 2014. – Vol. 86. – P. 107-113).
- Фальфушинська Г.І., Гнатишина Л.Л., Шидловський В.О., Столяр О.Б. Стан стрес-залежних систем та рівень молекулярних ушкоджень у хворих на однобичний ендемічний вузловий колоїдний зоб // *Ендокринологія.* – 2014. – Т. 19. – С. 93-98. (Falfushynska H.I., Gnatyshyna L.L., Shidlovsky V.O., Stoliar O.B. The state of stress-responsive systems and level of molecular damage in patients with unilateral nodular colloid endemic goiter // *Endocrinologia.* – 2014. – Vol. 19. – P. 93-98).
- Tsukuba T., Okamoto K., Yasuda Y., Morikawa W., Nakanishi H., Yamamoto K. New functional aspects of cathepsin D and cathepsin E // *Mol. Cells.* – 2000. – Vol. 10. – P. 601-611.
- Marchi B., Burlando B., Moore M.N., Viarengo A. Mercury- and copper-induced lysosomal membrane destabilisation depends on [Ca²⁺] i dependent phospholipase A2 activation // *Aquat. Toxicol.* – 2004. – Vol. 66. – P. 197-204.
- Venturi S. Evolutionary significance of iodine // *Curr. Chem. Biol.* – 2011. – Vol. 5. – P. 155-176.
- Kupper F.C., Carpenter L.J., McFiggans G.B., Palmer C.J., Waite T.J., Boneberg E. – M., Woitsch S., Weiller M., Abela R., Grolmund D., Potin P., Butler A., Luther G.W., Kroneck P.M.H., Meyer-Klaucke W., Feiters M.C. Iodide accumulation provides kelp with an inorganic antioxidant impacting atmospheric chemistry // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2008. – Vol. 105. – P. 6954-6958.
- Winkler R., Griebenow S., Wonisch W. Effect of iodide on total antioxidant status of human serum // *Cell. Biochem. Funct.* – 2000. – Vol. 18. – P. 143-146.
- Cocchi M., Venturi S. Iodide, antioxidant function and omega-6 and omega-3 fatty acids: a new hypothesis of biochemical cooperation? // *Prog. Nutr.* – 2000. – Vol. 2. – P. 15-19.
- Tseng Y.L., Latham K.R. Iodothyronines: oxidative deiodination by hemoglobin and inhibition of lipid peroxidation // *Lipids.* – 1984. – Vol. 19. – P. 96-102.
- García-Solís P., Alfaro Y., Anguiano B., Delgado G., Guzman R.C., Nandi S., Díaz-Muñoz M., Vázquez-Martínez O., Aceves C. Inhibition of N-methyl-N-nitrosourea-induced mammary carcinogenesis by molecular iodine (I₂) but not by iodide (I⁻) treatment. Evidence that I₂ prevents cancer promotion // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2005. – Vol. 236. – P. 49-57.
- Smyth P.P. Role of iodine in antioxidant defense in thyroid and breast disease // *Biofactors.* – 2003. – Vol. 19. – P. 121-130.
- Maier J., van Steeg H., van Oostrom C., Paschke R., Weiss R.E., Krohn K. Iodine deficiency activates antioxidant genes and causes DNA damage in the thyroid gland of rats and mice // *Biochim. Biophys. Acta – Mol. Cell Res.* – 2007. – Vol. 1773. – P. 990-999.

36. Kim T.H., Lee E.S., Park J.M. Role of peroxiredoxins in regulating intracellular hydrogen peroxide and hydrogen peroxide-induced apoptosis in thyroid cells // *J. Biol. Chem.* – 2000. – Vol. 275. – P. 18266-18270.
37. Vitale M., Di Matola T., D'Ascoli F., Salzano S., Bogazzi F., Fenzi G., Martino E., Rossi G. Iodide excess induces apoptosis in thyroid cells through a p53-independent mechanism involving oxidative stress // *Endocrinology.* – 2000. – Vol. 141. – P. 598-605.
38. Taurog A. Hormone synthesis. In: L.E. Braverman, R.D. Utiger (Eds.). *The Thyroid.* – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. – P. 52-90.
39. Leoni S.G., Kimura E.T., Santisteban P., De la Vieja A. Regulation of thyroid oxidative state by thioredoxin reductase has a crucial role in thyroid responses to iodide excess // *Mol. Endocrinol.* – 2011. – Vol. 25. – P. 1924-1935.
40. Xia Y., Qu W., Zhao L. – N., Han H., Yang X.F., Sun X.F., Hao L.P., Xu J. Iodine excess induces hepatic steatosis through disturbance of thyroid hormone metabolism involving oxidative stress in BaLB/c Mice // *Biol. Trace Elem. Res.* – 2013. – Vol. 154. – P. 103-110.
41. Hussein Ael – A., Abbas A.M., El Wakil G.A., Elsamanoudy A.Z., El Aziz A.A. Effect of chronic excess iodine intake on thyroid function and oxidative stress in hypothyroid rats // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 90. – P. 617-625.
42. Foley T.P. Jr. The relationship between autoimmune thyroid disease and iodine intake: a review // *Endokrynol. Pol.* – 1992. – Vol. 43, Suppl. 1. – P. 53-69.
43. Landriscina M., Maddalena F., Laudiero G., Esposito F. Adaptation to oxidative stress, chemoresistance, and cell survival // *Antioxid. Redox. Signal.* – 2009. – Vol. 11. – P. 2701-2716.
44. Chen Z.H., Saito Y., Yoshida Y., Sekine A., Noguchi N., Niki E. 4-Hydroxynonenol induces adaptive response and enhances PC12 cell tolerance primarily through induction of thioredoxin reductase 1 via activation of Nrf2 // *J. Biol. Chem.* – 2005. – Vol. 280. – P. 41921-41927.
45. Venditti P., Di Meo S. Thyroid hormone-induced oxidative stress. Cellular and molecular life sciences // *CMLS.* – 2006. – Vol. 63. – P. 414-434.
46. Gredilla R., López Torres M., Portero-Otín M., Pamplona R., Barja G. Influence of hyper- and hypothyroidism on lipid peroxidation, unsaturation of phospholipids, glutathione system and oxidative damage to nuclear and mitochondrial DNA in mice skeletal muscle // *Mol. Cell. Biochem.* – 2001. – Vol. 221, № 1-2. – P. 41-48.
47. Pereira B., Rosa L.F., Safi D.A., Bechara E.J., Curi R. Control of superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase activities in rat lymphoid organs by thyroid hormones // *J. Endocrinol.* – 1994. – Vol. 140. – P. 73-77.
48. Das K., Chainy G.B. Modulation of rat liver mitochondrial antioxidant defense system by thyroid hormone // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2001. – Vol. 1537. – P. 1-13.
49. Duntas L.H. Oxidants, antioxidants in physical exercise and relation to thyroid function // *Horm. Metab. Res.* – 2005. – Vol. 37. – P. 572-576.
50. Erdamar H., Demirci H., Yaman H., Erbil M.K., Yakar T., Sancak B., Elbeg S., Biberolu G., Yetkin I. The effect of hypothyroidism, hyperthyroidism, and their treatment on parameters of oxidative stress and antioxidant status // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2008. – Vol. 46. – P. 1004-1010.
51. Kaçmaz M., Atmaca M., Arslan A. Oxidative stress in patients with thyroidectomy and thyroparathyroidectomy under replacement therapy // *Endocrine.* – 2015. – Vol. 48. – P. 227-232.
52. Ates I., Yilmaz F.M., Altay M., Yilmaz N., Berker D., Güler S. The relationship between oxidative stress and autoimmunity in Hashimoto's thyroiditis // *Eur. J. Endocrinol.* – 2015. – Vol. 173. – P. 791-799.
53. Nanda N., Bobby Z., Hamide A. Oxidative stress in anti thyroperoxidase antibody positive hypothyroid patient // *Asian. J. Biochem.* – 2012. – Vol. 7. – P. 54-58.
54. Paparodis R., Imam S., Todorova-Koteva K., Staii A., Jaime J.C. Hashimoto's thyroiditis pathology and risk for thyroid cancer // *Thyroid.* – 2014. – Vol. 24. – P. 1107-1114.
55. Castitho R.F., Kowaltowski A.J., Vercesi A.E. 3,5,3'-triiodothyronine induces mitochondrial permeability transition mediated by reactive oxygen species and membrane protein thiol oxidation // *Arch. Biochem. Biophys.* – 1998. – Vol. 345. – P. 151-157.
56. Fernández V., Barrientos X., Kipreos K., Valenzuela A., Videla L.A. Superoxide radical generation, NADPH oxidase activity and cytochrome P-450 content of rat liver microsomal fractions in a experimental hyperthyroid state: relation to lipid peroxidation // *Endocrinology.* – 1985. – Vol. 117. – P. 496-501.
57. Fong K. – L., McCay P.B., Poyer J.L., Keele B.B., Misra H. Evidence that peroxidation of lysosomal membranes is initiated by hydroxyl free radicals produced during flavin enzyme activity // *J. Biol. Chem.* – 1973. – Vol. 248. – P. 7792-7797.
58. Araujo S., Fernandes T., Ribeiro M.F., Khaper N., Belló-Klein A. Redox regulation of myocardial Erk 1/2 phosphorylation in experimental hyperthyroidism: role of thioredoxin-peroxiredoxin system // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 56. – P. 513-517.
59. Aslan M., Cosar N., Celik H., Aksoy N., Dulger A.C., Begenik H., Soyoral Y.U., Cucukoglu M.E., Selek S. Evaluation of oxidative status in patients with hyperthyroidism // *Endocrine.* – 2011. – Vol. 40. – P. 285-289.
60. Messarah M., Boumendjel A., Chouabia A., Klilet F., Abdennour C., Boulakoud M.S., Feki A.E. Influence of thyroid dysfunction on liver lipid peroxidation and antioxidant status in experimental rats // *Exp. Toxicol. Pathol.* – 2010. – Vol. 62. – P. 301-310.
61. Fernandez V., Tapia G., Varela P., Romanque P., Cartier-Ugarte D., Videla L.A. Thyroid hormone-induced oxidative stress in rodents and humans: a comparative view and relation to redox regulation of gene expression // *Comp. Biochem. Physiol.* – 2006. – Vol. 142. – C. 231-239.
62. Bianchi G., Solaroli E., Zaccheroni V., Grossi G., Bargossi A.M., Melchionda N., Marchesini G. Oxidative stress and anti-oxidant metabolites in patients with hyperthyroidism: effect of treatment // *Horm. Metab. Res.* – 1999. – Vol. 31. – P. 620-624.
63. Kaur T., Aseeja V., Sharma S. Thyroid Dysfunction in Dysfunctional Uterine Bleeding // *Webmed Central, Obstetrics. Gynaecol.* – 2011. – Vol. 2, WMC002235.
64. Momesso D.P., Vaisman F., Cordeiro de Noronha Pessoa C.H., Corbo R., Vaisman M. Small differentiated thyroid cancer: time to reconsider clinical management and treatment // *Surg. Oncol.* – 2012. – Vol. 21. – P. 257-262.
65. Weinberg S.E., Chandel N.S. Targeting mitochondria metabolism for cancer therapy // *Nat. Chem. Biol.* – 2015. – Vol. 11. – P. 9-15.
66. Xing M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer // *Nat. Rev. Cancer.* – 2012. – Vol. 13. – P. 184-199.
67. Andrade B.M., de Carvalho D.P. Perspectives of the AMP-activated kinase (AMPK) signalling pathway in thyroid cancer // *Biosci. Rep.* – 2014. – Vol. 34. – P. e00105.
68. Simons P.J., Delemarre F.G., Jeucken P.H., Drexhage H.A. Pre-autoimmune thyroid abnormalities in the biobreeding diabetes-prone (BB-DP) rat: a possible relation with the intrathyroid accumulation of dendritic cells and the initiation of the thyroid autoimmune response // *J. Endocrinol.* – 1998. – Vol. 157. – P. 43-51.
69. Wilders-Truschnig M.M., Leb G., Warnkross H., Langsteger W., Eber O., Dimal P., Brezinschek H.P., Brezinschek R., Tiran A., Den Hartog M.T. Involvement of the immune system in iodine deficient goiter // *Thyroidology.* – 1992. – Vol. 4. – P. 53-55.
70. Buitrago D., Keutgen X.M., Crowley M., Filicori F., Aldailami H., Hoda R., Liu Y.F., Hoda R.S., Scognamiglio T., Jin M., Fahey TJ 3rd, Zarnegar R. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) is upregulated in aggressive papillary thyroid carcinoma // *Ann. Surg. Oncol.* – 2012. – Vol. 19. – P. 973-980.
71. Teshiba R., Tajiri T., Sumitomo K., Masumoto K., Taguchi T., Yamamoto K. Identification of a *KEAP1* germline mutation in a family with multinodular goitre // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8. – P. e65141.
72. Taguchi K., Motohashi H., Yamamoto M. Molecular mechanisms of the Keap1-Nrf2 pathway in stress response and cancer evolution // *Genes Cells.* – 2011. – Vol. 16. – P. 123-140.
73. Stanley J.A., Neelamohan R., Suthagar E., Vengatesh G., Jayakumar J., Chandrasekaran M., Banu S.K., Aruldas M.M. Lipid peroxidation and antioxidants status in human malignant and non-malignant thyroid tumours // *Hum. Exp. Toxicol.* – 2015. Aug 12.
74. Poncin S., Van Eeckoudt S., Humblet K., Colin I.M., Gérard A.C. Oxidative stress. A required condition for thyroid cell proliferation // *Am. J. Pathol.* – 2010. – Vol. 176. – P. 1355-1363.
75. Фальфушинська Г.І., Гнатишина Л.Л., Осадчук Д.В., Шідловський В.О., Столяр О.Б. Металодепонуюча функція та антиоксидантні властивості щитоподібної залози людей, хворих на йододефіцитний вузловий колоїдний зоб // *Укр.*

- біохім. журн. — 2011. — Т. 83, № 5. — С. 92-97. (Falfushynska H.I., Gnatyshyna L.L., Osadchuk O.Yo., Shidlovsky V.O., Stoliar O.B. Metalloprotein function and antioxidant properties of thyroid gland in patients with iodine deficiency nodular colloid goiter // Ukr. biokhim. zhurn. — 2011. — Vol. 83, № 5. — P. 92-97).
76. Ostrakhovitch E.A., Olsson P.E., von Hofsten J., Cherian M.G. P53 mediated regulation of metallothionein transcription in breast cancer cells // J. Cell. Biochem. — 2007. — Vol. 102. — P. 1571-1583.
77. Pedersen M.O., Larsen A., Stoltenberg M., Penkowa M. The role of metallothionein in oncogenesis and cancer prognosis // Prog. Histochem. Cytochem. — 2009. — Vol. 44. — P. 29-64.

(Надійшла до редакції 22.01.2016)

Окисний стрес та тиреоїдна патологія

Г.І. Фальфушинська

Тернопільський національний педагогічний університет ім. Володимира Гнатюка

Університет Північної Кароліни в Шарлотті

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського»

Резюме. В огляді представлено комплексний аналіз механізмів розвитку тиреоїдної патології за участю активних форм кисню у взаємозв'язку із субклітинним розподілом біогенних елементів (йоду та купруму) за участю специфічних клітинних мішеней. Окисний стрес у щитоподібній залозі викликається низкою ендогенних та екзогенних чинників, у тому числі посиленням акумуляції купруму, дефіцитом та/або надлишком йоду в неорганіфікованій формі, та може призводити до токсичних проявів у тиреоцитах, зокрема пероксидації ліпідів і карбонилування протеїнів, фрагментації ДНК, каспазо- та лізосомально-опосередкованого апоптозу тощо. Молекулярні ушкодження визначають ступінь прогресування тиреоїдної патології, включаючи й рак. В огляді розглядаються питання, яким чином тканина захищає себе від окисного стресу,

та переваги впливу антиоксидантів у зменшенні цитотоксичності.

Ключові слова: розлади тиреоїдної системи, окисний стрес, йод, купрум, продукти окисної деструкції, цитотоксичність, апоптоз.

Окислительный стресс и тиреоидная патология

Г.И. Фальфушинская

Тернопольский национальный педагогический университет

им. Владимира Гнатюка

Университет Северной Каролины в Шарлотте

ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского»

Резюме. В обзоре представлен комплексный анализ механизмов развития тиреоидной патологии с участием активных форм кислорода во взаимосвязи с субклеточным распределением биогенных элементов (йода и меди) с участием специфических клеточных мишеней. Окислительный стресс в щитовидной железе вызывается рядом эндогенных и экзогенных факторов, в том числе усилением аккумуляции меди, дефицитом и/или избытком йода в неорганифицированной форме, и может приводить к токсическим проявлениям в тиреоцитах, в том числе перекисному окислению липидов и карбонилированию белков, фрагментации ДНК, каспазо- и лизосомально-опосредованному апоптозу и т.п. Молекулярные повреждения определяют степень прогрессирования тиреоидной патологии, включая рак. В обзоре рассматриваются вопросы, каким образом ткань защищает себя от окислительного стресса и преимущества влияния антиоксидантов в уменьшении цитотоксичности.

Ключевые слова: расстройства тиреоидной системы, окислительный стресс, йод, медь, продукты окислительной деструкции, цитотоксичность, апоптоз.

Диференційна діагностика деяких форм низькорослості: ізольованого дефіциту гормону росту, синдрому біологічно неактивного гормону росту, рецепторної нечутливості до гормону росту (клініко-діагностичні та молекулярно-генетичні особливості)

Н.А. Спринчук

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

Резюме. Представлено сучасні методи лабораторної та молекулярно-генетичної діагностики низькорослості в дітей, пов'язаної з абсолютною або відносною недостатністю гормону росту. Наведено підходи до їх диференційної діагностики. Описано фенотип хворого із синдромом біологічно неактивного гормону росту. Надано рекомендації з лікування низькорослості в дітей залежно від її форми.

Ключові слова: соматотропна недостатність, синдром біологічно неактивного гормону росту, синдром Ларона, діти, гормон росту.

Фізичний розвиток людини регулюється взаємодією генетичних, гормональних, метаболічних, клітинних і багатьох інших складних процесів в ор-

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

ганізмі. У широкому спектрі гормонів, за участю яких відбувається ріст людини, життєдіяльність і функціонування органів, ключовими є соматотропний гормон та інсуліноподібні чинники росту.

Останнім часом з активним розвитком медико-молекулярної генетики та відкриттям нових соматотропін-регулюючих біологічних чинників

Клінічна лекція

(таких як епідермальний чинник росту, чинник росту фібробластів, трансформуючі чинники росту α і β , інсуліноподібні чинники росту та зв'язуючі їх білки, інтерлейкін-1, грелін тощо) погляд на етіопатогенез, діагностику та лікування соматотропної недостатності починає змінюватись. Діагноз гіпофізарного нанізму сьогодні набуває ширшого значення.

Відомо, що причини дефіциту гормону росту (ГР) є різноманітними: ушкодження гіпоталамічних або гіпофізарних структур, порушення периферичної чутливості до дії гормону внаслідок патології рецепторного апарату на периферії, синтез біологічно неактивного ГР тощо. Накопичено досить багато даних про те, яким чином гормон росту бере участь у тих або інших біологічних процесах і які додаткові чинники забезпечують його роботу.

Перші наукові публікації щодо «гіпофізарного чинника з ростовою активністю» належали Н. Cushing і з'явилися 1912 року як результат спостереження клінічного ефекту оперативного лікування хворого з акромегалією, проведеного 1909 року. Тривалий час фізіологічна роль гіпофізарних структур, на відміну від їх анатомічного опису, залишалася невідомою. Лише майже піввіку потому 1956 року С. Лі та Н. Паркофф уперше виділили гормон росту з тканини гіпофіза, а ще значно пізніше було розшифровано амінокислотну послідовність соматотропного гормону.

Наразі відомо, що ген гормону росту локалізується на довгому плечі 17-ї хромосоми (q22-24). У геномі людини є кластер із п'яти генів — *GH-N*, *CS-L*, *CS-A*, *GH-V* і *CS-B* — із висококонсервативними послідовностями. Усі п'ять генів у кластері містять по п'ять екзонів і чотири інтрони, в кожному з яких можуть відбуватися один або більше альтернативних сплайсингів, що створює умови для різних клінічних можливостей ГР. Ген *GH-N*, або *GH-1*, експресується в соматотропних клітинах передньої частки гіпофіза. Він кодує пептид, що складається з 217 амінокислотних залишків, 26 з яких відщеплюються, внаслідок чого утворюється білок із молекулярною масою 22 кД, що містить 191 амінокислотний залишок. Ця ізоформа превалює в організмі, її частка складає понад 85%. Інші 10-15% молекул гормону росту представлено іншою ізоформою, молекулярна маса якої 20 кД. Ця ізоформа експресується головним чином у плаценті й не має інсуліноподібної активності. Гени *CS-A* і *CS-B* кодуєть плацентарний лактоген (HPL), якому належить головна роль у регуляції материнського метаболізму. Ген *GH-V* кодує пептид, який експресується на пізніх стадіях вагітності. *CS-L* є псевдогеном.

Роль гормону росту не обмежується лише регуляцією росту. Показано, що ГР викликає безліч біологічних ефектів, серед яких, крім соматогенезу, описано його участь у лактації, активації макрофагів, інсуліноподібний і діабетогенний ефекти тощо. Отже, гормон росту проявляє принаймні три типи біологічної активності, а саме: соматогенну, лактогенну та метаболічну. Водночас уточнення фізіології системи гіпоталамус-соматотрофи-периферичні чинники росту та її функціонування за умов патології триває дотепер. Однією з головних задач обстеження пацієнтів із затримкою росту є дослідження гормонального статусу дитини та проведення диференційної діагностики різних форм нанізму з метою визначення точного генезу низькорослості, прогнозу захворювання та вибору методів терапії.

Діагностику нанізму пов'язано з труднощами, обумовленими різноманітними формами низькорослості, й тим, що гормональні методи дослідження соматотропної недостатності є відносно складними, деякі з них мають серйозні побічні ефекти та інколи тяжко переносяться дітьми, надто молодшого віку. Це диктує необхідність створення певних алгоритмів для дослідження соматотропної функції в дітей, що включає насамперед визначення ключових симптомів кожного варіанта низькорослості, розробку та проведення нових діагностичних тестів із залученням медико-генетичних досліджень, які полегшують диференційну діагностику різних форм нанізму.

Синтез і секреція ГР здійснюється високоспеціалізованими клітинами гіпофіза — соматотрофами. Регулюється секреція СТГ гіпоталамічними структурами через рилізінг-гормони, які справляють стимулюючий (соматоліберин) або пригнічуючий (соматостатин) ефекти. Кілька років тому було відкрито фізіологічну систему, яка контролює пульсову секрецію ГР — рилізінг-пептиди (ГРРП). Наразі синтезовано цілий спектр рилізінг-пептидів, здатних підсилювати виділення гормону росту, одним з яких є грелін. Секреція гіпоталамічних гормонів, у свою чергу, контролюється декількома нейротрансмітерними системами (катехоламінергічною, серотонінергічною, дофамінергічною), що справляють стимулюючий або інгібуєчий ефекти.

Основним ефектом СТГ є активація анаболічних процесів, які реалізуються в ростовий ефект, збільшення м'язової маси та посилення фізичної активності. Проте відомо, що соматотропін активно впливає й на інші процеси, які, безумовно, сприяють реалізації ростового ефекту. Так, соматотропний гормон підвищує абсорбцію кальцію

й тим самим поліпшує мінералізацію кісткової тканини, активує процеси глікогенолізу, ліполізу й транспорт глюкози в тканини, підсилюючи таким чином енергетичний обмін. Ліполітичний ефект СТГ сприяє також зниженню маси тіла за рахунок зменшення кількості підшкірного та вісцелярного жиру. Гіпохолестеринемічний ефект гормону разом із безпосереднім його впливом на скоротливість міокарда має істотне значення для стану серцево-судинної системи. За рахунок гормону росту посилюється інтелектуальна активність, поліпшуються пам'ять і настрій.

Соматотропну низькорослість у людини не завжди пов'язано з дефіцитом ГР, це доведено молекулярно-біологічними та генетичними дослідженнями останніх 10-15 років. Адже, крім гормону росту, є низка чинників, з якими він взаємодіє, аби проявився ростовий ефект, а за умов порушення цієї взаємодії спостерігається порушення росту.

Але ГР залишається головним гормональним регулятором експресії гена інсуліноподібного чинника росту (ІЧР-I) як у циркуляції, так і в периферичних тканинах (печінка, серце, легені та підшлункова залоза). Ефекти ГР проявляються на рівні транскрипції ІЧР-I, тому рівень останнього знижено за умов недостатності гормону росту. Інсуліноподібні чинники росту є головними медіаторами пре- та постнатального росту. У розвитку плода особливу роль відіграє ІЧР-II. У постнатальний період більшого значення набуває ІЧР-I, який має певні вікові коливання. У сироватці новонародженого рівень ІЧР-I складає приблизно 30-50% від рівня в дорослої людини. Із раннього дитинства рівень ІЧР-I поступово підвищується, досягаючи максимальних значень у пубертатний період, коли перевищує рівень у дорослих у 2-3 рази. Починаючи з 20-30-річного віку концентрація ІЧР-I поступово знижується.

ІЧР-I та ІЧР-II є близькоспорідненими пептидними гормонами з молекулярною масою приблизно 7 кД. Вперше їх було ідентифіковано 1956 року під назвою «соматомедіни». Вони належать до сімейства пептидних гормонів, що включає релаксин та інсулін, і за структурою є дуже близькими до проінсуліну. Як і проінсулін, вони містять А, В, С і D домени, утворюючи зрілий пептид ІЧР. Обидва чинники синтезуються з додатковим пептидом Е, але внаслідок посттрансляційного процесингу пептид Е відщеплюється. У деяких випадках ІЧР (зокрема, ІЧР-II) секретується разом із пептидом Е, і внаслідок глікування утворюються молекули від 10 до 20 кД.

Ген ІЧР-I розташовано на довгому плечі хромосоми 12 (q25aq26). Він включає шість екзонів, два з яких альтернативно використовуються під час утворення попередників (ІЧР-IA та ІЧР-IB). Головними регуляторами ІЧР-I є гормон росту та режим харчування.

Введення адекватної дози соматотропіну пацієнтам із дефіцитом ГР приводить до значного та швидкого підвищення рівня ІЧР-I у крові внаслідок стимулювання синтезу ІЧР-I у печінці, з максимальним рівнем через 12-24 годин. Крім того, експресія ІЧР-I стимулюється в різних тканинах, у тому числі в епіфізарному хрящі, що сприяє росту кісток у довжину. Існує негативний зворотний зв'язок щодо секреції ГР, який індуковано як на гіпофізарному, так і на гіпоталамічному рівнях: за умов недостатнього харчування та патології рецепторів до ГР рівень ІЧР-I залишається низьким, а рівень ГР підвищується.

Відомо, що в плазмі крові та інших біологічних рідинах ІЧР комплексується з ІЧР-зв'язуючими білками (ІЧРЗБ), які є провідними модуляторами локального та системного ефектів ІЧР. На молекулярному рівні вивчено шість класів ІЧР-зв'язуючих білків. ІЧРЗБ-3 є єдиним серед усіх зв'язуючих білків, що слугує резервуаром для ІЧР і запобігає значним коливанням концентрацій вільних ІЧР у крові. Утворення потрібного комплексу в процесі зв'язування з кислотно-лабільною субодиницею (ALS) є важливим етапом, оскільки цей великий комплекс (молекулярна маса сягає 125-150 кД) не піддається клубочковій фільтрації та не проходить у позасудинний простір.

Кількість ІЧР-I й ІЧР-II, а також ІЧРЗБ-3 різко знижується за дефіциту гормону росту. У відповідь на терапію ГР у пацієнтів збільшується кількість ІЧР-I та ІЧРЗБ-3. Харчування відіграє мінорну роль у регуляції кількості сироваткового ІЧРЗБ-3, а рівень ІЧР на тлі голодування або тяжких форм захворювань, які супроводжуються порушенням функції печінки та інших органів, знижується.

Оцінка соматотропної функції. Отже, причини дефіциту ГР є різноманітними. Аби розібратися в причинах низького зросту пацієнтів, першочергово необхідно провести дослідження антропометричних показників і соматотропної функції.

Зріст має оцінюватись за даними перцентильних таблиць стандартів зросту та ваги, окремо для хлопчиків і дівчаток відповідної популяції.

Крім абсолютних показників зросту, вкрай важливим показником є швидкість росту. Пер-

Клінічна лекція

центильні таблиці швидкості росту розроблено J.M. Tanner, P. S.W. Davies. У дітей із дефіцитом СТГ швидкість росту не перевищує 4 см на рік, найчастіше вона складає 1-2 см на рік.

За вродженого дефіциту гормону росту кістковий вік відстає від паспортного більше ніж на 2 роки. Для визначення кісткового віку переважно використовують два методи: Гроліха-Пайла або Таннера-Уайтхауса.

Дослідження СТГ-функції необхідно проводити в стаціонарних умовах із застосуванням стимуляційних тестів з інсуліном, клонідином, рідше — з аргініном та іншими. Необхідною умовою проведення фармакологічних проб є евтиреоїдний стан, у випадку гіпотиреозу необхідно провести попередній курс лікування тиреоїдними препаратами впродовж щонайменше 1 місяця, також вимагає компенсації адренкортикотропна недостатність. Якщо пацієнти підліткового віку мають вторинний гіпогонадизм, перед дослідженням СТГ-функції їм необхідно призначити терапію периферичними статевими гормонами.

Секреція гормону росту схильна до добових коливань і має пульсуючий характер. Максимально високі піки СТГ спостерігаються вночі: до 70% добової кількості гормону. Крім того, СТГ бере активну участь в адаптаційних реакціях організму, і, отже, його рівень протягом доби може змінюватись і з цієї причини. Так, підвищення вмісту гормону спостерігається після гіпоглікемії та фізичного навантаження. Амінокислоти, глюкагон, вазопресин, тиреоїдні та статеві гормони теж активно впливають на синтез і виділення СТГ, що необхідно враховувати.

Надзвичайно актуальним є питання диференційної діагностики варіантів нанізму в дітей і підлітків із метою виявлення серед них пацієнтів із соматотропною недостатністю. Іноді першим кроком діагностики низькорослості є дослідження ІЧР-1 у крові, що може бути скринінговим тестом, який дозволяє запідозрити соматотропну недостатність. Зниження рівня соматомедіну свідчить про зниження секреції СТГ або про його неактивну дію на периферії. Вміст ІЧР-1 та його основного зв'язуючого білка (ІЧР-1-зв'язуючий білок 3-го типу) характеризує не лише абсолютний рівень СТГ у крові, а і його біологічну активність. Визначення цих показників є надто важливим за наявності таких порушень, як синдром резистентності до СТГ, або станів, за яких секретується біологічно неактивний ГР (БНГР). ІЧР-1 та ІЧР-1-зв'язуючий білок 3 є СТГ-залежними.

Сьогодні визначення рівня ІЧР-1 у сироватці крові є одним із досить простих і доступних ме-

тодів диференційної діагностики різних форм нанізму. У дітей і підлітків із конституційними формами низькорослості показник ІЧР-1, як правило, знаходиться в межах нормальних величин. Цей факт дозволяє не проводити подальше дослідження соматотропної функції. За відсутності нормальних величин соматомедіну С або за показника, що наближається до нижньої межі, крім клінічної картини, для підтвердження діагнозу необхідно як визначення базального рівня СТГ у сироватці крові, так і вивчення його секреції у відповідь на різні стимулятори.

Базальне й одноразове визначення СТГ є малоінформативним, тому для підтвердження діагнозу необхідно проведення фармакологічних проб, спрямованих на стимуляцію секреції гормону росту. Відомо, що багато фізіологічних (сон, фізичне навантаження, специфічні компоненти їжі — білки) та фармакологічних (інсулін, клонідин, L-Дофа тощо) чинників стимулюють вивільнення СТГ із гіпофіза. Механізми цієї стимуляції різняться. Багато речовин справляють свій вплив через взаємодію з рецепторами нейротрансмітерів на рівні гіпоталамуса з подальшим залученням соматостатину або соматоліберину.

Для діагностики недостатності секреції СТГ, як правило, застосовується не менше від 2 стимулюючих тестів (**табл.**). Крім цього, бажано визначення ритму секреції СТГ, надто в період сну. У 3-4-у стадію сну (зазвичай через 90 хвилин після засинання) вміст гормону росту в си-

Таблиця. Стимуляційні тести для оцінки СТГ-функції

Характер секреції ГР	Препарат: доза, метод введення	Час забору проб крові (хв)	Побічні дії
Спонтанна секреція	-	0, 30, 60, 90, 120, 150, 180, після засинання	-
Стимульована секреція	інсулін 0,1 МО/кг, в/в клонідин 0,15 мг/м ² , <i>per os</i> L-Дофа • 125 мг — (вага <15 кг) • 250 мг — (вага 15-30 кг) • 500 мг — (вага >30 кг)	0, 15, 30, 45, 60, 90, 120 0, 30, 60, 90, 120, 150 0, 45, 60, 90, 120, 150	гіпоглікемія зниження АТ, сонливість нудота, блювота, головний біль
Диф. діагностика гіпофізарних і гіпоталамічних форм	соматоліберин 1 мкг/кг в/в	0, 15, 30, 45, 60, 90, 120	-

роватці крові значно підвищується, а у хворих із недостатністю секреції ГР підвищення відсутнє. У практично здорових осіб рівень СТГ у сироватці крові після стимуляційних проб підвищується до 10 нг/мл і більше, що виключає наявність недостатності секреції СТГ. Підвищення концентрації ГР у відповідь на стимуляцію до 7 нг/мл свідчить про тотальну, а від 7 нг/мл до 10 нг/мл — про часткову недостатність СТГ.

Пробу із соматоліберином проводять для диференційної діагностики гіпоталамічної та гіпофізарної недостатності СТГ. Соматоліберин у дозі 100 мкг (для дітей із розрахунку 1-1,5 мкг/кг маси) вводять внутрішньовенно та беруть проби крові через кожні 30 хвилин упродовж 2 годин. Пік підвищення СТГ спостерігається на 30-60-й хвилині. Підвищення рівня ГР у відповідь на введення соматоліберину свідчить про гіпоталамічний рівень патології, відсутність реакції — про ураження гіпофіза.

За умов виявлення у хворого із затримкою росту симптомів гіпотиреозу, гіпокортицизму або гіпогонадизму дослідження рівня СТГ слід проводити на тлі насичення відповідними гормонами впродовж щонайменше 1 місяця. Диференціювання варіантів соматотропної недостатності (пангіпогітаризм або ізольований дефіцит СТГ) проводять на підставі клінічних і лабораторних даних, враховуючи показники тропних і периферичних гормонів.

Аналогічно, в діагностиці соматотропного дефіциту в дітей високоінформативним показником є рівень в плазмі крові високомолекулярного ІЧРЗБ-3, який залежить від секреції гормону росту та знижений за умов недостатності ГР.

За наявності пухлини або інших аномалій гіпоталамо-гіпофізарної системи поруч з ендокринною симптоматикою виявляються ознаки органічного ураження нервової системи, такі як звуження полів зору, застійні явища на очному дні тощо.

Але для того, щоб розібратися у формах низькорослості, іноді бракує визначення лише соматотропної функції. У сучасних дослідженнях, присвячених розшифруванню структури й уточненню механізмів експресії генів, вивчається роль дефектів на всіх рівнях, відповідальних за процеси росту й розвитку генів, включаючи ген ГР, ген рецептора ГР, ген рилізінг-гормону ГР, а також порушення проведення гормонального сигналу на рецепторному й пострецепторному рівнях.

Синдром біологічно неактивного гормону росту. Завдяки проведенню медико-генетичних досліджень наприкінці минулого сторіччя в гені гормону росту описано два типи мутацій, один з

яких веде до патології під назвою «синдром Коварски», або «синдром біологічно неактивного гормону росту» (БНГР), інший — до патології, що характеризується ізольованим дефіцитом гормону росту (ІДГР).

Пацієнтів із синдромом біологічно неактивного гормону росту вперше було описано 1978 року, але молекулярне підґрунтя цього захворювання було розшифровано ґ. Takahashi лише 1996 року. Із 1999 року патологію БНГР віднесено до дефіциту гормону росту певного походження вродженої форми (KIGS Aetiology Classification List, Ranke MB, 1999).

ґ. Takahashi було описано два різних випадки синдрому БНГР. У першому випадку імуноферментний аналіз виявляв високий рівень ГР, але низьку концентрацію ІЧР-І, який індукується взаємодією гормону росту зі своїм рецептором. Кількість цього чинника значно збільшувалася після призначення пацієнтові гормону росту, причому спостерігалось і посилення соматичного росту. Ці дані є дуже важливими для диференціювання «синдрому Коварски» від синдрому рецепторної нечутливості до гормону росту.

Того ж року описано новий тип нечутливості до гормону росту внаслідок дії ендогенного антагоніста ГР, яким є мутантний гормон росту. Гетерозиготна *R77C*-мутація призводить до конформаційних змін молекули ГР і знижує його біологічну активність. Цей мутантний гормон росту проявляв у 6 разів більшу спорідненість до рецепторного білка, що зв'язується з ГР, порівняно з нормальним гормоном росту. Також він блокував фосфорилування тирозину в 10 разів активніше, ніж нормальний ГР, унаслідок чого кількість ІЧР-І та ІЧРЗБ-3 була зниженою. Отже, цей мутантний гормон справляв антагоністичну або домінуючу негативну дію, причому застосування терапії гормоном росту не підвищувало рівня ІЧР-І і не справляло терапевтичної дії. Але даний приклад не є типовим для «синдрому Коварски», хоча в обох цих випадках описано мутантні форми гормону росту. З метою визначення форми синдрому БНГР і призначення адекватної дози гормону росту у відділенні дитячої ендокринної патології Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України застосовується чотириденна проба з введенням ГР і подальшим дослідженням ІЧР-І. Цей тест полягає у введенні генно-інженерного СТГ (0,033 мг/кг на добу, підшкірно, протягом 4 днів) і визначенні рівнів ІЧР-І перед першою ін'єкцією СТГ і наступного дня по закінченні проби.

Діагностика багатьох рідкісних змішаних синдромів первинного порушення росту й хромосомної патології ґрунтується головним чином на типовому фенотипі. За даними проведених у відділенні дитячої ендокринної патології Інституту досліджень, діти, які мають синдром біологічно неактивного гормону росту, за фенотипом не відрізняються від таких з ізольованою соматотропною недостатністю, а також від дітей, які мають низькорослість внаслідок рецепторної нечутливості до гормону росту. На тлі різкого відставання в рості, затримки швидкості росту й кісткового дозрівання в дітей зберігаються нормальні пропорції тіла.

Ізольована недостатність гормону росту

Друга група мутацій у гені гормону росту призводить до ізольованої соматотропної недостатності. Дану патологію поділяють на чотири групи IGHD (Isolated Growth Hormone Deficiency): IGHD IA, IGHD IB, IGHD II та IGHD III.

IGHD IA – це найтяжча форма захворювання, яка має автономно-рецесивну спадковість. Продукція ендогенного гормону росту практично відсутня. Хворі цієї групи, як правило, народжуються з внутрішньоутробною затримкою росту, недорозвиненими статевими органами, пролонгованою гіпербілірубінемією та гіпоглікемією в перші роки життя. На терапію гормоном росту ці пацієнти відповідають добрими анаболічними і ростовими ефектами, але часто спостерігається поява антитіл до гормону росту, які блокують ростовий ефект. Делеції та точкові мутації трапляються в усіх генах кластера гормону росту, але більші делеції (від 6,7 до 7,6 тпн) виявлено в гені *N*, який робить найбільший внесок у розвиток патології IGHD IA.

Група патологій IGHD IB також має автономно-рецесивну спадковість. Дефіцит гормону росту не настільки високий, як у групі IGHD IA, тому і зріст таких хворих вищий, ніж у групі IGHD IA. Хворі групи IGHD IB, як правило, позитивно реагують на терапію гормоном росту й проявляють імунну толерантність.

У групі IGHD II захворювання успадковується за автосомно-домінантною схемою. Рівень гормону росту дуже низький, і хворі добре реагують на терапію гормоном росту. У цій групі описано мікроделецію в інтроні 3 і сім нуклеотидних замін у гені *GH-N*.

Група IGHD III має X-зчеплену схему успадкування, але молекулярний механізм цього захворювання не вивчено. Рівень гормону росту низький; у хворих часто трапляється гаммаглобулінемія. У деяких пацієнтів виявлено делецію Хр22.3 або дуплікацію Хq13.3-Хq21.1.

Критичну роль у регуляції синтезу гормону росту в гіпофізі і його секреції відіграє соматоліберин. Соматоліберин експресується головним чином в аркуатних ядрах гіпоталамуса, а також в інших клітинах і тканинах: у плаценті, яєчниках, яєчках, лімфоцитах, підшлунковій залозі, шлунково-кишковому тракті, де він проявляє свою біологічну активність. Мутацію в гені рецептора соматоліберину людини описано 1996 року у двох членів родини (дві сестри 3,5 і 16 років, які мали дуже маленький зріст і надмірну масу тіла). Внаслідок цієї мутації спостерігався значний дефіцит гормону росту. Цей синдром було названо «карликовість Сіндха», за іменем провінції в Пакистані, де цю патологію було описано вперше. Вказані порушення компенсувалися терапією гормоном росту.

За ізольованого дефіциту ГР синтез тропних гормонів гіпофіза не порушено, перебіг захворювання легший, а зріст дорослих хворих трохи вищий, ніж за умов гіпопітуїтаризму. Статеве дозрівання у пацієнтів з IGHD починається на 2-4 роки пізніше, ніж серед здорової популяції, але на тлі терапії препаратами ГР прискорюється. На момент встановлення діагнозу «кістковий» вік хворих відстає від хронологічного. По закінченні пубертатного періоду зони росту у хворих закриваються. Отже, кінцевий зріст пацієнта залежить не лише від соматотропної функції та адекватної замісної терапії, але й від віку, в якому почалося статеве дозрівання, від його тривалості та термінів завершення кісткового росту. Тому категорії хворих з IGHD із появою перших ознак статевого дозрівання рекомендовано призначати антигонадотропну терапію, аби зупинити прискорення закриття епіфізарних зон і збільшити кінцевий зріст пацієнта. У відділенні дитячої ендокринної патології Інституту після застосування комбінованої терапії препаратами СТГ та аналогами гонадотропін-релізінг-гормону отримано позитивні результати стосовно кінцевого зросту хворих з IGHD. Додаткова прибавка зросту до прогнозного складала від 5 см до 7 см на рік. За нашими спостереженнями, оптимальним терміном застосування аналогів гонадотропін-релізінг-гормону є 2 роки.

Рецепторна нечутливість до гормону росту

Як згадувалося вище, ГР, як і всі пептидні чинники, діє через зв'язування зі своїм рецептором на клітинній поверхні, що є першим кроком реалізації його ефекту.

Ген рецептора ГР розташовано на короткому плечі 5-ї хромосоми (5p13.1-p12), цей рецептор є представником родини GH/PRL/cytokine. Зріла

форма рецептора гормону росту містить 620 амінокислотних залишків і складається з 3 доменів: цитоплазматичного, що містить 345 амінокислотних залишків; трансмембранного, що містить 30 амінокислотних залишків; і позаклітинного гормонозв'язуючого домену, що містить 245 амінокислотних залишків. Рецептор гормону росту існує у двох формах: у формі мембранозв'язаного рецептора й у формі розчинного рецептора, що відповідає позаклітинному домену мембранного рецептора. Взаємодія гормону росту з його рецептором на клітинній поверхні веде до димеризації рецептора гормону росту, що, у свою чергу, сприяє активації, асоційованої з рецептором цитоплазматичної тирозинкінази, яка фосфорилує як сам рецептор, так і інші білки. Це є першим кроком сигнальної трансдукції та синтезу ІЧР-I.

Дефіцит рецептора гормону росту може спричинити цілковиту (GHI – Growth Hormone Insensitivity) або часткову (P-GHI – Partial Hormone Insensitivity) нечутливість до ГР. Нечутливість до гормону росту визначається як нездатність пацієнта відповідати позитивно як на ендогенний, так і на екзогенний гормон росту.

Синдром «нечутливості до гормону росту» класифікують на первинний і вторинний. Вторинний, або набутий синдром трапляється у хворих із тяжкими системними захворюваннями, такими як уремія, тяжка форма діабету, недоїдання й гіперкатаболізм. У цьому випадку ефективним є лікування системного захворювання.

Що стосується первинної групи GHI, яку ще називають синдромом Ларона, то цю патологію пов'язано з дефіцитом рецептора гормону росту. Синдром Ларона вперше було описано 1966 року Z. Laron et al. у трьох арабських пацієнтів, у яких, попри високий рівень гормону росту, спостерігалася клінічна картина дефіциту гормону росту. І лише 1989 року було представлено перші дані, які продемонстрували наявність мутацій у гені рецептора гормону росту. P.J. Godowski et al. описали делецію в ділянці гена, що кодує позаклітинний домен рецептора, а S. Amselen et al. — точкову мутацію в цій же ділянці. Пізніше у хворих із синдромом Ларона було описано велику кількість генних дефектів. Тип успадкування найчастіше автосомно-рецесивний, але описано також складні гетерозиготні та домінантно негативні гетерозиготні схеми успадкування, що свідчить про значну генетичну гетерогенність синдрому Ларона.

Синдром Ларона традиційно асоціюють із типовими фенотиповими характеристиками: надзвичайно низький зріст, хоча на час народження

довжина тіла дитини, як правило, є нормальною; черепно-лицьова диспропорція, специфічні м'язово-кісткові й метаболічні ознаки.

Що стосується гормональних показників, то у пацієнтів із синдромом Ларона виявляється високий рівень гормону росту, іноді до 50-100 нг/мл (нормальний або підвищений у дорослих), значно знижено вміст ІЧР-I та ІЧРЗБ-3, кількість яких не змінюється за умов призначення терапії гормоном росту.

Для диференційної діагностики синдрому Ларона з іншими формами низькорослості можна застосовувати чотирьохденний ІЧР-I-стимулюючий тест. У дітей із синдромом Ларона відсутнє підвищення рівнів ІЧР-I на тлі стимуляції на відміну від пацієнтів із класичним варіантом біологічно неактивного гормону росту.

Лікування. Сьогодні в усьому світі для лікування гіпофізарного нанізму досить успішно застосовують препарати генно-інженерного гормону росту. Стандартна доза ГР, що використовується в дітей із соматотропною недостатністю, дорівнює 0,025-0,035 мг/кг/добу, щоденно, постійно, до закриття епіфізарних зон або досягнення соціально сприятливого зросту. Клінічним орієнтиром для відміни лікування є менша від 2 см на рік швидкість росту. У подальшому призначають підтримуючу дозу ГР протягом усього життя.

На тлі застосування рекомбінантного соматотропіну людини з дотриманням вищевказаних дозових рекомендацій у дітей із синдромом біологічно неактивного гормону росту відзначається недостатній ростовий ефект, який можна пояснити антагоністичним впливом мутантного гормону росту на рецептор ГР. Тому необхідно вдосконалити алгоритм діагностики та розробити нові пропозиції в розрахунку дози ГР для таких дітей.

Критерієм ефективності стимулюючої рід терапії є збільшення швидкості росту від вихідної в кілька разів. За даними різних авторів, вона досягає в перший рік лікування від 8 см до 13 см. Максимальна швидкість росту відзначається в перший рік лікування, надто в перші 3-6 місяців, потім відбувається уповільнення швидкості росту від першого до другого року лікування (зі збереженням швидкості росту понад 5-6 см на рік). Рано розпочате та регулярне лікування дозволяє досягти нормальних, генетично запрограмованих показників зросту.

Позитивний ефект у дітей із дефіцитом рецептора гормону росту дає терапія рекомбінантним інсуліноподібним чинником I.

Клінічна лекція

Діагностика вищеписаних станів низькорослості є досить складною, адже гормональні дисфункції не завжди проявляються яскраво й однозначно та інколи маскуються супутніми захворюваннями. Найважливішою клінічною проблемою затримки росту в дітей є диференціальна діагностика нанізму різної етіології з метою визначення точного варіанта низькорослості, прогнозу захворювання й вибору адекватних методів терапії. Тому проведення медико-генетичного обстеження для деяких пацієнтів є необхідним.

Отже, розв'язання проблем етіопатогенезу, вдосконалення методів діагностики та лікування хворих із патологією росту є актуальним у дитячій ендокринології. Адже досягнення оптимального кінцевого зросту в межах генетично прогнозованого є одним із головних чинників у нормалізації психологічного стану та життєвого тону пацієнтів і, зрештою, дає можливість займатися улюбленою справою в житті та забезпечує адекватну соціальну адаптацію хворого в суспільстві.

Список використаної літератури

1. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Патохимия (эндокринно-метаболические нарушения). — СПб: ЭЛБИ-СПб, 2007. — 580 с. (Zaichik A. Sh., Tchurilov L.P. Pathochemistry (endocrine-metabolic disorders). — SPb: ELBI-SPb, 2007. — 580 p.).
2. Hinney A., Hoch A., Geller F., Schäfer H., Siegfried W., Goldschmidt H., Remschmidt H., Hebebrand J. Ghrelin gene: identification of missense variants and a frameshift mutation in extremely obese children and adolescents and healthy normal weight students // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87, № 6. — P. 271-276.
3. Фофанова О.В. Клинический полиморфизм и молекулярно-генетическая гетерогенность соматотропной недостаточности у детей: автореф. дис... д-ра мед. наук. — М., 2000. — 41 с. (Fofanova O.V. Clinical polymorphism and molecular genetic heterogeneity of somatotrophic deficiency in children: avtoref. dis. ...d-ra med. nauk. — M., 2000. — 41 p.).
4. Layman L.C. Human gene mutations causing infertility // J. Med. Genet. — 2002. — Vol. 39. — P. 153-161.
5. Tanaka T. Global situation of growth hormone treatment in growth hormone-deficient children // Horm. Res. — 1999. — Vol. 51, № 3. — P. 75-80.
6. Camacho-H C., Storr A., Miraki-Moud F. Recombinant human insulin-like growth factor (IGF-1) / IGF-binding protein-3 complex administered to patients with growth hormone insensitivity syndrom // Horm. Res. — 2003. — Vol. 60, № 2. — P. 15-16.
7. Петеркова В.А., Фофанова О.В., Тюльпаков А.Н., Семичева Т.В., Безлепкина О.Б., Волеводз Н.Н., Касаткина Э.П., Самсонова Л.Н., Карманов М.Е., Духарева О.В., Петрайкина Е.Е. Диагностика и лечение соматотропной недостаточности у детей. Национальный консенсус. — М.: АСК Юнион Печатные работы, 2005. — 50 с.
8. Bozzola E., Lauriola S., Messina M.F., Bona G., Tinelli C., Tatò L. Effect of different growth hormone dosages on the growth velocity in children born small for gestational age // Horm. Res. — 2004. — Vol. 61, № 2. — P. 98-102.
9. Colao A., Vitale G., Pivonello R., Ciccarelli A., Di Somma C., Lombardi G. The heart: an end-organ of GH action // Eur. J. Endocrinol. — 2004. — Vol. 151, № 1. — P. 93-101.

10. Leung K.C., Johannsson G., Leong G.M. Estrogen regulation of growth hormone action // Endocr. Rev. — 2004. — Vol. 25, № 5. — P. 693-721.

(Надійшла до редакції 14.06.2015 р.)

Дифференциальная диагностика некоторых форм низкорослости: изолированного дефицита гормона роста, синдрома биологически неактивного гормона роста, рецепторной нечувствительности к гормону роста (клинико-диагностические и молекулярно-генетические особенности)

Н.А. Спринчук

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

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика

Резюме. Представлены современные методы лабораторной и молекулярно-генетической диагностики низкорослости у детей, причиной которой является абсолютная или относительная недостаточность гормона роста. Показаны подходы к дифференциальной диагностике ее форм. Описан фенотип пациентов с синдромом биологически неактивного гормона роста. Даны рекомендации по лечению низкорослости у детей в зависимости от ее формы.

Ключевые слова: соматотропная недостаточность, синдром биологически неактивного гормона роста, синдром Ларона, дети, гормон роста.

Differential diagnosis of certain forms of short stature: the isolated growth hormone deficiency, syndrome of biologically inactive growth hormone, receptor insensitivity to growth hormone (clinical-diagnostic and molecular-genetic features)

Н.А. Спринчук

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

National Medical Academy of Postgraduate Education, named after P.L. Shupyk

Summary. The author presents the modern methods of laboratory and molecular genetic diagnosis of short stature in children, due to an absolute or relative deficiency of growth hormone, shows approaches to the differential diagnosis of its forms, describes the phenotype of patients with syndrome of biologically inactive growth hormone. Recommendations are given for the treatment of short stature in children depending on its form.

Keywords: growth hormone deficiency, syndrome of biologically inactive growth hormone, Laron syndrome, children, growth hormone.

Хирург Felix Mandl и его пациент — прорыв в паратиреоидную хирургию

С.И. Рыбаков

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

История хирургии паращитовидных желез с позиций наблюдателя в XXI столетии представляется яркой мозаикой, которая включает периоды длительного отсутствия представлений о сущности их патологии, описания вначале немногочисленных оперативных вмешательств, порой без достаточных патогенетических обоснований, поиски путей эффективной диагностики, создание оптимальных тактико-технических подходов, обеспечивающих положительные результаты операций. Потребовалось около 50 лет с момента открытия в 1880 г. паращитовидных желез шведским студентом Ivar Viktor Sandström (1852-1889) [1], в течение которых благодаря блестящим исследованиям француза E. Gley, австрийцев J. Erdheim, N. Weiss, A. von Eiselsberg, F. Schlagenhauser, немца F. Recklinghausen, американцев J. Loeb, W. MacCallum, C. Voegtlin, M. Hanson, F. Albright, канадца J. Collip, русских В.А. Оппеля, А.В. Русакова и др. была выяснена роль этих желез в организме, патогенетические основы их гипо- и гиперфункции и появилась возможность осуществить хирургическую коррекцию выявленных расстройств. Особенно благоприятная ситуация сложилась к середине 20-х гг. XX ст. в Австрии, где исследования в области паратиреоидной патологии велись на высоком уровне.

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

© С.И. Рыбаков

Общая картина истории развития знаний о паращитовидных железах и их наиболее распространенной форме патологии — гиперпаратиреозе, не была бы исчерпывающей без более подробной информации о первых хирургах и их коллегах, дерзнувших совершить прорыв в доселе неизведанную область патологии. Для полноты представлений об этом подвиге необходимы также сведения о тех первых пациентах — страдальцах, которые верили свои жизни этим отважным людям, хотя в то время оперативные вмешательства подобного рода еще не имели четких обоснований, а их исходы представлялись сомнительными.

В 2015 г. исполнилось 90 лет со времени выполнения первой успешной операции по поводу гиперпаратиреоза, и этот повод является достаточно весомым, чтобы обратиться к личностям, являющимся участниками этого события. В тот период существовали две основные точки зрения на участие паращитовидных желез в развитии заболевания *osteitis fibrosa cystica* (болезнь Реклингаузена) — единственной известной к тому времени клинической формы гиперпаратиреоза. Согласно одной из них, поддерживаемой большинством исследователей, в том числе таким авторитетом, как J. Erdheim [2], при этом заболевании имела место недостаточность паращитовидных желез, и увеличение их носило вторичный, компенсаторный характер в ответ на костные нарушения. Немногочисленные сторонники противоположных взглядов считали, что

Клінічна лекція

изменения паращитовидных желез (опухоль — гиперплазия) являются первичными, а костные нарушения вторичны [3-5]. Согласно доминирующим взглядам, проводились безуспешные попытки лечения болезни Реклингаузена экстрактами или трансплантацией паращитовидных желез на основании предпосылки об их недостаточности и компенсаторной гиперплазии.

История первого пациента, с которого началась эпоха паратиреоидной хирургии, в полной мере отражает извилистый путь сомнений, поисков, ошибок и не полностью успешный завершающий аккорд на этом тернистом пути. Главной фигурой в этих событиях явился выдающийся австрийский хирург, профессор Felix Mandl [6-13]. Вторым участником был Albert Jahne, участник Первой мировой войны, 34-летний кондуктор венского трамвая. Начиная с 1919 г. он отмечал прогрессирующие боли в ногах, затрудняющие работу. Параллельно появились усиливающиеся боли в костях, особенно бедренных, общая слабость, снижение трудоспособности. Проводимое симптоматическое лечение не приносило облегчения. При рентгенологическом исследовании в 1923 г. была обнаружена декальцификация костей. К 1924 г. А. Jahne, которому уже исполнилось 38 лет, мог передвигаться только с помощью костылей. В октябре этого года он поступил во II хирургическую клинику Венского университета. Рентгенологически было установлено наличие кист в костях таза и бедрах. Больного пытались лечить обезболивающими средствами, «таблетками Коллипа» — препаратом паратиреоидного гормона, недавно полученного А. Hansen и J. Collip, но безрезультатно. Симптомы заболевания нарастали. 12 декабря 1924 г. у него произошел спонтанный перелом левого бедра и была наложена гипсовая повязка, которую сняли 07.02.1925 г. Перелом сросся, но состояние больного продолжало ухудшаться.

22.06.1925 г. Albert был повторно госпитализирован в клинику и попал в поле зрения F. Mandl — молодого энергичного хирурга и исследователя, который интересовался эндокринологией, в частности болезнью Реклингаузена и паращитовидными железами. К тому времени состояние больного было тяжелым. Он страдал от болей в ногах и костях таза, нижние конечности были парализованы. Резко снизился вес. В моче определялось высокое содержание кальция; изменился цвет мочи, и в ней появился значительный осадок. Находясь под влиянием теории J. Erdheim, F. Mandl пытался продолжить лечение с помощью паратиреоидного гормона

(«таблеток Коллипа»), а затем пересадил больному в мышцы передней брюшной стенки четыре паращитовидные железы, взятые у трупа человека, погибшего в уличной катастрофе. Улучшения не наступило.

Видя безуспешность традиционных методов лечения, F. Mandl позволил себе усомниться в достоверности господствующих взглядов на патогенез болезни Реклингаузена и допустил возможность первичного поражения паращитовидных желез при этой патологии. Отсюда был прямой путь к решению о необходимости оперативного лечения — эксплорации паращитовидных желез. Остается догадываться, что чувствовал и переживал в эти дни молодой хирург, решившись на операцию, которую раньше никто не делал и не видел. Его пациент, измученный годами болезни, ухватился за ускользающую надежду и доверил ему свою жизнь.

30 июля 1925 г. F. Mandl со своей операционной бригадой выполнили операцию, которой было суждено попасть в историю хирургии и открыть пути для развития нового направления — паратиреоидной хирургии. Сдержав эмоции, обратимся к протоколу операции. Под местной анестезией, традиционным доступом была обнажена щитовидная железа. Сначала была произведена мобилизация левой доли. Позади нее «... в щели между гортанью и пищеводом был локализован темный, с сероватым оттенком узел, отдельный от щитовидной железы, соответствующий позиции нижней паращитовидной железы, вблизи нижней щитовидной артерии, между ее ветвями, и сращенный с левым возвратным нервом». Чтобы удалить опухоль, потребовалось отделить ее острым путем (диссекция) от трахеи и нерва. При выделении опухоли появилась осиплость голоса. «...Ранее наложенная лигатура на одну из ветвей артерии была снята, и голос восстановился. При двусторонней эксплорации макроскопически были идентифицированы три дополнительные образования как остальные паращитовидные железы — одна слева и две справа». Удаленная опухоль представляла собой овоидный узел в тонкой фиброзной капсуле с множественными мелкими сосудами; размеры опухоли 25×15×12 мм. Патогистологическое исследование производили три известных патолога, в том числе J. Erdheim. Заключение гласило, что опухоль «скорее всего, является так называемой атипической (фетальной) аденомой паращитовидной железы полиморфной клеточной структуры, что может быть признаком злокачественного перерождения».

После операции наступило отчетливое улучшение. Больной был выписан из клиники 07.08.1925 г. Уровень кальция в моче снизился через 5 и 11 суток до 9,5 мг% и 7,6 мг% соответственно (исходный — 54 мг%). Признаков тетании не наблюдалось. Боли в костях прекратились, постепенно восстановилась сила в нижних конечностях, прибавился вес, нормализовался голос. В сентябре он был в состоянии сидеть и стоять, а в октябре — ходить, опираясь на костыль и трость. По истечении 4 месяцев (01.12.1925 г.) рентгенологически выявлено улучшение структуры и повышение плотности костей. 04.12.1925 г. F. Mandl продемонстрировал больного на заседании Венского общества врачей [6].

В феврале 1926 г. A. Jahne поступил в клинику по поводу почечнокаменной болезни и нефрокальциноза, о которых было известно ранее. Его вес продолжал увеличиваться, показатели кальциевого обмена сохранялись в норме. При рентгенографии отмечено дальнейшее улучшение состояния костей. После консервативной терапии почечные нарушения нормализовались, сохранявшиеся умеренные боли в коленях прекратились. В мае он ходил с тростью, жалоб не предъявлял. При контрольном обследовании в 1929 г. больной жалоб не предъявлял. Содержание кальция в крови равнялось 13-14 мг% мл (норма 8,4-10,4 мг%), экскреция с мочой — 264-300 мг% мл (норма <200 мг% мл).

После 6-летнего периода улучшения, который можно рассматривать как длительную ремиссию, летом 1932 г. состояние A. Jahne ухудшилось [14-16]. Появились конкременты в лоханке правой почки и мочеточнике, боли в ногах, вынуждавшие его перейти к пользованию костылями. С января 1933 г. он не вставал с постели и 23.03.1933 г. поступил в терапевтическую клинику. Определялась гиперкальциемия (13-14 мг%) и гиперкальциурия (230-500 мг%). Размеры конкремента в правой почке увеличились. Снова появились признаки декальцификации костей. Снизилась нервно-мышечная возбудимость нижних конечностей. Был поставлен диагноз — рецидив гиперпаратиреоза. 18.04.1933 г. больной был выписан и через 6 месяцев, 16.10.1933 г., вновь поступил в хирургическую клинику. Диагноз оставался прежним. Уже через 2 дня, 18.10.1933 г., F. Mandl принял решение о повторной операции. При тщательной ревизии зоны прежнего вмешательства, мягких тканей шеи, средостения в пределах досягаемости признаков рецидива, метастазов второй аденомы не было обнаружено. Была резецирована

часть щитовидной железы в расчете на возможное наличие внутритиреоидной аденомы и взяты несколько образцов ткани. При патогистологическом исследовании удаленных образцов получены интересные данные. Вне железы была обнаружена маленькая паращитовидная железа без признаков патологии. В толще тиреоидной ткани выявлена еще одна, более крупная, паращитовидная железа (3,2×2,8 мм), представленная несколькими островками клеток, окруженных жировой тканью, с признаками геморрагий (возможно, следствие хирургических манипуляций). Здесь наблюдается некоторая неувязка. В протоколе первой операции указано, что были идентифицированы все четыре паращитовидные железы в местах типичной локализации, и об интратиреоидной не было упомянуто. Следовательно, можно считать, что последняя была пятой, или одна из желез во время первой операции была идентифицирована неверно. Таким образом, можно предполагать, что у больного после второй операции осталась одна паращитовидная железа.

После операции состояние больного не изменилось. Симптомы гипокальциемии отсутствовали, хотя были удалены еще 2 железы. Содержание кальция в крови и моче оставалось высоким. В течение последующих 3 лет стойко сохранялись признаки гиперпаратиреоза. A. Jahne скончался 26 февраля 1936 г. от уремии. При аутопсии был выявлен распространенный кистозный фиброз в бедренных и тазовых костях, «коричневые опухоли» в ключице и бедрах. Длина левого бедра составляла 38 см, правого — 28 см; имелись переломы в проксимальных и дистальных отделах, признаки декальцификации. Двусторонние конкременты в почках, двусторонний гидронефроз и нефрокальциноз. В нижней доле правого легкого обнаружен очаг пневмонии; макроскопически ткань легких и печени без изменений. «На шее, в средостении, в забрюшинном пространстве патологической паратиреоидной ткани не найдено» [13, 17, 18].

Операция, выполненная F. Mandl, и история его первого пациента сыграли огромную роль в развитии эндокринологии, особенно эндокринной хирургии. Его исследования имели исключительное значение для понимания механизмов костного метаболизма и нарушений кальциевого обмена при различных формах костной патологии. Был окончательно установлен патогенез болезни Реклингаузена и доказана несостоятельность теории J. Erdheim о вторичном характере вовлечения паращитовидных желез в патологический

Клінічна лекція

процесс. Параллельно F. Mandl указал, что опухолевое или гиперпластическое поражение паращитовидных желез характерно именно для болезни Реклингаузена и не имеет места при других формах костной патологии [13, 19-21]. На основании анализа собственных наблюдений и 55 случаев, собранных в литературе, он обосновал основные принципы диагностики, в частности значение исследования кальция в крови и моче, указал, что операция является единственным средством лечения выявленных нарушений, и рекомендовал основные правила выполнения поиска и удаления паратиреоидных опухолей. Описанная методика двусторонней шейной эксплорации при гиперпаратиреозе до 90-х гг. фактически являлась «золотым стандартом», которого придерживались хирурги, оперирующие на паращитовидных железах [10, 17, 18, 22-24]. По вопросам патогенеза, диагностики и лечения гиперпаратиреоза им было опубликовано около 30 научных работ. Появление новых технологий (методики визуализации, миниинвазивные и эндоскопические операции, интраоперационный контроль паратгормона и др.) позволило внести коррективы в эти принципы. Фактически F. Mandl совершил прорыв в новую отрасль хирургии — паратиреоидную хирургию, и по праву может считаться ее основоположником.

Вопрос о приоритете F. Mandl неоднократно обсуждался в литературе и даже оспаривался. За 4 месяца до его операции, в апреле 1925 г., венский отоларинголог O. Hirsch оперировал больную с предполагаемым диагнозом болезни Реклингаузена, но опухоли не обнаружил. Об этом он сообщил во время прений после сообщения F. Mandl о его операции во время заседания Венского общества врачей [6]. Как было установлено позднее, его пациентка страдала фиброзной костной дисплазией, о которой тогда было известно мало. Развивая взгляды F. Mandl, другой венский хирург E. Gold [25] 20 июля 1927 г. в его присутствии выполнил шейную эксплорацию и удалил аденому 25×26 мм у 54-летней женщины с болезнью Реклингаузена. Он впервые предложил назвать синдром повышения паратиреоидной функции гиперпаратиреозом, который впоследствии утвердился в науке и практике [26]. По мнению известного австралийского хирурга L. Delbridge [27], пионером паратиреоидной хирургии следует считать крупного английского хирурга конца XIX — начала XX ст. сэра J. Bland-Sutton [28]. Последний в 1886 г. при аутопсии мужчины 36 лет, умершего на улице от асфиксии, идентифицировал

опухоль паращитовидной железы. В 1909 г. у 38-летней F. Scutts он удалил паратиреоидную кисту и, наконец, в 1917 г. оперировал беременную по поводу опухоли шеи, которая оказалась паратиреоидной аденомой. Последняя операция заслуживает упоминания. За две недели до операции у пациентки с «небольшой опухолью на шее» во время путешествия на корабле опухоль внезапно увеличилась и появились угрожающие расстройства дыхания. Корабельный хирург был готов к трахеостомии, но состояние больной улучшилось. По возвращении в Англию J. Bland-Sutton «...удалил (у нее) округлое образование величиной с вишню, расположенное слева от трахеи под нижним полюсом левой доли щитовидной железы. Микроскопически оно имело признаки паращитовидной железы». Очевидно, у больной произошло кровоизлияние в паращитовидную железу или аденому, которое вызвало расстройства дыхания, но потом гематома пошла на убыль. Отдавая должное заслугам английского хирурга, следует признать, что операции, предпринимаемые им, не имели направленного характера, предварительный диагноз был «опухоль шеи», данные о нарушениях функции паращитовидных желез отсутствовали. Следовательно, пальму первенства все же следует отдать F. Mandl.

Возвращаясь к истории первого пациента F. Mandl, следует отметить, что в ней остаются некоторые вопросы, ответ на которые вряд ли будет получен. Наиболее существенными являются следующие: была ли удаленная аденома злокачественной (рак), и что послужило причиной рецидива заболевания и его неблагоприятного исхода. В заключении морфологов, исследовавших опухоль, было указано, что она, возможно, была злокачественной, хотя сам F. Mandl считал ее доброкачественной аденомой. Подозрительными были во время первой операции признаки сращения аденомы с возвратным нервом, что потребовало выполнения острой диссекции. При повторной операции были обнаружены и удалены две железы (одна внутритиреоидная), не имевшие признаков злокачественности ни макро-, ни микроскопически. Не было также обнаружено при ревизии на месте удаления первичной опухоли рецидива или метастазов. Столь же отрицательными были результаты аутопсии. Можно лишь допустить, что у больного были множественные микрометастазы в костях, легких, печени, которые могли бы быть выявлены при помощи микроскопии серийных срезов этих органов, чего сделано не

было. Следует отметить, что после обеих операций у больного не наблюдалось признаков гиперпаратиреоза, что бывает характерно для случаев с тяжелым течением после удаления источника повышенной секреции паратиреоидного гормона. Подозрительной также являлась гиперкальциемия, обнаруженная через неполных 4 года, еще при отсутствии клинической симптоматики. Можно было бы попытаться связать смерть А. Jahne с прогрессированием почечной недостаточности и уремии (мочекаменная болезнь была у него до первой операции), но параллельное развитие выраженной костной симптоматики и наличие характерных биохимических нарушений вынуждает признать, что наблюдался рецидив гиперпаратиреоза. Последний также не мог считаться вторичным, т.к. отсутствовали признаки гиперплазии удаленных и оставшейся желез во время второй операции и при аутопсии. Не было оснований говорить о наличии у больного семейной формы гиперпаратиреоза. У его сестры развилась после травмы гигантоклеточная опухоль правой большеберцовой кости, которая трансформировалась через год в саркому и потребовала ампутации, но гиперкальциемии у нее не наблюдалось [14, 29]. Словом, вопросов остается больше, чем ответов.

Сложная мозаика наблюдавшихся симптомов и клинического течения заболевания А. Jahne на фоне современных представлений о паратиреоидной карциноме позволяет с определенной долей вероятности предполагать наличие у него персистирующего первичного гиперпаратиреоза на почве паратиреоидной карциномы с оккультными метастазами, не идентифицированными при аутопсии.

После знакомства с исторической операцией, ознаменовавшей начало эры паратиреоидной хирургии, и ее автором, тогда еще совсем юным хирургом, возникает естественное желание узнать — кто такой был Felix Mandl, каков его жизненный путь, вклад в хирургию, его характер, достоинства [12, 13, 19, 30, 31]. Придерживаясь хронологической канвы, следует указать: Felix Mandl родился 8 ноября 1892 г. в городе Brünn, который тогда принадлежал Австро-Венгерской империи, а в настоящее время именуется Брно и является территорией Чешской Республики. Отцом его был Emil Mandl, промышленник, матью — Linda Basch Mandl. Мальчик получил хорошее воспитание и успешно закончил местную школу. В 1910 г. он поступил в Венский университет на медицинский факультет. Из-за прерыва, связанного со службой в армии и участием

в Первой мировой войне, он завершил обучение в Университете в 1919 г. Возможно, в эти годы его пути пересекались с его главным пациентом Albert Jahne. В том же году Felix Mandl, получив звание доктора медицины, поступил в резидентуру при II хирургической клинике Венского главного госпиталя, которой заведовал профессор J. Hochenegg — известный исследователь, специалист по лечению колоректального рака. Первой хирургической клиникой руководил не менее выдающийся хирург, профессор A. von Eiselsberg. Это было высокоавторитетное учреждение, которое в недавнем прошлом возглавлял великий Theodor Bilroth.

В начале своей хирургической карьеры F. Mandl, наряду с активной хирургической работой, интенсивно занимался экспериментальной эндокринологией — молодой, прогрессирующей отраслью медицины. В частности, он заинтересовался изучением патологических изменений паращитовидных желез при болезни Реклингаузена. В декабре 1926 г. он представил документы на соискание степени *Venia Legendi for Surgery* (наш эквивалент — доктор медицинских наук) [7, 8]. В числе материалов были 52 научные работы по вопросам клинической и экспериментальной эндокринологии, язвенной болезни желудка, рака прямой кишки, спортивных травм, местной анестезии. Особо значимыми были исследования, касающиеся болезни Реклингаузена. Описывая результаты исследований генерализованного и локального *osteitis fibrosa cystica*, он указывал, что только при этой форме патологии имеются основания для поиска паратиреоидной опухоли. Эти выводы подкреплялись данными его исторической операции, выполненной в июле 1925 г. Профессор J. Hochenegg характеризовал своего ученика как «неутомимого, прилежного и успешного ученого». В 1923 г. Felix Mandl становится старшим резидентом. С 1928 г. он читает лекции по хирургии в Венском университете, что соответствует должности доцента, а в 1932 г. назначается директором хирургической клиники в *Canning-Child Hospital* и руководителем Исследовательского института (онкологического) в Вене.

Тридцатые годы в Германии и Австрии сопровождались жестокими преследованиями евреев. Не избежал этой участи и F. Mandl, который был евреем. В 1938 г. после турне с лекциями в Англии он не смог вернуться в Вену и был вынужден эмигрировать в Палестину, где получил должность руководителя хирургической клиники и звание профессора в *Nadassah University*

Hospital в Иерусалиме. Все последующие годы он продолжал заниматься хирургией и научными исследованиями. После разгрома фашизма городские власти Вены пригласили F. Mandl вернуться на Родину, что и произошло в первой половине 1947 г. 1 июня 1947 г. он был утвержден в должности руководителя хирургической клиники Госпиталя императора Франца-Иосифа, восстановлению и реконструкции которого в последующие годы он отдал много сил. Ему были возвращены все научные степени и звания, которых его лишили нацисты. Послевоенная научно-практическая деятельность F. Mandl была не менее плодотворной. Количество опубликованных научных трудов достигло 233. Он был одним из участников возрождения Австрийской секции Международного союза хирургов, был избран членом многочисленных научных обществ хирургов, онкологов, эндокринологов. В 1956 г. Международный союз хирургов присвоил ему почетное звание Master Surgery. В этот период F. Mandl по праву считался одним из ведущих европейских хирургов. Все, кто с ним встречался, — сотрудники, коллеги, многочисленные пациенты — всегда с большой теплотой и сердечностью отмечали его большую трудоспособность, любознательность, высокие нравственные качества, доброжелательность, скромность, сердечность, отзывчивость, бескорыстие. Жизненный путь его прервался сравнительно рано. 15 октября 1957 г., в возрасте 65 лет, Felix Mandl скончался от острого сердечного приступа после перенесенного гриппа. Он остался в памяти людей как один из выдающихся европейских хирургов, смелый новатор-исследователь, человек высоких нравственных качеств и в первую очередь как первопроходец и основатель нового направления в клинической эндокринологии — паратиреоидной хирургии [19, 30, 31].

Список использованной литературы

- Sandström I. Om en ny körtel hos menniskan och åtskilliga däggdjur / I. Sandström // Uppsala Läkareförenings Förhandlingar. — 1880. — Vol. 15. — P. 441-471.
- Erdheim J. Über Epithelkörperchenbefunde bei Osteomalacie / J. Erdheim // Sitzungsab. Akad. Wissensch. Math. Naturw. — 1907. — Vol. 116. — P. 311-370.
- Schlagenhauer F. Zwei Fälle von Parathyroideatumoren / F. Schlagenhauer // Wien. Klin. Wschr. — 1915. — Vol. 28. — P. 1362.
- Maresch R. Diskussionen zur F. Schlagenhauer / R. Maresch // Wien. Klin. Wschr. — 1915. — Vol. 28. — P. 1362.
- Русаків А.В. К вопросу о гиперфункции околощитовидных желез / А.В. Русаків // Архив патологии. — 1948. — Т. 10, № 6. — С. 69-76.
- Mandl F. Therapeutischer Versuch bei Jstitis fibrosa generalisata mittels Extirpation eines Epithelkörperchentumor / F. Mandl // Wien. Klin. Wschr. — 1925. — Vol. 38. — P. 1343-1344.
- Mandl F. Klinisches und Experimentelles zur Frage der lokalisierten und generalisierten Ostitis fibrosa (Unter besonderer Berücksichtigung der Therapie der letzteren) Teil 1 / F. Mandl // Arch. Clin. Chir. — 1926. — Vol. 143. — P. 1-48.
- Mandl. F. Klinisches und Experimentelles zur Frage der lokalisierten und generalisierten Ostitis fibrosa (Unter besonderer Berücksichtigung der Therapie der letzteren) Teil 2 / F. Mandl // Arch. Clin. Chir. — 1926. — Vol. 143. — P. 245-284.
- Mandl F. Therapeutischer Versuch bei einem Fall von Ostitis fibrosa generalisata mittels Extirpation eines Epithelkörperchentumoren / F. Mandl // Zbl. Chir. — 1926. — Vol. 53. — P. 260-264.
- Mandl F. Zur Frage der Extirpation eines Epithelkörperchentumors bei der allgemeinen Ostitis fibrosa / F. Mandl // Zbl. Chir. — 1929. — Vol. 56. — P. 1739-1745.
- Albright F. A page out of the history of hyperparathyroidism / F. Albright // J. Clin. Endocrinol. — 1948. — Vol. 8. — P. 637-657.
- The Supreme triumph of the Surgeon's Art: A narrative history of endocrine surgery / M. Zeiger, W. Shen, E. Felger (eds.). — Berkeley-London: Univ. California Med. Hum. Press, 2013. — 218 p.
- Thompson S. Felix Mandl (1892-1957) / S. Thompson, G. Thompson // In: Surgical endocrinopathies: Clinical Management and the Founding figures. — J. Passieka, J. Lee (eds.). — Heidelberg-London: Springer, 2015. — P. 153-157.
- Bauer J. Über Hyperparathyroidismus und verwandte Zustände / J. Bauer // Bruns. Beitr. Chir. — 1934. — Vol. 159. — P. 583-596.
- Kienböck R. Über die Paget'sche Knochenkrankheit und Epithelkörperchentumoren / R. Kienböck // Bruns. Beitr. Chir. — 1934. — Vol. 159. — P. 597-611.
- Mandl F. Kalkstoffwechsel und seine Berihungen zur Chirurgie der Epithelkörperchen / F. Mandl // Bruns. Beitr. Chir. — 1935. — Vol. 162. — P. 643-671.
- Mandl F. The development of parathyroidectomy during the last fifteen years / F. Mandl // J. Int. Coll. Surg. — 1940. — Vol. 3. — P. 207-311.
- Mandl F. Hyperparathyroidism: a review of historical development and present state of knowledge on the subject / F. Mandl // Surgery. — 1947. — Vol. 21. — P. 394-440.
- Milwidsky H. In memoriam: Professor Felix Mandl / H. Milwidsky // Acta Med. Orientalis. — 1957. — Vol. 16. — P. 247-248.
- Cady B. History of thyroid and parathyroid surgery / B. Cady, C. Sedgwick // Major Probl. Clin Surg. — 1980. — Vol. 15. — P. 1-5.
- Organ C. The history of parathyroid surgery 1850-1996: The Excelsior Surgical Society 1998 Edward Churchill Lecture / C. Organ // J. Am. Coll. Surg. — 2000. — Vol. 3. — P. 284-299.
- Mandl. F. Zur Technik der Parathyroidectomie bei Ostitis fibrosa auf Grund neurr Beobachtungen // Dt. Zeitschr. Chir. — 1933. — Vol. 240. — P. 362-375.
- Mandl F. Zur Kasuistic und Problematic des primären Hyperparathyroidismus / F. Mandl // Schw. Med. Wschr. — 1956. — Vol. 86. — P. 581-583.
- Mandl F. Diseases of the parathyroids / F. Mandl // J. Int. Coll. Surg. — 1957. — Vol. 27. — P. 520-527.
- Gold E. Ostitis fibrosa cystica generalisata / E. Gold // Wien. Clin. Wschr. — 1927. — Vol. 49. — P. 1557-1558.
- Gold E. Über die Bedeutung der Epithelkörperchenvergrößerung bei der Ostitis fibrosa generalisata Recklinghausen / E. Gold // Mitt. Grenzgeb. Med. Chir. — 1928. — Vol. 41. — P. 63-82.
- Delbridge L. First parathyroid surgeon: Sir John Bland-Sutton and the parathyroids / L. Delbridge, F. Palazzo // ANZ J. Surg. — 2007. — Vol. 77. — P. 1058-1061.
- Tumours innocent and malignant. Their clinical characters and appropriate treatment / Bland-Sutton J. — New York: Funk A. Wagnalls Company, 1911. — 685 p.
- Mandl F. Die funktionserkrankung der Epithelkörperchen — Die Epithelkörperchenkrankheit (Epithelkörpersyndrom) / F. Mandl // Wien. Klin. Wschr. — 1938. — Vol. 51. — P. 67-71.
- Schönbauer L. Felix Mandl / L. Schönbauer // Wien. Med. Wschr. — 1957. — P. 929-930.
- Israel E. Felix Mandl; an appreciation / E. Israel // Acta Med. Orient. — 1957. — Vol. 16. — P. 249-250.

(Надійшла до редакції 11.09.2015)

Рецензия монографии «Сахарный диабет. Иммуитет. Цитокины»

Авторы К.П. Зак, Н.Д. Тронько, В.В. Попова, А.К. Бутенко. — К.: Книга-плюс, 2015. — 488 с.

Медицинская наука обогатилась капитальным трудом ведущих ученых Украины — монографией о самом распространенном эндокринном заболевании — сахарном диабете (СД) и его связи с иммунной системой. Знаменательно, что книга посвящена 50-летию Государственного учреждения «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины». Ее междисциплинарный характер, безусловно, привлекает внимание не только эндокринологов, но и терапевтов, хирургов, иммунологов и, конечно, патофизиологов ввиду того, что авторы рассматривают фундаментальные патогенетические аспекты болезни.

Основной материал книги представлен в 11 главах. Первые 5 из них касаются актуальных проблем этиологии и патогенеза СД 1-го типа (СД1), исследования островковых аутоантител, их прогностического и диагностического значения у детей и взрослых, иммунофенотипирования лимфоцитов и ультраструктурных характеристик лимфоцитов, натуральных клеток-киллеров, моноцитов и нейтрофилов.

Не менее интересны последующие 6 глав, посвященных СД 2-го типа (СД2). Наряду с морфофункциональными характеристиками лейкоцитов, авторы знакомят читателя с ролью цитокинов, хемокинов и гормонов жировой ткани (адипоцитокинов) в патогенезе

СД2, связью болезни с ожирением и так называемым хроническим системным воспалением. Необходимо подчеркнуть, что, подвергая скрупулезному критическому и в то же время конструктивному анализу данные мировой литературы на основе изучения более чем тысячи библиографических источников, профессор К.П. Зак и соавторы представили на суд читателя огромный массив собственных научных данных, полученных ими в ходе многолетних исследований. Привлекательной особенностью этих исследований является то, что, наряду с иммунологическими показателями и маркерами воспаления, описаны уникальные ультраструктурные характеристики различных видов лейкоцитов, в том числе лимфоцитов и других клеток «белой крови». Они получены при помощи электронной, иммуноэлектронной и трансмиссионной электронной микроскопии. Основу этого составили ставшие уже классическими работы профессора К.П. Зака и его сотрудников, выполненные в лаборатории гормональной регуляции кровотока. Значительная часть приоритетных данных получена авторами в ходе выполнения инициированной в 1998 году долгосрочной проспективной программы «Иммунитет в доклиническую стадию развития сахарного диабета». Ее целью было выявление иммунных маркеров повышенного риска заболевания СД1. В Украине ранее подобные исследования

не проводились. Авторы сосредоточили внимание именно на иммунологических показателях, потому что современная концепция патогенеза СД1 рассматривает его возникновение как результат аутоиммунной агрессии против бета-клеток островков поджелудочной железы. Выяснилось, что самым информативным прогностическим показателем возникновения СД1 у детей является сочетание наличия в их крови аутоантител к декарбоксилазе глутаминовой кислоты и к антигену островков 2 с учетом их титров. Именно определение данных антител должно стать обязательным в практике врача-эндокринолога, поскольку такой подход, по мнению авторов, обеспечит раннее выявление СД1.

Немало оригинальных суждений и инновационных подходов читатель найдет в главах, посвященных СД2. Приведены доказательства дисрегуляции иммунной системы, нарушения баланса в звеньях врожденного и приобретенного иммунитета, без чего не представляется возможным полно охарактеризовать патогенез СД2. Высказанные научные положения подкреплены многочисленными собственными данными об ультраструктуре лейкоцитов. Не менее важна роль цитокинов и хемокинов (хемоаттрактантов) для понимания сущности болезни и ее развития. Эти вопросы тесно сопрягаются с проблемой хронического вялотекущего воспаления как реакции организма на патологический процесс, характеризующегося циркуляцией в крови провоспалительных интерлейкинов и фактора некроза опухолей альфа. Наконец, рассматривая жировую ткань в качестве эндокринного органа, продуцирующего большой ассортимент адипокинов, авторы анализируют риск развития СД2 в связи с ожирением. Совершенно справед-

ливо в качестве источника цитокинов и хемокинов рассматриваются и клетки микроокружения адипоцитов. Увеличиваясь в размерах у больных ожирением, гипертрофированные адипоциты провоцируют местное низкоградиентное воспаление и накопление макрофагов, Т- и В-лимфоцитов, служащих источником цитокинов и других факторов воспаления.

Безусловно, ролью иммунной системы не исчерпываются многочисленные вопросы этиологии и патогенеза СД, авторы и не ставили перед собой подобную задачу. Но они подняли целый пласт иммунных механизмов и доказали их значение для практической эндокринологии как в отношении таргетной терапии будущего, так и в связи с реальной уже сегодня возможностью выделить группу риска среди детей с отягощенной наследственностью по СД. Можно было бы упрекнуть авторов в некоторой увлеченности и возможной переоценке роли иммунных факторов, так как существует и проблема генетической предрасположенности, полиморфизма определенных генов, эпигенетических и метаболических процессов. Но после прочтения монографии остается твердое убеждение в том, что эффективная профилактика, ранняя диагностика и лечение СД невозможны без учета роли иммунной системы.

Монография иллюстрирована отличным качеством электроннограммами лейкоцитов, схемами и таблицами. В заключение хотелось бы отметить прекрасное полиграфическое исполнение книги и выразить надежду на успешное продолжение ее авторами научных исследований в области диабетологии и иммунологии.

*Академик НАМНУ,
член-корреспондент НАНУ А.Г. Резников*

Правила подання публікацій

Публікації можуть носити характер оригінального наукового дослідження практичного або фундаментального напрямку, огляду сучасної літератури, лекції, клінічного спостереження, дискусії, дайджесту медичної інформації за окремими напрямками, інформації щодо медичних форумів, іншої актуальної інформації.

Матеріали друкуються українською, російською або англійською мовами.

Крім тексту матеріалу, автори подають:

- ілюстративний матеріал (не більше за 8 рисунків і таблиць);
- список цитованої літератури, причому **давність** щонайменше 50% посилань має **НЕ перевищувати 10 років**;
- три структурованих резюме (українською, російською та англійською мовами) з повною назвою матеріалу, ініціалами та прізвищами авторів, ключовими словами (3-7 ключових слів або словосполучень);
- інформацію про авторів: поштову та електронну адресу, номер телефону (за бажанням) одного з авторів, відповідального за листування, для опублікування в журналі, а також додаткові номери телефонів, що забезпечать оперативний зв'язок редакції з авторами; вказують назву установи, в якій працюють автори, місто, якщо авторів декілька і вони працюють у різних закладах, необхідно позначками ^{1, 2} персоніфікувати їх.

Обов'язково слід вказувати наявність або відсутність фінансової зацікавленості авторів у будь-якій формі, конфлікту інтересів, залучення грантів тощо.

Неприпустимими є плагіат, фальсифікація матеріалів, дублювання вже надрукованих матеріалів.

Превага віддається матеріалам із **максимальним ступенем доказовості** наукових і медичних результатів.

Матеріал надсилається в редакцію з офіційним направленням від закладу, в якому виконано роботу.

Авторський оригінал подається у двох формах – роздрукований на папері та електронною поштою.

Електронна та друкована версії мають бути аналогічними.

Оформлення рукопису

Текст набирають у редакторі Microsoft Word (будь-якої версії) гарнітурою Times New Roman, 14 пунктів, без табуляторів, переноси у словах відсутні.

- Усі спеціальні знаки набираються за допомогою команд «вставка/символ».
- Розмір аркушів 210 на 297 мм (формат А4), орієнтація книжкова.
- Інтервал між рядками – півтора, вирівнювання по лівому краю, поля з усіх боків по 20 мм.

Рисунки, таблиці, діаграми та формули мають бути включеними в текст і, бажано, з ним в одному файлі, а рисунки та фотографії додатково дублюються в окремих оригінальних файлах із відповідною нумерацією.

- **Таблиці** слід будувати в редакторі Microsoft Word. Кожна таблиця повинна мати заголовок і порядковий номер.
- **Інші ілюстративні матеріали** (фотографії, малюнки, креслення, діаграми, графіки тощо) позначаються як «рис.» і нумеруються за порядком їхнього згадування в статті.
- **Діаграми та графіки** виконуються у форматах MS Excel або MS Graph і роздруковуються на лазерному принтері. Для зручності верстки до них додають вихідні дані, що використовувалися для побудови, та електронний варіант. Дозволяється використовувати як ілюстрації чорно-білі малюнки, виконані професійно вручну, їх сканують і подають у форматі EPS.

Правила подання публікацій

- **Надписи та позначення** мають бути чіткими та добре читатися за умов зменшення зображення до розмірів журнальної колонки.
- **Фотографії, ехограми** подаються в електронному вигляді, відскановані з роздільністю не менше від 300 dpi та збережені у форматах TIFF або JPEG. Фотографії пацієнтів подаються з їхньої письмової згоди або у такому вигляді, щоб особу хворого неможливо було встановити.

Якщо рисунок або таблиця з якихось причин (великий обсяг, несумісність із редактором Word) не можуть бути вставленими в текст, на полях навпроти місця їх бажаного розташування ставиться квадратик із номером, наприклад; Табл. 1, Рис. 2.

Структура основного тексту має відповідати загальноприйнятій структурі для наукових матеріалів.

Статті, що містять **результати експериментальних досліджень**, зокрема дисертаційних, і плануються під рубрику «Оригінальні дослідження», складаються з таких розділів:

- «Вступ» (з обов'язковим зазначенням мети роботи)
- «Матеріали та методи»
- «Результати та обговорення»
- «Висновки»
- «Література»

Ці публікації мають включати такі необхідні елементи:

- постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими або практичними завданнями;
- аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання цієї проблеми та на які спирається автор;
- виділення нерозв'язаних раніше частин загальної проблеми, яким присвячується зазначена стаття;
- формулювання мети роботи;
- виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;
- висновки та перспективи подальших досліджень у цьому напрямі.

Обсяг статей

1. Оригінальне дослідження – 5-10 стор. (2-3 тисячі слів).
2. Огляд – 5-10 стор. (до 80 посилань).
3. Лекція – 6-10 стор.
4. Клінічний випадок – 2-4 стор. (500-1000 слів, резюме – 100 слів).

Резюме до статті мають містити рубрики:

- «Мета роботи»
- «Матеріали та методи»
- «Результати та обговорення»
- «Висновки»

Обсяг резюме – одна друкована сторінка (не більше за 300 слів).

Інші публікації (клінічні спостереження, лекції, огляди, статті з історії медицини тощо) можуть бути оформленими інакше.

Якщо стаття містить опис експериментальних досліджень, зазначте, чи відповідає методика їхнього проведення **Гельсінкській декларації 1975 року та її перегляду 1983 року.**

Повідомте, чи методи знеболення та позбавлення життя тварин, якщо такі брали участь у дослідженнях, узгоджуються з «Правилами виконання робіт із використанням експериментальних тварин», затвердженими МОЗ України.

Бібліографічні посилання додаються у такому вигляді:

Прізвище та ініціали авторів (усіх). Назва матеріалу // Назва видання. – Рік. – Т., №. – С.

(для посилань на неперіодичні видання необхідно після назви видання вказати місто та назву видавництва). До посилань українською або російською мовами у дужках додається транслітерація латиницею.

Шановні автори! Статті, оформлені не за правилами, не приймаються.

Усі матеріали, що надійшли до редакції, підлягають обов'язковому **рецензуванню та редагуванню** відповідно до умов публікації в журналі. Редакція залишає за собою право змінювати стиль оформлення матеріалу. За потреби стаття може бути повернута авторам для доопрацювання.

Коректура авторам не надсилається, вся передрукарська підготовка проводиться редакцією за авторським оригіналом. Відхилені рукописи авторам не повертаються.

Передрук статей можливий лише з письмової згоди редакції та з посиланням на видання.

Адреса редакції:

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин НАМН України», редакція журналу «Ендокринологія/Endokrynologia»,

04114, м. Київ, вул. Вишгородська, 69,

e-mail: iem_admi@bigmir.net або elena_giryavenko@mail.ru

25
років

**25-та Ювілейна Міжнародна
медична виставка**



ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

4-6 ЖОВТНЯ`2016
МВЦ • Броварський пр-т, 15 • Київ

Організатори:

PREMIER

ITE GROUP

Прем'єр Експо
Тел: +38 (044) 496-86-45
E-mail: ph@pe.com.ua
www.publichealth.com.ua



Асоціація
Ендокринологів
України

www.iem.net.ua/association
www.medkniga.kiev.ua
www.fb.com/EndoSchool

Освітній Проект Школа ендокринолога 2016

Щорічний цикл регіональних заходів

НАУКОВІ ОРГАНІЗАТОРИ ПРОЕКТУ:

Асоціація ендокринологів України

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

Кафедра ендокринології НМАПО ім. П.Л. Шупика

Головні позаштатні лікарі-ендокринологи обласних УОЗ

НАУКОВИЙ КЕРІВНИК «ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА»:

Директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин
ім. В.П. Комісаренка НАМНУ»,

Президент Асоціації ендокринологів України,

д.мед.н., Віце-президент НАМН України, академік **М.Д. Тронько**

ОСНОВНІ СПІКЕРИ:

д.мед.н.	Соколова Л.К.
к.мед.н.	Болгарська С.В.
д.мед.н.	Кваченюк А.М.
к.мед.н.	Науменко В.Г.
д.мед.н.	Корпачова-Зінич О.В.
к.мед.н.	Тронько К.М.
д.мед.н.	Власенко М.В.
к.мед.н.	Бельчина Ю.Б.
к.мед.н.	Орленко В.Л.

ФАХ УЧАСНИКІВ:

ендокринологи, неврологи та
лікарі загальної практики

КАЛЕНДАР

ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА–2016:

14-16 квітня —	м. Ужгород
19-21 травня —	м. Почаїв
23-25 червня —	м. Львів
8-10 вересня —	м. Вінниця
6-8 жовтня —	м. Кам'янець-Подільський

Деталі щодо реєстрації:

044-33-77-951, 067-773-25-42, 050-515-19-10, e-mail: endoschool@ukr.net

Вперше

EndoSchool