

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

ISSN 1680-1466  
eISSN 2524-0439  
Індекс 74172

# Ендокринологія

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



**TOM 25**  
**№1**  
**2020**

# Кожен день стане сонячним!

## ВІТАГАМА D<sub>3</sub> 2000

НОВИНКА!

- ✓ Нормалізує метаболічну функцію організму<sup>1</sup>
- ✓ Підтримує функцію кісток та м'язів<sup>1</sup>
- ✓ Позитивно впливає на імунну систему<sup>1</sup>



### Не містить<sup>2</sup>:

-  консервантів
-  барвників
-  глютену
-  лактози

### ВІТАГАМА D<sub>3</sub> 2000

#### Vitagamma® D<sub>3</sub> 2000

Холекальциферол 2000 МО (IU)

Дієтична добавка до раціону харчування

Як додаткове джерело вітаміну D<sub>3</sub>

50 таблеток 



1. В.Поворознюк, П.Плудовскі «Дефіцит та недостатність вітаміну D: епідеміологія, діагностика та лікування». 2. Листок-вкладиш до використання для споживача Вітагама D<sub>3</sub> 2000.

**СКОРОЧЕНА ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ВИКОРИСТАННЯ ВІТАГАМА D<sub>3</sub> 2000.** Дієтична добавка до раціону харчування, яка містить 2000 міжнародних одиниць (IU) вітаміну D<sub>3</sub> (холекальциферол). 50 таблеток. **Склад:** Вітагама D<sub>3</sub> 2000 містить 2000 міжнародних одиниць (IU) вітаміну D<sub>3</sub> (холекальциферол). **Рекомендації до застосування:** рекомендується в якості дієтичної добавки до раціону харчування як додаткове джерело вітаміну D<sub>3</sub>. Перед застосуванням рекомендується проконсультуватися з лікарем. **Протипоказання:** не застосовувати при індивідуальній непереносимості будь-якого з компонентів добавки, алергічні реакції. Продукт не призначений для діагностики, лікування або профілактики захворювань. Також не застосовується при гіпермагнізємії, гіперкальціурії та при гіпервітамінозі D<sub>3</sub>. **Спосіб застосування та рекомендована добова доза: дорослим:** приймати кожної другої доби по 1 таблетці (першу добу приймають 1 таблетку Вітагама D<sub>3</sub> 2000, другу добу роблять перерву, третю добу приймають 1 таблетку Вітагама D<sub>3</sub> 2000). В подальшому потрібно дотримуватися вищезгаданої схеми прийому, якщо лікар не призначив іншої схеми для застосування. У період вагітності або годування груддю вітамін D<sub>3</sub> повинен надходити до організму у необхідній кількості. Перевищення дози може погано позначитися на здоров'ї матері та дитини. Слід уникати довготривалого передозування вітаміном D<sub>3</sub>. У період вагітності вітамін D<sub>3</sub> слід застосовувати тільки після рекомендацій лікаря. ДІЄТИЧНА ДОБАВКА. НЕ Є ЛІКАРСЬКИМ ЗАСОБОМ.

Представництво компанії «Ворваг Фарма ГмбХ і Ко.КГ», Німеччина:  
04112, Київ, вул. Дегтярівська, 62.  
E-mail: info@woerwagpharma.kiev.ua, www.woerwagpharma.kiev.ua



НІМЕЦЬКА  
ЯКІСТЬ



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

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

# Ендокринологія

## ENDOKRYNOLOGIA

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

**2020**

TOM 25, № 1  
VOLUME 25, No. 1

Науково-практичний медичний журнал  
Scientific medical journal

Заснований у квітні 1996 р.  
Founded in April 1996

Виходить 4 рази на рік  
Frequency — 4 times a year



Загальнодержавна реферативна база даних «Україніка наукова»

УРЖ «Джерело»

Київ  
Kyiv

© ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», 2020  
© ТОВ «Видавничий дім Медкнига», 2020

# Ендокринологія

2020

Том 25, № 1

DOI: 10.31793/1680-1466.2020.25-1

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

Свідоцтво про державну реєстрацію КВ № 14099-3070 ПР від 17.06.2008

Наказом МОН України від 07.10.2015 р. № 1021 журнал внесено до

Переліку наукових фахових видань України

(медичні та біологічні науки)

## РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

ТРОНЬКО М.Д. [головний редактор]  
КВАЧЕНЮК А.М., СОКОЛОВА Л.К. [заступники головного редактора з клінічної ендокринології]  
КОВЗУН О.І. [заступник головного редактора з експериментальної ендокринології]  
ГИРЯВЕНКО О.Я. [відповідальний секретар]  
Богданова Т.І., Большова О.В., Дагого-Джек С. (США),  
Караченцев Ю.І., Коваленко А.Є., Корпачев В.В., Кравченко В.І.,  
Лучицький Є.В., Маньковський Б.М., Науменко В.Г., Орленко В.Л.,  
Полторак В.В., Пушкарьов В.М., Резніков О.Г., Томас Дж. (Велика Британія), Ямашіта С. (Японія)

## РЕДАКЦІЙНА РАДА:

Боцюрко В.І. (Івано-Франківськ), Вендзилович Ю.М. (Львів),  
Власенко М.В. (Вінниця), Войнілович В.О. (Чернігів),  
Кирилюк М.Л. (Київ), Мельниченко Г.О. (Російська Федерація),  
Спринчук Н.А. (Київ), Ткач С.М. (Київ), Хатч М. (США),  
Шестакова М.В. (Російська Федерація)

## АДРЕСА РЕДАКЦІЇ:

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

Повнотекстову версію журналу представлено на сайті  
<http://www.endokrynologia.com.ua>. eISSN 2524-0439  
Електронні копії опублікованих статей передаються до Національної бібліотеки ім. В.В. Вернадського для вільного доступу в режимі on-line

Затверджено до друку вченою радою ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» від 11.02.2020 (протокол № 5)

*Редакція не завжди поділяє думки авторів статей. Відповідальність за достовірність, добір та викладення фактів у статтях несуть автори.  
Правову відповідальність за розміщення, зміст, достовірність та графічне відтворення рекламно-інформаційних матеріалів про лікарські засоби чи пристрої несе виробник, дистриб'ютор або інша структура, яка надала відповідні матеріали.  
Передрук та інше відтворення в будь-якій формі в цілому або частково статей, ілюстрацій та інших матеріалів дозволено тільки згідно з попередньою письмовою згодою редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищено.*

Видавець: ТОВ «Видавничий дім Медкнига», [www.medkniga.kiev.ua](http://www.medkniga.kiev.ua)  
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи в державний реєстр видавств видавничої продукції ДК №3066 від 20.12.2007  
Керівник проекту — О.П. Влас, тел. (066) 785-11-56  
Відділ маркетингу — Т.Г. Овчаренко, тел (066) 753-81-78, (067) 847-85-05  
Адреса: вул. Кирилівська, 160, м. Київ, 04124, Україна  
Тел.: (044) 587-81-07

Підписано до друку 14.02.2020. Наклад 4000 прим.  
Обсяг до 12 ум. др. арк., 24 обл.-вид. арк. Зам. № 199

© ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», 2020  
© ТОВ «Видавничий дім Медкнига», 2020

# ENDOKRYNOLOGIA

2020

Volume 25, No. 1

DOI: 10.31793/1680-1466.2020.25-1

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

Registration Certificate KB № 14099-3070 ПР from 17.06.2008

According to the Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 10.07.2015

№ 1021, the journal is entered into the List of specific scientific publishings

of Ukraine (medical and biological sciences)

## EDITORIAL BOARD:

TRONKO M.D. [editor-in-chief]  
KVACHENYUK A.M., SOKOLOVA L.K. [deputy editors of the clinical endocrinology]  
KOVZUN O.I. [deputy editor of the experimental endocrinology]  
GIRYAVENKO O.Ya. [executive secretary]  
Bohdanova T.I., Bol'shova O.V., Dagogo-Jack S. (USA),  
Karachentsev Yu.I., Kovalenko A.Ye., Korpachev V.V., Kravchenko V.I.,  
Luchyts'kyi Ye.V., Man'kovs'kyi B.M., Naumenko V.H., Orlenko V.L.,  
Poltorak V.V., Pushkar'ov V.M., Reznikov A.G.,  
Thomas J. (Great Britain), Yamashita S. (Japan)

## EDITORIAL COUNCIL:

Botsyurko V.I. (Ivano-Frankivsk ), Vendzylovych YU.M. (Lviv),  
Vlasenko M.V. (Vinnytsia ), Voynilovych V.O. (Chernihiv),  
Kyrylyuk M.L. (Kyiv), Melnychenko H.O. (Russian Federation),  
Sprynchuk N.A. (Kyiv), Tkach S.M. (Kyiv), Hutch M. (USA),  
Shestakova M.V. (Russian Federation)

## EDITORIAL ADDRESS:

SI «V.P. Komissarenko, Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»,  
Vyshgorodska str., 69, Kyiv, 04114, Ukraine  
Tel.: +38 (044) 430-36-94, fax: +38 (044) 428-19-96  
E-mail: giryavenkoelena@gmail.com

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

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

Approved for publication on the resolution of Scientific Council of the State Institution «V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (11 February, 2020, Protocol № 5)

*The editorial board is not always shares the author's opinion. The authors are responsible for the significance of the facts, proper names and other information used in the articles.  
The manufacturer, distributor or other organization provided the relevant materials have legal responsibility for the publication, content, significance and graphic reproduction of advertising materials about drugs or devices.  
No part of this publication, pictures or other materials may be reproduced or transmitted in any form or by any means without permission in writing form with reference to the original. All rights reserved.*

Publisher: «Publishing house MEDKNYHA» LLC, [www.medkniga.kiev.ua](http://www.medkniga.kiev.ua)  
Publishing entity certificate ДК № 3066 dated 20/12/2007  
Project Manager — O.P. Vlas, tel. +38 (066) 785-11-56  
Marketing Department — T.G. Ovcharenko, tel. +38 (066) 753-81-78,  
+38 (067) 847-85-05  
Address: Kyryliv'ska str., 160, Kyiv , 04124, Ukraine  
Tel.: +38 (044) 587-81-07

For printing on 14.02.2020. Circulation 4000 copies.  
Printer's sheet to 12, standard publisher's signature. Order № 199

© State Institution «V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 2020  
© «Publishing house MEDKNYHA» LLC, 2020





## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 5 Результати хірургічного лікування хворих на дифузний токсичний зоб з автоімунною офтальмопатією

*Булдигіна Ю.В., Терехова Г.М., Шляхтич С.Л., Федько Т.В., Клочкова В.М., Страфун Л.С.*

- 11 Рівень адренокортикотропного гормону периферичної крові як предиктор локалізації та поширення нейроендокринних пухлин грудної клітки, що супроводжуються ектопічним синдромом Кушинга

*Гаврилов А.Ю.*

- 18 Асоціація поліморфізму генів *BCL-2*, *CTLA-4*, *APO-1/Fas* з активністю проліферації й апоптозу в тиреоїдній тканині хворих із вузловими формами зоба на тлі автоімунного тиреоїдиту та аденоми щитоподібної залози

*Шеремет М.І., Сидорчук Л.П., Шідловський В.О., Шідловський О.В., Беденюк А.Д., Курочкин Г.С., Ткачук Н.П., Гирла Я.В.*

- 28 Влияние пролактина на иммунные характеристики у женщин с аутоиммунным тиреоидитом

*Гончарова О.А.*

- 33 Биофлавоноиды в лечении пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и церебральным атеросклерозом

*Тронько Н.Д., Кузнецова С.М., Черская М.С.*

- 42 Деякі ревматологічні показники у хворих із діабет-асоційованими остеоартритами

*Орленко В.Л., Тронько К.М., Єлізарова О.Т.*

- 49 Activation of extracellular signal-regulated kinase-1/2 in blood mononuclear cells of patients with diabetes and autoimmune thyroiditis

*Pushkarev V.V., Sokolova L.K., Kovzun O.I., Cherviakova S.A., Vatsiba T.S., Pushkarev V.M., Tronko M.D.*

## ORIGINAL PAPERS

- 5 The results of surgical treatment of patients with diffuse toxic goiter and autoimmune ophthalmopathy

*Buldygina Yu.V., Terekhova G.M., Shlachtych S.L., Fed'ko T.V., Klochkova V.M., Strafun L.S.*

- 11 Peripheral blood adrenocorticotrophic hormone level as a predictor of localization and spread of neuroendocrine tumors of the chest accompanied by ectopic Cushing's syndrome

*Havrylov A.Yu.*

- 18 Association of BCL-2, CTLA-4, APO-1/Fas genes polymorphisms with activity of proliferation and apoptosis in thyroid tissue of patients with nodular forms of goiter combined with autoimmune thyroiditis and thyroid adenoma

*Sheremet M.I., Sydorчук L.P., Shidlovskiy V.O., Shidlovskiy O.V., Bedenyuk A.D., Kurochkin G.S., Tkachuk N.P., Gyrla Yu.V.*

- 28 Effect of prolactin on the immune parameters in women with autoimmune thyroiditis

*Goncharova O.A.*

- 33 Bioflavonoids in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus and cerebral atherosclerosis

*Tronko M.D., Kuznetsova S.M., Cherska M.S.*

- 42 Some rheumatological indicators in patients with diabetes associated osteoarthritis

*Orlenko V.L., Tronko K.M., Yelizarova O.T.*

- 49 Активация киназы, що регулюється позаклітинними сигналами-1/2 (ERK1/2), у мононуклеарах крові людини за діабету та автоімунного тиреоїдиту

*Пушкарёв В.В., Соколова Л.К., Ковзун О.І., Червякова С.А., Вацеба Т.С., Пушкарёв В.М., Тронько М.Д.*

## Зміст / Table of contents

- 53 Поширеність депресивних розладів серед хворих на цукровий діабет, які мешкають у зоні АТО та в інших областях України

*Ткач С.М.*

- 58 Порівняльна характеристика ауксологічних і гормональних показників пацієнтів із затримкою внутрішньоутробного розвитку та пацієнтів із соматотропною недостатністю

*Большова О.В., Музь Н.М.*

- 65 Наукометричний аналіз публікаційної активності науковців ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» за даними наукометричної бази даних Web of Science

*Тронько М.Д., Пастер І.П.*

**ОГЛЯДИ**

- 76 Ефекти ресвератролу в нормі та за різних патологій

*Соколова Л.К., Пушкарєв В.М., Тронько М.Д.*

**ЛЕКЦІЇ**

- 89 Тактика ведення хворих після гемітиреоїдектомії з приводу доброякісного одностороннього еутиреоїдного зоба

*Кваченюк Д.А., Кваченюк А.М.*

**АКТУАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ**

- 53 Prevalence of depressive disorders in patients with diabetes mellitus living in the ATO zone and in other regions of Ukraine

*Tkach S.M.*

- 58 Comparative characteristics of auxological and hormonal parameters of small for gestational age children and patients with isolated somatotrophic deficiency

*Bolshova O.V., Muz N.M*

- 65 A scientometric analysis of the publication activity of scientists in State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl. Acad. Med. Sci. of Ukraine» based on data from scientometric database of Web of Science

*Tronko M.D., Pasteur I.P.*

**REVIEWS**

- 76 The effects of resveratrol in norm and various pathologies

*Sokolova L.K., Pushkarev V.M., Tronko M.D.*

**LECTURE**

- 89 Management tactics of patients after hemithyroidectomy for benign unilateral euthyroid goiter

*Kvachenyuk D.A., Kvachenyuk A.M.*

**ACTUAL INFORMATION**



# Еутирокс

Левотироксин натрію



Оптимальний **підбір** дози до індивідуальних потреб

- Єдиний в Україні левотироксин у 6 дозуваннях<sup>1</sup>
- Оригінальний левотироксин європейської якості<sup>2</sup>
- Індивідуальний підхід до лікування гіпотиреозу<sup>3</sup>
- Благоприємний профіль безпеки<sup>4</sup>



**Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Еутирокс:**  
**Діюча речовина:** левотироксин натрію. 1 таблетка містить левотироксин натрію 25 мкг, або 50 мкг, або 75 мкг, або 100 мкг, або 125 мкг, або 150 мкг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Препарати гормонів для системного застосування (за винятком статевих гормонів та інсуліну). Препарати для лікування захворювань щитовидної залози. Тиреоїдні препарати. Левотироксин натрію. **Фармакологічні властивості.** Синтетичний левотироксин, який міститься у препараті Еутирокс, викликає ефекти, ідентичні тим, які має гормон, що секретується щитовидною залозою. Немає різниці між функціями ендогенного гормону і екзогенного левотироксину. **Показання. Еутирокс 25–200 мкг.** Лікування доброякісної захворювань щитовидної залози. Профілактика рецидивів після оперативного лікування еутиреоїдного зоба. Як замісна терапія при гіпотиреозі. Супресивна терапія раку щитовидної залози. **Еутирокс 25–100 мкг.** Як допоміжний препарат під час проведення антитиреоїдної терапії при гіпертиреозі. **Еутирокс 100/150/200 мкг.** Як допоміжний засіб при проведенні тесту тиреоїдної супресії. **Протипоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до будь-якого компонента препарату; недостатність надниркових залоз, гіпофізарна недостатність, тиреотоксикоз, які не лікуються; гострий інфаркт міокарда, гострий міокардит, гострий перикардит; кобальтована терапія левотироксином та антитиреоїдними засобами у період вагітності не протипоказана. **Побічні реакції.** Серцеві аритмії (миокардіальна аритмія, екстракардіальні), задишка, стенокардія, відчуття серцебиття, приливи, головний

біль, безсоння, відчуття тривоги, псевдоопух мозку, тремор, болючість дрібних кісточок, підвищення температури тіла, підвищена пітливість, м'язова слабкість та судороги, підвищення температури тіла, розлади менструального циклу (рідко) скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія відносно.** За рецептом. **Р. н. МОЗ України:** НРА/8388/01/01, НРА/8388/01/02, НРА/8388/01/03, НРА/8388/01/04, НРА/8388/01/05, НРА/8388/01/06. **Виробник.** Мерк КГаА, Німеччина/Merck KGaA, Germany. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «Асіно Україна», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Асіно Україна» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичників і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах і медичній літературі.

1. Державний реєстр лікарських засобів України <http://www.drz.com.ua/>. 2. Р. н. МОЗ України: НРА/8388/01/01, НРА/8388/01/02, НРА/8388/01/03, НРА/8388/01/04, НРА/8388/01/05, НРА/8388/01/06. 3. Інструкції для медичного застосування препарату Еутирокс. Р. н. МОЗ України: НРА/8388/01/01, НРА/8388/01/02, НРА/8388/01/03, НРА/8388/01/04, НРА/8388/01/05, НРА/8388/01/06. 4. ATA (2014): Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism (Jonklaas J. et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism prepared by the American Thyroid Association task force on thyroid hormone replacement. Thyroid. 2014;24 (12):1670–1751.

EU/19.001.01.2018.001  
NUS-55/10/17.04.18.0005

ТОВ «Асіно Україна» | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна  
Компанія Acino Group, Швейцарія | [www.acino.ua](http://www.acino.ua)

MERCK

acino

# Тіокт Q10®



Максимальне дозування  
тіоктової кислоти **800 мг<sup>1</sup>**



Коензиму  
Q10  
**25 мг**

Ацетил-  
L-карнітину  
**500 мг**

Тіоктової  
кислоти  
**800 мг**



**M.A.T.R.I.S.®** —  
запатентована форма  
контрольованого  
вивільнення  
тіоктової кислоти<sup>2</sup>

Єдина комбінація  
3-х синергічних  
компонентів<sup>1,3,5</sup>  
для пацієнтів  
з діабетичною  
полінейропатією

Зручна  
форма  
випуску  
саше<sup>4</sup>

1. Згідно даних ресурсу [rxlist.com](http://rxlist.com), 10.2019.

2. United States Patent; Rivotti et al.; Patent No.: US 9,333,170.B2; Date of Patent: May 10, 2016.

3. Танащенко М. М., Антонова К. В., Раксужаєв А. А. Діабетическа полінейропатія: патогенез, клініка, підходи до персоналізованої корекції // Медический совет. — 2017. — № 17. — С. 72-80.

4. Листові пакетики.

5. Pagano G, Aefio Talamanca A, Castello G, et al. Current experience in testing mitochondrial nutrients in disorders featuring oxidative stress and mitochondrial dysfunction: rational design of chemoprevention trials. *Int J Mol Sci*. 2014;15(11):20169-20208.

Інформація для медических та фармацевтичних працівників, для розповсюдження на конференції та симпозіумах. Тіокт Q10®. Дієтична добавка. Саше: 1 пакет-саше (добова доза) містить: альфа-ліпоїккислота — 800 мг (1mg), ацетил-L-карнітину — 500 мг (1mg), коензиму Q10 — 25 мг (1mg), допоміжні речовини: хітозановий макромолекулярний гідролізат; аспіринові камеліди; гідролізовані: кокосіт, стеарилові гліколіди, сахароза; ароматизатор: натуральний ароматичний речовина, мальтодекстрин, гуаровий антикоагулянт; кременю діоксид; емоульгатор: ефіри сахарози та жирних кислот; Без глютену, без глютену. З пікопідвищеннями. Не є лікарським засобом. Спосіб застосування та рекомендації: добавка до їди до досягнення по 1 саше на добу після їди. Вміст одного саше розчинити у склянці води, ретельно перемішати до утворення однорідної суспензії. Тривалість споживання визначається лікарем пацієнта. Альфа-ліпоїккислота приймає участь в окислювальному декарбосилуванні пірононотрансуферної, а метилглютароїлої та інших α-кетокислот, приймає участь в утворенні ацетилкоферменту А.

Ліпоїккислота широко розповсюджена в природі, але в основному в звичайній формі L-карнітин — амінокислота, є необхідною для перенесення жирних кислот в мітохондрії, де відбувається звільнення їх як енергії. Карнітин є необхідним для нормального функціонування клітин і підтримки оптимального фізіологічного стану. За нестачі карнітину накопичуються жири кислоти накопичуються в цитоплазмі і виникає дефіцит енергії, який призводить до порушення функцій серця та скелетної мускулатури. В організмі не синтезується. Коензиму Q10 (убінон) вітамінподібна сполука, вивалена в великій кількості рослинної і тваринної клітин. Тіокт Q10® може бути рекомендованою в якості дієтичної добавки до раціону харчування, як додаткове джерело альфа-ліпоїккислоти, L-карнітин та коензиму Q10. Коензиму Q10, що входить до складу Тіокт Q10®, сприяють підтримці нормального енергетичного метаболізму, обміну глюкози і ліпідів (займають важливе місце в утворенні аугуленду) і здійсненні нормального енергетичного обміну, що покращує енергетичний статус клітин; мають цитопроTECTивні властивості; підтримують нормальну дезінтоксикаційну функцію печінки. Не використовувати розчин із зловживанням. Не вживайте після строку придатності, зазначеного на упаковці. Перед застосуванням обов'язкова консультація лікаря. Не є лікарським засобом.

Найменування виробника: ERBOZETA S.P.A., Strada delle Seriole 41/43, loc. Galavotto — 47044 Ortolana (GR), Республіка Сан-Марино на замовлення ТОВ «Асіно Україна», компанія Acino Group, бул. І.Лєссе, 8, м. Київ, 03124, Україна. Розповсюдження та маркетинг здійснює компанія Українська протейна від споживачів: ТОВ «Асіно Україна», компанія Acino Group, бул. І.Лєссе, 8, м. Київ, 03124, Україна, тел.: +38 (044) 281-23-33. Інформація з листові пакетики дієтичної добавки Тіокт Q10®, UA-TOK-Q10-012020-004

[www.iem.net.ua/association](http://www.iem.net.ua/association)  
[www.fb.com/EndoSchool](https://www.facebook.com/EndoSchool)  
[www.lavconsult.com.ua](http://www.lavconsult.com.ua)  
e-mail: [endoschool@ukr.net](mailto:endoschool@ukr.net)  
+38 044 33 77 951

# Науково-освітній проект ШКОЛА ЕНДОКРИНОЛОГА

2020

## Щорічний цикл регіональних заходів

### НАУКОВІ ОРГАНІЗАТОРИ ПРОЕКТУ:

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

### ТЕХНІЧНИЙ ОРГАНІЗАЦІЙНИЙ ПАРТНЕР:

«LAV CONSULT»

### ФОРМАТ:

інтерактивні лекції, розгляд  
клінічних випадків, майстер-класи

### ФАХ УЧАСНИКІВ:

ендокринологи, сімейні лікарі,  
неврологи, хірурги

### ШКОЛА ЕНДОКРИНОЛОГА-2020:

- лютий м.Київ
- квітень м.Ужгород
- червень м.Івано-Франківськ
- вересень м.Львів
- листопад м.Одеса

EndoSchool

МЛ ДІЛА –  
гарантія  
достовірних  
результатів в  
ендокринології

Єдина в Україні  
лабораторія  
з біотин-  
незалежними  
методиками\*

Ексклюзивне  
дослідження  
АТ-р-ТТГ  
стимулюючі\*\* –  
чутливість 98,3%,  
специфічність  
99,7%\*\*\*

\* серед незалежних лабораторій з ISO 15189 станом на липень 2019 року.

\*\* Антитіла до рецепторів тиреотропного гормону стимулюючі

\*\*\* <https://dila.ua/labdir/11648.html>

 **Гаряча лінія для лікарів**  
**0 800 219 696**



[www.dila.ua](http://www.dila.ua)



[dila.ua](https://www.facebook.com/dila.ua)

Оригінальні дослідження

DOI: 10.31793/1680-1466.2020.25-1.5

# Результати хірургічного лікування хворих на дифузний токсичний зоб з автоімунною офтальмопатією

Ю.В. Булдигіна<sup>1</sup>,  
Г.М. Терехова<sup>1</sup>,  
С.Л. Шляхтич<sup>2</sup>,  
Т.В. Федько<sup>1</sup>,  
В.М. Клочкова<sup>1</sup>,  
Л.С. Страфун<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Кивський міський центр ендокринної хірургії на базі КМКЛ № 3

**Резюме.** Лікування дифузного токсичного зоба з автоімунною офтальмопатією є однією з проблем сучасної ендокринології через складний механізм патогенезу захворювання та його тяжкий перебіг, що в деяких випадках призводить до інвалідизації пацієнтів. Одним із методів лікування цієї патології є хірургічне втручання, а саме тиреоїдектомія, яка забезпечує швидку ліквідацію не лише тиреотоксикозу, а й «мішені» для антитиреоїдних антитіл (АТ рТТГ). У подальшому для лікування автоімунної офтальмопатії застосовують пульс-терапію глюкокортикоїдами згідно з рекомендаціями EUGOGO 2016 року. Але вибір оптимального часу для початку пульс-терапії після тиреоїдектомії остаточно не з'ясовано. **Метою** дослідження було вивчення концентрації АТ рТТГ та перебігу автоімунної офтальмопатії у хворих на дифузний токсичний зоб з автоімунною офтальмопатією в різні терміни після тиреоїдектомії. **Матеріал і методи.** Виконано проспективне дослідження, до якого було включено 70 пацієнтів (60 жінок і 10 чоловіків; середній вік  $46,0 \pm 3,4$  року), хворих на дифузний токсичний зоб з автоімунною офтальмопатією. Досліджували стан очей і клінічний перебіг автоімунної офтальмопатії (огляд офтальмолога, екзофтальмометрія, ультразвукове дослідження орбіт), а також концентрації АТ рТТГ перед операційним втручанням і через 6, 12, 24 і 36 місяців після нього. **Результати.** Отримані результати дослідження дозволяють стверджувати, що після тиреоїдектомії поступово зменшується активність автоімунного процесу, підтвердженням чого є зменшення концентрації АТ рТТГ. Рівень АТ рТТГ вірогідно ( $p < 0,05$ ) зменшувався вже через 6 місяців після тиреоїдектомії, далі ця тенденція зберігалася протягом 36 місяців. Паралельно зі зниженням рівня АТ рТТГ протягом року після тиреоїдектомії значно зменшувалися клінічні прояви офтальмопатії в 14,3% випадків. У цілому по групі також зменшилась активність офтальмопатії (за CAS), але вірогідних змін розмірів екзофтальму, товщини хоріоретинального комплексу та ретробульбарної клітковини не виявлено. **Висновки.** Після хірургічного втручання (в обсязі тиреоїдектомії) з приводу дифузного токсичного зоба з автоімунною офтальмопатією рівень АТ рТТГ вірогідно зменшується вже через 6 місяців, а мінімального рівня

\* 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

© Ю.В. Булдигіна, Г.М. Терехова, С.Л. Шляхтич, Т.В. Федько, В.М. Клочкова, Л.С. Страфун

## Оригінальні дослідження

досягає через 36 місяців. У 14,3% випадків значно зменшилися клінічні прояви офтальмопатії — зникли спонтанний ретробульбарний біль, періорбітальний набряк, гіперемія кон'юнктиви та хемоз. Доцільно починати пульс-терапію глюкокортикоїдами через 6 місяців після тиреоїдектомії, коли досягнуто стану еутиреозу на тлі замісної терапії левотироксином і вірогідного зменшення концентрації АТ рТТГ.

**Ключові слова:** дифузний токсичний зоб, автоімунна офтальмопатія, тиреоїдектомія.

Відомо, що одним з інвалідизуючих ускладнень дифузного токсичного зоба (або хвороби Грейвса) є автоімунна офтальмопатія (офтальмопатія Грейвса, ендокринна орбітопатія, злаякисний екзофтальм, тиреотоксична офтальмопатія) — автоімунне захворювання, що характеризується комплексним ураженням тканин орбіти та супроводжується інфільтрацією, набряком, проліферацією ретробульбарної жирової клітковини, м'язів і сполучної тканини. Патогенез автоімунної офтальмопатії (АО) тісно пов'язано з автоімунними захворюваннями щитоподібної залози (ЩЗ), найчастіше — із дифузним токсичним зобом (ДТЗ) — автоімунним захворюванням, яке характеризується інфільтрацією тиреоїдних антиген-специфічних Т-клітин у тканини, що експресують рецептори тиреотропного гормону (рТТГ). Стимулюючи автоантитіла (АТ) за ДТЗ активують рецептори ТТГ, що призводить до гіперплазії та гіперфункції ЩЗ [1, 2]. За АО на тлі ДТЗ центральною мішенню імунної реактивності є орбітальні фібробласти, що експресують відносно високий рівень функціонального рецептора ТТГ. Дослідження останніх років виявили, що стимулюючи АТ до рецептора тиреотропного гормону (рТТГ) зв'язуються з рТТГ, який також взаємодіє з рецепторами інсуліноподібного чинника росту 1 (ІЧР-1) на поверхні тиреоцитів і на орбітальних фіброблестах, внаслідок чого активуються сигнальні шляхи рецептора ІЧР-1 і рТТГ із подальшим розвитком патологічного процесу [3].

Лікування ДТЗ з АО передбачає обов'язкову ліквідацію тиреотоксикозу (досягнення стійкого еутиреозу) з подальшим лікуванням АО за протоколами EUGOGO, які сьогодні рекомендують терапію глюкокортикоїдами, можливими є комбінація останніх із цитостатичними препаратами та застосування інгібіторів

тирозинкінази (Ритуксімаб) [4-6]. На жаль, немає можливості досягти імунної ремісії на тлі тривалої медикаментозної терапії: у частини хворих зберігається висока концентрація АТ рТТГ, що часто поєднується з великими розмірами зоба. У таких випадках обирається хірургічне втручання в обсязі тиреоїдектомії для швидкої ліквідації тиреотоксикозу, усунення компресії органів шиї та мішені для антитиреоїдних антитіл [7-10]. Залишаються питання, в якій частині хворих нормалізується стан очей після проведення тиреоїдектомії, та коли ми можемо очікувати зменшення вмісту АТ рТТГ у крові після хірургічного втручання (тиреоїдектомії) для ефективнішого лікування офтальмопатії.

**Метою** даного дослідження було вивчення концентрації АТ рТТГ у крові та перебігу офтальмопатії у хворих на ДТЗ з АО в різні терміни після тиреоїдектомії.

### Матеріал і методи

Виконано проспективне дослідження, що включало вивчення клінічного перебігу АО та концентрації АТ рТТГ у крові пацієнтів із ДТЗ та АО перед хірургічним втручання і через 6, 12, 24 і 36 місяців після нього. Комплексне клінічне обстеження включало огляд офтальмолога з екзофтальмометрією, оцінкою класу офтальмопатії за NOSPECS і ступеня її активності за CAS, біохімічні дослідження, визначення вмісту гормонів: тиреотропіну (ТТГ), вільного тироксину ( $vT_4$ ), вільного трийодтироніну ( $vT_3$ ), АТ рТТГ), ультразвукове дослідження (УЗД) структури щитоподібної залози (ЩЗ) і тканин орбіт.

Визначення ТТГ,  $vT_4$ ,  $vT_3$  виконували у відділенні радіонуклідної діагностики та терапії радіофармацевтичними препаратами ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин

ім. В.П. Комісаренка НАМН України» методом хемілюмінесцентного імуноаналізу на аналізаторі Cobase 411 фірми Roshe Diagnostics GmbH (Німеччина). Референтні значення для ТТГ склали 0,27-4,20 мкОд/мл, для вТ<sub>4</sub>-0,93-1,71 нг/дл, для вТ<sub>3</sub>-2,02-4,43 пг/мл.

Дослідження АТ рТТГ виконували в комерційній лабораторії «Діла» методом хемілюмінесцентного імуноаналізу на аналізаторі Siemens Architect 2000. Референтні значення для АТ рТТГ становили для позитивного результату >0,55 Од/л, для негативного — <0,55 Од/л.

Тяжкість перебігу офтальмопатії оцінювали за єдиною загальноприйнятою класифікацією ендокринної офтальмопатії G. Werner — NOSPECS, яка передбачає розділення очних симптомів на шість класів і рекомендована EUGOGO для використання. Показник активності офтальмопатії (CAS) розраховується як сума балів, що призначаються за кожен із наявних симптомів (1 симптом — 1 бал); офтальмопатія вважається активною за CAS $\geq$ 3. Симптоми, що використовуються для діагностики клінічної активності (CAS) офтальмопатії, включають: спонтанний ретробульбарний біль, біль під час руху очних яблук, почервоніння повік, гіперемія кон'юнктиви, хемоз, набряк слезного м'язця, періорбітальні набряки.

Дослідну групу склали 70 пацієнтів (60 жінок і 10 чоловіків) із ДТЗ та АО, яких було направлено на хірургічне лікування після тривалої антитиреоїдної терапії. Показаннями до хірургічного втручання були великі розміри зоба, рецидиви тиреотоксикозу на тлі високої концентрації АТ рТТГ у крові, фібриляція передсердь у поєднанні з наявністю АО. Перед хірургічним лікуванням у всіх хворих тиреотоксикоз був компенсованим. Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

## Результати та обговорення

Клінічну характеристику групи наведено в таблиці 1.

За результатами клінічного обстеження встановлено, що у хворих переважали скарги на вип'ячування очних яблук (98,6%), слезоточивість (95,7%), відчуття «піску в очах» (94,3%), кон'юнктивальну ін'єкцію (92,9%).

**Таблиця 1.** Клінічна характеристика дослідної групи (n=70)

Показник	M $\pm$ m, n
Вік, роки	46,0 $\pm$ 3,4
Тривалість захворювання, роки	4,0 $\pm$ 1,2
Розміри ЩЗ за Brunn, см <sup>3</sup>	42,0 $\pm$ 6,2
Стадія офтальмопатії (NOSPECS)	10
II	22
III	32
IV	4
V	-
VI	-
Активність офтальмопатії (CAS), бали	5,8 $\pm$ 0,2
ТТГ, мкОд/мл	0,62 $\pm$ 0,06
Т <sub>4</sub> -вільний, нг/дл	1,69 $\pm$ 0,04
Т <sub>3</sub> -вільний, пг/мл	3,45 $\pm$ 0,04
АТ рТТГ, Од/л	18 $\pm$ 2,96

Об'єктивне обстеження зафіксувало позитивні очні симптоми (Гіферда-Енроса, Мебіуса, Штельвага, Кохера, Єлінека). Показники екзофтальмометрії було збільшено — 23,07 $\pm$ 0,1 мм проти 11,8 $\pm$ 0,05 мм у контролі (p<0,05). Ступінь за NOSPECS — 3b-4a. Активність за CAS: 5,8 $\pm$ 0,2 бала.

Аналіз результатів УЗД тканин орбіт виявив збільшення товщини внутрішнього прямого м'язця в середньому до 6,9 $\pm$ 0,45 мм і зовнішнього прямого — до 7,2 $\pm$ 0,34 мм. Відзначено також збільшення товщини ретробульбарної клітковини до 21,2 $\pm$ 0,4 мм. У більшості хворих спостерігали набряк хоріоретинального комплексу та міопатії очних м'язів.

Усім хворим було виконано хірургічне втручання в обсязі тиреоїдектомії (ТЕ), після якого зафіксовано ранні хірургічні ускладнення: поопераційна кровотеча виникла в 1 пацієнта (1,43%), транзиторний гіпопаратиреоз — у 2 (2,86%). Після ТЕ хворим призначали препарати тиреоїдних гормонів (левотироксин) для компенсації поопераційного гіпотиреозу. Через 6, 12, 24 і 36 місяців після хірургічного лікування досліджували рівні ТТГ, тиреоїдних гормонів та АТ рТТГ. Результати наведено в таблиці 2.

Як видно з таблиці 2, рівні ТТГ і тиреоїдних гормонів через 6 місяців після хірургічного втручання в обсязі ТЕ були в межах нормальних значень, що свідчить про адекватну замісну терапію левотироксином.

Концентрація АТ рТТГ вірогідно зменшувалась вже через 6 місяців після ТЕ, і ця тенденція зберігалась надалі. Проте рівень АТ

## Оригінальні дослідження

**Таблиця 2.** Рівні ТТГ, тиреоїдних гормонів та АТ рТТГ у крові в різні терміни після тиреоїдектомії (n=70)

Показник	Вихідний Термін після ТЕ, місяці				
	рівень	6	12	24	36
АТ рТТГ, Од/л	18,0±2,96	9,12±2,1*	6,4±0,8*	2,52±0,11*	0,6±0,01*
ТТГ, мкОд/мл	0,62±0,06	3,61±0,2	1,42±0,08	1,63±0,04	1,24±0,04
вТ <sub>4</sub> , нг/дл	1,69±0,04	1,34±0,02	1,68±0,05	1,49±0,11	1,64±0,02
вТ <sub>3</sub> , пг/мл	3,45±0,04	2,89±0,09	3,4±0,08	3,51±0,07	2,58±0,1

Примітка: \* — вірогідна різниця з вихідним рівнем (p<0,05) за t-критерієм Стьюдента.

рТТГ досягав показника здорових осіб лише через 36 місяців після ТЕ.

Результати вивчення перебігу АО через 6 і 12 місяців після хірургічного втручання наведено в таблиці 3.

Як видно з таблиці 3, після ТЕ частково зменшилися клінічні прояви АО. Так, зафіксовано зменшення частки пацієнтів із IV стадією офтальмопатії у 2,1 раза, а пацієнтів із V стадією АО не було жодного. Відповідно, збільшилася частка хворих із II стадією АО в 1,8 раза. Подібні результати отримано й щодо перерозподілу пацієнтів за ступенем активності офтальмопатії: у 14,3% випадків зникли спонтанний ретробульбарний біль, періорбітальний набряк, гіперемія кон'юнктиви та хемоз. За даними екзофтальмометрії в 10 пацієнтів зафіксовано зменшення екзофтальму, але це не вплинуло на загальний результат по групі, вірогідного зменшення середнього показника екзофтальму не зафіксовано (p>0,05). За результатами УЗД орбіт встановлено, що товщи-

**Таблиця 3.** Характеристики клінічного перебігу аутоімунної офтальмопатії після тиреоїдектомії (n=70)

Показник	Вихідний	Термін після ТЕ, міс.	
	показник	6 міс.	12 міс.
Стадія офтальмопатії (NOSPECS), n (%)	10 (14,28)	16 (22,86)	18 (25,71)
II	42 (60,0)	44 (62,86)	44 (62,86)
III	17 (24,28)	10 (14,28)	8 (11,43)
IV	1 (1,43)	0	0
V			
Активність за CAS, бали	5,8±0,2	4,3±0,3	2,4±0,1*
Екзофтальмометрія, мм	23,07±0,42	20,41±1,64	18,96±2,81
Товщина хоріоретинального комплексу, мм	1,12±0,01	1,11±0,04	1,12±0,06
Товщина ретробульбарної клітковини, мм	21,2±1,46	20,13±1,93	17,51±2,80

Примітка: \* — вірогідна різниця з вихідним показником (p<0,05) за t-критерієм Стьюдента.

на хоріоретинального комплексу вірогідно не змінювалась протягом 12 місяців після ТЕ, як і товщина ретробульбарної клітковини.

Отже, отримані дані дозволяють стверджувати, що після ТЕ поступово зменшується (аж до цілковитого зникнення) активність аутоімунного процесу, підтвердженням чого є зменшення концентрації АТ рТТГ у крові. Рівень АТ рТТГ вірогідно (p<0,05) знижувався вже через 6 місяців після ТЕ, далі ця тенденція зберігалася протягом 36 місяців. Паралельно зі зниженням рівня АТ рТТГ у крові впродовж року після ТЕ значно зменшилися клінічні прояви АО в 14,3% спостережень. У цілому по групі також зменшилась активність офтальмопатії (за CAS), але не виявлено вірогідних змін розмірів екзофтальму, товщини хоріоретинального комплексу та ретробульбарної клітковини.

**Висновки**

1. Після хірургічного лікування дифузного токсичного зоба з аутоімунною офтальмопатією рівень АТ рТТГ вірогідно зменшується вже через 6 місяців, а мінімального рівня досягає через 36 місяців.
2. У 14,3% випадків значно зменшуються клінічні прояви офтальмопатії, що проявляється в зникненні спонтанного ретробульбарного болю, періорбітального набряку, гіперемії кон'юнктиви та хемозу.
3. Доцільно починати пульс-терапію глюкокортикоїдами через 6 місяців після тиреоїдектомії, коли досягається стан еутиреозу на тлі замісної терапії левотироксином і вірогідно зменшується рівень АТ рТТГ у крові.

**Список використаної літератури**

1. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. Eur Thyroid J. 2018 Aug;7(4):167-86.
2. Smith TJ, Hegedüs L. Graves' disease. N Engl J Med. 2016 Oct 20;375(16):1552-65.
3. Smith TJ, Janssen JAMJL. Insulin-like growth factor-I receptor and thyroid-associated ophthalmopathy. Endocr Rev. 2019 Feb 1;40(1):236-67.
4. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, Eckstein A, Kahaly GJ, Marcocci C, et al. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. Eur Thyroid J. 2016; 5(1):9-26.
5. Олійник ВА, Терехова ГМ, Булдігіна ЮВ, Федько ТВ, Ключкова ВМ, Раков ОВ, та ін. Лікування глюкокортикоїдами аутоімунної офтальмопатії у хворих на дифузний токсич-



- ний зоб. *Эндокринология*. 2017; 22(2):108-14. (Oliynyk VA, Terekhova HM, Buldyhina YuV, Fed'ko TV, Klochkova VM, Rakov OV, et al. Treatment of autoimmune ophthalmopathy in patients with diffuse toxic goiter with by glucocorticoids *Endokrynolohiya*. 2017; 22(2):108-14).
- Salvi M, Vannucchi G, Campi I, Rossi S, Bonara P, Sbrozzi F, et al. Efficacy of Rituximab treatment for thyroid-associated ophthalmopathy as a result of intraorbital B-cell depletion in one patient unresponsive to steroid immunosuppression. *Eur J Endocrinol*. 2006 Apr;154(4):511-7.
  - Burch HB, Burman KD, Cooper DS. A 2011 survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(12): 4549-58.
  - Sosa JA, Bowman HM, Tielsch JM, Powe NR, Gordon TA, Udelsman R. The importance of surgeon experience for clinical and economic outcomes from thyroidectomy. *Ann Surg*. 1998; 228(34): 320-30.
  - Шляхтич СЛ, Антонів ВР, Вовканич АВ. Критерії визначення обсягу оперативного втручання при дифузному токсичному зобі. *Хірургія України*. 2015;1:47-51. (Shlyakhtych SL, Antoniv VR, Vovkanych AV. Criteria for determining the volume of surgical intervention in diffuse toxic goiter. *Khirurgiya Ukrainy*. 2015;1:47-51).
  - Bartalena L, Burch HB, Burman KD, Kahaly GJ. A 2013 European survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016 Jan;84(1):115-20.

(Надійшла до редакції 10.02.2020 р.)

## Результаты хирургического лечения больных диффузным токсическим зобом с аутоиммунной офтальмопатией

Ю.В. Булдыгина<sup>1</sup>, Г.Н. Терехова<sup>1</sup>, С.Л. Шляхтич<sup>2</sup>,  
Т.В. Федько<sup>1</sup>, В.Н. Клочкова<sup>1</sup>, Л.С. Страфун<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Киевский городской центр эндокринной хирургии на базе КГКБ №3

**Резюме.** Лечение диффузного токсического зоба с аутоиммунной офтальмопатией является одной из проблем современной эндокринологии ввиду сложного механизма патогенеза заболевания, его тяжелого течения, которое в некоторых случаях приводит к инвалидизации пациентов. Одним из методов лечения этой патологии является хирургический, а именно, тиреоидэктомия, которая обеспечивает быструю ликвидацию не только тиреотоксикоза, но и «мишени» для антитиреоидных антител. В дальнейшем для лечения аутоиммунной офтальмопатии используют пульс-терапию глюкокортикоидами согласно рекомендациям EUGOGO 2016 года. Но выбор оптимального времени для начала пульс-терапии после тиреоидэктомии окончательно не определен. **Целью исследования** было исследование концентрации антитиреоидных антител АТ рТТГ в крови, а также течения аутоиммунной офтальмопатии у больных диффузным токсическим зобом в различные сроки после тиреоидэктомии. **Материал и методы.** Проведено проспективное исследование, в которое включены 70 лиц (60 женщин и 10 мужчин; средний возраст 46,0±3,4 года), больных диффузным токсическим зобом с аутоиммунной офтальмопатией. Исследовали состояние глаз и клиническое течение аутоиммунной офтальмопатии

(осмотр офтальмолога, экзофтальмометрия, ультразвуковое исследование орбит), а также концентрацию АТ рТТГ в крови до хирургического вмешательства и через 6, 12, 24 и 36 месяцев после него. **Результаты.** Полученные результаты исследования позволяют утверждать, что после тиреоидэктомии постепенно уменьшается активность аутоиммунного процесса, подтверждением чего является уменьшение концентрации АТ рТТГ в крови. Уровень АТ рТТГ достоверно ( $p < 0,05$ ) уменьшался уже через 6 месяцев после тиреоидэктомии, в дальнейшем эта тенденция сохранялась на протяжении 36 месяцев. Параллельно со снижением уровня АТ рТТГ в крови на протяжении года после тиреоидэктомии значительно уменьшились клинические проявления офтальмопатии в 14,3% случаев. В целом по группе также уменьшилась активность офтальмопатии (по CAS), однако не выявлены достоверные изменения выраженности экзофтальма, толщины хориоретинального комплекса и ретробульбарной клетчатки. **Выводы.** После хирургического лечения (в объеме тиреоидэктомии) диффузного токсического зоба с аутоиммунной офтальмопатией уровень АТ рТТГ в крови достоверно уменьшается уже через 6 месяцев, а достигает своего минимального значения через 36 месяцев. В 14,3% случаев значительно уменьшились клинические проявления офтальмопатии, что проявилось исчезновением спонтанной ретробульбарной боли, периорбитального отека, гиперемии конъюнктивы и хемоза. Целесообразно начинать проведение пульс-терапии глюкокортикоидами через 6 месяцев после тиреоидэктомии, когда достигается состояние эутиреоза на фоне заместительной терапии левотироксином и достоверно снижается концентрация АТ рТТГ в крови.

**Ключевые слова:** диффузный токсический зоб, аутоиммунная офтальмопатия, тиреоидэктомия.

## The results of surgical treatment of patients with diffuse toxic goiter and autoimmune ophthalmopathy

Yu.V. Buldygina<sup>1</sup>, G.M. Terekhova<sup>1</sup>, S.L. Shlachtych<sup>2</sup>,  
T.V. Fed'ko<sup>1</sup>, V.M. Klochkova<sup>1</sup>, L.S. Strafun<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SI «Institute of Endocrinology and Metabolism of V.P. Komisarenko of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Kyiv City Center of Endocrine Surgery on the basis of KMKL № 3

**Abstract.** Treatment of diffuse toxic goiter with autoimmune ophthalmopathy is one of the problems of modern endocrinology, because of the complex mechanism of the pathogenesis of disease and its severe course, which in some cases leads to disability of patients. One of methods for treating this pathology is surgery, namely thyroidectomy, which provides the rapid elimination not only thyrotoxicosis but also a «target» for anti-thyroid antibodies. Subsequently, glucocorticoid pulse therapy is used to treat autoimmune ophthalmopathy, as was recommended by EUGOGO 2016. However, the choice of the optimal time to start pulse therapy after thyroidectomy is not

## Оригінальні дослідження

determined. The aim was to study the concentration of autoantibodies to the TSHR (TSHR-Abs), as well as the course of autoimmune ophthalmopathy in patients with diffuse toxic goiter at different times after thyroidectomy. **Material and methods.** A prospective study was performed that included 70 patients (60 women and 10 men; mean age  $46 \pm 3.4$  year) with diffuse toxic goiter with autoimmune ophthalmopathy. The condition of the eyes and the clinical course of autoimmune ophthalmopathy (ophthalmologist examination, exophthalmometry, orbital ultrasound examination), as well as the TSHR-Abs concentrations were investigated before surgery and in 6, 12, 24 and 36 months after. **Results.** The obtained results of the study suggest that, after thyroidectomy, the activity of the autoimmune process was gradually decreased, which was confirmed by the decrease in the TSHR-Abs concentration. The TSHR-Abs level is significantly ( $P < 0.05$ ) decreased within 6 months after thyroidectomy, in the future this tendency persists for 36 months. In parallel with decreasing the level of TSHR-Abs concentration during the year after thyroidectomy, there was

noted a significant improvement in the clinical course of ophthalmopathy in 14.3% patients. In the whole group, the activity of ophthalmopathy (by CAS) also decreased, and no significant changes in the size of the exophthalmos, thickness of the chorioretinal complex and retrobulbar fiber were revealed. **Conclusions.** After surgery (in the volume of thyroidectomy) for diffuse toxic goiter with autoimmune ophthalmopathy, the concentration level of TSHR-Abs was significantly decreased after 6 months and its minimum level was reached after 36 months. The clinical course of ophthalmopathy, which is manifested in the disappearance of spontaneous retrobulbar pain, periorbital edema, conjunctival hyperemia and hemosis, was significantly improved in 14.3% patients. It is advisable to start pulse therapy with glucocorticoids in 6 months after thyroidectomy, when the state of euthyroidism is reached on the background of levothyroxine replacement therapy and there is a probable decrease in TSHR-Abs.

**Keywords:** diffuse toxic goiter, autoimmune ophthalmopathy, thyroidectomy.

DOI: 10.31793/1680-1466.2020.25-1.11

# Рівень адренкортикотропного гормону периферичної крові як предиктор локалізації та поширення нейроендокринних пухлин грудної клітки, що супроводжуються ектопічним синдромом Кушинга

А.Ю. Гаврилов

Харківський національний медичний університет

**Резюме.** Попри стрімкий розвиток і вдосконалення діагностичних можливостей в онкології та ендокринології діагностика синдрому неопластичного гіперкортицизму залишається однією з найскладніших та остаточно не вирішених проблем сучасної медицини. **Мета** — виявити можливість залежності рівня адренкортикотропного гормону периферичної крові від локалізації та поширення нейроендокринних пухлин грудної клітки, що супроводжуються ектопічним синдромом Кушинга на ранньому, пре-візуальному етапі діагностики. **Матеріал і методи.** Проаналізовано дані літератури, які містили інформацію про зміну рівня адренкортикотропного гормону та ступінь поширення пухлинного процесу 71 хворого із нейроендокринними пухлинами грудної клітки. Відповідно до локалізації пухлин хворих розподілили на 3 клінічні групи. Перша група (бронхолегеневий карциноїд) включала 30 пацієнтів, із них 23 пацієнти з обмеженим пухлинним процесом; друга група (дрібноклітинний рак легень) — 4 пацієнти, усі з поширеним процесом; третя група (карциноїд/карцинома тимуса) — 37 пацієнтів, із них з обмеженим процесом 17 хворих. Показник рівня адренкортикотропного гормону в периферичній крові пацієнтів представ-

\* Адреса для листування (Correspondence): Харківський національний медичний університет, проспект Науки, 4, Харків, 61000, Україна.  
E-mail: happylung@ukr.net

## Оригінальні дослідження

лений у вигляді співвідношення: рівень адренкортикотропного гормону пацієнта / значення верхньої межі норми. **Результати.** Найвище значення рівня адренкортикотропного гормону було в групі дрібно-клітинного раку легень — підвищення в  $11,2 \pm 9,89$  разів, натомість у групі тимом — у  $7,4 \pm 7,7$  разів ( $p < 0,05$ ), причому в підгрупі тимом обмеженої стадії рівень був дещо вищим, ніж за поширеної стадії — підвищення у  $8,6 \pm 8,43$  разів та  $6,38 \pm 7,08$  разів відповідно ( $p < 0,05$ ). У групі бронхолегеневого карциноїду — середнє підвищення рівня адренкортикотропного гормону в  $3,28 \pm 2,54$  разів в загальній групі, у підгрупі з обмеженим пухлинним процесом середній рівень адренкортикотропного гормону був вищим, ніж у групі з поширеним процесом — підвищення в  $3,45 \pm 2,78$  разів та  $2,72 \pm 1,53$  разів відповідно ( $p < 0,05$ ). **Висновок.** Отримані дані дають можливість модифікації діагностичного алгоритму в кожному конкретному клінічному випадку в пацієнтів із даною патологією, що дозволяє зробити економічно та радіологічно обґрунтований вибір подальшого діагностичного етапу.

**Ключові слова:** онкологія, нейроендокринна пухлина, ектопічний синдром Кушинга, адренкортикотропний гормон.

Попри стрімкий розвиток і вдосконалення діагностичних можливостей в онкології та ендокринології діагностика синдрому неопластичного гіперкортицизму (НГ) залишається однією з найскладніших та остаточно не вирішених проблем сучасної медицини [1]. Розрізняють фізіологічний, не неопластичний гіперкортицизм, пов'язаний із низкою соматичних і психічних розладів, і патологічний НГ (синдром Кушинга), зумовлений пухлинами надниркових залоз або секретуючими адренкортикотропний гормон (АКТГ) новоутвореннями гіпофізарної (хвороба Кушинга) або негіпофізарної (ектопічний АКТГ синдром) локалізації, причому частота останньої — близько 20% усіх випадків АКТГ-залежного гіперкортицизму [2, 3]. Для диференційної діагностики типів гіперкортицизму запропоновано та активно використовуються різноманітні тести, такі як 1 мг дексаметазону проби, десмопресинівий і дексаметазон-кортикотропін-релізінг-гормон (КРГ) тести [4]. Також активно використовується інвазивна проба — визначення градієнта АКТГ у крові нижнього печеристого синуса та периферичної крові, чутливість і специфічність якої перевищує 90-95% [5]. Слід зазначити, що візуалізація пухлин за хвороби Кушинга може бути неспецифічною, адже близько 10% здорових дорослих мають МРТ-ознаки аденоми гіпофіза [6]. Визначення локалізації джерела секреції за ектопічного АКТГ-синдрому є складним завданням, надто за відсутності локальних, зумовлених пухлиною симптомів. Основну роль на себе бере візуалізація, починаючи з органів

грудної клітки як найбільш імовірного джерела АКТГ-ектопій, ший та потім — черевної порожнини. Причому низка пухлин ліпше візуалізуються за допомогою комп'ютерної томографії (КТ) (бронхолегеневі пухлини), для інших ліпшим є використання магнітно-резонансної томографії (МРТ) (пухлини тимуса), що призводить до підвищення фінансових витрат і подовження діагностичного пошуку, а отже, до погіршення прогнозу для пацієнта [3, 7]. Але навіть після рутинних методів візуалізації частина пухлин залишаються окультними, що потребує молекулярної візуалізації з контрастуванням міченими аналогами соматостатину — скінтиграфії з  $^{111}\text{In}$ -октреотидом, використання Gallium-68 Somatostatin Receptor PET/CT тощо, які виявляють до 80% прихованих пухлин, проте не завжди можуть бути доступними [8].

**Мета** — виявити можливість залежності рівня АКТГ периферичної крові від локалізації та поширення нейроендокринних пухлин (НП) грудної клітки, що супроводжуються ектопічним синдромом Кушинга, на ранньому, превізуальному етапі діагностики.

### Матеріал і методи

Проаналізовано дані літератури, які містили інформацію про зміну рівня АКТГ і ступінь поширення пухлинного процесу у хворих із НП грудної клітки, що супроводжуються ектопічним синдромом Кушинга [1-20]. Досліджено випадки з бронхолегеневою лока-

лізацією пухлин та випадки з пухлинами тимуса. Як джерела використовували оригінальні та оглядові статті, а також case reports даної категорії хворих. Пошук проводили за базами даних пошукових систем PubMed, Hinari. Під поширеністю процесу мали на увазі наявність віддалених метастазів (у тому числі в лімфовузлах, крім регіонарних), а також інвазію пухлинного процесу в прилеглі структури: IV стадія для недрібноклітинних пухлин легень, IVa і IVb стадії (Masaoka) для тимом, і поширена (extensive) стадія для дрібноклітинного раку легень (ДКРЛ). Під обмеженістю процесу, відповідно, розуміли I-III стадію недрібноклітинних пухлин легень, I-III стадію (Masaoka) тимом, обмежену (limited) стадію ДКРЛ. Дані про рівень АКТГ у периферичній крові пацієнтів представили у вигляді індексу, який відображає, у скільки разів показник перевищив верхню межу норми (рівень АКТГ у пацієнта / значення верхньої межі норми); значення верхньої межі норми АКТГ у більшості випадків у різних джерелах вказано з похибкою та різняться. Ми за верхню межу норми АКТГ у периферичній крові в ранковий час прийняли 60 пг/мл. Такий підхід дозволив знизити похибку, яка виникла б у ході статистичної обробки даних, зумовлену наявністю різних ревалентних значень і різних одиниць виміру показника в різних лабораторіях. Якщо в пацієнта було більше за один результат аналізу АКТГ, розраховували середньоарифметичне значення. Виключали випадки, позначені як «АКТГ-продукуюча пухлина», на підставі клінічних даних, але з рівнем АКТГ, що не перевищує верхню межу норми (1 випадок). Знайдено опис 71 випадку АКТГ-продукуючої НП, яка походить з органів грудної клітки. Випадки розподілили на 3 групи: 1 – бронхолегеневий карциноід; 2 – ДКРЛ; 3 – пухлина тимуса, тимома (карциноід і карцинома). У групах виділили підгрупи відповідно до поширення пухлинного процесу: підгрупа А – без метастазів (non-MTS), підгрупа Б – із метастазами (MTS). Отримані вибірки статистично оброблено. Проведено порівняння груп і підгруп у різноманітних комбінаціях для виявлення значущих відмінностей із використанням U-критерію Манна – Уїтні. Статистичну обробку проводили з використанням пакета програм IBM SPSS Statistics 22.

## Результати та обговорення

Група випадків бронхолегеневого карциноїду налічувала 30 пацієнтів; із них 23 випадки з обмеженим пухлинним процесом (non-MTS), 7 – із поширеним (MTS). Група ДКРЛ – 4 випадки, в усіх випадках – поширений процес (MTS). Група випадків тимом налічувала 37 пацієнтів, з яких 17 – обмежений процес (non-MTS), 20 – поширений (MTS). Наведено середні рівні, мінімальні та максимальні значення, квартилі значень та інтервали середніх значень АКТГ у периферичній крові пацієнтів кожної групи. Найвище середнє значення АКТГ було в групі ДКРЛ – підвищення в  $11,2 \pm 9,89$  раза, тоді як у групі тимом – у  $7,4 \pm 7,7$  раза, причому в підгрупі тимом, що не метастазували (обмежена стадія), рівень АКТГ був дещо вищим, ніж у підгрупі тимом із поширеною стадією – збільшення у  $8,6 \pm 8,43$  раза та в  $6,38 \pm 7,08$  раза відповідно. Той же патерн ми мали можливість спостерігати в групі бронхолегеневого карциноїду – середнє підвищення АКТГ – у  $3,28 \pm 2,54$  раза в загальній групі, у підгрупі з обмеженим пухлинним процесом середній рівень АКТГ був вищим, ніж у групі з поширеним процесом – підвищення у  $3,45 \pm 2,78$  раза та в  $2,72 \pm 1,53$  раза відповідно (табл. 1).

Групи пацієнтів було попарно порівняно з метою виявлення достовірних відмінностей у рівнях АКТГ периферичної крові залежності від виду та ступеня поширення пухлинного процесу. З'ясовано, що в групі пацієнтів з обмеженим і поширеним бронхолегеневим карциноїдом рівень АКТГ периферичної крові був достовірно нижчим ( $p \leq 0,01$ ), ніж у групі пацієнтів з обмеженими та поширеними пухлинами тимуса. Також виявлено достовірні відмінності між групою пацієнтів із бронхолегеневим карциноїдом і групою із ДКРЛ (поширеним); підгрупою розповсюдженого бронхолегеневого карциноїду та групою з ДКРЛ (поширеним) ( $p \leq 0,05$ ). Між підгрупами обмеженого бронхолегеневого карциноїду й обмежених тимом, як і між підгрупами поширеного бронхолегеневого карциноїду та поширених тимом, існували відмінності з рівнем значущості  $p \leq 0,1$ . Не виявлено відмінностей у рівнях АКТГ між групами пацієнтів з усіма видами обмежених пухлин і всіма видами поширених пухлин, між підгрупами обмежених і поширених ста-

## Оригінальні дослідження

**Таблиця 1.** Загальна характеристика груп пацієнтів

Характер пухлинного процесу	n	Середній рівень АКТГ у периферичній крові*	Діапазон рівня АКТГ*	Квартілі (25%-75%)*	Прогнозований інтервал, 95%*	Стандартна похибка середнього значення*
Бронхолегеневий карциноїд	30	3,28±2,54	1,01-9,83	1,41-4,14	(-1,91; 8,47)	0,46
А) non-MTS	23	3,45±2,78	1,01-9,83	1,32-4,36	(-2,30; 9,20)	0,58
Б) MTS	7	2,72±1,53	1,53-5,57	1,53-3,82	(-0,90; 6,34)	0,58
ДКРЛ	4	11,2±9,89	2,26-25,03	3,32-21,53	(-16,25; 38,65)	4,95
А) non-MTS	-	-	-	-	-	-
Б) MTS	4	11,2±8,9	2,26-25,03	3,32-21,53	(-16,25; 38,65)	4,95
Тимома	37	7,4±7,7	1,08-27,17	2,4-8,19	(-8,17; 22,96)	1,27
А) non-MTS	17	8,6±8,43	1,28-27,17	1,78-14,4	(-9,19; 26,39)	2,04
Б) MTS	20	6,38±7,08	1,08-17,67	2,67-7,7	(-8,39; 21,15)	1,58

Примітка: \* — рівень АКТГ у периферичній крові вказано у вигляді індексу, який відображає, у скільки разів показник перевищує верхню межу норми (рівень АКТГ у пацієнта / значення верхньої межі норми).

**Таблиця 2.** Достовірні відмінності в рівні АКТГ у пацієнтів різних груп

Група 1	Група 2	p
Загальна кількість випадків (non-MTS) — 40; 5,64±6,26	Загальна кількість випадків (MTS) — 31; 6,7±6,17±6,83	≥0,05
Легеневий карциноїд і пухлини тимуса (non-MTS)	Легеневий карциноїд і пухлини тимуса (MTS)	≥0,05
Легеневий карциноїд (non-MTS)	Легеневий карциноїд (MTS)	≥0,05
Пухлини тимуса (non-MTS)	Пухлини тимуса (MTS)	≥0,05
Легеневий карциноїд (загальна кількість випадків)	ДКРЛ, загальна кількість випадків (MTS)	≤0,05
Легеневий карциноїд (MTS)	ДКРЛ, загальна кількість випадків (MTS)	≤0,05
Пухлини тимуса (загальна кількість випадків)	ДКРЛ, загальна кількість випадків (MTS)	≥0,05
Пухлини тимуса (MTS)	ДКРЛ, загальна кількість випадків (MTS)	≥0,05
Легеневий карциноїд (загальна кількість випадків)	Пухлини тимуса (загальна кількість випадків)	≤0,01
Легеневий карциноїд (non-MTS)	Пухлини тимуса (non-MTS)	≤0,01*
Легеневий карциноїд (MTS)	Пухлини тимуса (MTS)	≤0,01*

Примітка: \* — з огляду на малий обсяг вибірок слід розглядати результати з рівнем значущості 0,1. Зі збільшенням обсягу вибірок не виключено відкидання нульової гіпотези про відсутність відмінностей за меншого критичного рівня значущості ≥0,05.

дій бронхолегеневого карциноїду, як і тимом, а також між групами пацієнтів із різними стадіями тимом і поширеного ДКРЛ (табл. 2). Наявність значущих відмінностей визначали за U-критерієм Манна – Уїтні. Даний метод обрано у зв'язку з тим, що вибірки вимагали застосування непараметричних методів обробки та задовольняли умови використаного критерію (кількість спостережень у кожній із вибірок >3 і <60).

Слід зазначити, що від 30% до 49% АКТГ-продукуючих пухлин мають бронхолегеневу локалізацію; тимус посідає третє за частотою місце після панкреатичних пухлин — до 8-10% [9-12]. Згідно з наявними даними, нейроендокринна карцинома тимуса часто супроводжується ектопічним синдромом Кушинга — до 33-40%, маніфестація ж із синдромом Кушинга спостерігається в 6-13%

випадків [9, 10, 12]. Згідно з отриманими результатами, нейроендокринна карцинома тимуса провокує достовірно більше підвищення рівня АКТГ, ніж бронхолегеневий карциноїд, і такий патерн простежується як для обмежених, так і для поширених стадій захворювань. Із точки зору суто механістичного підходу цю особливість можна було б пояснити відмінностями в розмірах пухлин — новоутворення тимуса найчастіше мають значно більші розміри, ніж карциноїди легень.

Натомість є дані, що рівень секреторної активності карциноїду не залежить від розміру пухлини [13-18]. Із цієї точки зору буде логічним розглядати саму біологію (гістологію) пухлини як сприяючий чинник рівня секреції гормону. Як ми раніше згадували, серед нейроендокринних карцином тимуса частіше трапляються низько- та середньодиференці-

йовані варіанти; бронхолегеневий карциноід є високо- або середньодиференційованим (аналогічно з розподілом на типовий/атиповий). Зупиняючись на цьому висновку, ми припускаємо, що рівень секреторної активності АКТГ залежить від ступеня диференціювання пухлини. На користь цього також свідчать й отримані достовірні відмінності між рівнем АКТГ у хворих із бронхолегеневим карциноїдом і хворих із ДКРЛ, враховуючи, що останній відповідає пухлині з низьким диференціюванням клітин.

Слід також зазначити, що ми не отримали переконливих даних про наявність відмінностей у рівнях АКТГ залежно від ступеня поширеності пухлинного процесу. Іншими словами, наявність метастазів і, здавалося б, збільшення кількості секретуючих клітин (збільшення «секреторної поверхні») не призводить до достовірного підвищення рівня АКТГ, на відміну від наявності лише первинної пухлини.

До того ж несподівано середні рівні АКТГ у хворих з обмеженими пухлинами були трохи вищими, ніж у хворих із поширеними пухлинами, що, хоча й не було статистично підтверджено для даних вибірок, слід врахувати для майбутніх досліджень.

Перераховані вище результати можуть мати практичне застосування для диференційної діагностики ектопічного синдрому Кушинга з невідомого джерела або диференційної діагностики новоутворень легень і тимуса, надто з огляду на те, що частина нейроендокринних карцином тимуса (близько 6%) клінічно проявляються утрудненням дихання або задишкою, а дані симптоми зазвичай налаштовують лікаря на пошук осередку в легенях [11, 12, 15, 17-20].

Моделюючи клінічну ситуацію, в якій пацієнт звертається по ендокринологічну допомогу з клінічними проявами гіперкортицизму та відповідно до діагностичного алгоритму був виключений гіпофізарний генез синдрому Кушинга (тобто хвороба Кушинга), можна припустити локалізацію ектопічного джерела гіперсекреції АКТГ перед проведенням радіологічних досліджень, ґрунтуючись на кількісній оцінці його рівня. Наприклад, якщо рівень АКТГ підвищений більше ніж у 6 разів, більш ймовірною є наявність нейроендокринної карциноми, ніж бронхолегеневого карци-

ноїду. Практично це дозволить зробити економічно та радіологічно обґрунтований вибір наступного діагностичного етапу — МРТ органів грудної клітки, що більш інформативно в діагностиці та виявленні інвазії в навколишні структури пухлин тимуса, або КТ, чого досить для діагностики пухлин легень і водночас грубої візуалізації новоутворень тимуса [11, 12, 17].

Іншим потенційним застосуванням отриманих даних може бути встановлення локалізації джерела ектопічної секреції АКТГ у випадках наявності окультної пухлини. Згідно з літературними даними, понад 22% випадків ектопічної секреції АКТГ зумовлено окультними пухлинами, тобто такими, які не були виявлені в ході діагностичних обстежень [10, 14, 15, 19, 20].

У такій ситуації аналіз рівня секреторної активності утворення може слугувати диференційно-діагностичним критерієм і вказувати на потенційно можливу локалізацію пухлини, що дозволить проводити більш конкретно спрямовані дослідження, у тому числі й діагностичні операції. У даному дослідженні не розглядали пухлини екстраторакальних локалізацій. Після включення цієї групи пухлин у дослідження питання про можливість використання зазначеного критерію як предиктора локалізації пухлин буде більш зрозумілим щонайменше в контексті трьох найбільш поширених типів пухлин.

## Висновок

На підставі проведеного аналізу результатів оцінки рівня адренокортикотропного гормону у хворих із нейроендокринними пухлинами грудної клітки, що супроводжуються ектопічним синдромом Кушинга, виявлено достовірні відмінності в рівнях АКТГ периферичної крові залежно від локалізації та поширеності пухлинного процесу. Отримані дані дають можливість модифікації діагностичного алгоритму в кожному конкретному клінічному випадку в пацієнтів із даною патологією, що дозволить робити економічно та радіологічно обґрунтований вибір подальшого діагностичного етапу.

Фінансова зацікавленість автора та конфлікт інтересів відсутні.

## Список використаної літератури

- Hernández I, Espinosa-de-los-Monteros A, Mendoza V et al. Ectopic ACTH-Secreting Syndrome: A Single Center Experience Report with a High Prevalence of Occult Tumor. *Archives of Medical Research*. 2006;37(8):976-980. doi:10.1016/j.arcmed.2006.05.015.
- Findling J, Raff H. DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: Differentiation of pathologic/neoplastic hypercortisolism (Cushing's syndrome) from physiologic/non-neoplastic hypercortisolism (formerly known as pseudo-Cushing's syndrome). *European Journal of Endocrinology*. 2017;176(5): R205-R216. doi:10.1530/eje-16-0946.
- Wagner-Bartak N, Baiomy A, Habra M et al. Cushing Syndrome: Diagnostic Workup and Imaging Features, With Clinical and Pathologic Correlation. *American Journal of Roentgenology*. 2017;209(1):19-32. doi:10.2214/ajr.16.17290.
- Findling J, Raff H. DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: Differentiation of pathologic/neoplastic hypercortisolism (Cushing's syndrome) from physiologic/non-neoplastic hypercortisolism (formerly known as pseudo-Cushing's syndrome). *European Journal of Endocrinology*. 2017;176(5): R205-R216. doi:10.1530/eje-16-0946.
- Barbot M, Trementino L, Zilio M et al. Second-line tests in the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome. *Pituitary*. 2016;19(5):488-495. doi:10.1007/s11102-016-0729-y.
- Hall W. Pituitary Magnetic Resonance Imaging in Normal Human Volunteers: Occult Adenomas in the General Population. *Annals of Internal Medicine*. 1994;120(10):817. doi:10.7326/0003-4819-120-10-199405150-00001.
- Benveniste M, Rosado-de-Christenson M, Sabloff B, Moran C, Swisher S, Marom E. Role of Imaging in the Diagnosis, Staging, and Treatment of Thymoma. *RadioGraphics*. 2011;31(7):1847-1861. doi:10.1148/rg.317115505.
- Isidori A, Sbardella E, Zatelli M et al. Conventional and Nuclear Medicine Imaging in Ectopic Cushing's Syndrome: A Systematic Review. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015;100(9):3231-3244. doi:10.1210/jc.2015-1589.
- Kuznetsov N, Marova E, Latkina N, Lanshchakov K, Dobrova E, Krylov V. Difficulties in the Diagnosis of ACTH-ectopic Tumors. *Case Report. Endocrine Surgery*. 2014;8(2):9. doi:10.14341/serg201429-13.
- Penezic Z, Savic S, Vujovic S, Tatic S, Ercegovac M, Drezgic M. Ectopic corticotroph syndrome. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo*. 2004;132(1-2):28-32. doi:10.2298/sarh0402028p.
- Dobrova E, Krylov V, Marova E, Kuznetsov N, Latkina N. ACTH-producing neuroendocrine tumor of thymus with recurrences. *Clinical case. Endocrine Surgery*. 2015;9(2):31. doi:10.14341/serg2015231-34.
- Gupta R, Sharma A, Dinda A, Arora R. Primary neuroendocrine carcinoma of thymus: A rare cause of Cushing's syndrome. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*. 2010;53(1):148. doi:10.4103/0377-4929.59210.
- Mandaliya R, Hughes L, Auerbach H, LePar F. Small Cell Lung Cancer Presenting as Severe Thrombocytopenia and Refractory Hypokalemia. *Case Reports in Oncological Medicine*. 2014;2014:1-4. doi:10.1155/2014/874831.
- <https://endojournals.ru/index.php/omet/article/view/5246/3064>
- Menezes Nunes J, Pinho E, Camões I et al. A Challenging Case of an Ectopic Cushing Syndrome. *Case Reports in Medicine*. 2014;2014:1-8. doi:10.1155/2014/413136.
- Dzeranova L, Skuridina D, Voronkova I et al. ACTH overexpressing pituitary hyperplasia in a patient with ectopic ACTH-syndrome due to carcinoid of the lung. *Obesity and metabolism*. 2015;12(1):52. doi:10.14341/omet2015152-59.
- Thomas N, Sudeep K, Korula A, Asha H, Alexander M, Gnanamuthu B. Cushing's syndrome in a case of thymic carcinoma. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2011;15(4):346. doi:10.4103/2230-8210.85601.
- Kenchaiah M, Hyer S. Cushing's Syndrome due to Ectopic ACTH from Bronchial Carcinoid: A Case Report and Review. *Case Reports in Endocrinology*. 2012;2012:1-4. doi:10.1155/2012/215038.
- Salgado L, Fragoso M, Knoepfelmacher M et al. Ectopic ACTH syndrome: our experience with 25 cases. *European Journal of Endocrinology*. 2006;155(5):725-733. doi:10.1530/eje.1.02278.
- Coates P, Doniach I, Howlett T, Rees L, Besser G. Immunocytochemical study of 18 tumours causing ectopic Cushing's syndrome. *Journal of Clinical Pathology*. 1986;39(9):955-960. doi:10.1136/jcp.39.9.955.

(Надійшла до редакції 01.11.2019 р.)

## Уровень адренокортикотропного гормона периферической крови как предиктор локализации и распространения нейроэндокринных опухолей грудной клетки, сопровождающихся эктопическим синдромом Кушинга

А.Ю. Гаврилов

Харьковский национальный медицинский университет

**Резюме.** Несмотря на стремительное развитие и усовершенствование диагностических возможностей в онкологии и эндокринологии, диагностика синдрома неопластического гиперкортицизма остается одной из самых сложных и до конца не решенных проблем современной медицины. **Цель** — выявить возможность зависимости уровня адренокортикотропного гормона периферической крови от локализации и распространения нейроэндокринных опухолей грудной клетки, сопровождающихся эктопическим синдромом Кушинга, на раннем, превизуальном этапе диагностики. **Материал и методы.** Проанализированы данные литературы, содержащие информацию об изменении уровня АКТГ и степени распространения опухолевого процесса 71 больного с нейроэндокринными опухолями грудной клетки. Согласно локализации опухолей больных разделили на 3 клинические группы. Первая группа (бронхолегочный карциноид) включала 30 пациентов, из них 23 пациента с ограниченным опухолевым процессом; вторая группа (мелкоклеточный рак легких) — 4 пациента, все с распространенным процессом; третья группа (карциноид/карцинома тимуса) — 37 пациентов, из них с ограниченным процессом 17 больных. Показатель уровня адренокортикотропного гормона в периферической крови пациентов представлен в виде соотношения: уровень АКТГ пациента / значение верхней границы нормы. **Результаты.** Наибольшее значение уровня адренокортикотропного гормона было в группе мелкоклеточного рака легких — повышение в  $11,2 \pm 9,89$  раза, в группе тимом — в  $7,4 \pm 7,7$  раза ( $p < 0,05$ ), при этом в подгруппе тимом ограниченной стадии уровень был чуть выше, чем при распространенной стадии — повышение в  $8,6 \pm 8,43$  раза и  $6,38 \pm 7,08$  раза ( $p < 0,05$ ). В группе бронхолегочного карциноида — при среднем повышении уровня адренокортикотропного гормона в  $3,28 \pm 2,54$  раза в общей группе в подгруппе с ограниченным опухолевым процессом средний уровень адренокортикотропного гормона был выше, чем в группе с распространенным процессом — повышение в  $3,45 \pm 2,78$  раза и  $2,72 \pm 1,53$  раза ( $p < 0,05$ ).

**Вывод.** Полученные данные дают возможность модификации



диагностического алгоритма в каждом конкретном клиническом случае у пациентов с данной патологией, позволяют сделать экономически и радиоактивно обоснованный выбор дальнейшего диагностического этапа.

**Ключевые слова:** онкология, нейроэндокринная опухоль, эктопический синдром Кушинга, аденокортикотропный гормон.

## Peripheral blood adrenocorticotrophic hormone level as a predictor of localization and spread of neuroendocrine tumors of the chest accompanied by ectopic Cushing's syndrome

**A.Yu. Havrylov**

Kharkiv National Medical University

**Abstract.** Despite the rapid development and improvement of diagnostic capabilities in oncology and endocrinology, the diagnosis of neoplastic hypercorticism syndrome remains one of the most complex and unresolved issue of modern medicine. **The aim** — to find out the possibility of dependence of the level of adrenocorticotrophic hormone of the peripheral blood on the localization and spread of neuroendocrine tumors of the chest accompanied by ectopic Cushing's syndrome at an early, pre-visual stage of diagnosis.

**Material and methods.** The literature data, which contained information about the change in the level of adrenocorticotrophic hormone and the degree of spread of the tumor process of 71 patients with neuroendocrine tumors of the chest, were analyzed. According

to the localization of tumors, patients were divided into 3 clinical groups. The first group (bronchopulmonary carcinoid) consisted of 30 patients, including 23 patients with a local tumor process; second group (small cell lung cancer) — 4 patients, all with spread process; the third group (carcinoid/thymus carcinoma) — 37 patients, including 17 patients with local process. The indicator of the level of adrenocorticotrophic hormone in the peripheral blood of patients is presented as the ratio: the level of adrenocorticotrophic hormone of the patient / value of the upper limit of normal. **Results.** The highest level of adrenocorticotrophic hormone was identified in the group of small cell lung cancer — an increase of  $11.2 \pm 9.89$  times, on the contrary, in the group of thymomas —  $7.4 \pm 7.7$  times ( $p < 0.05$ ), while in the subgroup of the local stage thymomas the level is slightly higher than in the group of spread stage thymomas — an increase of  $8.6 \pm 8.43$  and  $6.38 \pm 7.08$  times, respectively ( $p < 0.05$ ). In the group of bronchopulmonary carcinoid with an average increase in the level of adrenocorticotrophic hormone in  $3.28 \pm 2.54$  times in the general group as well as in the subgroup with local tumor process the average level of adrenocorticotrophic hormone is higher than in the group with the spread process — an increase of  $3.45 \pm 2.78$  and  $2.72 \pm 1.53$  times, respectively ( $p < 0.05$ ). **Conclusion.** Based on the results of the data obtained, it became possible to modify the diagnostic algorithm on a case-by-case basis for patients with this pathology, which made it possible to make an economically and radiologically reasonable choice of a further diagnostic step.

**Keywords:** oncology, neuroendocrine tumor, ectopic Cushing's syndrome, adrenocorticotrophic hormone.

# Асоціація поліморфізму генів *BCL-2*, *CTLA-4*, *APO-1/Fas* з активністю проліферації й апоптозу в тиреоїдній тканині хворих із вузловими формами зоба на тлі автоімунного тиреоїдиту та аденоми щитоподібної залози

М.І. Шеремет<sup>1</sup>,  
Л.П. Сидорчук<sup>1</sup>,  
В.О. Шідловський<sup>2</sup>,  
О.В. Шідловський<sup>2</sup>,  
А.Д. Беденюк<sup>2</sup>,  
Г.С. Курочкин<sup>3</sup>,  
Н.П. Ткачук<sup>1</sup>,  
Я.В. Гирла<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

<sup>2</sup> Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, Україна

<sup>3</sup> Державний університет медицини та фармації ім. М. Тестеміцану, м. Кишинів, Республіка Молдова

**Резюме. Мета** — вивчення показників апоптозу та проліферативної активності в тканині щитоподібної залози (ЩЗ) у хворих на вузловий зоб на тлі автоімунного тиреоїдиту (ВЗАІТ) та аденому ЩЗ (АЩЗ) порівняно з морфологічно незміненою тканиною, підрахунок кількості імунореактивних клітин, які експресують зазначені маркери. **Матеріал і методи.** Проводили порівняльний аналіз процесів апоптозу та проліферації в тканині ЩЗ у хворих на ВЗАІТ та АЩЗ і в морфологічно незміненій тканині ЩЗ шляхом дослідження експресії/щільності маркерів Fas/FasL, Bcl-2, p53 і Ki-67 на тиреоцитах у ділянках лімфоїдної інфільтрації та їх деструкції, а також у морфологічно незмінених ділянках тиреоїдної тканини (контроль). Підраховували кількість імунореактивних клітин, які експресують зазначені маркери, з використанням імуногістохімічного методу з урахуванням поліморфізму генів *BCL-2* (rs17759659), *CTLA-4* (rs231775) і *APO-1/Fas* (rs2234767). **Результати.** Встановлено,

\* Адреса для листування (Correspondence): Буковинський державний медичний університет, Театральна площа, 2, м. Тернопіль, 58000, Україна.  
E-mail: zdovado@ukr.net

© М.І. Шеремет, Л.П. Сидорчук, В.О. Шідловський, О.В. Шідловський,  
А.Д. Беденюк, Г.С. Курочкин, Н.П. Ткачук, Я.В. Гирла

що у хворих на ВЗАІТ та АЦЗ активуються декілька ланок програмованого кілінгу тиреоцитів із перевагою Fas-індукованого апоптозу, який асоціюється з промотором гена *BCL-2* (rs17759659) ( $F=25,33$ ;  $p<0,001$ ) і майже у 6 разів слабше — з промотором гена *CTLA-4* (rs231775) ( $F=4,23$ ;  $p=0,017$ ) через виражену експресію Fas і FasL на поверхні клітин у ділянках лімфоїдної інфільтрації та деструкції тиреоцитів (сильніше в носіїв GG-генотипу гена *BCL-2* — на 18,54% і 36,18% відповідно), що свідчить про ініціацію зовнішнього шляху апоптозу через каспазний механізм (ефекторну каспазу 8).

**Ключові слова:** вузловий зоб на тлі автоімунного тиреоїдиту, аденома щитоподібної залози, поліморфізми *APO-1/Fas*, *CTLA-4* і *BCL-2* генів.

Захворюваність на автоімунний тиреоїдит (АІТ) із кожним роком зростає, наступними роками очікується збереження цієї тенденції [1-5]. Дедалі частіше після операцій на щитоподібній залозі (ЩЗ) із приводу вузлів ставиться діагноз ВЗАІТ [6-9]. Разом із цим зростає число не цілком обґрунтованих операцій на залозі, причиною яких є псевдовузли або підозра на злоякісну трансформацію тканини у вузли. Все це пов'язано з труднощами діагностики самого АІТ і вузлів на його тлі на передопераційному етапі. Супутній АІТ значно ускладнює діагностику вузлового зоба.

Одним із механізмів пухлинної трансформації та прогресії є порушення регуляції клітинного циклу з пригніченням апоптозу та активацією проліферації. Перспективним внутрішньоклітинним маркером проліферації є білок Ki-67, антитіла до якого розпізнають ДНК-зв'язаний ядерний протеїн, присутній в ядрах клітин у 01-, 8-, 02- і М-фазах і відсутній у 00-фазі [3, 7-9]. Діагностично значущим онкомаркером є білок p53 — продукт гена-супресора пухлини p53, експресується в усіх клітинах організму, активується після ушкоджень генетичного апарату, а також стимулами, які можуть призвести до подібних пошкоджень, або є сигналом за несприятливого стану клітини (стресу). Результатом його активації є зупинка клітинного циклу та реплікації ДНК, а за надмірного стресового сигналу — запуск апоптозу. Функція антиапоптичного білка p53 полягає у видаленні з пулу тих клітин, які є потенційно онкогенними. Майже в 50% випадків злоякісних пухлин людини, у тому числі й ЩЗ, діагностують втрату функції білка p53 [10, 11, 15].

Смерть клітин опосередковується також системою взаємодії поверхневих клітинних рецепторів Fas/Fas ліганди або CD95L (II тип

трансмембранного протеїну, що належить до сімейства чинника некрозу пухлин альфа (TNF), який експресується на цитотоксичних Т-лімфоцитах) й активується через каспазний механізм запуску апоптозу. Це є важлива ланка патологічного процесу для підтримки гомеостазу клітин імунної системи та імунно-захисних сил організму. Апоптоз через систему Fas/FasL є також важливим шляхом власне знищення цитотоксичних Т-клітин [12-15].

Крім того, дослідженнями останніх років доведено, що генетичні мутації, надто регуляторних генів, спричиняють розвиток тиреопатій, у тому числі й ВЗАІТ [16, 17]. Важливу роль у розвитку ВКЗАІТ відіграє поліморфізм генів інгібіторів активації Т-лімфоцитів *CTLA-4* (Cytotoxic T-lymphocyte-associated-protein 4) і *RTPN22* (Protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22) [18-22]. Описано мутації в інших генах, які впливають на функцію лімфоїдної тканини ЩЗ або апоптоз, у т.ч. тиреоцитів: ген регулятора апоптозу *BCL-2* (B-cell lymphoma 2) (rs17759659), *APO-1/Fas* (apoptosis antigen 1 / cluster of differentiation 95 (*CD95*)) (rs2234767), локуси, асоційовані з ВКЗАІТ, наявні на хромосомах 2 (2q33), 6 (6p21), 8 (8q24), 12 (12q22) і 13 (13q32), тощо [23-27].

Проте оцінка маркерів, які регулюють апоптоз (білок p53, Bcl-2, Fas-система) і проліферацію (білок Ki-67), а також їх зв'язок із поліморфізмом генів, що асоціюються з апоптозом, роль у цьому процесі автоімунних реакцій є недостатньо вивченими та вимагають подальших досліджень.

**Мета дослідження** — вивчення показників апоптозу та проліферації (експресія/щільність маркерів Fas/FasL, Bcl-2, p53 і Ki-67 на тиреоцитах у ділянках лімфоїдної інфільтрації та деструкції тиреоцитів, а також у морфологічно

## Оригінальні дослідження

незмінених ділянках тканини ЩЗ (контроль), підрахунок кількості імунореактивних клітин, які експресують ці маркери, АІТ та АЩЗ із використанням імуногістохімічного методу та урахуванням поліморфізму генів *BCL-2* (rs17759659), *CTLA-4* (rs231775) і *APO-1/Fas* (rs2234767).

## Матеріал і методи

Впродовж 2013-2016 рр. на базі Чернівецької обласної клінічної лікарні обстежено 125 жінок із хірургічною патологією ЩЗ, 95 із них були пацієнти з ВЗАІТ. Вік пацієнтів складав від 23 до 72 років. Діагноз було виставлено клінічно, лабораторно (антитіла до тиреопероксидази (АТПО) – 60-250 ОД/мл; антитіла до тиреоглобуліну (АТГ) – 60-500 ОД/мл; тиреотропний гормон (ТТГ) – 4-10 мОД/л) за допомогою імуноферментного аналізу, за допомогою УЗД ЩЗ (форма, розміри, ехоцильність, наявність об'ємних утворень) і підтверджено морфологічно після хірургічного лікування.

Серед усіх пацієнтів виділено групу з 30 жінок, у яких за даними УЗД, тонкогалькової аспіраційної пункційної біопсії (ТАПБ) і гістологічного дослідження після операції було діагностовано аденому ЩЗ. Виділили цю групу у зв'язку з тим, що ця патологія є однією з найбільш розповсюджених серед вузлових форм зоба. У цих пацієнтів проводили дослідження паренхіми неураженої вузлом, морфологічно незміненої контрлатеральної частки ЩЗ. Ці показники були контролем. Остаточне підтвердження морфологічно незміненої тканини отримували після гістологічного дослідження.

Усім хворим виконано оперативне втручання за загальноприйнятими показаннями. Обсяг операції – від гемітиреоїдектомії до тиреоїдектомії. У ході операції тканину ЩЗ забирали для імуногістохімічного дослідження не пізніше ніж 30 хв. після операції. У хворих на АЩЗ окремо брали для дослідження незмінну тканину протилежної частки ЩЗ та аденоматозну тканину. У хворих на ВЗАІТ забирали уражену вузлову тканину. Шматочки тканини масою 100-300 мг dopravляли на льоду в лабораторію та відразу розрізали на 4-6 частин масою в середньому по 50-70 мг. Після поділу закривали в спеціальний пластиковий контейнер і зберігали за температури  $-70^{\circ}\text{C}$  до виконання основних досліджень.

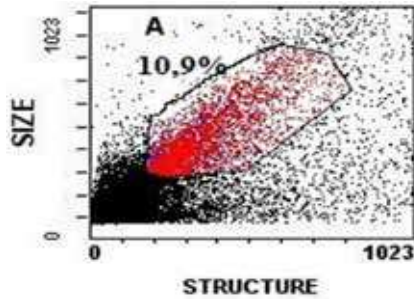
Заморожені фрагменти тканини переміщали з морозильника ( $-70^{\circ}\text{C}$ ) на предметне скло, де шляхом роздрібнення скальпелем на маленькі шматочки в фосфатно-сольовому буфері (ФСБ) отримували суспензію клітин. Отриману суспензію збирали в пластикову пробірку об'ємом 5-10 мл, додаючи 1-2 мл ФСБ, що містив 0,25% розчин трипсину й ЕДТА 1 ммоль. Поміщали на 2 год. у термостат Cobas фірми «РОШ» (температура  $37^{\circ}\text{C}$ ) у режимі постійного перемішування. Струшували на гомогенізаторі фірми «Vortex» і переливали рідину в конічну пробірку через нейлонові фільтри «Filcons» діаметром 35-50 мкм фірми «Partec» (Німеччина). Відмивали суспензію профільтрованих клітин 2 рази у ФСБ і за допомогою центрифугування ресуспендували осад, додаючи або видаляючи необхідну кількість ФСБ до кінцевої концентрації 1-2 на  $10^6$  клітини в літрі. Кінцеву концентрацію визначали на апараті MICROS60-ot фірми «ABX DIAGNOSTICS» (Франція), який дозволяв розрахувати загальну кількість клітин за їх розмірами.

З отриманої гетерогенної суспензії готували цитологічний препарат, який після забарвлення вивчався лікарями-морфологами для підтвердження виданих раніше гістологічних висновків про належність препарату досліджуваним нозологіями.

Для постановки імуногістохімічної реакції використовували моноклональні антитіла проти таких антигенів: Mouse Human Ki-67 FITC Clone MIB-1; Anti-p53 Protein Monoclonal Antibody, FITC Conjugated, Clone DO-7; Mouse Anti-Human Apoptosis Regulator Bcl-2 (BCL2) Monoclonal, Unconjugated, Clone 124 antibody; Mouse Anti-Human CD95 Monoclonal Antibody, Unconjugated, Clone FAS18; Mouse Anti-Human CD95L Monoclonal Antibody, Unconjugated, Clone NOK-1 фірми Dako Denmark A/S (Данія).

Щільність експресії мембранних (внутрішньоклітинних) рецепторів (білків) оцінювали в умовних одиницях (у.о.) за середньою інтенсивністю світіння флуоресценції (MFI), пропорційної номеру каналу, виміряного в логарифмічному режимі.

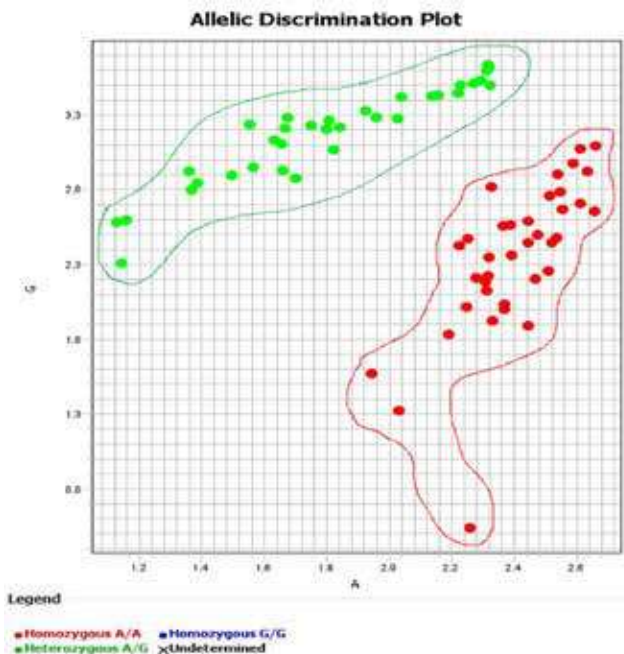
Для підрахунку клітин оцінювали показники проліферації та апоптозу в ділянках дослідження, використовуючи гейтування (рис. 1), коли визначали вікно, куди потрапляли клітини розміром до 25 мкм.



**Рис. 1.** Гістограма зони дослідження гетерогенної суспензії тканини ЩЗ з обмеженою зоною гейтування (А).

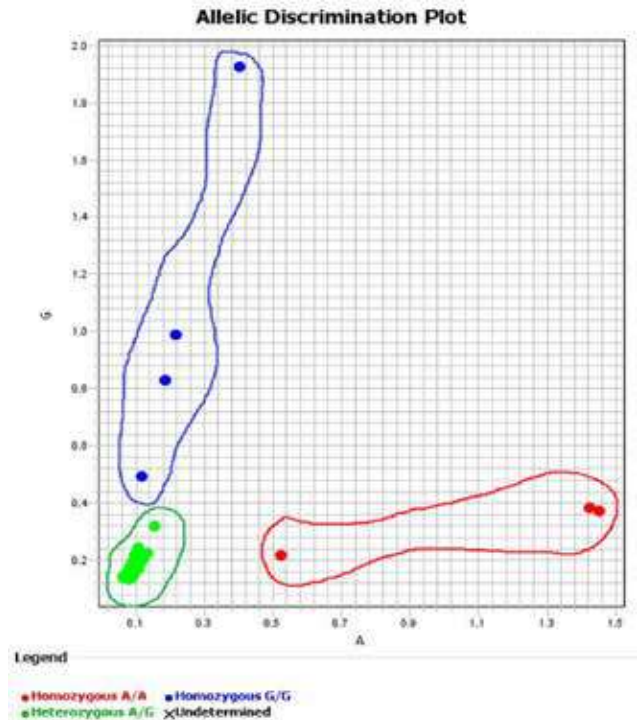
Визначали кількість клітин та їх щільність із маркерами, розподіленими на поверхні клітин, — Fas, FasL і внутрішньоклітинних маркерів проліферації Ki-67 та апоптозу Bcl-2, p53. Фенотипування проводили на проточному цитофлуориметрі FACS Calibur фірми BD Biosciences (США) з підрахунком 100 000 випадків у зразку та розрахунком відносної кількості клітин, а також визначали показник щільності експресії рецепторів (білків) на клітинах або групі клітин. Цифрові дані (гістограми) у вигляді файлів (LMD) аналізували спеціальною аналітичною програмою CXP ver.2.2.

Генетичні дослідження виконували в лабораторії генетики на базі Державного університету медицини та фармації ім. М. Тестеміцану (Республіка Молдова). ДНК виділяли з лімфоцитів цільної венозної крові. Венозну кров зберігали в пробірках, стабілізованих K2-EDTA.

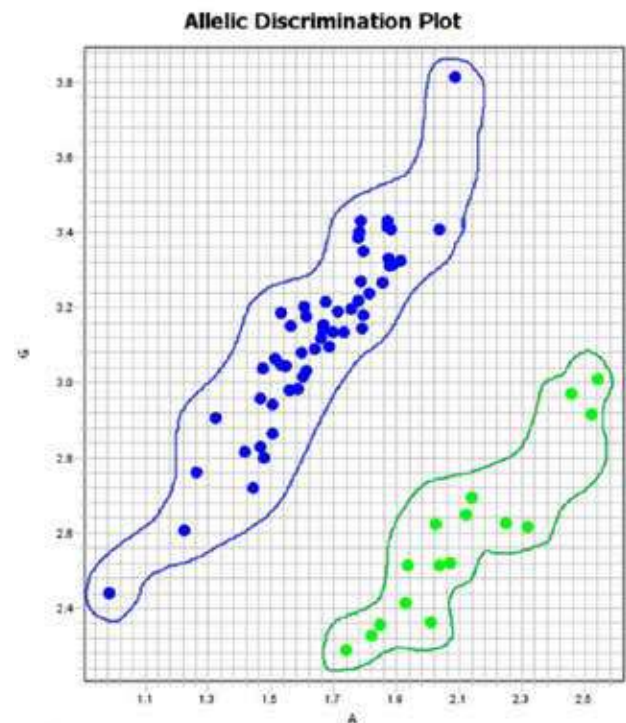


**Рис. 2.** Дискримінація алелей поліморфізму rs231775 гена *CTLA4*.

Виділення й очищення ДНК з отриманого матеріалу проводили відповідно до методичного керівництва Thermo Scientific GeneJET Genomic DNA Purification kit. # K0721, Thermo Fisher Scientific. Для стандартизації умов проведення



**Рис. 3.** Дискримінація алелей поліморфізму rs17759659 гена *BCL-2*.



**Рис. 4.** Дискримінація алелей поліморфізму rs2234767 гена *AP0-1/Fas*.

## Оригінальні дослідження

визначення поліморфізмів усі проби було приведено до концентрації 2 нг/мкл розведенням ДНК у воді Nuclease-free water.

Полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) проводили в режимі реального часу (RT-PCR) із використанням Taq-ДНК-полімерази та специфічних праймерів і зондів на обладнанні QuantStudio 6, Applied Biosystems (США), що дозволило отримати амплікони, визначити їх кількість у «реальному часі», а також зменшити ймовірність діагностичних помилок. Аналіз отриманих даних проводили із застосуванням програми QuantStudio RealTime Software.

Основну частину статистичного аналізу проведено з використанням програми «Statistica 7.0» (SPSS). Номінальні дані подано у вигляді абсолютних і відносних значень. Відповідність розподілу генотипів рівновазі Харді-Вайнберга перевіряли за допомогою Online Encyclopedia for Genetic Epidemiology Studies [28]. Для порівняння розподілу генотипів у дослідній і контрольній групах застосовували  $\chi^2$ -критерій Пірсона. Достовірність відмінностей середніх величин у групах із різними генотипами визначали за допомогою методики однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA). Вплив чинників на розвиток патології ЩЗ оцінювали за допомогою моделі бінарної логістичної регресії за величиною відносного ризику (RelR), відношенням ризиків (RR) і відношенням шансів (OR) з 95% довірчим інтервалом [95% CI] з урахуванням критерію  $\chi^2$  (df=1). Різницю вважали достовірною за  $p < 0,05$ .

Дискримінацію генотипів проаналізованих проб поліморфізму rs231775 гена *CTLA4*, rs17759659 гена *BCL-2* і rs2234767 гена *APO-1/Fas* наведено на **рисунках 2-4**.

## Результати та обговорення

Кількість клітин і щільність рецепторів із маркерами, розподіленими на поверхні клітин (Fas, FasL), і внутрішньоклітинних маркерів проліферації Ki-67 та апоптозу Bcl-2, p53 з урахуванням поліморфних варіантів гена *BCL-2* (rs17759659) наведено в **таблиці 1**. Кількість імунореактивних клітин, які експресують на поверхні трансмембранний білок Fas, виявилася вірогідно більшою в гомозиготних носіїв мінорної G-алелі гена *BCL-2*, ніж у власників основної A-алелі (AA-й AG-генотипи) на 18,54% ( $p_{AA} = 0,043$ ) і 36,18%

( $p_{AG} = 0,018$ ) відповідно. За рештою показників (кількістю клітин із рецепторами до FasL і внутрішньоклітинних маркерів апоптозу — p53, Bcl-2 і проліферації — Ki-67 та щільністю цих маркерів як на поверхні, так і всередині клітини) з урахуванням поліморфізму гена *BCL-2* (rs17759659) не встановлено. Відносно референтних значень контрольної групи загалом встановлено у хворих на патологію ЩЗ вірогідно вищі показники кількості клітин із рецепторами до Fas, FasL, Bcl-2 і Ki-67 ( $p \leq 0,055-0,001$ ). Натомість щільність рецепторів Fas і FasL на поверхні тиреоцитів, навпаки, була вірогідно нижчою, ніж у контролі ( $p < 0,05$ ), що не мало залежності від поліморфних варіантів гена *BCL-2*. Причому показники проліферації Ki-67 та апоптозу через білки-онкосупресори Bcl-2 і p53 у хворих на патологію ЩЗ із щільністю відповідних білків всередині клітини вірогідно перевищували такі в групі контролю ( $p < 0,05$ ).

Однофакторний дисперсійний аналіз підтвердив асоціацію промотора гена *BCL-2* (rs17759659) із кількістю клітин, що експресують Bcl-2 ( $F=7,25$ ;  $p < 0,001$ ), p53 ( $F=10,58$ ;  $p < 0,001$ ), Fas ( $F=25,33$ ;  $p < 0,001$ ), FasL ( $F=7,18$ ;  $p = 0,001$ ), Ki-67 ( $F=3,60$ ;  $p = 0,03$ ), і щільністю рецепторів FasL ( $F=9,74$ ;  $p < 0,001$ ) і маркера проліферації білка Ki-67 ( $F=13,20$ ;  $p < 0,001$ ) (табл. 1).

Щільність рецепторів і кількість імунореактивних клітин-маркерів апоптозу та проліферації в тканині ЩЗ з урахуванням поліморфних варіантів гена *CTLA-4* (rs231775) наведено в **таблиці 2**. Щільність внутрішньоклітинного білка, що регулює процес проліферації, Ki-67 вірогідно переважала в носіїв мінорної алелі G (AG-, GG-генотипи) гена *CTLA-4* порівняно з носіями AA-генотипу — на 10% ( $p = 0,033$ ) і 11,5% ( $p = 0,046$ ) відповідно. За рештою маркерів вірогідних відмінностей залежно від поліморфізму гена *CTLA-4* (rs231775) не встановлено. Кількість клітин із рецепторами до Fas, FasL і Ki-67, а також щільність внутрішньоклітинних антиапоптичних білків — p53 і Bcl-2 і проліферації — Ki-67 вірогідно переважали референтні значення контрольної групи ( $p \leq 0,048-0,001$ ).

Однофакторний дисперсійний аналіз підтвердив асоціацію промотора гена *CTLA-4* (rs231775) із кількістю клітин, що експресують p53 ( $F=8,35$ ;  $p < 0,001$ ), Fas ( $F=4,23$ ;  $p = 0,017$ ), FasL ( $F=5,61$ ;  $p = 0,005$ ), Ki-67 ( $F=3,72$ ;  $p = 0,027$ ), і щільністю рецепторів Fas ( $F=17,17$ ;  $p = 0,001$ ),

**Таблиця 1.** Щільність рецепторів і кількість клітин із маркерами апоптозу та проліферації в тканині щитоподібної залози з урахуванням поліморфних варіантів гена *BCL-2* (rs17759659)

Показник	Контроль (морфологічно незмінена тканина ЩЗ), n=25	Генотипи гена <i>BCL-2</i> у хворих		
		AA, n=10	AG, n=110	GG, n=5
Кількість клітин Fas, %	0,79±0,04	23,28±2,30 p<0,001	18,24±3,89 p<0,001	28,58±0,55 p <sub>AA</sub> =0,043 p <sub>AG</sub> =0,018
Щільність рецепторів Fas, у.о.	13,82±0,40	6,75±1,25 p<0,001	7,38±1,12 p<0,001	6,45±0,95 p<0,001
Кількість клітин Fas L, %	3,85±0,16	11,93±1,71 p=0,003	10,57±1,34 p=0,002	12,14±1,45 p=0,002
Щільність рецепторів Fas L, у.о.	11,13±0,85	7,57±0,96 p=0,009	8,29±0,64 p=0,009	7,34±0,39 p=0,005
Загальна кількість клітин p53, %	64,14±1,89	67,79±1,27	59,47±7,0	68,02±1,52
Щільність білка p53, (загальна), у.о.	1,41±0,05	3,46±0,93 p=0,035	3,86±0,58 p=0,004	3,60±0,94 p=0,028
Кількість клітин Ki-67, %	1,16±0,05	4,26±0,53 p=0,001	3,73±0,81 p=0,001	4,46±1,40 p=0,026
Щільність білка Ki-67, у.о.	1,20±0,07	1,77±0,18 p=0,006	2,11±0,22 p=0,005	1,88±0,24 p=0,012
Кількість клітин Bcl-2, %	73,05±1,35	80,66±2,99 p=0,027	78,22±2,44 p=0,055	81,23±3,47 p=0,037
Щільність білка Bcl-2, у.о.	3,86±0,16	7,18±1,57 p=0,043	6,62±1,07 p=0,013	7,40±1,49 p=0,026

Примітка: p — вірогідність різниці з показником групи контролю; p<sub>AA</sub> — вірогідність різниці з показником носіїв AA-генотипу; p<sub>AG</sub> — вірогідність різниці з показником носіїв AG-генотипу.

антиапоптичних Bcl-2 (F=3,09; p=0,049) і p53 (F=18,18; p<0,001) і маркера проліферації білка Ki-67 (F=56,26; p<0,001) (табл. 2).

Показники щільності рецепторів і кількість клітин-маркерів апоптозу та проліферації у тканині ЩЗ не мали прямої залежності від поліморфних варіантів гена *APO-1/Fas* (rs2234767) (табл. 3). Кількість клітин із рецепторами до Fas, FasL і Ki-67, а також щільність внутрішньоклітинних антиапоптичних білків — p53 і Bcl-2 і проліферації — Ki-67 вірогідно перевищували референтні показники групи контролю (p≤0,019-0,001).

Однофакторний дисперсійний аналіз підтвердив асоціацію промотора гена *APO-1/Fas* (rs2234767) із кількістю клітин, що експресують

**Таблиця 2.** Щільність рецепторів і кількість клітин із маркерами апоптозу та проліферації в тканині щитоподібної залози з урахуванням поліморфних варіантів гена *CTLA-4* (rs231775)

Показники	Контроль (морфологічно незмінена тканина ЩЗ), n=25	Генотипи гена <i>CTLA-4</i> у хворих		
		AA, n=59	AG, n=62	GG, n=4
Кількість клітин Fas, %	0,79±0,04	18,62±4,20 p<0,001	18,90±4,02 p<0,001	12,81±1,25 p<0,001
Щільність рецепторів Fas, у.о.	13,82±0,40	7,48±1,32 p=0,003	7,10±1,80 p=0,007	10,12±1,05 p=0,01
Кількість клітин Fas L, %	3,85±0,16	10,64±1,40 p=0,003	10,81±1,26 p=0,002	8,52±1,18 p=0,006
Щільність рецепторів Fas L, у.о.	11,13±0,85	8,20±0,61 p=0,009	8,15±0,57 p=0,004	8,19±0,47 p=0,005
Загальна кількість клітин p53, %	64,14±1,89	61,46±4,39	58,39±5,26	65,03±2,90
Щільність білка p53, (загальна), у.о.	1,41±0,05	3,71±0,41 p=0,002	4,01±0,35 p<0,001	3,03±0,56 p=0,008
Кількість клітин Ki-67, %	1,16±0,05	3,71±0,62 p=0,005	3,89±0,63 p=0,004	3,09±0,77 p=0,019
Щільність білка Ki-67, у.о.	1,20±0,07	2,0±0,08 p<0,001	2,20±0,11 p<0,001	2,23±0,08 p<0,001
Кількість клітин Bcl-2, %	73,05±1,35	78,49±3,24	78,40±2,36	77,21±4,82
Щільність білка Bcl-2, у.о.	3,86±0,16	6,61±0,60 p=0,004	6,79±0,64 p=0,003	6,08±1,0 p=0,037

Примітка: p — вірогідність різниці з показником групи контролю; p<sub>AA</sub> — вірогідність різниці з показником носіїв AA-генотипу; p<sub>AG</sub> — вірогідність різниці з показником носіїв AG-генотипу.

FasL (F=8,37; p=0,005) і щільністю рецепторів Fas (F=115,28; p<0,001) і внутрішньоклітинного протеїну p53 (F=10,62; p=0,001) (табл. 3).

За частотою збільшення (помірна, висока) або зменшення кількості клітин і щільності рецепторів, що експресують маркери апоптозу та проліферації, з урахуванням поліморфізму гена *APO-1/Fas* (rs2234767) встановили тенденції, аналогічні описаним у таблиці 3 із різницею у частоті 3,08 і 3,60 раза (p<0,001), без вірогідних відмінностей за поліморфними варіантами гена *Fas* (rs2234767).

Аналіз маркерів апоптозу та проліферації як чинників ризику досліджуваної патології ЩЗ засвідчив, що високе компенсаторне підвищення вмісту клітин у тканині, що експе-

## Оригінальні дослідження

**Таблиця 3.** Щільність рецепторів і кількість клітин із маркерами апоптозу та проліферації в тканині щитоподібної залози з урахуванням поліморфних варіантів гена *APO-1/Fas* (rs2234767)

Показник	Контроль (морфологічно незмінена тканина ЩЗ), n=25	Генотипи гена <i>APO-1/ Fas</i> у хворих	
		AG, n=23	GG, n=102
Кількість клітин Fas, %	0,79±0,04	17,70±4,35 p<0,001	18,75±4,25 p<0,001
Щільність рецепторів Fas, у.о.	13,82±0,40	7,10±1,80 p=0,007	10,12±1,05 p=0,009
Кількість клітин Fas L, %	3,85±0,16	7,95±1,17 p=0,008	7,25±1,02 p=0,009
Щільність рецепторів Fas L, у.о.	11,13±0,85	10,30±1,42	10,73±1,33
Загальна кількість клітин p53, %	64,14±1,89	60,83±4,59	60,09±4,83
Щільність білка p53, (загальна), у.о.	1,41±0,05	3,58±0,41 p=0,002	3,87±0,38 p=0,001
Кількість клітин Ki-67, %	1,16±0,05	3,72±0,66 p=0,006	3,79±0,63 p=0,004
Щільність білка Ki-67, у.о.	1,20±0,07	2,02±0,20 p=0,006	2,09±0,21 p=0,005
Кількість клітин Bcl-2, %	73,05±1,35	78,34±2,63	78,42±1,81 p=0,02
Щільність білка Bcl-2, у.о.	3,86±0,16	6,49±0,63 p=0,005	6,70±0,58 p=0,003

Примітка: p — вірогідність різниці з показником групи контролю.

сують Fas, FasL і Ki-67, і помірне збільшення кількості клітин із Bcl-2 на тлі сильного зменшення щільності рецепторів на поверхні клітин із Fas і FasL і підвищення щільності всередині клітини антиапоптичного протеїну Bcl-2 підвищує ризик патології ЩЗ (АІТ та АЩЗ) у 2,79 і 9 разів у носіїв AG- і, надто, AA-генотипів гена *BCL-2* (rs17759659) (OR=7,80 і OR=81,0 відповідно; p<0,001; **табл. 4**). Натомість високе підвищення щільності білка проліферації Ki-67 на тлі зменшення кількості клітин, що містять протеїн онкосупресії p53 сильного (>50 перцентиль) і помірного (≤50 перцентиль) зниження таких із Bcl-2 білком є чинником протекції та роблять шанси на появу АІТ та АЩЗ най-

**Таблиця 4.** Поліморфні варіанти гена *BCL-2* (rs17759659) як чинники ризику апоптозу та проліферації в тканині щитоподібної залози

Показник	Genotype	RelR	OR	95% CI RR	95% CI OR	P
Кількість клітин Fas, FasL і Ki-67, % (високе підвищення)	AA	9,0	81,0	1,38-58,44	4,36-1504,5	<0,001
Щільність рецепторів Fas і FasL, у.о. (сильне зменшення)	AG	2,79	7,80	2,0-3,89	4,28-14,21	<0,001
Щільність білка Ki-67, у.о. (високе підвищення)	AA	9,0	81,0	1,38-58,44	4,36-1504,5	<0,001
Щільність білка Ki-67, у.о. (високе підвищення)	AG	2,79	7,80	2,0-3,89	4,28-14,21	<0,001
Загальна кількість клітин p53, % (сильне зменшення)	AA	0,11	0,01	0,02-0,72	0,001-0,23	<0,001
Кількість клітин Bcl-2, % (помірне зменшення)	AG	0,36	0,13	0,26-0,50	0,07-0,23	<0,001
Кількість клітин Bcl-2, % (помірне збільшення)	AA	9,0	81,0	1,38-58,44	4,36-1504,5	<0,001
Щільність білка Bcl-2, у.о. (високе підвищення)	AG	2,79	7,80	2,0-3,89	4,28-14,21	<0,001

Примітка: RelR (relative risk) — відносний ризик; OR (Odds Ratio) — відношення шансів; 95% CI RR, OR (confidence interval) — довірчий інтервал відношення ризиків (RR), шансів (OR).

нижчими в обстеженій популяції мешканців Північної Буковини незалежно від генотипів гена *BCL-2* (OR=0,01; 95% CI OR: 0,001-0,23 для AA-генотипу й OR=0,13; 95% CI OR: 0,07-0,23 — для AG-генотипу; p<0,001).

Методами клінічної епідеміології встановлено, що аналізовані маркери апоптозу та проліферації в тканині ЩЗ (високий вміст клітин у тканині, що експресують Fas, FasL, Ki-67, Bcl-2, сильне зменшення щільності рецепторів на поверхні клітин із Fas і FasL і високе зростання щільності протеїну Bcl-2) підвищують ризик патології ЩЗ (АІТ та АЩЗ) у 3,92 раза в носіїв AA-генотипу гена *CTLA-4* (OR=15,34; 95% CI OR: 6,26-37,60; p<0,001) і в 2,44 раза в осіб із AG-генотипом гена *CTLA-4* (OR=5,98; 95% CI OR: 2,75-12,98; p<0,001; **табл. 5**) і в 3,08 раза в гомозиготних носіїв основної G-алелі гена *APO-1/Fas*



**Таблиця 5.** Поліморфні варіанти гена *CTLA-4* (rs231775) як чинники ризику апоптозу та проліферації в тканині щитоподібної залози

Показник	ReIR	OR	95% CI RR	95% CI OR	p	
Кількість клітин Fas, FasL	AA	3,92	15,34	2,33-6,60	6,26-37,60	<0,001
і Ki-67, % (високе підвищення)	AG	2,44	5,98	1,61-3,72	2,75-12,98	<0,001
Щільність рецепторів Fas і FasL, у.о. (сильне зменшення)	AA	3,92	15,34	2,33-6,60	6,26-37,60	<0,001
	AG	2,44	5,98	1,61-3,72	2,75-12,98	<0,001
Щільність білка Ki-67, у.о. (високе підвищення)	AA	0,25	0,07	0,15-0,43	0,03-0,16	<0,001
	AG	0,41	0,17	0,27-0,62	0,08-0,36	<0,001
Загальна кількість клітин p53, % (сильне зменшення)	AA	0,25	0,07	0,15-0,43	0,03-0,16	<0,001
	AG	0,41	0,17	0,27-0,62	0,08-0,36	<0,001
Кількість клітин Bcl-2, % (помірне зменшення)	AA	0,25	0,07	0,15-0,43	0,03-0,16	<0,001
	AG	0,41	0,17	0,27-0,62	0,08-0,36	<0,001
Кількість клітин Bcl-2, % (помірне збільшення)	AA	3,92	15,34	2,33-6,60	6,26-37,60	<0,001
	AG	2,44	5,98	1,61-3,72	2,75-12,98	<0,001
Щільність білка Bcl-2, у.о. (високе підвищення)	AA	3,92	15,34	2,33-6,60	6,26-37,60	<0,001
	AG	2,44	5,98	1,61-3,72	2,75-12,98	<0,001

Примітка: ReIR (relative risk) — відносний ризик; OR (Odds Ratio) — відношення шансів; 95% CI RR, OR (confidence interval) — довірчий інтервал відношення ризиків (RR), шансів (OR).

(rs2234767) (табл. 6) і в 3,60 раза — у гетерозиготних носіїв AG-генотипу цього гена (OR=9,49; 95% CI OR: 5,01-17,96 і OR=12,96; 95% CI OR: 3,19-52,62 відповідно,  $p < 0,001$ ).

Чинниками, які зменшують ймовірність появи АІТ та АЦЗ в обстежених незалежно від генотипів генів *CTLA-4* (rs231775) та *APO-1/Fas* (rs2234767) виявилися (табл. 5, 6): високе компенсаторне підвищення щільності білка проліферації Ki-67 і редукція вмісту клітин, що містять протеїни p53 або Bcl-2 (OR=0,07-0,17; 95% CI OR: 0,03-0,36;  $p < 0,001$  і OR=0,08-0,11; 95% CI OR: 0,02-0,31; відповідно,  $p < 0,001$ ).

Отже, у хворих на АІТ та АЦЗ активуються декілька ланок програмованого кілінгу тиреоцитів із перевагою Fas-індукованого апоптозу, який найсильніше асоціюється з промотором гена *BCL-2* (rs17759659) ( $F=25,33$ ;  $p < 0,001$ )

**Таблиця 6.** Поліморфні варіанти гена *APO-1/Fas* (rs2234767) як чинники ризику апоптозу та проліферації в тканині щитоподібної залози

Показник	ReIR	OR	95% CI RR	95% CI OR	p	
Кількість клітин Fas, FasL	AG	3,60	12,96	1,61-8,05	3,19-52,62	<0,001
і Ki-67, % (високе підвищення)	GG	3,08	9,49	2,15-4,41	5,01-17,96	<0,001
Щільність рецепторів Fas і FasL, у.о. (сильне зменшення)	AG	3,60	12,96	1,61-8,05	3,19-52,62	<0,001
	GG	3,08	9,49	2,15-4,41	5,01-17,96	<0,001
Щільність білка Ki-67, у.о. (високе підвищення)	AG	0,28	0,08	0,12-0,62	0,02-0,31	<0,001
	GG	0,32	0,11	0,23-0,46	0,06-0,20	<0,001
Загальна кількість клітин p53, % (сильне зменшення)	AG	0,28	0,08	0,12-0,62	0,02-0,31	<0,001
	GG	0,32	0,11	0,23-0,46	0,06-0,20	<0,001
Кількість клітин Bcl-2, % (помірне зменшення)	AG	0,28	0,08	0,12-0,62	0,02-0,31	<0,001
	GG	0,32	0,11	0,23-0,46	0,06-0,20	<0,001
Кількість клітин Bcl-2, % (помірне збільшення)	AG	3,60	12,96	1,61-8,05	3,19-52,62	<0,001
	GG	3,08	9,49	2,15-4,41	5,01-17,96	<0,001
Щільність білка Bcl-2, у.о. (високе підвищення)	AG	3,60	12,96	1,61-8,05	3,19-52,62	<0,001
	GG	3,08	9,49	2,15-4,41	5,01-17,96	<0,001

Примітка: ReIR (relative risk) — відносний ризик; OR (Odds Ratio) — відношення шансів; 95% CI RR, OR (confidence interval) — довірчий інтервал відношення ризиків (RR), шансів (OR).

і майже у 6 разів слабше — з промотором гена *CTLA-4* (rs231775) ( $F=4,23$ ,  $p=0,017$ ) через виражену експресію Fas і FasL на поверхні клітин у ділянках лімфоїдної інфільтрації та деструкції тиреоцитів (сильніше в носіїв GG-генотипу гена *BCL-2* — на 18,54% ( $p_{AA}=0,043$ ) і 36,18% ( $p_{AG}=0,018$ ) відповідно), що свідчить про ініціацію зовнішнього шляху апоптозу через каспазний механізм (ефекторну каспазу 8).

## Висновки

1. Підвищена експресія Bcl-2 у лімфоцитах ЩЗ хворих на АІТ та АЦЗ асоціюється виключно з промоторним регіоном гена *BCL-2* (rs17759659) без чіткої залежності за окремими поліморфними варіантами, із невіргод-

## Оригінальні дослідження

ними змінами експресії білка p53 (теж асоціюється з поліморфним сайтом *BCL-2*), що свідчить про незначне стримування процесів апоптозу (попри компенсаторне зростання щільності p53 всередині тиреоциту, що, хоча й пов'язано з промоторними регіонами генів *CTLA-4* та *APO-1/Fas*, проте не впливає вагомо на експресію даного білка) з можливим подовженням часу виживання клітини та недостатнім видаленням з пулу тих клітин, які є потенційно онкогенними, що гіпотетично може провокувати канцерогенез.

- У хворих на АІТ та АЩЗ компенсаторно збільшується кількість імунореактивних клітин, які експресують Ki-67, і щільність даного протеїну, що найсильніше асоціюється з поліморфним сайтом гена *CTLA-4* і майже в 4 рази слабше – з промотором гена *BCL-2* і є вірогідно вищою лише у власників мінорної G-алелі гена *CTLA-4* на 10% і 11,5% відповідно, що свідчить про підтримання регенерації збереженого фолікулярного епітелію ЩЗ, надто в носіїв даної алелі.
- Високий вміст у тканині ЩЗ клітин, що експресують Fas, FasL, Ki-67, Bcl-2 на тлі зменшення щільності рецепторів Fas і FasL на поверхні клітин і високого зростання щільності протеїну Bcl-2 підвищують ризик патології ЩЗ (АІТ та АЩЗ): у 2,79 і 9 разів у носіїв AG- і, надто, AA-генотипів гена *BCL-2* (rs17759659), у 2,44 і 3,92 рази в носіїв AG- і AA-генотипів гена *CTLA-4*, у 3,08 і 3,60 рази в гомозиготних носіїв основної G-алелі та AG-генотипу гена *APO-1/Fas* (rs2234767).
- Чинниками протекції, які зменшують ймовірність появи АІТ та АЩЗ, в обстеженій популяції мешканців Північної Буковини незалежно від генотипів аналізованих генів є: компенсаторне підвищення щільності білка проліферації всередині тиреоциту Ki-67 і редукція вмісту клітин, що містять протеїни p53 або Bcl-2.

## Список використаної літератури

1. Калоева АА, Боташева ВС, Эркенова ЛД. Характер морфологических изменений при эндемическом зобе. Фундаментальные исследования. 2015; 1 (1):30-40. (Kaloyeva AA, Botasheva VS, Erkenova LD. Character of morphological changes during endemic goiter. Fundamental'nyye issledovaniya. 2015;1(1): 30-40.)
2. Brix TH, Hegedus L. Twin studies as a model for exploring the aetiology of autoimmune thyroid disease. Clin Endocrinol (Oxf). 2012;76(4):457-64.
3. Бондаренко ОО, Шпонька ИС, Гриценко ПА. Использование онкомаркеров в морфологической диагностике эпителиальных

- опухолей щитовидной железы. Морфология. 2010; 3(2):12-6. (Bondarenko OO, Shponika IS, Gritsenko PA. The use of tumor markers in the diagnosis of morphological epithelial tumors of thyroid gland. Morfologiya. 2010;3(2):12-6.)
4. Tomer Y. Genetic susceptibility to autoimmune thyroid disease: past, present, and future. Thyroid. 2010;20(7):715-25.
5. Dong YH, Fu DG. Autoimmune thyroid disease: mechanism, genetics and current knowledge. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2014;18(23): 3611-8.
6. Tsyganenko OS, Voroschuk RS. Immunomorfological reaction in the thyroid tissue in patients with autoimmune thyroiditis in combination with nodular goiter. Arta Medica. Nicholae Anestiadi, Tenth Congress of the Association of Surgeons of Moldova, Chisinau. 2007;4(25):51-2.
7. Sheremet MI, Sydorchuk LP, Shidlovskiy VO, Bedenyuk AD. Research of prognostic markers of proliferation and apoptosis in patients with nodular goiters combined with autoimmune thyroiditis. Archives of the Balkan Medical Union. 2016;51(4):488-91.
8. Sheremet MI, Sydorchuk LP, Shidlovskiy VO, Bedenyuk AD. New prognostic markers of nodular forms of goiter combined with autoimmune thyroiditis. J Education, Health & Sport. 2017;7(3):475-82.
9. Sheremet MI, Shidlovskiy VO, Sydorchuk LP. Assessment of proliferation and apoptosis markers in patients with autoimmune thyroiditis. J Education, Health & Sport. 2016;6(1):179-88.
10. Хазиев ИВ, Сорокина ВВ. Экспрессия онкомаркеров Ki-67 и p53 у фолликулярных неоплазиях щитовидной железы. Экспериментальная и клиническая медицина. 2013;59(2):77-81. (Khaziyev IV, Sorokina VV. Expression of tumor markers Ki-67 and p53 in follicular thyroid neoplasia. Eksperimental'na i klinichna medytyna. 2013;59(2):77-81.)
11. Choudhury M. Diagnostic utility of Ki-67 and p53 immunostaining on solitary thyroid nodule – a cytohistological and radionuclide scintigraphic study. Indian J Pathol Microbiol. 2011; 54(3):472-5.
12. Andrikoula M, Kolaitis N, Vartholomatos G. Serum levels of soluble Fas in patients with multinodular goiter. Immunol Investig. 2009;38(5): 398-407.
13. Basolo F. Suppression of Fas expression and down-regulation of Fas ligand in highly aggressive human thyroid carcinoma. Lab Invest. 2000;80(9):1413-9.
14. Chistiakov DA. Immunogenetics of Hashimoto's thyroiditis. J Autoimmun Dis. 2005;2:1-21.
15. Kazakov SP, Kushlinsky NYe. The investigation of CD95, p53, bcl-2 and Ki-67 markers in autoimmune thyroid pathology patients. First Joint Meeting of European National Societies of Immunology Under the auspices of EFIS and 16th European Congress of Immunology: ECI. 2006 Sept 6-9; Paris, France: 547.
16. Eschler DC, Hasham A, Tomer Y. Cutting edge: the etiology of autoimmune thyroid diseases. Clin Rev Allergy Immunol. 2011;13:33-9.
17. Nikiforova MN, Tseng GC, Steward D, Diorio D, Nikiforov YE. MicroRNA expression profiling of thyroid tumors: biological significance and diagnostic utility. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93:1600-8.
18. Биктагирова ЭМ, Кравцова ОА, Саттарова ЛИ, Вагапова ГР. Влияние полиморфизмов генов CTLA-4 и PTPN-22 на риск развития аутоиммунного тиреоидита среди населения республики Татарстан. Медицинская иммунология. 2010;12(1-2):103-14. (Biktagirowa EM, Kravtsova OA, Sattarova LI, Vagapova GR. Influence of polymorphisms of CTLA-4 and PTPN-22 genes on developmental risk autoimmune thyroiditis among the population of the Republic of Tatarstan. Meditsinskaya Immunologiya. 2010;12(1-2):103-14.)
19. Zhang M, Ni J, Xu WD. Association of CTLA-4 variants with susceptibility to inflammatory bowel disease: a meta-analysis. Hum Immunol. 2014;75(3): 227-33.
20. Pastuszek-Lewandoska D, Sewerynek E, Domańska D. CTLA-4 gene polymorphisms and their influence on predisposition to autoimmune thyroid diseases (Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis). Arch Med Sci. 2012;8(3): 415-21.
21. Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. CTLA-4 and TNF- $\alpha$  promoter-308 A/G polymorphisms and ANCA-associated vasculitis susceptibility: a meta-analysis. Mol Biol Rep. 2012;39(1):319-26.
22. Ni J, Qiu LJ, Zhang M. CTLA-4 CT60 (rs3087243) polymorphism and autoimmune thyroid diseases susceptibility: a comprehensive meta-analysis. Endocr Res. 2014;39(4):180-8.
23. Man-Man Lu, Qian-Ling Ye, Chen-Chen Feng. Association of FAS gene polymorphisms with systemic lupus erythematosus: a case-

- control study and meta-analysis. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2012;4:497-502.
24. Qiu H, Tang W, Yin P, Cheng F, Wang L. Cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4 polymorphism and Hashimoto's thyroiditis susceptibility: a meta-analysis. *Endocrine*. 2014;45(2):198-205.
  25. He H, Jazdzewski K, Li W, Liyanarachchi S, Nagy R, Volinia S, et al. The role of microRNA genes in papillary thyroid carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102:19075-80.
  26. Kochetova OV, Gaynullina MK, Viktorova TV. DIO2, TPO, CYP1A1 AND CYP1A2 gene polymorphism in women with thyroid disease. *Gig Sanit*. 2014; 3: 52-6.
  27. Сидзь НІ, Цззельк S, Aoglu M. Is the TSHR D727E polymorphism a genetic predisposition for multinodular goiter in the Turkish population? *Genet Mol Res*. 2016;15(3): 385-90.

(Надійшла до редакції 20.08.2019 р.)

## Ассоциация полиморфизма генов *BCL-2*, *CTLA-4*, *APO-1/Fas* с активностью пролиферации и апоптоза в тиреоидной ткани больных узловыми формами зоба на фоне аутоиммунного тиреоидита и аденомой щитовидной железы

М.И. Шеремет<sup>1</sup>, Л.П. Сидорчук<sup>1</sup>, В.А. Шидловский<sup>2</sup>,  
А.В. Шидловский<sup>2</sup>, А.Д. Беденюк<sup>2</sup>, Г.С. Курочкин<sup>3</sup>,  
Н.П. Ткачук<sup>1</sup>, Я.В. Гырла<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Буквинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина

<sup>2</sup>Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского, г. Тернополь, Украина

<sup>3</sup>Государственный университет медицины и фармации им. М. Тестемитану, г. Кишинев, Республика Молдова

**Резюме. Цель** — изучение показателей апоптоза и пролиферативной активности в ткани щитовидной железы (ЩЖ) у больных с узловым зобом на фоне аутоиммунного тиреоидита (УЗАИТ) и аденому щитовидной железы (АЩЖ) по сравнению с морфологически неизменной тканью, подсчет количества иммунореактивных клеток, экспрессирующих указанные маркеры.

**Материал и методы.** Проводили сравнительный анализ процессов апоптоза и пролиферации в ткани щитовидной железы у больных УЗАИТ и АЩЖ и в морфологически неизменной ткани щитовидной железы путем исследования экспрессии/плотности маркеров Fas/FasL, Bcl-2, p53 и Ki-67 на тиреоцитах в участках лимфоидной инфильтрации и их деструкции, а также в морфологически неизменных участках тиреоидной ткани (контроль). Подсчитывали количество иммунореактивных клеток, экспрессирующих указанные маркеры, с использованием иммуногистохимического метода с учетом полиморфизма генов *BCL-2* (rs17759659), *CTLA-4* (rs231775) и *APO-1/Fas* (rs2234767). **Результаты.** Установлено, что у больных УЗАИТ и АЩЖ активируются несколько звеньев программируемого киллинга тиреоцитов с преимуществом Fas-индуцированного апоптоза, который ассоциируется с промотором гена *BCL-2* (rs17759659) ( $F=25,33$ ;  $p<0,001$ ) и почти в 6 раз слабее — с промотором гена *CTLA-4* (rs231775) ( $F=4,23$ ,  $p=0,017$ ) из-за выраженной экспрессии Fas

и FasL на поверхности клеток в участках лимфоидной инфильтрации и деструкции тиреоцитов (сильнее у носителей GG-генотипа гена *BCL-2* — на 18,54% и 36,18% соответственно), что свидетельствует об инициации внешнего пути апоптоза через каспазный механизм (эффекторную каспазу 8).

**Ключевые слова:** узловой зоб на фоне аутоиммунного тиреоидита, аденома щитовидной железы, полиморфизмы *APO-1/Fas*, *CTLA-4* и *BCL-2* генов.

## Association of *BCL-2*, *CTLA-4*, *APO-1/Fas* genes polymorphisms with activity of proliferation and apoptosis in thyroid tissue of patients with nodular forms of goiter combined with autoimmune thyroiditis and thyroid adenoma

M.I. Sheremet<sup>1</sup>, L.P. Sydorчук<sup>1</sup>, V.O. Shidlovskiy<sup>2</sup>,  
O.V. Shidlovskiy<sup>2</sup>, A.D. Bedenyuk<sup>2</sup>, G.S. Kurochkin<sup>3</sup>,  
N.P. Tkachuk<sup>1</sup>, Yu.V. Gyrla<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Surgery Department, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

<sup>2</sup>Surgery Department, I.Y. Horbachevsky State Medical University, Ternopil, Ukraine

<sup>3</sup>Department of Family Medicine, Genetics Laboratory, State University of Medicine and Pharmacy «Nicolae Testemitanu», Chisinau, Republic Moldova

**Abstract. The purpose** — to study the indicators of apoptosis and proliferative activity in thyroid tissue (thyroid gland) in patients with nodular goiter on the background of autoimmune thyroiditis (NGAIT) and thyroid adenoma (TA) compared with morphologically unchanged tissue, calculating the number of counts. **Material and methods.** Conducted a comparative analysis of the processes of apoptosis and proliferation in thyroid tissue in patients with NGAIT and TA and in morphologically unchanged thyroid tissue by investigating the expression / density of markers Fas/FasL, Bcl-2, p53 and Ki-67 on thyrocytes in sections of lymphoid and their lymphoid infiltration, as well as in morphologically unchanged areas of thyroid tissue (control). The number of immunoreactive cells expressing these markers was calculated using the immunohistochemical method taking into account the *BCL-2* (rs17759659), *CTLA-4* (rs231775) and *APO-1/Fas* (rs2234767) gene polymorphisms. **Results.** It was found that patients NGAIT and TA activated a few links of programmable several parts are activated programmed thyroid cell killing advantage of Fas-induced apoptosis, which is associated with the promoter of the gene *BCL-2* (rs17759659) ( $F=25,33$ ;  $p<0,001$ ) and almost 6 times weaker promoter gene *CTLA-4* (rs231775) ( $F=4.23$ ,  $p=0.017$ ), through expression of Fas and FasL on the surface of cells in areas of lymphoid infiltration and destruction of thyroid cells (stronger in carriers of GG genotype of *BCL-2* gene — by 18.54% 36,18%, respectively), indicating that the initiation of the external paths of apoptosis through the activation of caspase mechanism (effector caspase 8).

**Keywords:** nodular goiter on the background of autoimmune thyroiditis, thyroid adenoma, polymorphisms *APO-1/Fas*, *CTLA-4* and *BCL-2* genes.

# Влияние пролактина на иммунные характеристики у женщин с аутоиммунным тиреоидитом

О.А. Гончарова

Харьковская медицинская академия последипломного образования

**Резюме.** Результаты могут быть использованы для совершенствования патогенетической терапии аутоиммунного тиреоидита. **Цель** — установление особенностей иммунного статуса у женщин с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) в зависимости от уровней пролактина (ПРЛ). **Материал и методы.** Обследованы 90 женщин с АИТ и субкомпенсированным гипотиреозом: исследованы базальные уровни ПРЛ, тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина ( $свT_4$ ). В подгруппах с гипер- и нормопролактинемией (ГПРЛ, НПРЛ) изучены иммунофенотип лимфоцитов (CD3, CD4, CD8, CD16, CD22), уровень антитиреоидных антител к тиреоглобулину (АтТГ) и тиреопероксидазе (АтТПО). **Результаты.** ГПРЛ имела место в 35,5% случаев, ее наличие сопровождалось более выраженным гипотиреозом ( $p < 0,05$  для повышения уровня ТТГ и  $p < 0,05$  для снижения концентрации  $свT_4$ ) по сравнению с группой с НПРЛ. Все исследованные показатели клеточного иммунитета, а также АтТПО в группе с ГПРЛ были достоверно выше, чем у пациенток с НПРЛ. Установлены достоверные ассоциативные связи между показателями ПРЛ и клеточного иммунитета, а также АтТПО. **Выводы.** Наличие гиперпролактинемии у пациенток с АИТ провоцирует снижение эффективности заместительной терапии гипотиреоза. Гиперпролактинемия может расцениваться как стимулятор иммунопатогенетического звена аутоиммунного тиреоидита. Повышенные уровни пролактина ассоциируются с повышением уровней Т-, В-лимфоцитов, натуральных киллеров и провоцируют усиление выработки антитиреоидных антител. **Ключевые слова:** пролактин, аутоиммунный тиреоидит, иммунофенотип лимфоцитов.

Тесная связь между пролактином (ПРЛ) и аутоиммунной тиреопатологией подтверждается целым рядом исследований. Установлено, что при первичном гипотирео-

зе гиперпролактинемия (ГПРЛ) выявляется почти у 40% больных аутоиммунным тиреоидитом (АИТ). Есть данные, что частота АИТ среди пациентов с пролактиномой составляет 21,0% (23,2% среди женщин и 12,6% среди мужчин) [1, 2]. В 51,5% случаев пролактиному диагностировали до развития АИТ, в 37,2%

\* Адреса для листування (Correspondence): Харьковская медицинская академия последипломного образования, вул. Амосова, 58, м. Харків, 61176, Україна.  
E-mail: oagoncharova18@gmail.com

наблюдений обе патологии выявляли одновременно, и в 11,3% вначале диагностировали АИТ [3, 4].

ПРЛ представляет собой полипептидный гормон, который синтезируется лактотрофами передней доли гипофиза. Ген, кодирующий синтез ПРЛ, имеет два независимых промотора: проксимальный, регулирующий транскрипцию в гипофизе, и супердистальный, отвечающий за транскрипцию в негипофизарных клетках [5]. Внегипофизарный промотор регулирует транскрипцию ПРЛ в лимфоцитах. Его полиморфизм ассоциирован с повышением риска аутоиммунных заболеваний [6]. Кроме того, внегипофизарный промотор находится в маммарных, эпителиальных и жировых клетках [7].

Относительно влияния ПРЛ на иммунную систему установлено, что при уровне ПРЛ 100 нг/мл в эксперименте у мышей активируется выработка провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ ,  $\gamma$ -ИНФ, ИЛ-12), однако очень высокая концентрация ПРЛ (1000 нг/мл) усиливает секрецию противовоспалительного цитокина ИЛ-10 [8, 9]. Воздействие высокими дозами ПРЛ на дендритные клетки (ДК) стимулирует их созревание до функционально активных антиген-презентирующих клеток, способных активировать пролиферацию Т-клеток и продукцию  $\gamma$ -ИНФ [10]. Также ПРЛ стимулирует спонтанную цитотоксичность натуральных киллеров (НК) [11, 12]. Все эти результаты в совокупности позволяют предполагать, что ПРЛ может играть существенную роль в развитии аутоиммунных заболеваний. В пользу этого свидетельствуют и данные эпидемиологических исследований относительно прогрессирования аутоиммунных процессов во время беременности и в послеродовой период с их ГПРЛ [13].

Взаимосвязь между тиреоидной и гонадной системами осуществляется и на уровне гипоталамо-гипофизарного аппарата, и на уровне действия периферических гормонов. При первичном гипотиреозе повышается секреция тиролиберина (являющегося одновременно пролактолиберином) в гипоталамусе и тиреотропного гормона (ТТГ) гипофиза, и в связи с этим возрастает секреция ПРЛ [14]. Поскольку ПРЛ является паракринным и системным стимулятором аутоиммунитета [15],

регулирование его уровня при аутоиммунных тиреоидных заболеваниях можно считать одним из звеньев патогенетической терапии этой патологии.

Цель данного исследования состояла в установлении особенностей иммунного статуса у женщин с аутоиммунным тиреоидитом в зависимости от уровней пролактина.

## Материал и методы

Обследованы 90 женщин в возрасте от 19 до 44 лет ( $31,23 \pm 4,15$  года) с АИТ и гипотиреозом в состоянии медикаментозной субкомпенсации, которые не менее года получали индивидуально подобранную заместительную тиреоидную терапию.

Исследование базального уровня ПРЛ, свободного тироксина ( $свТ_4$ ) и ТТГ проводили иммуноферментным методом с помощью стандартных наборов фирмы «Алкор Био» (РФ) на иммуноферментном анализаторе StatFax 3100, 2008 (Immunotech, США). Концентрацию гормонов рассчитывали с помощью калибровочной кривой и выражали в мЕД/мл для ПРЛ и ТТГ, пмоль/л для  $свТ_4$ . Также иммуноферментным методом исследованы антитела к тиреоглобулину (АтТГ) и тиреопероксидазе (АтТПО).

Изучали иммунофенотип лимфоцитов с использованием стабильных диагностикумов на основе моноклональных антител к CD3+ (зрелые Т-лимфоциты), CD4+ (Т-лимфоциты хелперы/индукторы), CD8+ (Т-лимфоциты киллеры-супрессоры), CD20+ (антителопродуцирующие В-лимфоциты) и CD16+ (натуральные киллеры — НК-клетки). Данные представлены в относительных показателях (%).

Статистический анализ результатов проведен методами вариационной статистики с помощью стандартного пакета статистических расчетов. Данные проверялись на нормальность распределения с помощью метода Колмогорова-Смирнова. В связи с установленной нормальностью распределения применялись методы параметрической статистики. Данные представлены в виде среднего арифметического и статистической ошибки среднего арифметического ( $M \pm m$ ). Сравнение средних количественных величин проводили с использованием t-критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали

## Оригінальні дослідження

различия при  $p < 0,05$ . Для изучения связи между показателями использовали метод корреляционного анализа с определением коэффициента корреляции ( $r$ ) и установлением его значимости по  $t$ -критерию с 95% уровнем надежности ( $p < 0,05$ ).

## Результаты и обсуждение

По результатам изучения гормонального статуса у больных (табл. 1) ГПРЛ среди женщин с АИТ выявили в 35,5% случаев, что согласуется с данными других авторов — 40-47% [3, 4, 16]. Наличие ГПРЛ у женщин с АИТ сопровождалось более выраженным гипотиреозом ( $p < 0,05$  для уровня ТТГ и  $p < 0,05$  для уровня  $свТ_4$ ) по сравнению с группой с нормопролактинемией (НПРЛ), несмотря на индивидуально подобранную заместительную тиреоидную терапию, получаемую пациентками не менее года. Можно предположить, что при АИТ на фоне ГПРЛ снижается эффективность заместительной тиреоидной терапии.

Состояние клеточного и гуморального иммунитета у женщин с АИТ в условиях НПРЛ и ГПРЛ представлено в табл. 2. Выявленные нами достоверные различия в показателях клеточного иммунитета и уровнях АтТПО в зависимости от уровня ПРЛ подтверждают существенную его роль в иммуногенезе АИТ, причем в качестве иммуностимулятора, что согласуется с данными других исследователей [17]. В научных публикациях последнего 10-летия связь между ПРЛ и аутоиммунной патологией объясняют способностью ПРЛ синергично с ИЛ-2 запускать пролиферацию Т- и В-лимфоцитов и НК-клеток, стимулировать созревание дендритных клеток и синтез антигенов. Эти процессы обеспечиваются экспрессией клетками иммунной системы на своей поверхности рецепторов к ПРЛ, которые активируются при связывании с соответствующими лигандами, а также способностью самих иммунных клеток продуцировать ПРЛ [18].

Анализ ассоциативных связей между ПРЛ и показателями иммунного статуса у женщин с АИТ (табл. 3.) свидетельствует, что в условиях ГПРЛ и НПРЛ имеется достоверная прямая ассоциативная связь уровней ПРЛ с характеристиками клеточного иммунитета (за исключением Т-супрессоров — CD8 на

**Таблица 1.** Показатели тиреоидного статуса у женщин с аутоиммунным тиреоидитом в зависимости от уровня пролактина ( $M \pm m$ )

Показатель (норма)	Гиперпролактинемия (n=32)	Нормопролактинемия (n=58)	p
ПРЛ, мМЕ/л (100-530)	705,08±15,41	321,16±10,29	<0,001
ТТГ, мЕД/мл (0,4-4,3)	5,98±0,81	3,64±0,76	<0,05
$свТ_4$ , пмоль/л (10-23)	9,08±1,62	12,9±0,76	<0,05

**Таблица 2.** Состояние клеточного и гуморального антитиреоидного иммунитета у женщин с АИТ в зависимости от уровня пролактина ( $M \pm m$ )

Показатель, % (норма)	Гиперпролактинемия (n=32)	Нормопролактинемия (n=58)	P
CD3, 50-80	59,74±1,82	52,43±1,64	<0,05
CD4, 33-46	47,38±2,88	36,61±1,80	<0,01
CD8 17-30	29,30±1,54	19,12±1,32	<0,001
CD16, 12-23	19,44± 1,02	15,61±1,03	<0,05
CD22, 17-31	27,59±1,31	19,91±1,27	<0,05
АтТГ, <65	276,24±51,59	221,27±68,49	-
АтТПО, <30	463,36±69,33	395,88±62,17	<0,001

**Таблица 3.** Ранговые коэффициенты по Спирмену между уровнем ПРЛ и показателями иммунного статуса у женщин с аутоиммунным тиреоидитом

Показатель	Гиперпролактинемия (n=32)		Нормопролактинемия (n=58)	
	r	p	r	p
CD3+	0,391	<0,05	0,565	<0,01
CD4+	0,427	<0,05	0,566	<0,01
CD8+	0,371	<0,05	0,144	-
CD16+	0,392	<0,05	0,602	<0,001
CD22+	0,601	<0,001	0,349	<0,05
АтТГ	0,061	-	0,146	-
АтТПО	0,407	<0,05	0,244	-

фоне НПРЛ). Что касается ассоциации с показателями гуморального иммунитета, то она определена только относительно АтТПО и только в условиях ГПРЛ.

В целом результаты исследования свидетельствуют о выраженном иммуностимулирующем действии ПРЛ при АИТ с гипотиреозом, и этот факт необходимо учитывать для совершенствования иммуномодулирующей терапии данного заболевания.

## Выводы

1. Наличие гиперпролактинемии у пациенток с АИТ провоцирует снижение эффективности заместительной тиреоидной терапии.
2. Гиперпролактинемия может расцениваться как стимулятор иммунопатогенетического звена при аутоиммунном тиреоидите.
3. Увеличение уровня пролактина в крови ассоциируется с повышением уровней Т-, В-лимфоцитов, натуральных киллеров и стимулирует синтез антитиреоидных антител.

## Список использованной литературы

1. Elenkova A, Petrossians P, Zacharieva S, Beckers A. High prevalence of autoimmune thyroid diseases in patients with prolactinomas: a cross-sectional retrospective study in a single tertiary referral centre. In *Annales d'endocrinologie*. 2016;77(1):37-42.
2. Строев ЮИ, Чурилов ЛП. Случай бесплодного брака, связанной с аутоиммунным тиреоидитом и клинически бессимптомной макроаденомой гипофиза (пролактиномой). *Клиническая патофизиология*. 2016;22(1):72-79. (Stroev YuI., Churilov LP. A case of infertile marriage related to autoimmune thyroiditis and clinically latent pituitary macroadenoma (prolactinoma). *Clinical pathophysiology*. 2016;1:72-79).
3. Иванова ГП, Горобец ЛН. Психоэндокринные аспекты проблемы хронического аутоиммунного тиреоидита у женщин репродуктивного возраста. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010;110(1):33-41. (Ivanova GP, Gorobets LN. Psychoendocrinological aspects of chronic autoimmune thyroiditis in women of reproductive age. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2010;110(1):33-41).
4. Сохадзе ХС, Сабуров АВ, Гаврилова НП. Реализация программы вспомогательных репродуктивных технологий у женщин с гиперпролактинемией и дисфункцией щитовидной железы. *Фундаментальные исследования*. 2013;9-4:734-743. (Sokhadze KS, Saburov AV, Gavrilova NP. Implementation of the assisted reproductive technology program in women with hyperprolactinemia and thyroid dysfunctions. *Fundamental research*. 2013;9(part 4):734-743).
5. Ben-Jonathan N, LaPensee CR, LaPensee EW. What can we learn from rodents about prolactin in humans? *Endocr. Rev.* 2008;29:1-41.
6. Stevens A, Ray D, Alansari A, Hajeer A, Thomson W, Rachele Donn R, Ollier WER, Worthington J, Davis JRE. Characterization of a prolactin gene polymorphism and its associations with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2001;44(10):2358-2366.
7. Али Н, Каледина ЕА, Петяева АВ, Строев ЮИ, Чурилов ЛП. Гиперпролактинемия и аутоиммунитет. *Клиническая патофизиология*. 2018;3:27-38. (Ali N, Kaledina E, Petyaeva A, Stroev Yu, Churilov L. Hyperprolactinemia and autoimmunity. *Clinical pathophysiology*. 2018;4:30-37).
8. Tripathi A, Sodhi A. Production of nitric oxide by murine peritoneal macrophages in vitro on treatment with prolactin and growth hormone: involvement of protein tyrosine kinases, Ca<sup>++</sup>, and MAP kinase signal transduction pathways. *Mol. Immunol.* 2007;44:3185-3194.
9. Tripathi A, Sodhi A. Prolactin-induced production of cytokines in macrophages in vitro involves JAK/STAT and JNKMAPK pathways. *Int. Immunol.* 2008;20:327-346.
10. Carreno PC, Jimenez E, Sacedon R, Vicente A, Zapata AG. Prolactin stimulates maturation and function of rat thymic dendritic cells. *J. Neuroimmunol.* 2004;153:83-90.

11. Sun R, Li AL, Wei HM, Tian ZG. Expression of prolactin receptor and response to prolactin stimulation of human NK cell lines. *Cell. Res.* 2004;14:67-73.
12. Попова ЕВ, Тиньков АА, Никаноров АА, Попова ЮВ, Караулов АВ. Влияние пролактина на иммунитет при стрессе. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2016;1:14-19. (Popova EV, Tinkov AA, Nikonorov AA, Popova YV, Karaulov AV. Influence of prolactin into immunity in stress. *International journal of immunopathology, allergology, infectology*. 2016;1:14-19).
13. Orbach H, Shoenfeld Y. Hyperprolactinemia and autoimmune diseases. *Autoimmun. Rev.* 2007;6(1.8):537-542.
14. Строев ЮИ, Чурилов ЛП. Эндокринология подростков — СПб: Эл-Би-СПб, 2004. — С. 119-207. (Stroev Yu L, Churilov LP. *The Endocrinology of the Adolescents*. ELBI-SPbSU, 2004:119-207).
15. Шабанова СШ, Алекберова ЗС. Нейроэндокринология и аутоиммунитет — современные перспективы. *Научн-практ. ревматол.* 2010;1:24-31. (Shabanova SSh, Alekberova ZS. *Neuroendocrinology and autoimmunity: current aspects*. *Rheumatology Science and Practice*. 2010;48(1):24-31).
16. Субхангулов ЗМ, Давлетшин РА, Давлетшина ГК, Сафина АЗ. Пролактин и его взаимоотношение с цитокинами при аутоиммунном тиреоидите. *Иммунол и клин иммунол.* 2007;28(5):300-303. (Subhangulov Z, Davletshin R, Davletshina A. Prolactin and its relationship with cytokines in autoimmune thyroiditis. *Immunology*. 2007;28(5):300-303).
17. Максимова АВ, Пинигина ЮИ, Строев ЮИ, Чжао Ваньлун, Чурилов ЛП. Аутоиммунный тиреоидит Хасимото, гипотиреоз, пролактин и женская репродуктивная система. *Актуальные пробл. транспортной медицины*. 2011;2(24):122-130. (Maximova AV, Pinigina YuI, Stroev YuI, Zhao W, Churilov LP. Hashimoto's autoimmune thyroiditis, hypothyroidism, prolactin and the female reproductive system. *Actual problems of transport medicine*. 2011;2:122-130).
18. Али Нури Петяева АВ, Каледина ЕА, Строев ЮИ, Чурилов ЛП. Гиперпролактинемия и аутоиммунитет. *Клин. патофизиология*. 2018;24(3):27-39. (Ali N, Kaledina EA, Petyaeva AV, Stroev YI, Churilov LP. Hyperprolactinemia and autoimmunity. *Clinical pathophysiology*. 2018;3:27-39).

(Надійшла до редакції 06.02.2020 р.)

## Вплив пролактину на імунні показники в жінок з аутоімунним тиреоїдитом

О.А. Гончарова

Харківська медична академія післядипломної освіти

**Резюме.** Результати можуть бути використаними для вдосконалення патогенетичної терапії аутоімунного тиреоїдиту. **Мета** — встановлення особливостей імунного статусу в жінок з аутоімунним тиреоїдитом (АИТ) залежно від рівнів пролактину (ПРЛ). **Матеріал і методи.** Обстежено 90 жінок з АИТ і субкомпенсованим гіпотиреозом: досліджено базальні рівні ПРЛ, тиреотропного гормону (ТТГ), вільного тироксину (вТ<sub>4</sub>). У підгрупах із гіпер- і нормопролактинемією (ГПРЛ, НПРЛ) вивчено імунофенотип лімфоцитів (CD3, CD4, CD8, CD16, CD22), рівні антитіл до тиреоглобуліну (АтТГ) і тиреопероксидази (АтТПО). **Результати.** ГПРЛ мала місце в 35,5% випадків, наявність ГПРЛ супроводжувалась більш вираженим гіпотиреозом (p<0,05 для підвищення ТТГ і p<0,05 для зниження вТ<sub>4</sub>) порівняно з групою з НПРЛ. Усі досліджені показники клітинного імунітету, а також АтТПО в групі з ГПРЛ були вірогідно вищими. Встановлено достовірні асоціативні зв'язки між ПРЛ і показниками клітинного

## Оригінальні дослідження

імунітету, а також АТТПО. **Висновки.** Наявність гіперпролактинемії в пацієнок з АІТ негативно впливає на ефективність замісної тиреоїдної терапії гіпотиреозу. Гіперпролактинемія може розцінюватись як стимулятор імунопатогенетичної ланки автоімунного тиреоїдиту. Збільшення вмісту пролактину в крові асоціюється з підвищенням рівнів Т-, В-лімфоцитів, натуральних кілерів, а також стимулює синтез антитиреоїдних антитіл.

**Ключові слова:** пролактин, автоімунний тиреоїдит, імунотип лімфоцитів.

## Effect of prolactin on the immune parameters in women with autoimmune thyroiditis

**O.A. Goncharova**

*Kharkiv medical academy of postgraduate education*

**Abstract.** The results can be used to improve the pathogenetic therapy of autoimmune thyroiditis. **Goal.** To set the immune status features in women with autoimmune thyroiditis (AIT) depending on prolactin levels (PRL). **Material and methods.** 90 women with AIT and subcompensated hypothyroidism were examined: basal levels

of PRL, thyroid-stimulating hormone (TSH), and free thyroxine (fT4) were studied. In subgroups with hyper- and normoprolactinemia (GPRL, NPRL), the immunophenotype of lymphocytes (CD3, CD4, CD8, CD16, CD22), the level of antithyroid antibodies to thyroglobulin (ATTG) and thyroperoxidase (ATTPO) were studied. **Results.** GPRL occurred in 35.5% of cases, its presence was accompanied by more pronounced hypothyroidism ( $p < 0.05$  to increase the level of TSH and  $p < 0.05$  to decrease fT4) compared with the group with NPRL. All studied parameters of cellular immunity, as well as AbTPO in the group with GPRL were significantly higher than with NPRL. Reliable associative relationships between PRL and indicators of cellular immunity, as well as AbTPO, have been established. **Conclusions.** The presence of hyperprolactinemia in patients with AIT reduces the effectiveness of thyroid replacement therapy for hypothyroidism. Hyperprolactinemia can be regarded as a stimulant of the immunopathogenetic link in autoimmune thyroiditis. Prolactin is associated with level increase of T-, B-lymphocytes, natural killer cells and helps to increase the synthesis of antithyroid antibodies.

**Keywords:** prolactin, autoimmune thyroiditis, immunophenotype of lymphocytes.



# Cefasel Цефасель

## Антиоксидантний щит

Єдиний в Україні  
лікарський засіб, що містить селен  
у дозах 100 мкг та 300 мкг\*



Відтепер  
у двох дозуваннях  
**300 мкг**  
та **100 мкг**

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Цефасель.

Склад: 1 таблетка Цефасель 100 мкг містить 0,3333 мг натрію селеніт \*  $\text{Na}_2\text{SeO}_3$ , що еквівалентно 100 мкг селену. Фармакологічна група: Мінеральні добавки. Препарати селену, натрію селеніт. Код АТС А12С Е02. Показання для застосування: Встановлений дефіцит селену в організмі, що не може бути компенсований за допомогою їжі, профілактика селенодефіциту. У склад комплексного лікування інфекційних захворювань, серцево-судинних захворювань, загальних захворювань шлунково-кишкового тракту, ревматичних захворювань, гострих респіраторних захворювань та захворювань щитовидної залози. В період вагітності та годування груддю, при фізичних навантаженнях, стресам, літньому віці, при незбалансованому харчуванні, отруєнні важкими металами, зловживанні алкоголем та тютюнопалінням. Спосіб застосування та дози: Таблетки слід приймати цілими, не розжовуючи, запиваючи невеликою кількістю рідини після прийому їжі. Звичайна лікувальна доза становить 300 мкг селену на добу за 3 прийоми з тривалістю лікування до 5 днів. Підтримуюча терапія – по 100-200 мкг селену на 1-2 прийоми. Профілактична доза становить 50-100 мкг селену на добу за 1-2 прийоми. Доза та тривалість лікування залежить від стану пацієнта та мети застосування. Протипоказання: Гіперчутливість до компонентів препарату, інтоксикація внаслідок отруєння селеном. Побічні ефекти: Не встановлено. Р.д. МUA/8891/01/02.

\* Державний реєстр лікарських засобів України

**МЕГАКОМ**  
Сприяємо здоров'ю

З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування. Для розширення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

# КОРВІТИН

## КОЛИ НЕМАЄ ЧАСУ НА РОЗДУМИ

ЧИНІТЬ КАРДІОПРОТЕКТОРНУ ДІЮ ПРИ ІШЕМІЧНОМУ  
І РЕПЕРFUЗІЙНОМУ УРАЖЕННІ СЕРЦЯ

ВПЛИВАЄ НА ЗМЕНШЕННЯ ЗОНИ НЕКРОТИЗОВАНОГО  
МІОКАРДА

НОРМАЛІЗУЄ ЦЕРЕБРАЛЬНУ ГЕМОДИНАМІКУ ПРИ  
ІШЕМІЧНИХ УРАЖЕННЯХ

ЗМЕНШУЄ КОЕФІЦІЄНТ АСИМЕТРІЇ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ  
ПРИ ІШЕМІЧНОМУ ІНСУЛЬТІ

МАЄ АНТИОКСИДАНТНІ ТА КАПІЛЯРОСТАБІЛІЗУЮЧІ  
ВЛАСТИВОСТІ



БХФЗ  БСРР  
[www.bcpp.com.ua](http://www.bcpp.com.ua)

Коротка інформація про лікарський засіб КОРВІТИН®. Склад: 1 флакон містить корвітину, який є комплексом кварцетину з повідном, 0,5 г. Лікарська форма: ліofilizat для розчину для ін'єкцій. Фармакотерапевтична група: Капіляростабілізуючі засоби. Код АТС: C05C X. Показання: Комплексна терапія при інфаркті міокарда, декомпенсації КНП, ішемічному інсульті, транзиторних ішемічних атаках. Лікування та профілактика реперфузійного синдрому при хірургічному лікуванні хворих на облітеруючий атеросклероз черевної аорти та периферичних артерій. Протипоказання: індивідуальна чутливість до кварцетину та/або до інших компонентів препарату, підвищена чутливість до препаратів з Р-члениною активністю; виражена артеріальна гіпотензія. Спосіб застосування та дози. Вводити в/в краплинно (дотримуючись в інструкції до медичного застосування). Побічні реакції: запаморочення, головний біль, зонніння язика, озноб, шум у вухах, збудження або загальна слабкість, свербіж, анафілактичний шок гіперензія обличчя, біль за грудною, утруднене дихання, задишка у місці введення. При швидкому в/в введенні або в комбінації з органічними нітратами можливе зменшення тимчасової потреби артеріальної гіпотензії. Упаковка: По 5 флаконів у касеті по 1 касеті у лемці. Категорія відпуску: За рецептом. Повна інформація про лікарський засіб в інструкції для медичного застосування. РЛМФЗ України № UA/8914/01/01 від 26.04.2018. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Виробник: ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна, 03134, м. Київ-134, вул. Миря, 17. Тел.: (044) 205-41-25; (044) 497-71-40.

DOI: 10.31793/1680-1466.2020.25-1.33

# Биофлавоноиды в лечении пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и церебральным атеросклерозом

Н.Д. Тронько<sup>1</sup>,  
С.М. Кузнецова<sup>2</sup>,  
М.С. Черская<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины»

**Резюме. Цель работы** — комплексная оценка влияния кверцетина на функциональное состояние центральной нервной и сердечно-сосудистой систем у больных ишемическим инсультом (ИИ) и сахарным диабетом 2-го типа (СД2) в восстановительный период. **Материал и методы.** В клинике ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины» проведено открытое пилотное когортное проспективное клиническое исследование, которое включало 30 больных, перенесших атеротромботический ишемический инсульт в каротидном бассейне (19 женщин и 11 мужчин), в возрасте от 55 до 75 лет (средний возраст  $64,3 \pm 7,5$  года), треть из них имели в анамнезе СД2. До и после курсового приема препарата кверцетин больным проводили комплексное клиничко-неврологическое и нейропсихологическое обследование, исследование мозгового кровотока методом ультразвукового дуплексного сканирования экстра- и интракраниальных отделов магистральных артерий головы и шеи, электрокардиографию с оценкой вариабельности ритма сердца. Все больные получали кверцетин (лиофилизат для приготовления раствора для инъекций (комплекс кверцетина с повидоном) в дозе 0,5 г в сутки в течение 10 дней. Для приготовления раствора для внутривенного введения препарат растворяли в 100 мл изотонического раствора NaCl и вводили внутривенно капельно в течение 15-20 минут 1 раз в день. **Результаты.** У больных с левополушарным инсультом кверцетин оказывал более выраженное влияние на структуру биоэлектрической активности головного мозга и церебральную гемодинамику, чем у больных с правополушарной локализацией ИИ. У больных, перенесших ИИ, кверцетин улучшал психоэмоциональные и мнестические функции за счет положительной реорганизации биоэлектрической активности головного мозга, улучшения церебральной гемодинамики и гармонизации симпатического и па-

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

## Оригінальні дослідження

расимпатического звеньев вегетативной нервной системы. **Выводы.** Корректирующее влияние кверцетина на функциональное состояние мозга и сердца дает основание рекомендовать применение препарата в системе реабилитации больных, перенесших ишемический инсульт.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, сахарный диабет 2-го типа, функциональное состояние нервной и сердечно-сосудистой системы, кверцетин.

Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями является одним из приоритетных направлений медицины, поскольку, имея общую структуру факторов риска, они обуславливают большую долю смертности в популяции [1] и высокий процент инвалидизации населения [8, 9]. Сосудистые заболевания головного мозга являются одной из наиболее распространенных причин инвалидизации. В связи с этим проблема реабилитации больных инсультом чрезвычайно актуальна. Для разработки эффективных методов реабилитации необходимы знания о фундаментальных патогенетических механизмах, определяющих функционально-морфологическое и биохимическое состояние мозга у больных в различные периоды инсульта [5].

Важным достижением экспериментальной и клинической медицины в последние десятилетия является получение новых данных о молекулярно-биохимической структуре ишемического каскада, определяющей патогенетические механизмы формирования и течения острых и хронических заболеваний мозга и сердца. Знания структуры ишемического каскада позволяют разработать эффективные пути фармакологической коррекции патогенетических нарушений, характерных для наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний — инсульта, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности. Пусковым механизмом ишемического каскада является энергетический дефицит, который в нейронах «включает» так называемый глутамат-кальциевый каскад, к стадии «индукции» которого относят деполяризацию мембран, нарушения активного ионного транспорта и компенсаторный избыточный выброс возбуждающих нейротрансмиттеров (глутамата и аспартата) [5, 6]. В миокардиоцитах ишемический каскад также характеризуется уменьшением продукции креатинфосфата

и АТФ, снижением рН и увеличением продукции недоокисленных продуктов в тканях. Нарушение АТФ-зависимого трансмембранного ионного транспорта — уменьшение активности таких ферментов, как Na-K-АТФаза, Ca-Mg-АТФаза, приводит к накоплению внутриклеточного кальция — основного триггера конечных механизмов каскада (оксидативный стресс, дисбаланс цитокинов, локальное воспаление, микроциркуляторные клеточные реакции) [2, 7, 9].

Таким образом, церебральная и кардиальная ишемия сопровождаются активацией патобиохимических и молекулярных механизмов, обуславливающих структурно-морфологические изменения в нейронах, глии и миокардиоцитах. Эффективным стратегическим направлением коррекции острой и хронической ишемии мозга и сердца является воздействие на различные звенья ишемического каскада. В последние годы в терапии сердечно-сосудистых заболеваний большое внимание уделяют препаратам с мультимодальным действием. К таким препаратам относится Корвитин® — растворимая форма биофлаваноида кверцетина. Корвитин® оказывает антиоксидантное, иммуномодулирующее, мембраностабилизирующее, кардиопротекторное, антигипоксическое и противовоспалительное действие, усиливает репаративные процессы. Наиболее детально изучены кардиопротекторные механизмы действия Корвитина, что послужило основанием широкого использования кверцетина в клинике острого инфаркта миокарда по схеме, разработанной А.Н. Пархоменко и соавт. [4, 6].

Для Корвитина характерно церебропротекторное и нейропротекторное действие, обусловленное снижением глутаматной эксайтотоксичности, внутриклеточной гиперкальциемии и регуляцией синтеза оксида азота [10]. Антиатерогенный эффект кверцетина

осуществляется за счет снижения активности перекисного окисления липидов и ингибирования процессов липопероксидации [3, 4]. Кверцетин осуществляет интенсивное торможение катаболических ферментов, нарушающих структуру фосфолипидов клеточных мембран при ишемии и реперфузии: киназы (протеинкиназы С, протеинтирозинкиназы, фосфолипазы, липоксигеназы, циклооксигеназы), РНК- и ДНК-полимеразы, лактатдегидрогеназы и целого ряда других, что определяет его мембраностабилизирующее действие [8, 12]. Мембраностабилизирующее действие кверцетина проявляется и в способности инактивировать свободные радикалы, ингибировать образование супероксидрадикалов, увеличивать эффективность антиоксидантной защиты [2, 3].

Кверцетин обладает сосудорасширяющим эффектом за счет снижения концентрации арахидоновой кислоты и лейкотриена С<sub>4</sub>, которые оказывают мощное сосудосуживающее действие, ухудшают коронарный кровоток [3]. Кверцетин также тормозит агрегацию тромбоцитов, образование тромбосана В<sub>4</sub>, что определяет его антитромботическое действие [2, 6]. Результаты клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют о терапевтической эффективности кверцетина при инфаркте миокарда и в острый период ишемического инсульта [5, 7].

Итак, кверцетин имеет мультимодальный спектр фармакологических эффектов: антиоксидантный, антигипоксикантный, противовоспалительный, мембраностабилизирующий, активирует энергосинтезирующие функции митохондрий. Воздействие кверцетина на основные звенья ишемического биохимического каскада определяет перспективность его применения в лечении сосудистых заболеваний сердца и мозга.

**Цель работы** — комплексная оценка влияния кверцетина на функциональное состояние центральной нервной и сердечно-сосудистой систем у больных ишемическим инсультом (ИИ) и сахарным диабетом 2-го типа (СД2) в восстановительный период.

## Материал и методы

В клинике ГУ «Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины» проведено

открытое пилотное когортное проспективное клиническое исследование, которое включало 30 больных, перенесших атеротромботический ишемический инсульт в каротидном бассейне (19 женщин и 11 мужчин), в возрасте от 55 до 75 лет (средний возраст  $64,3 \pm 7,5$  года), треть из них имели в анамнезе СД2. Диагноз ИИ устанавливали на основании данных клинико-неврологического обследования и МРТ в соответствии с рекомендациями ВОЗ. Критерии исключения из исследования: сердечная недостаточность III-IV ФК по NYHA, инфаркт миокарда, приобретенные пороки сердца, наличие сопутствующих декомпенсированных соматических заболеваний. До и после курсового приема препарата Корвитин® больным проводили комплексное клинико-неврологическое и нейропсихологическое обследование, включающее:

- оценку общей функциональной независимости (индекс Бартел);
- оценку психоэмоционального состояния (тест «Запоминание 10 слов» А.Р. Лурия, тест Мюнстерберга);
- анализ биоэлектрической активности головного мозга по данным электроэнцефалографии на аппарате Neurofax EEG-1100 (Nihon Kohden, Япония);
- исследование мозгового кровотока методом ультразвукового дуплексного сканирования экстра- и интракраниальных отделов магистральных артерий головы и шеи на приборе Philips EnVisor (PHILIPS);
- электрокардиографию с оценкой вариабельности ритма сердца с помощью аппарата Schiller AT-10 plus (Германия).

Все больные получали Корвитин® (лиофилизат для приготовления раствора для инъекций (комплекс кверцетина с повидоном) производства ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ») в дозе 0,5 г в сутки в течение 10 дней. Для приготовления раствора для внутривенного введения препарат растворяли в 100 мл изотонического раствора NaCl и вводили внутривенно капельно в течение 15-20 минут 1 раз в день.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного обеспечения Statistica 6,0. Рассчитывали среднее значение, ошибку среднего и статистическую значимость с помощью параметрического (t-критерий Стьюдента) и непараметрического ( $\chi^2$  Пирсона) методов.

## Оригінальні дослідження

**Результаты и обсуждение**

Анализ динамики общего состояния больных показал, что под влиянием курсового приема Корвитина уменьшились жалобы на головные боли у 80,0% больных, на головокружение — у 70,0%, на боли в области сердца — у 80,0%, у 70,0% больных нормализовался сон. У больных ИИ отмечено повышение физической активности: индекс Бартел до лечения составлял  $68,54 \pm 4,8$  балла, после лечения —  $74,26 \pm 3,6$  балла.

У больных ИИ после курсового приема Корвитина достоверно улучшились функции кратковременной и долгосрочной вербальной памяти (по данным теста «Запоминание 10 слов» А.Р. Лурия). Так, до лечения кверцетином по максимальному количеству запомненных слов и суммарному количеству слов за 5 предъявлений умеренные нарушения кратковременной памяти наблюдались в 53,3% случаев, выраженные нарушения — в 23,3%, и только в 23,3% случаев не выявлено нарушений кратковременной памяти. После лечения данным препаратом выраженных нарушений не наблюдалось, а нормальная кратковременная память у больных ИИ отмечалась в 2 раза чаще, чем до лечения.

По результатам исследования долгосрочной памяти по показателям отставленного воспроизведения, до лечения нормальные значения отмечались в 23,3% случаев, после лечения — в 66,7% случаев, количество больных с умеренными нарушениями уменьшилось с 43,3% до 26,7%, а с выраженными — с 33,3% до 6,7%.

У больных ИИ после курсового приема Корвитина достоверно улучшилась избирательность внимания по тесту Мюнстерберга. Так, количество больных с нормальной устойчивостью внимания после лечения увеличилось практи-

чески на 20%, а с выраженными нарушениями внимания — уменьшилась в 2 раза.

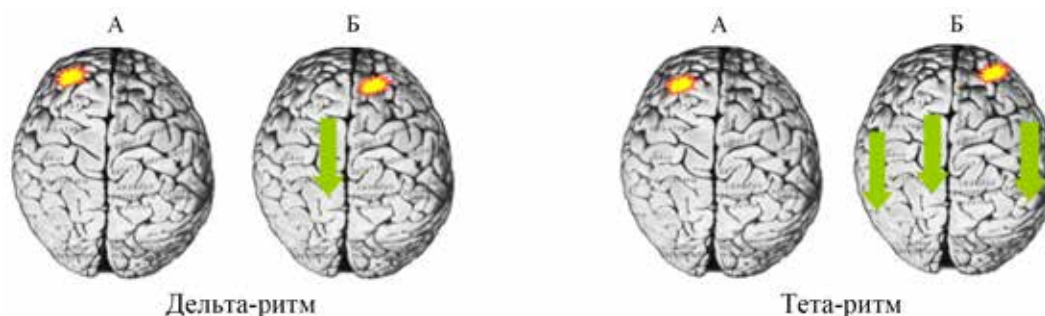
Таким образом, у больных с ИИ Корвитин® активизирует кратко- и долгосрочную память, повышает уровень внимания.

Для оценки механизмов, определяющих влияние Корвитина на психоэмоциональные и мнестические функции у больных ИИ, был проведен комплексный анализ функционального состояния мозга по структуре его биоэлектрической активности и показателям мозгового кровотока.

Установлено, что под влиянием Корвитина у больных ИИ происходит реорганизация структуры биоэлектрической активности головного мозга. Тип этой реорганизации имеет полушарные особенности. У больных с левополушарной (ЛП) локализацией ИО (ишемического очага) в центральных областях пораженного и интактного полушарий снижается мощность тета- и дельта-ритмов. Однако достоверное снижение мощности тета-ритма отмечается в центральных областях интактного полушария, а мощности в диапазоне дельта-ритма — в лобной области интактного полушария и в височной области пораженного полушария. У больных с правополушарным (ПП) инсультом под влиянием кверцетина достоверно снижается мощность тета-ритма только в височной области правого полушария (**рис. 1, табл. 1-2**).

Основным пейсмекером тета-ритма является гипокамп, и снижение мощности этого ритма в отдельных областях мозга под влиянием кверцетина в определенной степени свидетельствует о повышении функциональной активности гиппокампальных структур [5].

С учетом того, что альфа-ритм является базисным ритмом биоэлектрической активности головного мозга и характеризует функциональное состояние таламо-кортикальных структур



**Рис. 1.** Динамика мощности медленных ритмов электроэнцефалограммы у больных ишемическим инсультом под влиянием кверцетина: А — правополушарный инсульт, Б — левополушарный инсульт.

**Таблица 1.** Характеристика интенсивности дельта-ритма у пациентов с ишемическим инсультом до и после лечения кверцетином

Область мозга	ЛП инсульт		ПП инсульт		
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
Лоб	1	0,87±0,14	0,71±0,14	0,77±0,07	0,74±0,07
	2	0,59±0,06	0,58±0,1	0,78±0,07	0,81±0,09
Центр	1	0,91±0,14	0,78±0,15	0,77±0,07	0,67±0,05
	2	0,70±0,05	0,56±0,08*	0,85±0,08	0,81±0,08
Затылок	1	0,63±0,09	0,56±0,09	0,67±0,06	0,63±0,09
	2	0,55±0,05	0,51±0,06	0,73±0,06	0,72±0,08
Висок	1	0,82±0,14	0,73±0,12	0,74±0,08	0,68±0,06
	2	0,61±0,06	0,58±0,08	0,85±0,07	0,76±0,09

**Таблица 2.** Характеристика интенсивности тета-ритма у пациентов с ишемическим инсультом до и после лечения кверцетином

Область мозга	ЛП инсульт		ПП инсульт		
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
Лоб	1	1,13±0,16	0,99±0,15	1,12±0,19	0,93±0,14
	2	1,12±0,08	0,8±0,09*	1,06±0,13	1,1±0,2
Центр	1	1,31±0,11	1,11±0,11	1,19±0,18	1,03±0,15
	2	1,18±0,12	0,92±0,1	1,27±0,17	1,31±0,2
Затылок	1	0,89±0,13	0,85±0,14	0,95±0,17	0,86±0,21
	2	0,85±0,14	0,74±0,11	1,01±0,11	1,02±0,18
Висок	1	1,26±0,11	1,04±0,08*	1,14±0,22	0,97±0,16
	2	1,1±0,12	0,89±0,1	1,29±0,08	1,07±0,09*

Примечание: \* — достоверная разница с показателем до лечения.

мозга, особый акцент при анализе влияния кверцетина на биоэлектрическую активность мозга сделан на анализе этого ритма. Установлено, что у больных ИИ с локализацией ИО в левом полушарии под влиянием Кверцетина достоверно увеличивается мощность в диапазоне альфа-1-ритма в центральной, затылочной и височной областях обоих полушарий и в лобной области интактного полушария, мощность альфа-2-

**Таблица 3.** Характеристика интенсивности альфа-1-ритма у пациентов с ишемическим инсультом до и после лечения кверцетином

Область мозга	ЛП инсульт		ПП инсульт		
	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	
Лоб	1	1,15±0,23	1,29±0,19	1,2±0,15	1,32±0,14
	2	1,12±0,11*	1,37±0,11	1,31±0,16	1,41±0,15
Центр	1	1,41±0,18*	1,73±0,12	1,4±0,12*	1,69±0,11
	2	1,39±0,17*	1,72±0,12	1,57±0,2	1,74±0,2
Затылок	1	1,12±0,13*	1,45±0,17	1,19±0,12*	1,5±0,15
	2	1,04±0,17*	1,59±0,18	1,47±0,21	1,46±0,15
Висок	1	1,4±0,12*	2,07±0,19	1,39±0,22*	2,1±0,25
	2	1,38±0,17*	2,14±0,11	1,68±0,24	1,94±0,19

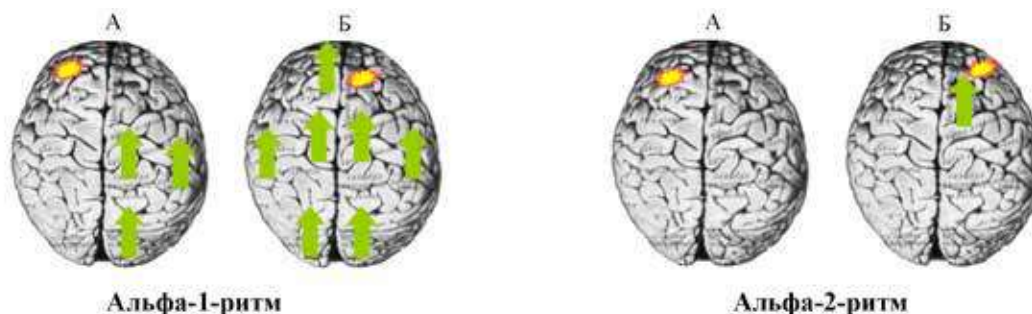
Примечание: \* — достоверная разница с показателем до лечения.

**Таблица 4.** Характеристика интенсивности альфа-2-ритма у пациентов с ишемическим инсультом до и после лечения кверцетином

Область мозга	ЛП инсульт		ПП инсульт		
	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	
Лоб	1	0,54±0,07*	0,71±0,06	0,73±0,09	0,79±0,07
	2	0,56±0,05	0,62±0,06	0,79±0,12	0,74±0,07
Центр	1	0,68±0,13	0,87±0,07	0,92±0,07	0,95±0,06
	2	0,7±0,08	0,84±0,07	1,09±0,15	0,98±0,07
Затылок	1	0,64±0,14	0,67±0,06	0,86±0,12	0,86±0,08
	2	0,73±0,12	0,8±0,08	1±0,15	0,88±0,07
Висок	1	0,79±0,19	0,91±0,07	1,02±0,11	1,05±0,1
	2	0,87±0,15	1,01±0,1	1,29±0,19	1,16±0,1

Примечание: \* — достоверная разница с показателем до лечения.

ритма увеличивается только в лобной области пораженного полушария. У больных ИИ с локализацией ИО в правом полушарии Кверцетин® достоверно увеличивал мощность в диапазоне альфа-1-ритма в центральной, затылочной и височной областях интактного полушария (рис. 2, табл. 3-4). Как известно, повышение мощности альфа-ритма свидетельствует об усилении тормозных процессов [6].

**Рис. 2.** Динамика мощности альфа-ритма у больных ИИ под влиянием кверцетина: А — правополушарный инсульт, Б — левополушарный инсульт.

## Оригинальні дослідження

У больных с локализацией ИО в правом и левом полушарии кверцетин не вызывал достоверных изменений биоэлектрической активности головного мозга в диапазоне бета-ритмов, отмечена только тенденция к снижению мощности бета-1-ритма.

У больных, перенесших ИИ, кверцетин увеличивал частоту альфа-ритма. Мозаика частотного увеличения альфа-ритма также определяется полушарной локализацией ИО. Так, у больных с локализацией ИО в левом полушарии увеличивалась частота альфа-ритма в центральных областях интактного полушария, у больных с правополушарным инсультом — в затылочной области левого полушария и в двух височных областях (табл. 5).

Систематизируя данные о влиянии кверцетина на структуру биоэлектрической активности головного мозга, следует отметить, что у больных с локализацией ИО в левом полушарии активнее происходит положительная реорганизация биоэлектрической активности головного мозга преимущественно в диапазоне медленных ритмов, а у больных с правополушарным инсультом — в диапазоне альфа-ритма, что, вероятно, обусловлено функционально-биохимической асимметрией мозга [2].

Кверцетин у больных ИИ оказывает и вазоактивное действие. Так, у больных с локализацией ИО в левом полушарии под влиянием кверцетина увеличивалась линейная систолическая скорость кровотока (ЛССК) в сосудах пораженного полушария во внутренней сонной артерии (ВСА) в интактном полушарии, в левой позвоночной артерии (ПА), средней мозговой артерии (СМА), задней мозговой артерии (ЗМА) и в базилярной артерии (БА). У больных с правопо-

**Таблица 5.** Характеристика мощности частоты альфа-ритма у пациентов с ишемическим инсультом до и после лечения кверцетином

Область мозга		ЛП инсульт		ПП инсульт	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Лоб	1	9,2±0,41	9,05±0,48	9,65±0,24	9,74±0,22
	2	9,43±0,29	9,62±0,38	9,22±0,24	9,28±0,19
Центр	1	9,04±0,41	9,05±0,49	9,89±0,3	10,2±0,29
	2	9,43±0,28	10,03±0,37	9,45±0,28	9,42±0,18
Затылок	1	9,49±0,45	9,4±0,39	9,86±0,29	10,51±0,3
	2	9,88±0,29	9,81±0,33	9,48±0,28	9,7±0,2
Висок	1	9,08±0,41	9,12±0,51	9,73±0,29	10,16±0,26
	2	9,67±0,24	9,83±0,31	9,34±0,22	9,81±0,15

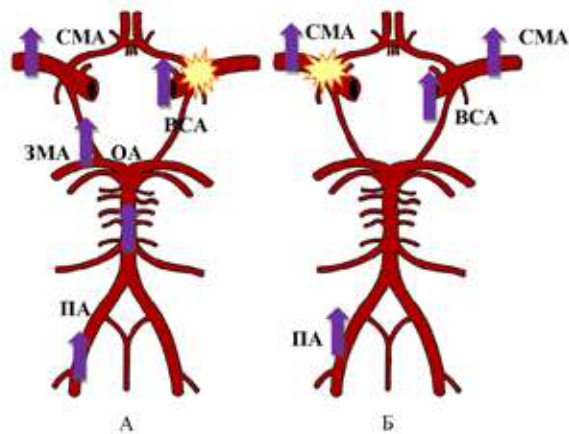
лушарным инсультом в пораженном полушарии увеличивалась ЛССК в ПА, СМА, в интактном полушарии — в общей сонной артерии (ОСА), ВСА, СМА (рис. 3).

Таким образом, у больных с левополушарным инсультом кверцетин увеличивает церебральный кровоток в отдельных сосудах каротидного и вертебро-базилярного бассейнов, у больных с правополушарным инсультом — преимущественно в каротидном бассейне и в правой ПА.

Об улучшении церебральной гемодинамики под влиянием кверцетина свидетельствует также достоверное снижение периферического сопротивления в отдельных сосудах каротидного и вертебро-базилярного бассейнов. Так, у больных с локализацией ИО в левой гемисфере снижается индекс сопротивления ( $R_i$ ) в правой и левой передних мозговых артериях (ПМА), ЗМА и БА; пульсационный индекс ( $P_i$ ) в правой ВСА и в двух ПМА, ЗМА (рис. 4).

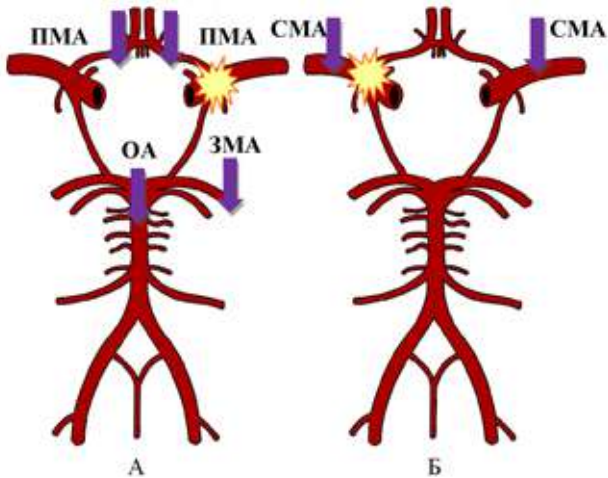
Итак, у больных с левополушарным инсультом более широк диапазон сосудов, в которых под влиянием кверцетина достоверно снижается периферическое сопротивление (правая ВСА, левая ПА, правая и левая ПМА, правая и левая ЗМА, правая СМА, ОА), чем у больных с правополушарным инсультом (правая и левая СМА, левая ПА) — рис. 5.

Таким образом, у больных с левополушарным инсультом кверцетин оказывает более выраженное влияние на структуру биоэлектрической активности головного мозга и церебральную гемодинамику, чем у больных с правополушарной локализацией ИО.

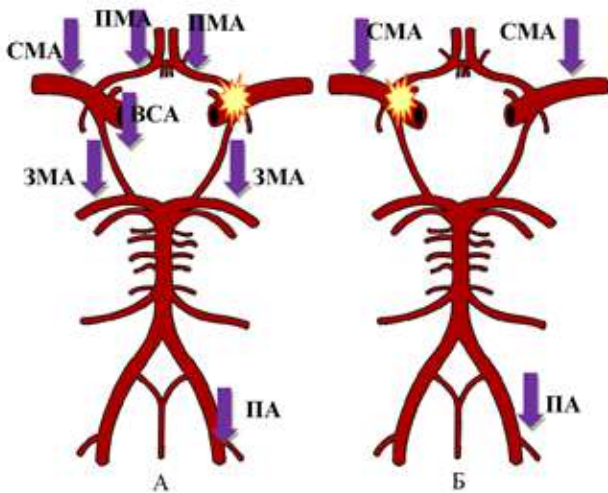


**Рис. 3.** Сравнительная характеристика ЛССК в сосудах каротидного и вертебро-базилярного бассейнов у больных с ишемическим инсультом до и после лечения кверцетином: А — правополушарный инсульт, Б — левополушарный инсульт.





**Рис. 4.** Динамика индексов периферического сопротивления у больных ишемическим инсультом под влиянием кверцетина: А — правополушарный инсульт, Б — левополушарный инсульт.



**Рис. 5.** Динамика индексов эластичности у больных ИИ под влиянием кверцетина: А — правополушарный инсульт, Б — левополушарный инсульт.

Полушарные особенности влияния кверцетина на функциональное состояние мозга обусловлены тем, что левое полушарие «специализируется» на взаимодействии с тропотропными регуляторными системами, а правое — с эрготропными [5, 6].

В последние годы в нейрореабилитации больных инсультом активно внедряется исследование вариабельности ритма сердца, позволяющее определить состояние вегетативной нервной системы, риск развития кардиальной патологии и дать объективную характеристику адаптивному потенциалу постинсультных больных. Острое нарушение мозгового кровообращения приводит к изменениям автономной регуляции

сердечно-сосудистой системы, нарушению вариабельности ритма сердца, повышению уровня катехоламинов в плазме крови и увеличению инцидентности кардиальных аритмий [5, 6]. Наиболее серьезным последствием этого каскада негативных реакций является увеличение вероятности внезапной смерти. За последние два десятилетия доказана существенная взаимосвязь между вегетативной нервной системой и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний, включая внезапную сердечную смерть. Экспериментальные подтверждения связи между предрасположенностью к летальным аритмиям и наличием признаков повышенной симпатической или пониженной вагусной активности стимулировали дальнейшие исследования количественных показателей обеспечения вегетативной регуляции. Вариабельность сердечного ритма (ВРС) — один из наиболее многообещающих показателей такого рода — отражает колебания интервала между последовательными ударами сердца, а также колебания между последовательными частотами сердечных сокращений. Исследования ВРС при ИИ как предиктора риска внезапной сердечной смерти, в основном, ограничивались изучением влияния локализации очага поражения головного мозга на состояние вегетативной нервной системы. Так, показано, что вовлечение в поражение правого полушария головного мозга и, особенно, правого островка значительно увеличивает вероятность внезапной смерти [1, 5]. Кроме того, установлено, что нарушения ВРС (снижение) сочетаются с ишемическим повреждением левого островка, а также наблюдаются при ишемическом поражении среднего мозга. В других исследованиях обнаружена взаимосвязь нарушений ВРС с поражением корковых и подкорковых структур мозга, гипоталамуса, других центров вегетативной регуляции, включая связи миндалевидного ядра.

Для оценки влияния кверцетина на вегетативный статус проведен анализ ВРС до и после применения данного препарата. Для оценки вегетативного баланса рассчитывали временные и спектральные показатели ВРС. При анализе исходных данных до лечения кверцетином у больных ИИ отмечено снижение спектральных показателей, в частности,  $НЧ=508\pm 117$  (нормальное значение —  $1170\pm 416$ ) и  $ВЧ=468\pm 96$  (норма —  $975\pm 203$ ), что может свидетельствовать о недо-

## Оригінальні дослідження

статочной суммарной ВРС. Данное снижение общей ВРС может быть связано не только с ростом симпатической активности, но и со снижением всех вегетативных влияний на сердце. Необходимо отметить, что при этом показатель НЧ/ВЧ до лечения кверцетином был выше нормальных значений ( $2,5 \pm 0,18$  при норме  $1,5-2,0$ ), что характерно для смещения симпто-парасимпатического баланса в сторону превалирования симпатического отдела центральной нервной системы и активации подкоркового симпатического центра. После лечения Корвितिном у больных ИИ показатель НЧ/ВЧ нормализовался ( $НЧ/ВЧ=1,68 \pm 0,18$ ).

Под влиянием курсового приема кверцетина отмечено также изменение временной структуры ритма сердца: увеличивался триангулярный индекс, характеризующий общую мощность спектра и являющийся маркером парасимпатической активности ВНС (до лечения —  $117 \pm 15$ , после —  $149 \pm 26$ ). Данные изменения результатов спектрального и временного анализа ВРС свидетельствуют о гармонизации симпатико-парасимпатического баланса вегетативной нервной системы у данной категории больных после лечения Корвितिном.

## Выводы

1. У больных, перенесших ИИ, кверцетин улучшает психоэмоциональные и мнестические функции за счет положительной реорганизации биоэлектрической активности головного мозга, улучшения церебральной гемодинамики и гармонизации симпатического и парасимпатического звена вегетативной нервной системы.
2. Корректирующее влияние препарата Корвитин® на функциональное состояние мозга и сердца дает основание рекомендовать применение препарата в системе реабилитации больных, перенесших ИИ.

## Список использованной литературы

1. Барабой ВА. Биоантиоксиданты. Киев: Книга плюс. 2006. 461 с. (Baraboy VA. Bioantioxidants. Kiev: Knyha plusy. 2006;461p.).
2. Виничук СМ, Прокопів ММ, Черенко ТМ. Поиск новых подходов к лечению острого ишемического инсульта. Український неврологічний журнал. 2010; 1:8-19. (Vinichuk SM, Prokopiv MM, Cheren'ko TM. Search for new approaches to the treatment of acute ischemic stroke. Ukrainskyi Nevrologichnyi Zhurnal. 2010;1:8-19).
3. Виничук СМ. Применение нового отечественного препарата Корвитин в лечении острого ишемического инсульта. Практична

ангіологія. 2010;4(33):12-9. (Vinnichuk SM. The use of the new domestic drug Corvitin in the treatment of acute ischemic stroke. Practychna Angiologiya. 2010; 4(33):12-19).

4. Вірстюк ОА, Герасимчук РД. Клінічна ефективність комплексної терапії гострого ішемічного інсульту на тлі метаболічного синдрому із застосуванням препарату кверцетину «Корвітин». Український неврологічний журнал. 2011; 3: 18-29. (Virstyuk OA, Gerasymchuk RD. Clinical efficacy of complex therapy of acute ischemic stroke against the background of metabolic syndrome with the use of the drug quercetin «Corvitin». Ukrainskyi Nevrologichnyi Zhurnal. 2011;3:18-29).
5. Гнездицкий ВВ. Обратная задача ЭЭГ и клиническая электроэнцефалография. Издательство Таганрогского государственного университета. 2000; 636 с. (Gnezditsky VV. The inverse problem of EEG and clinical electroencephalography. Izdatel'stvo Taganrogskogo Gosudarstvennogo Universiteta. 2000; 636 p.).
6. Гусев ЕИ, Скворцова ВИ. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001; 250 с. (Gusev EI, Skvortsova VI. Cerebral ischemia. M.: Meditsina, 2001; 250 p.).
7. Иванова ГЕ, Суворов АЮ, Медведева НМ, Дюдюкина ДВ, Лелюк ВГ. Фракция выброса левого желудочка при эхокардиографическом исследовании у больных с церебральным инсультом как предиктор реабилитационного прогноза. Материалы IV Международного конгресса «Нейрореабилитация 2012». 2012; 49. (Ivanova GE, Suvorov AYU, Medvedeva NM, Dyudyukina DV, Lelyuk VG. Left ventricular ejection fraction in an echocardiographic study in patients with cerebral stroke as a predictor of rehabilitation prognosis. Materialy IV Mezhdunarodnogo Congressa «Neuroreabilitatsia 2012». 2012;49).
8. Констанадов ЭА, Черемухин ЕА. Динамика индуцированной корковой активности. Журнал высшей нервной деятельности. 2012; 62 (3):311-21. (Konstanadov EA, Cheremushkin EA. Dynamics of induced cortical activity. Zhurnal Vyshey Nervnoy Deyatel'nosti. 2012;62(3): 311-21).
9. Arakawa S, Perera N, Donnan GA. Neuroprotection in stroke. ACNR. 2005; 5(5):10-1.
10. Di Paolo G, De Camilli P. Phosphoinositides in cell regulation and membrane dynamics. Nature. 2006;12: 651-7.

(Надійшла до редакції 10.02.2020 р.)

## Біофлавоноїди в лікуванні пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та церебральним атеросклерозом

М.Д. Тронько<sup>1</sup>, С.М. Кузнецова<sup>2</sup>, М.С. Черська<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

<sup>2</sup>ГУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»

**Резюме. Мета роботи** — комплексна оцінка впливу кверцетину на функціональний стан центральної нервової та серцево-судинної систем у хворих на ішемічний інсульт (ІІ) та цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) у відновлювальний період. **Матеріал і методи.** У клініці ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» проведено відкрите пілотне когортне проспективне клінічне дослідження, що включало 30 хворих, які перенесли атеротромботичний ішемічний інсульт у каротидному басейні (19 жінок і 11 чоловіків), віком від 55 до 75 років (середній вік  $64,3 \pm 7,5$  року), третина з них мали в анамнезі ЦД2. Перед початком і після курсового приймання препарату кверцетин хворим проводили комплексне клініко-неврологічне та нейропсихологічне обстеження, дослідження мозкового кровообігу методом ультразвукового дуплексного сканування екстра- та інтракраніальних

відділів магістральних артерій голови та шиї, електрокардіографію з оцінкою варіативності ритму серця. Усі хворі отримували кверцетин (ліофілізат для приготування розчину для ін'єкцій (комплекс кверцетину з повідомом), у дозі 0,5 г на добу протягом 10 днів. Для приготування розчину для внутрішньовенного введення препарат розчиняли в 100 мл ізотонічного розчину NaCl і вводили внутрішньовенно крапельно протягом 15-20 хвилин 1 раз на день.

**Результати.** У хворих із лівопівкульним інсультом кверцетин справляв більш виражений вплив на структуру біоелектричної активності головного мозку та церебральну гемодинаміку, ніж у хворих із правопівкульною локалізацією ІІ. У хворих, які перенесли ІІ, кверцетин поліпшував психоемоційні та мнестичні функції за рахунок позитивної реорганізації біоелектричної активності головного мозку, поліпшення церебральної гемодинаміки та гармонізації симпатичної та парасимпатичної ланок вегетативної нервової системи. **Висновки.** Корируючий вплив кверцетину на функціональний стан мозку та серця дає підставу рекомендувати застосування препарату в системі реабілітації хворих, які перенесли ішемічний інсульт.

**Ключові слова:** ішемічний інсульт, цукровий діабет 2-го типу, функціональний стан нервової та серцево-судинної систем, кверцетин.

## Bioflavonoids in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus and cerebral atherosclerosis

**M.D. Tronko, S.M. Kuznetsova, M.S. Cherska**

<sup>1</sup> SI «V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup> SI «D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

**Abstract. The purpose** of the work was a comprehensive assessment of the effect of quercetin on the functional state of the central nervous and cardiovascular system in patients with ischemic stroke (II) and type 2 diabetes mellitus in the recovery

period. **Material and methods.** In the clinic of the State Institution «D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of NAMS of Ukraine» conducted an open pilot cohort prospective clinical study, which included 30 patients who had an atherothrombotic ischemic stroke in the carotid pool (19 women, 11 men) aged 55 to 75 years (average age  $64.3 \pm 7.5$  years), 30% had a history of type 2 diabetes. Before and after course administration of quercetin, patients underwent a comprehensive clinical, neurological and neuropsychological examination, a study of cerebral blood flow using ultrasound duplex scanning of extra- and intracranial sections of the main arteries of the head and neck, electrocardiography with an assessment of heart rate variability. All patients received quercetin (lyophilisate for the preparation of an injection solution (complex of quercetin with povidone), at the dose of 0.5 g per day for 10 days. To prepare a solution for intravenous administration, the drug was dissolved in 100 ml of an isotonic solution NaCl and was administered intravenously drip for 15-20 minutes 1 time per day. **Results.** The article presents the results of a comprehensive assessment of the impact of the drug quercetin on functional condition of the central nervous and cardiovascular system in patients with diabetes mellitus and ischemic stroke in the recovery stroke period. In patients with left-hemispheric stroke quercetin has more pronounced effect on the structure of the bioelectrical activity of the brain and cerebral hemodynamics than in patients with right-hemisphere localization of ischemic stroke. Patients undergoing ischemic stroke quercetin improves psycho-emotional and mnemonic function by positive reorganization of bioelectrical activity of the brain, improve cerebral hemodynamics and harmonization of the sympathetic and parasympathetic autonomic nervous system. **Conclusion.** Quercetin's corrective influence on the functional state of the brain and the heart gives reason to recommend this drug in the system of rehabilitation of patients after ischemic stroke.

**Keywords:** ischemic stroke, type 2 diabetes mellitus, functional state of the nervous and cardiovascular system, quercetin.

# Деякі ревматологічні показники у хворих із діабет-асоційованими остеоартритами

В.Л. Орленко<sup>1</sup>,  
К.М. Тронько<sup>1</sup>,  
О.Т. Єлізарова<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> ДУ «Інститут громадського здоров'я ім. О.М. Марзєєва НАМН України»

**Резюме.** Наразі актуальною є проблема асоціації поширених ревматичних захворювань, таких як ревматоїдний артрит, остеоартроз та остеопороз із цукровим діабетом (ЦД). До теперішнього часу немає єдиного погляду на роль біохімічних та імунних чинників, які викликають ураження суглобів в умовах коморбідності. **Метою** даного дослідження була оцінка біохімічних ревматологічних показників у хворих на ЦД 1-го та 2-го типів із діабет-асоційованими остеоартритами. **Матеріал і методи.** У дослідженні взяли участь 105 пацієнтів, яких розподілили на групи за типом діабету, наявністю та ступенем діабетичної артропатії. Пацієнтам проводили діагностику артропатій за допомогою УЗД суглобів і ревмапроби імунотурбодиметричним методом. **Результати.** У групі пацієнтів із ЦД 1-го типу артропатію виявлено в 64,4% випадків, у групі із ЦД 2-го типу — у 80,0% ( $t=1,8$ ;  $p=0,07$ ). У хворих з артропатіями виявлено пряий кореляційний зв'язок стадії артропатії з чинниками «антистрептолізин» ( $r=0,33$ ;  $p<0,01$ ), «ревматоїдний чинник» ( $r=0,26$ ;  $p<0,05$ ) і «С-реактивний білок» ( $r=0,43$ ;  $p<0,001$ ). Встановлено підвищення середнього рівня сечової кислоти зі збільшенням стадії артропатії як у групі з ЦД 1-го типу ( $F=4,4$ ;  $p=0,009$ ), так і в пацієнтів із ЦД 2-го типу ( $F=17,9$ ;  $p<0,001$ ). **Висновок.** Отримані результати продемонстрували, що як найбільш чутливі діагностичні критерії у хворих із діабет-асоційованими остеоартритами можна рекомендувати використовувати рівень сечової кислоти в крові, ревматоїдного чинника та С-реактивного білка.

**Ключові слова:** цукровий діабет, діабет-асоційований остеоартрит, ревматологічні показники, сечова кислота.

Наразі відомо, що ревматичні захворювання можуть часто супроводжуватися цукровим діабетом (ЦД) як 1-го (ЦД1), так і 2-го типу (ЦД2). У низці досліджень показано, що ревматоїдний артрит (РА) асоціюється з підвище-

ною захворюваністю та поширеністю ЦД [1, 2]. Крім того, ризик наявності недиагностованого ЦД підвищено в пацієнтів із РА, надто в пацієнтів із тривалим перебігом захворювання [3]. Автоімунна природа РА та ЦД1 обумовлює їх патогенетичну спільність і часту коморбідність. З іншого боку, ЦД2, який характеризується розвитком неспецифічного запалення на тлі таких

\* 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

чинників, як ожиріння, атеросклероз, артеріальна гіпертензія, має спільне метаболічне підґрунтя для ураження суглобів в умах підвищеного рівня глюкози в крові [4, 5]. Дослідження останніх років показали, що є ціла низка генів, які пов'язують із підвищеною схильністю як до ЦД1, так і до РА: *PTPN22*, *TNFAIP3*, *CTLA4* [6]. Деякі препарати, які використовуються в тривалому лікуванні РА, — глюкокортикостероїди та цитостатики — можуть підвищувати ризик розвитку ЦД [7].

Розвиток суглобових проявів РА та ЦД призводить до дисбалансу цитокінів, порушення механізмів адаптивного та вродженого імунітету. Основною ланкою патогенезу є імунна дизрегуляція, що супроводжується автоімунізацією та формуванням різних класів антитіл, а також гіперпродукцією прозапальних цитокінів, хемокінів, молекул адгезії, чинників росту, металопротеїназ, які беруть участь в ураженні тканин суглобів і цілої низки внутрішніх органів, у тому числі підшлункової залози. РА збільшує ризик розвитку ЦД приблизно на 50%. А ЦД підвищує ризик розвитку артрити, у тому числі РА та пов'язаних із ним захворювань приблизно на 20% [8, 9]. Майже половина дорослих американців, які хворіють на ЦД, також мають захворювання суглобів. Результати численних досліджень свідчать, що наявність синовіїту, який візуалізується за допомогою артроскопії, магнітно-резонансної томографії (МРТ) або ультразвукового дослідження (УЗД), може виступати маркером коморбідності, тяжкості перебігу РА та ЦД і пов'язаний із ризиком прогресування захворювання [10]. Системне підвищення рівня С-реактивного білка з високою чутливістю відображає запалення синовіальної оболонки в пацієнтів з артрити та пов'язано з рівнем больового синдрому [11]. Відзначимо, що синовіальне запалення в хворих на ЦД досить часто трапляється й асоціюється з рівнем болю та дисфункції суглобів.

Вивчення патогенезу РА дозволило виявити численні функції прозапальних цитокінів, що не стосуються безпосередньо РА, — наприклад, здатність втручатися в різні етапи метаболізму глюкози. Показано, що чинник некрозу пухлин  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) та інтерлейкін-6 (IL-6) порушують синтез і роботу інсулінових рецепторів і внутрішньоклітинного транспор-

тера глюкози в м'язах, жировій тканині, печінці, поряд із IL1 $\beta$  пригнічують секрецію інсуліну, викликають апоптоз  $\beta$ -клітин острівців Лангерганса підшлункової залози [12]. Деякі вчені вважають, що РА можна розглядати як модель для вивчення порушень вуглеводного обміну [13]. У кількох дослідженнях у хворих РА продемонстровано зниження рівня функціональних можливостей  $\beta$ -клітин і наростання інсулінорезистентності периферичних тканин [14]. Взаємним потенціюванням запалення та дисбалансу метаболізму глюкози намагаються пояснити той факт, що поєднання двох захворювань (РА та ЦД) більшою мірою, ніж ізольовані РА або ЦД, збільшує ризик розвитку ішемічної хвороби серця, інфаркту міокарда, інсульту, серцевої недостатності, хронічної хвороби нирок, дисліпідемії, виразок нижніх кінцівок, ретинопатії й ураження периферичних артерій [15].

З огляду на те, що єдиним енергетичним субстратом для хондроцитів з урахуванням їх виключно анаеробного характеру метаболізму є глюкоза, порушення синтетичних процесів у хрящовій, кістковій і сполучній тканинах на тлі ЦД є досить частим. Гіперглікемія через активацію поліолового шляху метаболізму глюкози та неферментативного глікування білків може призводити до ураження м'язів і періартрикулярних тканин [16].

На тлі ЦД трапляються специфічні ревматичні синдроми типу діабетичної артропатії кисті, нейроостеоартропатії, діабетичної аміотрофії, які не отримали детальної ревматологічної оцінки [17]. За цих синдромів не описано рентгенологічну характеристику уражень кистей і стоп, не дано оцінки імунних порушень, а також не визначено залежність їх від типу ЦД і характеру уражень суглобів. Актуальною залишається проблема асоціації поширених ревматичних захворювань, таких як РА, остеоартроз та остеопороз, із ЦД. Дане питання наразі практично не вивчено. Водночас вивчення даних взаємообтяжуючих асоційованих патологічних станів є необхідним для розробки схем раціональної терапії хворих, які потерпають від поєднаної патології.

**Метою** даного дослідження була оцінка біохімічних ревматологічних показників у хворих на ЦД1 і 2 із діабет-асоційованими остеоартрити.

## Оригінальні дослідження

**Матеріал і методи**

У дослідженні взяли участь 105 пацієнтів, які перебували на лікуванні в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Із них 45 пацієнтів із ЦД1 (14 чоловіків і 31 жінка), та 60 хворих на ЦД2 (19 чоловіків і 41 жінка). За статевим складом групи пацієнтів із ЦД1 і ЦД2 не різнилися ( $p > 0,9$ ), але в кожній групі достовірно переважали жінки ( $p < 0,001$ ).

У **таблиці 1** наведено характеристики вибірки за віком та тривалістю перебігу ЦД. Середні показники віку пацієнтів та індексу маси тіла (ІМТ) виявилися очікувано значуще нижчими, ніж хворих на ЦД2 ( $p < 0,001$ ). Тривалість перебігу ЦД була значно нижчою в групі пацієнтів із ЦД2 ( $p > 0,001$ ). Відмінностей за статевим складом не виявлено ( $p > 0,4$ ).

Серед 105 обстежених артропатію виявлено в 77 (26,7%), у решти 28 (73,3%) хворих дане ускладнення не діагностувалось.

До комплексу обстежень входили традиційні клінічні біохімічні тести. Ревмапроби визначали імунотурбодиметричним методом. Дослідження проводили на біохімічному аналізаторі Humaп (Німеччина) з використанням діагностичних тест-систем Lachema (Чехія), ліцензованих в Україні. Рівень сечової кислоти (СК) визначали в плазмі крові з використанням реактивів BioSystem (Іспанія). Нормальними рівнями СК вважали 210-420 мкмоль/л у чоловіків і 150-350 мкмоль/л у жінок. Ступінь компенсації вуглеводного обміну обстежених оцінювали за рівнем глікованого гемоглобіну (HbA1c), який визначали калориметричним методом із тіобар-

бітуровою кислотою. Компенсацію ЦД реєстрували за рівнем HbA1c до 7%. Наявність і ступінь діабетичної артропатії оцінювали за даними УЗД суглобів, за методикою та класифікацією А. Rosenbloom (1982).

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою методів варіаційної статистики стандартного пакета для статистичних підрахунків Statistica 5.0 Microsoft Office Excel 2003. У праці наведено статистичні показники середніх величин (M), середнє квадратичне відхилення ( $\sigma$ ), стандартна помилка середньої величини (m). Для порівняння середніх абсолютних величин у різних групах застосовували t-критерій Стьюдента. Різницю в отриманих результатах вважали достовірною за  $p \leq 0,05$ . Для аналізу даних також використано кореляційний, дисперсійний однофакторний, множинний регресійний аналізи, а також дискримінантну статистику.

**Результати та обговорення**

У **таблиці 2** наведено розподіл пацієнтів за типом ЦД, статтю та наявністю артропатії. У групі пацієнтів із ЦД1 артропатію виявлено в  $64,4 \pm 7,1\%$  випадків, серед пацієнтів із ЦД2 — у  $80,0 \pm 5,2\%$  ( $t = 1,8$ ;  $p = 0,07$ ). За результатами дисперсійного аналізу встановлено, що чоловіки та жінки мають однакові шанси на розвиток артропатії в обох групах ( $p > 0,5$ ).

У групі пацієнтів із ЦД2 рівні СК і глобулінів у крові виявилися достовірно вищими, ніж у групі пацієнтів із ЦД1 (**табл. 3**). Вважають, що захворювання, обумовлені пуриновим дисметаболізмом (подагра, уратний літіаз тощо), схожі на ускладнення в хворих на ЦД2. На-

**Таблиця 1.** Характеристика обстежених хворих

Група	n (%)	Вік			Тривалість ЦД		
		M	$\sigma$	m	M	$\sigma$	m
ЦД1	45	37,7	8,5	1,3	21,1	8,9	1,3
Чоловіки	14 (31,1)	39,3	8,7	2,3	20,6	9,2	2,5
Жінки	33 (68,9)	36,9	8,5	1,5	21,4	8,9	1,6
ЦД2	60	61,3	7,7	1,0	13,1	7,2	0,9
Чоловіки	19 (31,7)	61,3	7,4	1,7	12,9	8,3	1,9
Жінки	41 (68,3)	61,3	8,0	1,2	13,2	6,8	1,1
Обидві групи	105	51,2	14,2	1,4	16,6	8,9	0,9
Статистика							
тип ЦД		t=14,6; p=0,001			t=4,9; p=0,001		
чоловіки/жінки ЦД1		t=0,8; p=0,405			t=0,2; p=0,810		
чоловіки/жінки ЦД2		t=0,04; p=0,970			t=0,2; p=0,873		

**Таблиця 2.** Розподіл пацієнтів за типом цукрового діабету, статтю та наявністю артропатії, M $\pm$ m, n (%)

Група	Стать	Артропатія	
		відсутня	наявна
ЦД1 ( $\chi^2=0,0002$ ; $p=0,988$ )	чоловіки	5 (35,7 $\pm$ 12,8)	9 (64,3 $\pm$ 12,8)
	жінки	11 (35,5 $\pm$ 8,6)	20 (64,5 $\pm$ 8,6)
	загалом	16 (35,6 $\pm$ 7,1)	29 (64,4 $\pm$ 7,1)
ЦД2 ( $\chi^2=0,02$ ; $p=0,889$ )	чоловіки	4 (21,1 $\pm$ 9,4)	15 (79,0 $\pm$ 9,3)
	жінки	8 (19,5 $\pm$ 6,2)	33 (80,5 $\pm$ 6,2)
	загалом	12 (20,0 $\pm$ 5,2)	48 (80,0 $\pm$ 5,2)
Обидві групи ( $\chi^2=0,01$ ; $p=0,924$ )	чоловіки	9 (27,3 $\pm$ 7,8)	24 (72,7 $\pm$ 7,8)
	жінки	19 (26,4 $\pm$ 5,2)	53 (73,6 $\pm$ 5,2)
	загалом	28 (26,7 $\pm$ 4,3)	77 (73,3 $\pm$ 4,3)

разі гіперурикемію визнано одним із найважливіших компонентів метаболічних розладів, її розглядають як ймовірний предиктор ЦД2, а також як один із чинників патогенезу ендотеліальної дисфункції та гіперактивації симпатико-адреналової системи. Мікрокристали СК ініціюють синдром системної запальної відповіді, діючи як ендогенний флоген — ініціатор запалення. СК у формі іонів, що захоплюють активні форми кисню, задіяно в формуванні синдрому компенсаторного протизапального захисту, що провокує гіперпродукцію СК за ЦД [18]. Дослідження останніх років показали, що саме у хворих на ЦД2 гіперурикемія може бути діагностичним критерієм ураження суглобів [19]. Є дослідження, які доводять, що остеоартричний процес у суглобі може провокувати локальну кристалізацію уратів, надто в умовах гіперглікемії. У свою чергу мікрокристали уратів призводять до механічного ураження суглоба — виникнення запалення та прогресування остеоартриту [20].

Також у групі пацієнтів із ЦД2 виявлено вищий рівень ревматоїдного чинника та С-реактивного білка (з позитивною пробою). За іншими лабораторними показниками, у т.ч. антистрептолізином, статистичних відмінностей не виявлено. Ревматоїдний чинник (автоантитіла IgM, а також IgA та IgG класів, які реагують із Fc-фрагментом IgG) є стандартним імунологічним маркером захворювання суглобів. Ревматоїдним чинником (РЧ) називають сукупність аномальних антитіл (імуноглобулінів), які виробляються клітинами внутрішньосуглобової оболонки та синовіальної рідини суглобів. Отже, хворі на ЦД2 мають більш виражені запальні зміни, у тому числі синовіїти, які призводять до підвищення даного показника. За фізико-хімічними властивостями та специфічними особливостями пентамеру його можна вважати вектором, який здатен активувати функції всіх клітин сполучної тканини та безпосередньо здійснювати біологічну функцію запалення [21].

Синтез С-реактивного білка запускається та контролюється низкою відповідних медіаторів, насамперед цитокінів. Кожен із цитокінів виконує свою функцію, унікальну та незалежну. Відомо, що цитокіни — це первинні активатори певних генів, які починають діяти в умовах запалення, у тому числі суглобів.

**Таблиця 3.** Статистичні характеристики середніх клініко-лабораторних показників у групах обстежених (t-test)

Показник	ЦД1			ЦД2			t	p
	М	m	σ	М	m	σ		
HbA1c, %	7,99	0,15	1,01	8,04	0,13	1,02	0,28	0,780
Білірубін загальний, мкмоль/л	10,86	1,31	3,92	10,10	1,04	4,87	0,41	0,683
Білірубін прямий, мкмоль/л	3,32	0,57	1,61	3,09	0,46	2,16	0,28	0,785
Білірубін непрямий, мкмоль/л	8,35	0,75	2,11	7,00	0,73	3,41	1,04	0,307
Аланінамінотрансфераза, ОД/л	20,80	3,92	13,01	28,70	3,56	17,46	1,33	0,191
Аспартатамінотрансфераза, ОД/л	19,22	1,48	4,90	25,59	3,37	16,51	1,25	0,221
Лужна фосфатаза, ОД/л	91,11	19,80	59,40	66,72	3,62	17,34	1,82	0,079
Гамма-глутамінтрансфераза, ОД/л	41,55	14,84	41,96	35,81	4,52	21,67	0,50	0,621
Креатинін, мкмоль/л	90,00	32,08	55,57	84,20	17,37	49,12	0,17	0,869
Сечовина, ммоль/л	10,65	6,43	11,13	7,08	1,39	3,68	0,80	0,444
СК, ммоль/л	251,43	14,11	93,58	336,62	13,06	101,14	4,38	0,001
Загальний білок, г/л	70,03	1,09	5,68	68,91	0,84	4,97	0,83	0,411
Альбуміни, г/л	56,78	2,89	12,60	56,27	1,60	5,98	0,14	0,890
Глобуліни, г/л	39,76	1,14	4,98	43,73	1,60	5,98	2,08	0,046
Коефіцієнт альбуміни/глобуліни	1,55	0,08	0,37	1,32	0,09	0,32	1,84	0,075
Антистрептолізин, ОД/мл	196,90	57,39	151,85	113,21	34,74	104,21	1,31	0,212
РЧ, мОД/мл	9,04	0,70	2,23	11,24	0,74	3,04	1,98	0,058
СОБ, мг/л	5,03	1,90	7,85	14,96	3,55	20,09	1,95	0,057

Активовані цитокіни (IL-1, TNF-α, IL-6 та інтерферони), є активаторами імунного запалення, яке врешті решт призводить до остеоартритів [12]. У випадках запалення, інфекції або іншого ушкодження С-реактивний білок (СРБ) синтезується гепатоцитами під дією цитокінів «першого покоління» — IL-1, IL-6, які мають прозапальні властивості та здат-

## Оригінальні дослідження

ні активувати систему нуклеарного чинника транскрипції – NF- $\kappa$ B.

Також за допомогою дисперсійного аналізу проаналізовано можливий вплив типу діабету на ревматологічні показники. За результатами вивчення ізольованого впливу типу ЦД встановлено, що саме ЦД2 справляє достовірний вплив на варіативність показників РЧ, СРБ, СК, глобулінів і складає відповідно  $13,6 \pm 3,5\%$  ( $p < 0,05$ ),  $7,5 \pm 1,9\%$  ( $p < 0,05$ ),  $15,8 \pm 0,8\%$  ( $p < 0,01$ ) і  $12,2 \pm 2,8\%$  ( $p < 0,05$ ) їх загальної дисперсії.

Для виявлення можливого зв'язку показників ревматоїдного профілю та артропатії побудовано таблиці спряженості для таких показників, як антистрептолізин, РЧ і СРБ. Оскільки сума спостережень у деяких підгрупах була меншою від п'яти, рівень достовірності в таблицях  $2 \times 2$  оцінювали з поправкою Йейтса. Не виявлено достовірного зв'язку між наявністю/відсутністю артропатії та градаціями показників антистрептолізин і РЧ ( $p > 0,1$ ), що, можливо, обумовлено малим розміром вибірки для даних пропорцій.

Результати, отримані в дослідженні розподілу пацієнтів за градаціями СРБ та артропатій мали достатню потужність статистичного дослідження для групи пацієнтів із ЦД2 (табл. 4). У  $88,9 \pm 10,5\%$  випадків серед хворих без артропатії тест на СРБ дав негативний результат, тоді як у  $80,0 \pm 6,3\%$  випадків серед хворих з артропатіями тест був позитивним.

Детальніший аналіз дозволив визначити, що частка хворих із позитивним тестом на СРБ зростає з прогресуванням артропатії ( $r = 0,51$ ;  $p < 0,001$ ) (рис. 1). Так, для 1-ї стадії артропатії реакція на СРБ була позитивною в  $66,7 \pm 27,2\%$  випадків, для 2-ї – у  $76,9 \pm 8,3\%$ , для 3-ї – у  $90,9 \pm 8,7\%$ . Також встановлено відмінності між частками пацієнтів із позитив-

ним СРБ і відсутністю артропатії ( $11,1 \pm 10,5\%$ ) та наявністю артропатії 2-ї ( $t = 4,7$ ;  $p < 0,001$ ) і 3-ї ( $t = 5,6$ ;  $p < 0,001$ ) стадій. Частки пацієнтів із відсутністю артропатії та за наявності артропатії 1-ї стадії статистично не різнилися ( $t = 1,6$ ;  $p > 0,1$ ).

Статистичного підтвердження зростання кількісних показників ревматоїдного профілю зі збільшенням стадії артропатії не виявлено.

Встановлено підвищення середнього рівня СК зі збільшенням стадії артропатії як у групі пацієнтів із ЦД1 ( $F = 4,4$ ;  $p = 0,009$ ), так і в групі з ЦД2 ( $F = 17,9$ ;  $p < 0,001$ ) (рис. 2).

У хворих на ЦД1 виявлено достовірні відмінності середнього рівня СК залежно від наявності/відсутності артропатії ( $t = 2,8$ ;  $p = 0,008$ ). Між пацієнтами з відсутністю артропатії та артропатією 1-ї стадії ( $t = 0,97$ ;  $p = 0,342$ ), 1-ї та 2-ї стадій ( $t = 1,7$ ;  $p = 0,110$ ), а також 2-ї та 3-ї стадій ( $t = 1,4$ ;  $p = 0,477$ ) достовірних відмінностей середніх значень СК не виявлено, проте знайде-

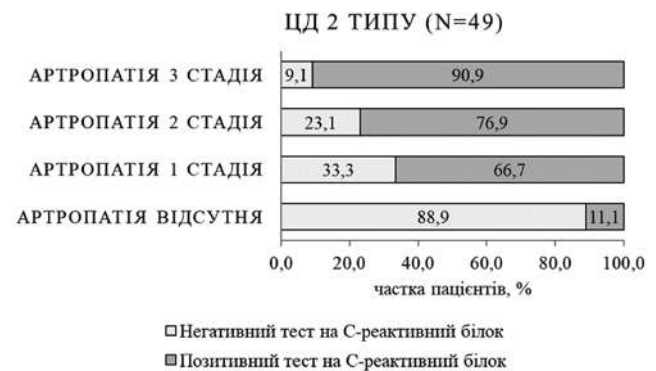


Рис. 1. Розподіл хворих із цукровим діабетом 2-го типу за результатами тесту на С-реактивний білок і стадіями артропатії (%).

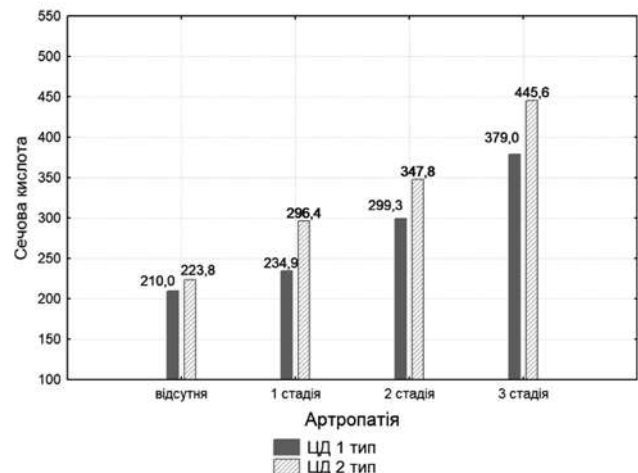


Рис. 2. Розподіл середнього рівня сечової кислоти за типом цукрового діабету та стадією артропатії.

Таблиця 4. Розподіл пацієнтів із цукровим діабетом за градаціями С-реактивного білка та наявністю/відсутністю артропатії,  $P \pm m$ , n (%)

Група	Артропатія	С-реактивний білок	
		негативний	позитивний
ЦД1 ( $\chi^2 = 0,05$ ; $p = 0,828$ )	відсутня	8 ( $61,5 \pm 13,5$ )	5 ( $38,5 \pm 13,5$ )
	наявна	13 ( $52,0 \pm 10,0$ )	12 ( $48,0 \pm 10,0$ )
	обидві групи	21 ( $55,3 \pm 8,1$ )	17 ( $44,7 \pm 8,1$ )
ЦД2 ( $\chi^2 = 12,9$ ; $p = 0,001$ )	відсутня	8 ( $88,9 \pm 10,5$ )	1 ( $11,1 \pm 10,5$ )
	наявна	8 ( $20,0 \pm 6,3$ )	32 ( $80,0 \pm 6,3$ )
	обидві групи	16 ( $32,7 \pm 6,7$ )	33 ( $67,4 \pm 6,7$ )



но відмінності між пацієнтами з артропатією 1-ї та 3-ї стадій ( $t=2,3$ ;  $p=0,039$ ).

За ЦД2 також виявлено достовірні відмінності середнього рівня СК залежно від наявності/відсутності артропатії ( $t=5,2$ ;  $p<0,001$ ). Середні значення СК за відсутності артропатії та у хворих з артропатією 1-ї стадії статистично не різнилися ( $t=1,7$ ;  $p=0,107$ ). Відмінності виявлено між показниками пацієнтів з артропатією 1-ї та 2-ї стадій ( $t=2,2$ ;  $p=0,038$ ), а також 2-ї та 3-ї стадій ( $t=11,1$ ;  $p=0,023$ ).

Якщо тип діабету справляв вплив на дисперсію показника «СК» –  $15,8\pm 0,8\%$  за його ізольованої дії ( $p<0,01$ ), то стадії артропатії за ЦД1 справляли вплив у  $24,8\pm 2,7\%$  ( $p<0,01$ ), а за ЦД2 вдвічі більший –  $49,0\pm 2,7\%$  ( $p<0,01$ ).

Встановлено достовірний прямий кореляційний зв'язок показників «СК» та «артропатія» у загальній групі дослідження ( $r=0,45$ ;  $p<0,001$ ) та в групі із ЦД2 ( $r=0,43$ ;  $p=0,001$ ).

Отже, за отриманими результатами встановлено вірогідне підвищення показників, які характеризують ревматичні захворювання, у хворих на ЦД1 і ЦД2 з ураженнями суглобів. Для загальної групи дослідження виявлено прямий кореляційний зв'язок стадій артропатії із чинниками «антистрептолізин» ( $r=0,33$ ;  $p<0,01$ ), «РЧ» ( $r=0,26$ ;  $p<0,05$ ) і «СРБ» ( $r=0,43$ ;  $p<0,001$ ). Подальше накопичення інформації та вивчення впливу показників ревматоїдного профілю в пацієнтів із ЦД на діагностику артропатій видається доцільним. Особливої уваги вимагає вивчення зв'язку СРБ та артропатій у пацієнтів із ЦД2 з огляду на достовірне зростання позитивних тестів на СРБ ( $r=0,51$ ;  $p<0,001$ ) із підвищенням стадії артропатії, навіть на малих вибірках. На перспективність дослідження також вказують достовірно вищі показники РЧ і СРБ саме в пацієнтів із ЦД2, а також вплив чинника «тип ЦД» ( $7,5$ - $13,6\%$ ;  $p<0,05$ ) на загальну дисперсію показників РЧ і СРБ. На більш виражені порушення обміну речовин у пацієнтів із ЦД2 та артропатіями вказує вдвічі вищий ізольований вплив чинника «артропатія» та прямий зв'язок градацій показника «СК» зі стадіями артропатії ( $r=0,43$ ;  $p=0,001$ ), що також може мати діагностичне значення. Саме підвищення рівня СК у сироватці крові хворих на ЦД2 з артропатіями є найбільш чутливим діагностичним маркером ураження суглобів.

Але виключити вплив чинника «супутня патологія», який може обумовлювати виявлені відмінності в пацієнтів старшого віку, на підставі цього статистичного аналізу не можна, адже супутні діагнози не було враховано. Чинник «вік» на якісних даних і малій вибірці врахувати також практично неможливо.

## Висновок

Отримані результати продемонстрували, що як найбільш чутливі діагностичні критерії у хворих із діабет-асоційованими остеоартритами можна рекомендувати використовувати рівень сечової кислоти в крові, ревматоїдного чинника та С-реактивного білка.

## Список використаної літератури

1. Кондратьева ЛВ, Панафидина ТА, Герасимова ЕВ, Горбунова ЮН, Попкова ТВ, Насонов ЕЛ. Сахарный диабет и гипергликемия у больных ревматоидным артритом. Современная ревматология. 2014;8(3):23-27. (Kondratyeva LV, Panafidina TA, Gerasimova EV, Gorbunova YN, Popkova TV, Nasonov EL. Diabetes mellitus and hyperglycemia in patients with rheumatoid arthritis. Modern Rheumatology Journal. 2014;8(3):23-27) (In Russ.) doi.org/10.14412/1996-7012-2014-3-23-27
2. Dong Q, Degree B, Liu H, Yang D, Zhang Y. Diabetes mellitus and arthritis: is it a risk factor or comorbidity? A systematic review and meta-analysis Medicine (Baltimore). 2017 May; 96(18): e6627 doi: 10.1097/MD.0000000000006627
3. Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM. Comorbidity in arthritis. J Rheumatol. 1999; 26:2475-9.
4. Shikhman AR, Brinson DC, Valbracht J, Lotz MK. Cytokine regulation of facilitated glucose transport in human articular chondrocytes. J. Immunol 2001; 167:7001-7008
5. Williams MF, London DA, Husni EM, Navaneethan S, Kashyap SR. Type 2 diabetes and osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. Journal of Diabetes and its Complications. 2016;30(5):944-950
6. Su CC, Chen I, Young FN, Lian I. Risk of diabetes in patients with rheumatoid arthritis: a 12-year retrospective cohort study. J Rheumatol. 2013; 40: 1513-1518
7. Dessein PH, Joffe BI, Stanwix AE, Christian B., Veller M. Glucocorticoids and insulin sensitivity in rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2004; 31: 867-874.
8. Schett G, Kleyer A, Perricone C, Sahinbegovic E, Iagnocco A, Zwerina J. Diabetes is an independent predictor for severe osteoarthritis: results from a longitudinal cohort study Diabetes Care. 2013 Feb; 36(2): 403-409. doi: 10.2337/dc12-0924
9. Solomon DH, Love TJ, Canning C, Schneeweiss S. Risk of diabetes among patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and psoriasis. Ann Rheum Dis. 2010; 69: 2114-2117.
10. Rehling T, Bjorkman A, Andersen M, Ekholm O, Molsted S. Diabetes Is Associated with Musculoskeletal Pain, Osteoarthritis, Osteoporosis, and Rheumatoid Arthritis Journal of Diabetes Research. 2019 Article ID6324348 doi.org/10.1155/2019/6324348
11. Louati K, Vidal C, Berenbaum F, Sellam J. Association between diabetes mellitus and osteoarthritis: systematic literature review and meta-analysis. R.M.D. Open. 2015;1(1): p. e000077
12. Ширинский ИВ, Калиновская НЮ, Ширинский ВС. Клинико-иммунологическая характеристика диабет-ассоциированного остеоартрита Медицинская иммунология. 2015;17: 87-92. (Shirinsky IV, Kalinovskaya NYu, Shirinsky VS. Clinical and immunological characteristics of diabetes-associated osteoarthritis. Meditsinskaya Immunologiya 2015;17: 87-92.) (In Russ.)

## Оригінальні дослідження

13. Berenbaum F. Diabetes-induced osteoarthritis: from a new paradigm to a new phenotype. *Ann. Rheum. Dis.* 2011; 70:1354-6. doi:10.1136/ard.2010.146399.19.
14. Rosa SC, Rufino AT, Judas F, Tenreiro C, Lopes MC, Mendes AF. Expression and function of the insulin receptor in normal and osteoarthritic human chondrocytes: modulation of anabolic gene expression, glucose transport and GLUT-1 content by insulin. *Osteoarthritis and Cartilage* 2011; 19:719-27. 10.1016/j.joca.2011.02.004.
15. Lu M, Yan S, Yin W. Risk of Rheumatoid Arthritis in Patients with Type 2 Diabetes: A Nationwide Population-Based Case-Control Study *PLoS One.* 2014; 9(7): e101528. doi: 10.1371/journal.pone.0101528.
16. Ruscitti P, Ursini F, Cipriani P, Ciccio F, Liakouli V, Carubbi F. Prevalence of type 2 diabetes and impaired fasting glucose in patients affected by rheumatoid arthritis. Results from a cross-sectional study *Medicine (Baltimore).* 2017 Aug; 96(34): e7896. doi: 10.1097/MD.00000000000007896.
17. Magnusson K, Hagen KB, Osteras N, Nordsletten L, Natvig B, Haugen IK. Diabetes is associated with increased hand pain in erosive hand osteoarthritis — data from a population-based study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015; 67:187-95. doi:10.1002/acr.22460.
18. Waine H, Nevinny D, Rosenthal J, Joffe IB. Association of osteoarthritis and diabetes mellitus. *Tufts Folia Med.* 1961; 7:13-9.
19. Orlenko V, Synytsa Y. Influence of asymptomatic hyperuricemia on the development of arthropathy in patients with diabetes. The progressive researches «Science & Genesis» 2015;1:37-42.
20. Xiao L, Lin S, Zhan F. The association between serum uric acid level and changes of MRI findings in knee osteoarthritis: A retrospective study. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98(21): e15819 ID: mdl-31124983.
21. Lebiedz-Odrobina D, Kay J. Rheumatic manifestations of diabetes mellitus. *Rheum. Diseases Clinics of North America.* 2010; 36 (4):681-699.

(Надійшла до редакції 03.02.2020 р.)

## Некоторые ревматологические показатели у больных с диабет-ассоциированными остеоартритами

В.Л. Орленко<sup>1</sup>, К.Н. Тронько<sup>1</sup>, Е.Т. Елизарова<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>ГУ «Институт общественного здоровья им. О.М. Марзеева НАМНУ»

**Резюме.** На современном этапе актуальной является проблема ассоциации распространенных ревматических заболеваний, таких как ревматоидный артрит, остеоартроз и остеопороз, с сахарным диабетом (СД). К настоящему времени нет единого взгляда на роль биохимических и иммунных факторов, которые вызывают поражения суставов в условиях коморбидности. **Целью** данного исследования была оценка биохимических ревматологических показателей у больных СД1 и СД2 с диабет-ассоциированным остеоартритом. **Материал и методы.** В исследовании приняли участие 105 пациентов, которых распределили на группы по типу диабета, наличию и степени тяжести диабетической артропатии. Пациентам проводили диагностику артропатий с помощью УЗИ суставов, ревмапробы определяли иммунотурбодиметрическим методом. **Результаты.** В группе пациентов с СД1 артропатию об-

наружено в 64,4% случаев, в группе пациентов с СД2 — в 80,0% (t=1,8; p=0,07). У больных с артропатией выявлена прямая корреляционная связь стадий артропатии с факторами «антистрептолизин» (r=0,33; p<0,01), «ревматоидный фактор» (r=0,26; p<0,05) и «С-реактивный белок» (r=0,43; p<0,001). Установлено повышение среднего уровня мочевой кислоты с увеличением стадии артропатии как в группе пациентов с СД1 (F=4,4; p=0,009), так и в группе с СД2 (F=17,9; p<0,001). **Вывод.** Исходя из полученных данных, можно рекомендовать использовать как наиболее чувствительные диагностические критерии у больных с диабет-ассоциированными остеоартритами уровень мочевой кислоты в крови, ревматоидного фактора и С-реактивного белка.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, диабет-ассоциированный остеоартрит, ревматологические показатели, мочевая кислота.

## Some rheumatological indicators in patients with diabetes associated osteoarthritis

V.L. Orlenko<sup>1</sup>, K.M. Tronko<sup>1</sup>, O.T. Yelizarova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>SI «O.M. Marzelev Institute for Public Health NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

**Abstract.** At the present stage, the problem of the association of common rheumatic diseases, such as rheumatoid arthritis, osteoarthritis and osteoporosis with diabetes mellitus, is relevant. To date, there is no single view on the role of biochemical and immunological factors that cause joint damage in conditions of comorbidity.

**The aim** of the study was to evaluate the biochemical rheumatological parameters in patients with type 1 and type 2 diabetes with diabetes associated osteoarthritis. **Material and methods.** The study involved 105 patients who were divided into groups by type of diabetes, the presence and severity of diabetic arthropathy. Patients were diagnosed with arthropathy using ultrasound of the joints, rheumatic tests were determined by immunoturbidimetric method. **Results.** In the group of patients with type 1 diabetes, arthropathy was found in 64.4% of patients, in the group of patients with type 2 diabetes — in 80.0% (t=1.8; p=0.07). Patients with arthropathy revealed a direct correlation between the stages of arthropathy and the factors «antistreptolysin» (r=0.33; p<0.01), «rheumatoid factor» (r=0.26; p<0.05) and «C-reactive protein» (r=0.43; p<0.001). An increase in the average level of uric acid with an increase in the stage of arthropathy was established both in the group of patients with type 1 diabetes (F=4.4; p=0.009) and in the group with type 2 diabetes (F=17.9; p<0.001). **Conclusions.** Based on the data obtained, it is recommended to use the level of uric acid in the blood, rheumatoid factor and C-reactive protein as the most sensitive diagnostic criteria in patients with diabetes associated osteoarthritis.

**Keywords:** diabetes mellitus, diabetes associated osteoarthritis, rheumatology, uric acid.

DOI: 10.31793/1680-1466.2020.25-1.49

# Activation of extracellular signal-regulated kinase-1/2 in blood mononuclear cells of patients with diabetes and autoimmune thyroiditis

V.V. Pushkarev,  
L.K. Sokolova,  
O.I. Kovzun,  
S.A. Chervyakova,  
T.S. Vatsiba,  
V.M. Pushkarev,  
M.D. Tronko

SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

**Резюме.** The peripheral blood mononuclear cells (PBMC) mainly includes monocytes and lymphocytes involved in the development of diabetes mellitus and other autoimmune diseases. Ret/Ras/Raf/MEK/ERK is a signaling cascade that controls cellular processes such as proliferation, survival, angiogenesis, cell growth and motility. **The aim** of the work was to study the activation of the main effector protein kinase of this cascade — ERK1/2 in PBMC of patients with diabetes and autoimmune (Hashimoto's) thyroiditis. **Material and methods.** The material of this work was the blood of healthy subjects, patients with type 2 diabetes, with type 2 diabetes and AIT, with type 2 diabetes and cancer (papillary thyroid carcinoma), with type 1 diabetes, with type 1 diabetes and AIT. Enzyme-linked immunosorbent assay kit 85-86012 («Invitrogen», USA) were used to determine the amount of phospho-ERK1/2 (p-Thr202/Thr204, Thr185/Tyr187, respectively). **Results.** Patients were divided into 6 groups: 1 — control — healthy subjects, representative for age and BMI, 2 — patients with type 2 diabetes, 3 — patients with type 2 diabetes and AIT, 4 — patients with type 2 diabetes and thyroid cancer, 5 — patients with type 1 diabetes, 6 — patients with type 1 diabetes and AIT. It was shown that activation of ERK1/2 in PBMC of patients with type 2 diabetes and cancer was not observed, while in patients with type 1 diabetes or autoimmune thyroiditis it increased significantly. However, in patients with type 1 diabetes with autoimmune thyroiditis, the activation of ERK1/2 in PBMC decreased to a control level, which can be explained by the competition between the two autoimmune processes for common signaling pathways. **Conclusion.** In PBMC of patients with autoimmune diseases (type 1 diabetes or AIT), MAPK/ERK cascade is activated.

**Keywords:** peripheral blood mononuclear cells, extracellular signal-regulated kinase-1/2, type 1 and type 2 diabetes, cancer, autoimmune thyroiditis.

Peripheral blood mononuclear cells (PBMC) mainly include monocytes/macrophages and lymphocytes — extremely flexible cells that are in-

\* 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

© V.V. Pushkarev, L.K. Sokolova, O.I. Kovzun, S.A. Chervyakova, T.S. Vatsiba, V.M. Pushkarev, M.D. Tronko

involved in cellular and humoral immunity. In particular, lymphocytes and macrophages are involved in pathogenesis of diabetes mellitus and other autoimmune diseases [1, 2].

Type 1 diabetes (T1D) is an autoimmune disease, in which pancreatic  $\beta$ -cells are destroyed by autoreactive T cells and inflammatory processes.

## Оригінальні дослідження

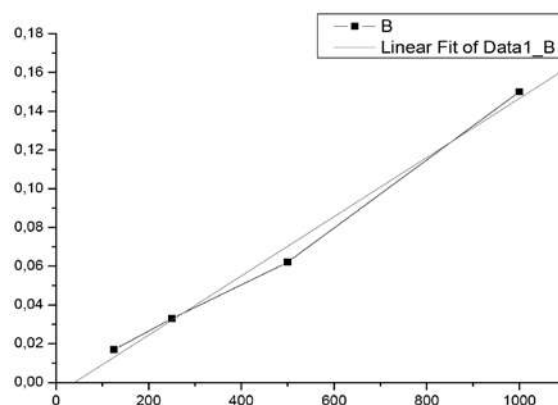
In type 2 diabetes (T2D) macrophages, T-cells, B-cells, NK and other immune cell subtypes infiltrate the metabolic tissues, initiating a low-level inflammatory process [2].

Autoimmune (Hashimoto's) thyroiditis (AIT) is associated with the formation of auto-antibodies, which appear mostly in the presence of lymphocytes in the thyroid. Lymphocytes produce antibodies to thyroid peroxidase, thyroglobulin, and thyroid-stimulating hormone receptor and other proteins. AIT is characterized by wide invasion of the thyroid with lymphocytes and macrophages, which generates autoreactivity associated with T- and B-cells [3-5].

Ret/Ras/Raf/MEK/ERK is a signaling cascade which connects growth factor signals at cell membrane receptors with transcription factors, which regulate the expression of genes that control proliferation, survival, angiogenesis, cell growth and motility [6]. This signaling pathway is considered to be the principal in control of cell division [7]. It largely determines the functioning of blood cells in various diseases, including diabetes and its complications. Therefore, it was important to study the activity in the PBMC of the main effector protein kinase of this cascade — ERK1/2.

## Material and methods

The study was conducted at the Department of Diabetology of the Institute. All patients signed informed consent for the use of biomaterials in further diagnostic and scientific studies. Immediately after sampling, the blood was diluted in 2-fold with PBS (pH 7.4), and PBMC were isolated as described previously [8]. The collected PBMC were washed with PBS by centrifugation at 200 g to remove platelets and frozen at  $-80^{\circ}\text{C}$  until use. To determine the amount of phospho-ERK1/2 (p-Thr202/Thr204, Thr185/Tyr187, respectively) kits for enzyme immunoassay 85-86012 («Invitrogen», USA) were used. Cells were lysed in extraction buffer containing protease and phosphatase inhibitors. The studies were performed in triplets. The protein concentration in the lysate was determined using Novagen (USA) kits (BCA protein assay kit). Measurements were made on a microplate reader from Bio-tek Instruments (USA) at a wavelength of 450 nm. The calibration curve (**Fig. 1**) indicates a satisfactory agreement of the experimental curve with the theoretical one and a slight data scatter.



**Fig. 1.** Calibration curve for the determination of phospho-ERK1/2 by enzyme-linked immunosorbent assay: B — experimental line.

The results of the experiments were presented as  $M \pm m$ ,  $n=3-13$ . Student's *t*-test and one-way ANOVA were used to compare the data groups. *P* values  $\leq 0.05$  were considered as significant.

## Results and discussion

All patients were divided into 6 groups: 1 — control ( $n=3$ ) — healthy subjects, representative for age and BMI, 2 — patients with type 2 diabetes ( $n=13$ ), 3 — patients with type 2 diabetes and AIT ( $n=3$ ), 4 — patients with type 2 diabetes and cancer (papillary thyroid carcinoma) ( $n=4$ ), 5 — patients with type 1 diabetes ( $n=7$ ), 6 — patients with type 1 diabetes and AIT ( $n=3$ ).

It can be seen from the **table** that PBMC mainly consists of monocytes/macrophages and lymphocytes (T-cells, B-cells and NK) [9], which play a key role in the pathogenesis of T1D and T2D, diabetic complications and AIT [2, 4].

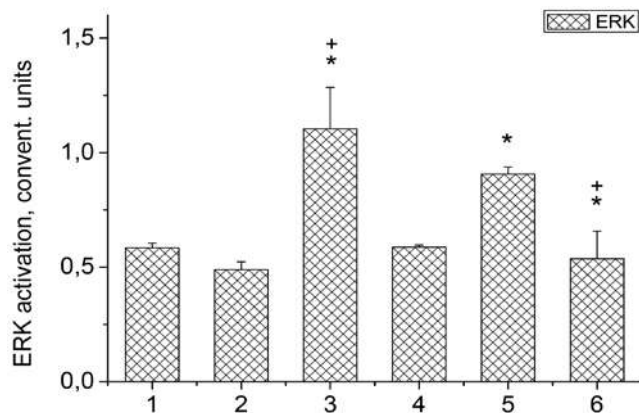
Phosphorylation of ERK1 (p44) on the residues Thr202/Thr204 and ERK2 (p42) on Thr185/Tyr187, means their activation. We determined the total phosphorylation of both protein kinases in the blood cells of the above groups.

**Table.** Cells that form the basis of human PBMC

Human PBMC composition	Percentage of total
Monocytes	10-30%
Lymphocytes	70-90%
All T cells (CD3+)	45-70%
Helper CD4+ T cells	25-60% of all T cells
Cytotoxic CD8+ T cells	5-30% of all T cells
B-cells	5-15%
NK cells	5-10%
Dendritic cells	1-2%
Stem cells (CD34+)	0,1-0,2%

**Fig. 2-2** shows that there is no activation of ERK1/2 in PBMC of patients with T2D compared with control, whereas in PBMC of patients with T1D it increased more than 1.5 times (**Fig. 2-5**) that may be associated with the intensity of autoimmune processes in type 1 diabetes, in which PBMC are involved. In patients with T2D and AIT, activation of ERK1/2 in PBMC increased almost 2-times compared with control and more than 2 times compared with group 2 (**Fig. 2-2 and 2-3**). There were no changes in amount of phosphorylated ERK1/2 in PBMC of patients with type 2 diabetes and cancer (**Fig. 2-4**). The most interesting was the group of patients with T1D and AIT (**Fig. 2-6**), where the decrease in protein kinase activation compared with T1D group (**Fig. 2-5**) down to the control level was observed.

Thus, in PBMC of patients with T2D, and with T2D + cancer (**Fig. 2-2 and 2-4**), which are characterized by intense infiltration of macrophages and lymphocytes into metabolic and cancer tissues, we did not observe activation of proliferative processes. It is possible that division of these cells may occur after infiltration. Autoimmune processes characteristic of patients with T1D or AIT (**Fig. 2-3 and 2-5**) cause enhanced ERK1/2 activation, which is probably related to increased lymphocytes/macrophages proliferation and cytokine secretion [10]. The decrease of ERK1/2 activation in PBMC of T1D and AIT patients to the control level may be associated with the imposition of two unidirectional processes on ERK1/2 activation. Activation of ERK1/2 is known to be a prerequisite for cell proliferation,



**Fig. 2.** Activation of ERK1/2 in PBMC of patients with diabetes mellitus and autoimmune thyroiditis: 1 — control (n=3), 2 — type 2 diabetes (n=13), 3 — type 2 diabetes and AIT (n=3), 4 — type 2 diabetes and cancer (n=4), 5 — type 1 diabetes (n=7), 6 — type 1 diabetes and AIT (n=3); M±m; \* — difference from control value is significant,  $p \leq 0.05$ ; + — differences between groups 2 and 3, and 5 and 6 are significant,  $p \leq 0.05$ .

however, its hyperactivation sometimes leads to inhibition of the protein kinase through special cell-initiated mechanisms [11-13]. Because both AIT and T1D are associated with lymphocyte activation, proliferation, infiltration, and antibody formation, it is possible that the common signaling mechanisms initiated by pathogenic processes in these diseases compete with each other regarding ERK1/2 activation.

PBMC are critical components of the immune system because they form a response to foreign biomaterials entering the human body and to the existing cells transformed into a tumor type. PBMC are an extremely sensitive system that responds to stresses, diseases and other numerous pathological changes in homeostasis of the body, and the MAPK/ERK signaling cascade plays an important role in these reactions [14-18]. Researchers and clinicians use PBMC in areas relating to immunology, infectious disease, hematological malignancies, transplant therapy, personalized medicine, and toxicology.

## Conclusion

Therefore, studying key signaling pathways in blood mononuclear cells may be important for disease diagnosis, prognosis, and evaluation of treatment efficacy.

## References

- Subramanian V, Ferrante A Jr. Obesity, inflammation, and macrophages. Nestle Nutr Workshop Ser Paediatr Program. 2009;63:151-59.
- Тронько НД, Пушкарев ВМ, Соколова ЛК, Пушкарев ВВ, Ковзун ЕИ. Молекулярные механизмы патогенеза сахарного диабета и его осложнений. К.: Издательский дом Медкнига, 2018. 264 с. (Tronko ND, Pushkarev VM, Sokolova LC, Pushkarev VV, Kovzun EI. Molecular mechanisms of the pathogenesis of diabetes mellitus and its complications. K.: Medknig Publishing House, 2018.264 p.)
- Buzdugă CM, Costea CF, Dumitrescu GF, Turliuc MD, Bogdănici CM, Cucu A, et al. Cytological, histopathological and immunological aspects of autoimmune thyroiditis: a review. Rom J Morphol Embryol. 2017;58(3):731-8.
- Iddah MA, Macharia BN. Autoimmune thyroid disorders. ISRN Endocrinol. 2013;2013:509764.
- Ajjan RA, Weetman AP. The Pathogenesis of Hashimoto's Thyroiditis: further developments in our understanding. Horm Metab Res. 2015;47(10):702-10.
- Mendoza M, Er E, Blenis J. The Ras-ERK and PI3K-mTOR pathways: cross-talk and compensation. Trends Biochem Sci. 2011;36(6):320-8.
- Wortzel I, Seger R. The ERK cascade: distinct functions within various subcellular organelles. Genes Cancer. 2011;2(3):195-209.
- Vatseba TS, Sokolova LK, Pushkarev VV, Kovzun OI, Guda BB, Pushkarev VM, et al. Activation of the PI3K/Akt/mTOR/p70S6K1 signaling cascade in the mononuclear cells of peripheral blood: association with insulin and insulin-like growth factor levels in the blood of patients with cancer and diabetes. Cytol Genet. 2019;53(6):489-93.
- Delves PJ, Martin SJ, Burton DR, Roitt IM. Roitt's Essential Immunology, 13th ed. Wiley and Sons, Ltd, 2017. 556 p.

## Оригінальні дослідження

10. Arthur JS, Ley SC. Mitogen-activated protein kinases in innate immunity. *Nat Rev Immunol.* 2013;13:679-92.
11. Pushkarev V, Guda B, Pushkarev V, Tronko N. Oncogene toxicity in thyroid carcinomas and other types of tumors. *Cytol Genet.* 2018;521(52):54-61.
12. Гуда ББ, Пушкарєв ВВ, Ковзун ОІ, Пушкарєв ВМ, Тронько МД. Токсичність MAPK у карциномах ПЦЗ. Механізми пригнічення сигнального каскаду. Огляд літератури та власних даних. Шпитальна хірургія. 2019;3:84-96. (Guda BB, Pushkaryov BB, Kovzun OI, Pushkaryov VM, Tronko MD. MARK toxicity in thyroid carcinomas. Mechanisms of signal cascade suppression. Literature and personal data review. *Hospital surgery.* 2019;3:84-96.)
13. Park JI. Growth arrest signaling of the Raf/MEK/ERK pathway in cancer. *Front Biol (Beijing).* 2014;9(2):95-103.
14. Ciliberti MG, Albenzio M, Inghese C, Santillo A, Marino R, Sevi A, et al. Peripheral blood mononuclear cell proliferation and cytokine production in sheep as affected by cortisol level and duration of stress. *J Dairy Sci.* 2017;100(1):750-6.
15. Zheng Q, Xu J, Gao H, Tao R, Li W, Shang S, et al. Receptor expression and responsiveness of human peripheral blood mononuclear cells to a human cytomegalovirus encoded CC chemokine. *Braz J Infect Dis.* 2015;19(4):403-9.
16. Zheng Q, Tao R, Gao H, Xu J, Shang S, Zhao N. HCMV-encoded UL128 enhances TNF- $\alpha$  and IL-6 expression and promotes PBMC proliferation through the MAPK/ERK pathway in vitro. *Viral Immunol.* 2012;25(2):98-105.
17. Su S, Duan J, Chen T, Huang X, Shang E, Yu L, et al. Frankincense and myrrh suppress inflammation via regulation of the metabolic profiling and the MAPK signaling pathway. *Sci Rep.* 2015;5:13668.
18. Groh L, Keating ST, Joosten LA, Netea MG, Riksen NP. Monocyte and macrophage immunometabolism in atherosclerosis. *Semin Immunopathol.* 2018;40(2):203-14.

(Надійшла до редакції 07.02.2020 р.)

## Активация киназы, що регулюється позаклітинними сигналами-1/2 (ERK1/2), у мононуклеарах крові людини за діабету та аутоімунного тиреоїдиту

**В.В. Пушкарєв, Л.К. Соколова, О.І. Ковзун, С.А. Червякова, Т.С. Вацеба, В.М. Пушкарєв, М.Д. Тронько**

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

**Резюме.** До складу мононуклеарних клітин периферичної крові (PBMC) в основному входять моноцити і лімфоцити, які беруть участь у розвитку цукрового діабету (ЦД), та інших аутоімунних захворювань. Ret/Ras/Raf/MEK/ERK є сигнальним каскадом, який контролює такі клітинні процеси, як проліферація, виживання, ангиогенез, ріст і рухливість клітин. **Метою** роботи було дослідження активації в PBMC головної ефекторної протеїнкінази цього каскаду — ERK1/2. **Матеріал і методи.** Матеріалом роботи була кров здорових осіб, пацієнтів із діабетом 2-го типу, з діабетом 2-го типу й аутоімунним тиреоїдитом (АІТ), із діабетом 2-го типу та раком щитоподібної залози, із діабетом 1-го типу, із діабетом 1-го типу й АІТ. Для визначення кількості фосфо-ERK1/2 (ф-Thr202/Thr204 і Thr185/Tyr187 відповідно) використовували набори для імуноферментного аналізу 85-86012 («Invitrogen», США). **Результати.** Пацієнтів розподілили на 6 груп: 1 — контроль — здорові особи, репрезентативні за віком та ІМТ, 2 — пацієнти з діабетом 2-го типу, 3 — пацієнти з діабетом 2-го типу й АІТ, 4 — пацієнти з діабетом 2-го типу та раком щитоподібної залози, 5 — пацієнти з діабетом 1-го типу,

6 — пацієнти з діабетом 1-го типу і АІТ. Показано, що активації ERK1/2 у PBMC хворих на діабет 2-го типу та рак не спостерігалось, тоді як у хворих на діабет 1-го типу або з АІТ вона суттєво зростала. Натомість у хворих на діабет 1-го типу з АІТ активація ERK1/2 у PBMC знижувалася до контрольного рівня, що можна пояснити конкуренцією між двома аутоімунними процесами за спільні сигнальні шляхи. **Висновок.** У пацієнтів з аутоімунними захворюваннями (діабет 1-го типу або АІТ) у PBMC відбувається активація MAPK/ERK-каскаду.

**Ключові слова:** мононуклеарні клітини периферичної крові, киназа, що регулюється позаклітинними сигналами-1/2, діабет 1-го та 2-го типів, рак, аутоімунний тиреоїдит.

## Активация регулируемой внеклеточными сигналами киназы-1/2 (ERK1/2) в мононуклеарах крови человека при диабете и аутоиммунном тиреоидите

**В.В. Пушкарєв, Л.К. Соколова, Е.И. Ковзун, С.А. Червякова, Т.С. Вацеба, В.М. Пушкарєв, Н.Д. Тронько**

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

**Резюме.** В состав мононуклеарных клеток периферической крови (PBMC) в основном входят моноциты и лимфоциты, участвующие в развитии сахарного диабета и других аутоиммунных заболеваний. Ret/Ras/Raf/MEK/ERK является сигнальным каскадом, который контролирует такие клеточные процессы, как пролиферация, выживание, ангиогенез, рост и подвижность клеток. **Целью** работы было исследование активации в PBMC главной эффекторной протеинкиназы этого каскада — ERK1/2. **Материал и методы.** Материалом работы была кровь здоровых лиц, пациентов с диабетом 2-го типа, диабетом 2-го типа и аутоиммунным тиреоидитом (АИТ), с диабетом 2-го типа и раком щитовидной железы, с диабетом 1-го типа, с диабетом 1-го типа и АИТ. Для определения количества фосфо-ERK1/2 (ф-Thr202/Thr204 и Thr185/Tyr187 соответственно) использовали наборы для иммуноферментного анализа 85-86012 («Invitrogen», США). **Результаты.** Пациентов распределили на 6 групп: 1 — контроль — здоровые лица, репрезентативные по возрасту и ИМТ, 2 — пациенты с диабетом 2-го типа, 3 — пациенты с диабетом 2-го типа и АИТ, 4 — пациенты с диабетом 2-го типа и раком щитовидной железы, 5 — пациенты с диабетом 1-го типа, 6 — пациенты с диабетом 1-го типа и АИТ. Показано, что активации ERK1/2 в PBMC больных диабетом 2-го типа и раком не наблюдалось, тогда как у больных диабетом 1-го типа или АИТ она существенно возрастала. Однако у больных диабетом 1-го типа с АИТ активация ERK1/2 в PBMC снижалась до контрольного уровня, что можно объяснить конкуренцией между двумя аутоиммунными процессами за общие сигнальные пути. **Вывод.** У пациентов с аутоиммунными заболеваниями (диабетом 1-го типа или АИТ) в PBMC происходит активация MAPK/ERK-каскада.

**Ключевые слова:** мононуклеарные клетки периферической крови, регулируемая внеклеточными сигналами киназа-1/2, диабет 1-го и 2-го типов, рак, аутоиммунный тиреоидит.

DOI: 10.31793/1680-1466.2020.25-1.53

# Поширеність депресивних розладів серед хворих на цукровий діабет, які мешкають у зоні АТО та в інших областях України

С.М. Ткач

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

**Резюме. Мета** — визначити поширеність депресивних розладів серед хворих на цукровий діабет, які мешкають у зоні проведення АТО (антитерористичної операції) та в інших областях України поза зоною ведення військових дій. **Матеріал і методи.** Обстежено 253 хворих на цукровий діабет 1-го (ЦД1) і 2-го типів (ЦД2) середньої та тяжкої форм із різних областей України, у тому числі 30 пацієнтів із зони АТО, які перебували на стаціонарному лікуванні в діабетологічному відділенні ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Оцінку психоемоційного стану проводили опитуванням хворих за шкалами Бека та PHQ-9. **Результати.** За даними опитування хворих, які мешкали в різних областях поза зоною АТО, депресивні розлади зареєстровано в 150 з 230 хворих (67,3%) за шкалою Бека та в 136 пацієнтів (61,0%) — за шкалою PHQ-9. Водночас серед 30 обстежених, які мешкали в зоні АТО, депресивну симптоматику виявлено в 16 (53,3%) за шкалою Бека та в 19 (63,3%) — за шкалою PHQ-9, що не склало суттєвої різниці з групою хворих з інших областей України ( $p > 0,05$ ). Серед 150 хворих із депресією які мешкали поза зоною АТО, за шкалою Бека діагностовано депресивний синдром різного ступеня: у 76 (50,2%) — легкого, у 33 (22,0%) — помірного, у 32 (21,3%) — вираженого та в 9 (6,0%) — тяжкого. За шкалою PHQ-9 у 78 (57,4%) з 150 осіб знайдено мінімальні прояви депресії, у 37 (27,2%) — легку, у 12 (8,8%) — виражену (середньої тяжкості) та в 9 (6,6%) — тяжку депресія. Серед 16 хворих із зони АТО з виявленою депресією за шкалою Бека спостерігалася депресивна симптоматика: у 8 — легкого ступеня, у 2 — помірного, у 4 — виражена та у 2 пацієнтів — тяжка. За шкалою PHQ-9 у більшості з них (9 пацієнтів) знайдено мінімальні прояви депресії: у 7 — легку, в 1 — виражену депресію та у 2 хворих — тяжку. Проведений аналіз показав відсутність статистичної різниці в розподіленні пацієнтів за ступенем тяжкості депресії між хворими із зони АТО та тими, хто мешкають в інших областях України ( $p > 0,05$ ). **Висновки.** Депресивні розлади є досить частими серед стаціонарних хворих на ЦД — вони виявляються в 61,0-67,3%

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

## Оригінальні дослідження

випадків. Негативні соціальні чинники, пов'язані з мешканням у зоні АТО протягом 6-18 міс., суттєво не вплинули ані на частоту, ані на ступінь депресивного синдрому, що може вказувати на незалежний характер депресивних розладів на тлі ЦД.

**Ключові слова:** цукровий діабет, депресивні розлади, зона АТО.

За даними досліджень останніх років, у хворих на цукровий діабет (ЦД) депресію виявляють вдвічі частіше, ніж у загальній популяції — у 29,2-46,2% випадків [1-4]. Важливість вчасної діагностики депресивних порушень у хворих на ЦД обумовлено не лише її негативним впливом на якість життя пацієнтів, а й її здатністю погіршувати контроль глікемії [5-7].

Відомо, що депресія може виникати внаслідок не лише ендогенних, але й психогенних причин, як реакція на зовнішню ситуацію — так звана «реактивна депресія» [8]. До останніх належать надзвичайні ситуації, проведення воєнних дій. Ці дії здатні впливати не лише на їх безпосередніх учасників, а й на свідків цих подій та осіб із числа мирного населення, а також тимчасово переміщених осіб, провокуючи розвиток психогенних патологічних реакцій, психогенних невротичних станів, реактивних психозів, коли можуть спостерігатися депресивний синдром і депресивні розлади. Проведення АТО торкнулося багатьох людей України, в тому числі хворих на ЦД. Проте досі залишається невивченим вплив цієї надзвичайної ситуації на психоемоційний стан пацієнтів із ЦД. Тому **метою** даного дослідження була оцінка поширеності депресивного синдрому серед хворих на ЦД, які мешкають у зоні проведення АТО та поза зоною ведення воєнних дій.

### Матеріал і методи

Обстежено 253 хворих на ЦД — 80 пацієнтів із ЦД 1-го типу (ЦД1) і 173-2-го типу (ЦД2), віком від 18 до 82 років, 167 жінок і 86 чоловіків, які перебували на стаціонарному лікуванні в відділенні діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Серед них було 30 пацієнтів, які приїхали на лікуван-

ня із зони проведення АТО — мешканці різних районів Донецької та Луганської областей, і 223 хворих з інших областей України. Термін мешкання в зоні АТО на момент обстеження складав від 6 до 18 місяців.

Серед 30 мешканців зони АТО були 21 жінка та 9 чоловіків, середнім віком  $53,4 \pm 2,8$  року, 9 з яких мали ЦД1 і 21 пацієнт — ЦД2. Серед решти 223 пацієнтів, мешканців інших областей України (поза зоною АТО), було 146 жінок і 77 чоловіків, середнім віком  $54,4 \pm 0,9$  року, 71 з яких мали ЦД1 і 152 — ЦД2.

Переважна більшість пацієнтів перебували в стані декомпенсації. Всім хворим проведено цуркознижувальну терапію препаратами інсуліну, пероральними препаратами або їх комбінацією. У переважної більшості пацієнтів мали місце ускладнення ЦД: полінейропатія, ретинопатія, нефропатія, ангіопатія нижніх кінцівок.

Усім хворим проведено опитування на предмет виявлення депресивних розладів з одночасним використанням найбільш застосовуваних у психіатричній практиці шкал опитування: Бека та РНQ-9. Результати опитування за шкалою Бека оцінювали в балах та інтерпретували згідно з існуючими рекомендаціями: 0-9 балів — відсутність депресивних симптомів, 10-15 — легка депресія (субдепресія), 16-19 — помірна, 20-29 балів — виражена (середньої тяжкості), 30-63 бали — тяжка депресія.

Результати шкали опитування РНQ-9 також підраховували в балах і розцінювали згідно з рекомендаціями: 1-4 бали — відсутність депресії, 5-9 — мінімальні прояви депресії, 10-14 балів — легка депресія, 15-19 балів — депресія середнього ступеня, 20-27 балів — тяжка депресія.

Результати обробляли статистично із застосуванням критерію t Стьюдента з визначенням показника вірогідності різниці (p).



## Результати та обговорення

Серед усіх 253 обстежених із ЦД за результатами опитування депресивну симптоматику визначено за шкалою Бека в 166 (65,6%) пацієнтів, за шкалою PHQ-9 — у 155 (61,3%) хворих.

Хворі на ЦД із депресивним синдромом скаржилися на плаксивість, порушення сну (прокидалися на 1-2 години раніше звичайного, їм важко було знову засинати або зовсім не могли заснути), відзначали зменшення зацікавленості робити будь-що і зниження задоволеності від результатів своєї діяльності. Пацієнти були пригніченими, мали відчуття втоми, тривоги, розчарування, дратівливості, почували себе засмученими та помічали за собою зниження рухливості та швидкості розмови, втрату або зниження сексуального інтересу.

За даними опитування 230 хворих, які мешкали в областях України поза зоною АТО, за шкалою Бека депресивні розлади зареєстровано в 150 з них (67,3%). Водночас серед 30 обстежених, які мешкали в зоні АТО, депресивну симптоматику виявлено в 16 (53,3%) ( $p > 0,1$ ). За результатами опитування цих же 230 хворих за шкалою PHQ-9 депресивні розлади зареєстровано в 136 пацієнтів, що склало 61,0%. За результатами опитування хворих із зони АТО за шкалою PHQ-9 депресивну симптоматику виявлено в 19 (63,3%) із 30 обстежених.

Серед 150 хворих із депресією, які мешкали в областях поза зоною АТО, за даними опитування за шкалою Бека діагностовано депресивний синдром різного ступеня: у 76 (50,2%) — легкого, у 33 (22,0%) — помірного, у 32 (21,3%) — вираженого, у 9 (6%) пацієнтів — тяжкого ступеня. У решти 73 хворих (32,7%) депресії виявлено не було. За результатами опитування хворих, які мешкали поза зоною АТО, за шкалою PHQ-9 у 78 (57,4%) осіб знайдено мінімальні прояви депресії, у 37 (27,2%) — легку депресію, у 12 (8,8%) — виражену (середньої тяжкості), у 9 (6,6%) — тяжку депресію. Порушень психоемоційного стану в решти 87 хворих не знайдено.

У 16 хворих із зони АТО з виявленою депресією за шкалою Бека спостерігали депресивну симптоматику різного ступеня: у 8 — легкого, у 2 — помірного, у 4 — вираженого, у 2 пацієнтів — тяжкого. У решти 14 хворих депресії виявлено не було. За результатами

опитування хворих із зони АТО за шкалою PHQ-9 у більшості з них (9 пацієнтів) знайдено мінімальні прояви депресії, у 7 — легку депресію, в 1 — виражену (середньої тяжкості), у 2 хворих — тяжку депресію.

Проведений статистичний аналіз порівняння результатів опитування пацієнтів, які мешкають у зоні АТО та пацієнтів, які мешкають поза її межами, ані за шкалою Бека, ані за шкалою PHQ-9 різниці не виявив ( $p > 0,05$ ). Додатковий аналіз у групах також показав відсутність статистичної різниці в розподілі пацієнтів за ступенем тяжкості депресивних проявів між хворими із зони АТО та тими, які мешкають в інших регіонах України ( $p > 0,05$ ).

Отже, за результатами проведеного дослідження депресивні розлади зареєстровано в більшості стаціонарних хворих на ЦД — у 61,3% і 65,6% випадків відповідно за шкалами PHQ-9 і Бека. Отримані високі показники частоти депресивних розладів серед обстежених можуть бути обумовленими тим, що до стаціонару в більшості випадків госпіталізуються пацієнти з найтяжчим перебігом ЦД.

За отриманими даними в переважній більшості пацієнтів — у 72,4-84,6% випадків — спостерігали депресію легкого та помірного ступенів, що є характерними для депресивних порушень у хворих на ЦД [9].

Відсутність статистичної різниці в поширеності депресивних розладів серед хворих на ЦД, які мешкають у зоні АТО, із результатами пацієнтів, які мешкають за межами ведення військових дій, може свідчити про відсутність суттєвого додаткового впливу соціальних чинників. Відчуття тривоги, страху, пригніченості, емоційний стрес, занепокоєння за долю рідних і близьких є типовими для людей, які опинилися в зоні військового конфлікту. Проте, на відміну від хворих на ЦД, вони не мають тривалих метаболічних та органічних порушень, характерних для цього захворювання. Водночас, у хворих на ЦД із депресивними розладами, як свідчать останні дослідження, на тлі тривалих метаболічних порушень мають місце суттєві органічні ураження головного мозку, з якими пов'язують депресію, а саме атрофія гіпокампа [10, 11], що, можливо, обумовлює більш стійкий і незалежний характер депресивних порушень від впливу зовнішніх соціальних чинників.

## Оригінальні дослідження

Перебування в зоні АТО, за отриманими даними, також не призвело до посилення тяжкості існуючих в пацієнтів депресивних розладів, на що вказує відсутність суттєвої різниці в розподілі цих хворих за ступенем тяжкості депресії порівняно з хворими, які мешкають поза зоною ведення військових дій. Це також може свідчити про незалежний характер депресивних розладів у хворих на ЦД.

## Висновки

1. Депресивні порушення є досить частими в стаціонарних хворих на ЦД — 61,3-65,6% — і мають у переважній більшості випадків легкий і помірний ступінь.
2. Негативні соціальні чинники, пов'язані з мешканням у зоні АТО протягом 6-18 міс., суттєво не вплинули на частоту та ступінь депресивного синдрому, що вказує на незалежний характер депресивних розладів на тлі ЦД.

## Список використаної літератури

1. Eker S. Prevalence of depression symptoms in diabetes mellitus. Open Access Maced. J Med Sci. 2018 Feb; 6(2):340-343.
2. Das R, Singh O, Thakurta RG, Khandakar MR, Ali SN, Mallick AK, et al. Prevalence of depression in patients with type II diabetes mellitus and its impact on quality of life. Indian J Psychol Med. 2013 Jul-Sep; 35(3): 284-289.
3. Mier N, Bocanegra-Alonso A, Zhan D, Wang S, Stoltz SM, Acosta-Gonzalez RI, Zuniga MA. Clinical depressive symptoms and diabetes in a binational border population. J Am Board Fam Med. 2008 May-Jun; 21(3):223-33.
4. Cols-Sagarra C, López-Simarro F, Alonso-Fernández M, Mancera-Romero J, Pérez-Unanua MP, Mediavilla-Bravo JJ, et al. Prevalence of depression in patients with type 2 diabetes attended in primary care in Spain. Prim Care Diabetes. 2016 Oct; 10(5):369-75.
5. Diaconu L, Timar B, Popescu S, Timar R. Depression and metabolic control of type 2 diabetes mellitus // Diabetologia.— 2013. — Vol. 56 (Suppl. 1). — P. S461-S462.
6. Plener PL, Molz E, Berger G, Schober E, Monkemoller K, Denzer C, et al. Depression, metabolic control, and antidepressant medication in young patients with type 1 diabetes // Pediatric Diabetes.— 2015. — Vol. 16 (1). — P. 58-66.
7. Abuhegazy H, Elkeshishi H, Kamel A, Ismail A, Sherra K, Saleh N, Azim KA, Mokhtar D. Longitudinal effect of depression on glycemic control in patients with type 2 diabetes: A 3-years prospective study // European Psychiatry.— 2016, Suppl. — Vol. 33. — P. S404-S405.
8. Михайлов БВ. Розлади психіки і поведінки екстремально-психогенного походження. Психічне здоров'я / Mental health. 2015; 2(47):9-18. (Mikhailov BV. Disorders of the psyche and behavior of extreme psychogenic origin. Mental health. 2015; 2(47):9-18).
9. Khan ZD, Lutale J, Moledina SM. Prevalence of depression and associated factors among diabetic patients in an outpatient diabetes clinic. Psychiatry J. 2019; 2019:2083196. Published 2019 Jan 15. doi:10.1155/2019/2083196.
10. Selvarajah D, Wilkinson ID, Maxwell M, Davies J, Sankar A, Boland E, Gandhi R, Tracey I, Tesfaye S. Magnetic resonance neuroimaging study of brain structural differences in diabetic peripheral neuropathy. Diabetes Care. 2014 Jun; 37(6):1681-8.
11. Moulton CD, Costafreda SG, Horton P, Ismail K, Fu CH. Meta-analyses of structural regional cerebral effects in type 1 and type 2 diabetes. Brain Imaging Behav. 2015 Dec; 9(4):651-62.

(Надійшла до редакції 10.02.2020 р.)

## Распространенность депрессивных расстройств у больных сахарным диабетом, проживающих в зоне АТО и в других областях Украины

С.М. Ткач

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

**Резюме. Цель** — определить распространенность депрессивных расстройств у больных сахарным диабетом (СД), проживающих в зоне проведения АТО (антитеррористической операции) или других областях Украины вне зоны ведения военных действий. **Материал и методы.** Обследованы 253 больных СД 1-го (СД1) и 2-го типов (СД2) средней и тяжелой форм из разных областей Украины, в том числе 30 пациентов из зоны АТО, которые находились на стационарном лечении в диабетологическом отделении ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины». Оценку психоэмоционального состояния проводили путем опроса больных по шкалам Бека и PHQ-9. **Результаты.** По данным опроса больных, проживающих вне зоны АТО, депрессивные расстройства зарегистрированы у 150 из 230 больных (67,3%) по шкале Бека и у 136 пациентов (61,0%) по шкале PHQ-9. В то же время среди 30 обследованных из зоны АТО депрессивная симптоматика наблюдалась у 16 (53,3%) по шкале Бека и у 19 (63,3%) — по шкале PHQ-9, что не составило существенной разницы с группой больных из других областей Украины ( $p > 0,05$ ). Среди 150 больных с депрессией, проживающих вне зоны АТО, по шкале Бека был диагностирован депрессивный синдром разной степени тяжести: у 76 (50,2%) — легкий, у 33 (22,0%) — умеренный, у 32 (21,3%) — выраженный, у 9 (6%) — тяжелый. По шкале PHQ-9 у 78 (57,4%) из 150 человек найдены минимальные проявления депрессии, у 37 (27,2%) — легкая, у 12 (8,8%) — выраженная (средней тяжести) и у 9 (6,6%) больных — тяжелая депрессия. Среди 16 больных из зоны АТО с выявленной депрессией по шкале Бека депрессивная симптоматика наблюдалась у 8 пациентов — легкой, у 2 — умеренной, у 4 — выраженной и у 2 пациентов — тяжелой степени. По шкале PHQ-9 у большинства из них (9 пациентов) найдены минимальные проявления депрессии, у 7 — легкая, у 1 — выраженная (средней тяжести) и у 2 больных — тяжелая депрессия. Проведенный анализ показал отсутствие статистической разницы в распределении пациентов по степени тяжести депрессивных проявлений между больными из зоны АТО и теми, кто жи-

вет в других областях Украины ( $p > 0,05$ ). **Вывод.** Депрессивные расстройства являются довольно частыми среди стационарных больных СД — 61,0-67,3% случаев. Негативные социальные факторы, связанные с проживанием в зоне АТО в течение 6-18 мес., существенно не повлияли ни на частоту, ни на степень тяжести депрессивного синдрома, что может указывать на независимый характер депрессивных расстройств при СД.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, депрессивные расстройства, зона АТО.

## Prevalence of depressive disorders in patients with diabetes mellitus living in the ATO zone and in other regions of Ukraine

**S.M. Tkach**

SI «VP Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

**Abstract. The aim** was to determine the prevalence of depressive disorders in patients with diabetes mellitus living in the area of ATO (anti-terrorist operation) and living in other areas of Ukraine outside the area of warfare. **Material and methods.** We examined 253 patients with diabetes mellitus 1 and 2 types of medium and severe forms of the disease from different regions of Ukraine, including 30 patients from the ATO area who were on inpatient treatment in a diabetic ward. Assessment of psycho-emotional state was performed by interviewing patients on the Beck and PHQ-9 scales. **Results.** According to a survey of patients living outside the ATO zone, depressive disorders were reported

in 150 of 230 patients (67.3%) on the Beck scale and 136 patients (61.0%) on the PHQ-9 scale. At the same time, among the 30 surveyed from the ATO zone, depressive symptoms were observed in 16 of them (53.3%) on the Beck scale and in 19 patients (63.3%) on the PHQ-9 scale, which did not make a significant difference with the group patients from other regions of Ukraine ( $p > 0.05$ ). Among 150 patients with depression residing outside the ATO area, Beck's scale was diagnosed with depression of varying severity: 76 (50.2%) — mild, 33 (22.0%) — moderate, 32 (21.3%) — severe and 9 (6%) patients were severe. On the PHQ-9 scale, 78 (57.4%) of 150 people found minimal manifestations of depression, 37 (27.2%) — mild, 12 (8.8%) — severe (moderate) and 9 (6.6%) of patients — severe depression. Among 16 patients from the area of ATO with manifested depression on the Beck scale, depressive symptoms were observed in 8 patients — mild, 2 — moderate, 4 — severe and 2 patients — severe. On the PHQ-9 scale, most of them had 9 patients, found minimal manifestations of depression, 7 had mild, 1 had severe depression (moderate), and 2 had severe depression. The analysis confirmed the absence of statistical difference in the distribution of patients by severity between patients from the ATO zone and those residing in other regions of Ukraine ( $p > 0.05$ ). **Conclusion.** Depressive disorders are quite common among inpatients with diabetes, which are found in 61.0-67.3% of patients. The negative social factors associated with staying in the ATO zone for 6-18 months did not significantly affect either the frequency or severity of the depressive syndrome, which may indicate an independent character of depressive disorders in diabetes.

**Keywords:** Diabetes mellitus, depressive disorders, ATO zone.

О.В. Большова,  
Н.М. Музь

# Порівняльна характеристика ауксологічних і гормональних показників пацієнтів із затримкою внутрішньоутробного розвитку та пацієнтів із соматотропною недостатністю

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

**Резюме. Мета** — порівняльний аналіз ауксологічних і гормональних показників пацієнтів із низькорослістю внаслідок затримки внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) або соматотропної недостатності. **Матеріал та методи.** Проведено обстеження 84 дітей (55 хлопчиків і 29 дівчинок) передпубертатного віку з низькорослістю (<-2 SDS). У 34 пацієнтів встановлено наявність ізольованої соматотропної недостатності, у решти низькорослість було пов'язано із затримкою внутрішньоутробного розвитку. На час обстеження всі пацієнти були в стані евтиреозу, лікування рекомбінантним гормоном росту (рГР) не отримували. Соматотропну функцію досліджували за допомогою фармакологічних тестів (інсулін, клонідин). Рівні гормону росту (ГР), інсуліноподібного чинника росту 1 (ІЧР-1) досліджували методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням наборів «Immulate 2000 ХРі». Рівні тиреотропного гормону (ТТГ), тироксину ( $T_4$ ) вільного, трийодтироніну ( $T_3$ ) вільного, ІЧР-зв'язуючого білка 3 (ІЧР-ЗБ-3) досліджували імунорадіометричним методом за допомогою стандартних наборів (Immunotech® kit, Чехія). **Результати.** Усі діти з низькорослістю з ознаками ЗВУР на тлі однакового гестаційного віку мали суттєве зниження довжини та маси тіла на час народження порівняно з показниками дітей з ізольованою соматотропною недостатністю. Дефіцит зросту та маси зберігався й навіть зростав протягом тривалого часу (до 6-7-річного віку) в усіх обстежених. Ступінь відставання в рості та рент-

\* 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

ген-віці, швидкість росту та стадія статевого дозрівання в усіх обстежених достовірно не різнилися. У більшості (68,0%) пацієнтів зі ЗВУР без «спонтанного зростання» зафіксовано адекватний стимульований викид ГР, який достовірно перевищував пік викиду в дітей з ізольованим дефіцитом гормону росту, проте такі діти зберігали суттєве відставання в зрості та масі тіла. У решти пацієнтів зі ЗВУР (16 осіб, 32%) і в пацієнтів з ізольованим дефіцитом ГР встановлено різке зниження стимуляційного викиду ГР, що свідчить про наявність різкого дефіциту ГР. В усіх обстежених виявлено зниження рівнів ІЧР-1 та ІЧР-3Б-3 у сироватці крові. Зниження рівнів ІЧР-3Б-3 було однаковим у пацієнтів усіх груп, а суттєве зниження рівня ІЧР-1 спостерігали в дітей із соматотропною недостатністю ( $p < 0,05$ ) порівняно з показником пацієнтів зі ЗВУР із низьким викидом ГР. **Висновки.** У пацієнтів із затримкою внутрішньоутробного розвитку, які не мають «спонтанного зростання», можуть спостерігатися як нормальні, так і знижені показники стимульованого викиду гормону росту на тлі суттєво знижених показників ІЧР-1 та ІЧР-3Б-3. Дефіцит зросту, маси тіла, зниження рівнів ІЧР-1 та ІЧР-3Б-3 зберігаються тривалий час після народження дитини.

**Ключові слова:** затримка внутрішньоутробного розвитку, соматотропна недостатність, діти, «спонтанне зростання», гормон росту, інсуліноподібний чинник росту 1, інсуліноподібного чинника росту зв'язуючий білок 3.

Затримка росту залишається однією з важливих проблем сучасної ендокринології. У значній частини пацієнтів із низькорослістю встановлено наявність порушень у системі гормон росту — ростові чинники. У першу чергу це стосується такого захворювання, як соматотропна недостатність, коли відбувається різке зниження вмісту гормону росту (ГР), інсуліноподібного чинника росту (ІЧР-1) і білка, що його зв'язує (ІЧР-3Б-3). Натомість у частини пацієнтів низькорослість розвивається на тлі нормально викиду ГР за результатами фармакологічних тестів. Однією з таких форм низькорослості є затримка внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР), яка складає приблизно 20% від усіх випадків низькорослості в дітей [1].

Наявність ЗВУР констатують у випадках, коли в доношеного новонародженого довжина та/або маса тіла відстає на 2 стандартних відхилення ( $\leq -2$  SDS) від середніх показників для гестаційного віку та статі [2]. За даними різних авторів, частота ЗВУР становить від 5% до 10% усіх новонароджених дітей [3, 4]. Є дані, що в усьому світі 16% дітей народжуються з ознаками ЗВУР — від 7% у промислово розвинутих країнах до 41,5% у Південній Азії — та мають негативні наслідки для здоров'я та розвитку [5]. Більшість дітей (87,4%) наздоганяють дефіцит зросту протягом перших двох років життя, проте решта не мають так званого «спонтанного зростання» та залишаються низькорослими ( $< -2$  SDS) у дорослому житті. Отже, майже 10-

15% дітей з ознаками ЗВУР із невідомих причин залишаються низькорослими [6].

За результатами обстеження великої групи дітей встановлено, що у 84% випадків відбулося «спонтанне зростання», із них у 57% було підтверджено патологію плаценти [7]. На роль материнських чинників — таких, як гіпертензія, патологія плаценти — у виникненні ЗВУР вказують результати дослідження, в якому в таких дітей виявлено високу частоту виникнення гіпербілірубінемії та гіпоглікемії [8]. Діти, в яких не відбувається «спонтанного зростання», крім низькорослості, також мають підвищений ризик небажаних наслідків у дорослому віці, таких як серцево-судинні захворювання, інсулінорезистентність, цукровий діабет 2-го типу, порушення розвитку нервової системи, когнітивні порушення. Тому з'ясування характеру соматотропної функції в таких дітей і визначення груп пацієнтів зі ЗВУР, які потребують лікування рекомбінантним ГР (рГР) важливо не лише для корекції росту, а й для запобігання метаболічним негативним наслідкам [10].

Система ГР/ІЧР-1 є ключовим ендокринним механізмом, що регулює лінійний ріст у дітей [11]. У крові ІЧР-1 головним чином зв'язано з ІЧР-3Б-3, потім цей бінарний комплекс зв'язується з кислотно-лабільною субодиницею (КЛС) з утворенням потрійного комплексу. Потрійний комплекс активує ІЧР-1 та ІЧР-3Б-3 і подовжує період їх напіввиведення в кровообігу. За відсутності КЛС рівні ІЧР-1 та ІЧР-3Б-3

## Оригінальні дослідження

у сироватці крові помітно знижуються [12]. Головним стимулятором секреції ІЧР-1 та ІЧР-ЗБ-З є гормон росту. Стимулюють секрецію ІЧР-1 та ІЧР-ЗБ-З також інсулін, тиреоїдні гормони, андрогени, естрогени в низьких дозах [13-15]. На рівні ІЧР-1 та ІЧР-ЗБ-З також впливає характер харчування. Так, недоїдання знижує концентрації ІЧР-1, ІЧР-ЗБ-З і КЛС за рахунок підвищення рівня чинника росту фібробластів 21, який зменшує рівень ІЧР-1 [16].

Пацієнти зі ЗВУР складають гетерогенну групу та потребують дуже ретельного обстеження [6]. Наразі остаточно не з'ясовано причини різного функціонального стану системи росту в різних пацієнтів, які народилися з ознаками ЗВУР, і причини наявності або відсутності «спонтанного зростання».

**Мета роботи** – порівняльний аналіз ауксологічних і гормональних показників пацієнтів із низькорослістю внаслідок затримки внутрішньоутробного розвитку або соматотропної недостатності.

**Матеріал і методи**

У відділі дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України» обстежено 84 дитини (29 дівчинок і 55 хлопчиків) із затримкою росту понад мінус 2 SDS. Встановлено наявність низькорослості внаслідок ЗВУР у 50 дітей (34 хлопчики та 16 дівчинок), які не мали «спонтанного зростання» – I група, та низькорослості внаслідок ізольованої соматотропної недостатності в 34 дітей (21 хлопчик і 13 дівчинок) – II група. Після дослідження соматотропної функції пацієнтів I групи розподілили на дві підгрупи: Ia – діти, які народилися з ознаками ЗВУР і демонстрували нормальний викид ГР у відповідь на провокаційні тести ( $>10,0$  нг/мл), середній вік –  $6,95 \pm 0,46$  року, група Ib – діти, які народилися з ознаками ЗВУР і демонстрували різко знижений викид ГР у відповідь на провокаційні тести ( $<10,0$  нг/мл), середній вік –  $6,50 \pm 0,59$  року.

Для визначення стимульованого рівня ГР проводили тести з інсуліном і клонідином за стандартними методиками відповідно до міжнародних протоколів [17]. Усі обстежені були в стані евтиреозу. Рівні ГР, ІЧР-1 досліджува-

ли методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням наборів Immulate 2000 ХРі. Рівні тиреотропного гормону (ТТГ), вільного тироксину ( $vT_4$ ), вільного трийодтироніну ( $vT_3$ ), ІЧР-ЗБ-З досліджували імунорадіометричним методом за допомогою стандартних наборів Immunotech® kit (Чехія).

Для визначення показників фізичного розвитку використовували антропометричні методи: вимірювання зросту за допомогою стадіометра System Dr. Keller J. і маси тіла за допомогою електронних ваг Tanita BC587 (Японія). Коефіцієнт стандартного відхилення показників зросту вираховували за допомогою перцентильних кривих зросту, отриманих на підставі даних антропометричних обстежень здорових дітей різного віку та статі (WHO Child Growth Standards, 2007). Для визначення кісткового віку (КВ) використовували атлас [18]. Статевий розвиток оцінювали за шкалою Таннера для хлопчиків і дівчинок [19]. Усі обстежені мали 1-шу стадію статевого розвитку за Таннером. Перед початком дослідження в усіх пацієнтів та їх батьків було отримано інформовану згоду.

Для статистичної обробки даних використовували пакет програм Microsoft Excel. Дані дослідження наведено у вигляді середніх значень та їх стандартної похибки ( $M \pm m$ ). Достовірність різниць оцінювали за параметричним t-критерієм Ст'юдента. Різницю вважали достовірною за  $p < 0,05$ . Для вивчення кореляційного зв'язку використовували метод прямої та зворотної кореляції з розрахунком коефіцієнта кореляції r.

**Результати та обговорення**

Гестаційний вік усіх обстежених Ia, Ib і II груп вірогідно не різнився та становив  $39,2 \pm 0,18$  тижня,  $38,1 \pm 0,27$  тижня та  $39,1 \pm 0,18$  тижня відповідно. Водночас довжина та маса тіла дітей на час народження мали суттєві відмінності. Так, довжина тіла дітей Ia і Ib підгруп була значно меншою, ніж дітей із соматотропною недостатністю  $p < 0,05$  (табл. 1). Діти із соматотропною недостатністю мали майже нормальні показники довжини та маси тіла на час народження, тоді як діти зі ЗВУР мали, крім відставання в зрості, різке зниження маси тіла ( $p < 0,05$ ). Не можна

**Таблиця 1.** Клінічні та лабораторні показники дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку та соматотропною недостатністю,  $M \pm m$

Показник	Ia група — ЗВУР без соматотропної недостатності (n=34)	Ib група — ЗВУР із соматотропною недостатністю (n=16)	II група — соматотропна недостатність (n=34)
Хлопчики/ дівчинки	20/14	14/2	21/13
Гестаційний вік, тижні	39,2±0,18	38,1±0,27	39,1±0,18
Довжина тіла на час народження, SDS	-2,27±0,06	-2,09±0,12	1,21±0,29 <sup>1,2</sup>
Маса тіла на час народження, SDS	-1,92±0,11	-2,14±0,19 <sup>3</sup>	0,3±0,12 <sup>1,2</sup>
Вік, роки	6,95±0,46	6,5±0,59	6,58±0,38
Зріст, SDS	-2,83±0,12	-2,69±0,16	-2,82±0,12
Маса тіла, SDS	-2,12±0,13	-1,9±0,12	-2,53±0,25
Швидкість росту, см/рік	3,56±0,13	3,87±0,16	3,66±0,12
Рентген-вік, роки	4,82±0,85	4,99±0,87	4,16±0,35
IЧР-1, SDS	-1,54±0,08	-1,39±0,07 <sup>1</sup>	-1,64±0,05 <sup>2</sup>
IЧР-3Б-3, SDS	-1,4±0,12	-1,27±0,12	-1,41±0,10

Примітка: <sup>1</sup> — вірогідна різниця з показником групи Ia ( $p < 0,05$ );

<sup>2</sup> — вірогідна різниця з показником групи Ib ( $p < 0,05$ ).

виключити вплив на фетальну масу тіла інсуліноподібних чинників росту, зокрема IЧР-2, рівень якого позитивно корелює з масою тіла на час народження [20]. Показано, що рівень IЧР-2 у плазмі крові дітей зі ЗВУР є значно нижчим, ніж у здорових доношених дітей [21].

Є дані, що новонароджені зі ЗВУР мали меншу масу тіла на час народження, ніж доношені діти без ознак ЗВУР. Пацієнти зі ЗВУР наздоганяли масу тіла та зріст впродовж першого року життя, до 4-річного віку залишались із меншою масою тіла, проте в межах нормальних показників [22]. Натомість у даному дослідженні на момент обстеження пацієнти Ia, Ib і II груп були віком у середньому 6-7 років, мали однакове відставання в зрості та масі тіла. Тобто, у дітей з ознаками ЗВУР навіть наявність нормального стимульованого викиду ГР не дає клінічного ефекту, і відставання в зрості залишається таким самим, як у дітей зі ЗВУР без адекватного викиду ГР і в дітей із соматотропною недостатністю. Це співпадає

з даними інших дослідників, які не встановили кореляційного зв'язку між довжиною ( $r = -0,08$ ,  $p = 0,7$ ) і масою тіла ( $r = -0,08$ ,  $p = 0,6$ ) на час народження та концентрацією ГР у відповідь на стимуляційні тести [23].

Відставання рентген-віку від паспортного було однакоим у всіх обстежених Ia, Ib і II груп ( $p > 0,05$ ). Швидкість росту не залежала від піку викиду ГР і залишалась низькою в усіх пацієнтів і становила 3-4 см на рік ( $p > 0,05$ ). Отримані результати узгоджуються з даними інших авторів, які не виявили суттєвих відмінностей між піковими значеннями ГР у пацієнтів з ізольованою, множинною соматотропною недостатністю та в пацієнтів з аномаліями мозку [23].

В обстежених зі ЗВУР (групи Ia та Ib) дефіцит зросту та маси тіла зберігалися тривалий час, більше того — вірогідно наростали в обох групах ( $p < 0,05$ ), у віці 6-7 років дефіцит зросту відповідав такому в пацієнтів із соматотропною недостатністю. Отже, дефіцит зросту та маси тіла в пацієнтів зі ЗВУР не залежав від значення піку викиду ГР.

У пацієнтів із соматотропною недостатністю та різко зниженим піком викиду ГР, які народилися з нормальними показниками довжини та маси тіла, дефіцит зросту та маси тіла вірогідно наростали з віком ( $p < 0,05$ ). Є думка, що сам по собі дефіцит ГР або резистентність до нього практично не впливають на внутрішньоутробний ріст, проте суттєво діють на ріст у період новонародженості. Раннє відставання росту може залежати також від дефіциту інших гормонів гіпофіза та наявності вроджених аномалій мозку [23].

Вважали, що класичний дефіцит ГР зрідка трапляється серед дітей зі ЗВУР [24]. Дійсно, вивчення стимульованої секреції ГР встановило, що не всі діти зі ЗВУР без «спонтанного зростання» мають зниження піку викиду ГР (табл. 2).

Так, у 34 дітей зі ЗВУР (Ia група) на 60-й хвилині зафіксований викид ГР був вірогідно вищим, ніж у решти 16 дітей зі ЗВУР і ніж у пацієнтів із соматотропною недостатністю ( $p < 0,05$ ) і відповідав нормальним реферативним значенням ( $> 10,0$  нг/мл). На 90-й хвилині тесту пік викиду ГР у пацієнтів Ia групи також вірогідно перевищував піки викиду ГР у пацієнтів Ib групи та в дітей із соматотропною недостатністю.

## Оригінальні дослідження

**Таблиця 2.** Рівні гормону росту (нг/мл) у динаміці інсулінового тесту,  $M \pm m$ 

Показник	Ia група — ЗВУР без соматотропної недостатності (n=34)	Iб група — ЗВУР із соматотропною недостатністю (n=16)	II група — соматотропна недостатність, (n=34)
ГР тло	1,23±0,51	1,12±0,35	1,43±0,26
ГР 30 хв.	2,76±0,59	3,34±0,66	3,38±0,24
ГР 60 хв.	15,4±2,75	3,95±0,44 <sup>1</sup>	3,89±0,29 <sup>2</sup>
ГР 90 хв.	9,19±1,74	3,84±0,42 <sup>1</sup>	4,56±0,26 <sup>2</sup>
ГР 120 хв.	5,2±0,85	3,57±0,67	3,35±0,23 <sup>2</sup>

Примітка: <sup>1</sup> — вірогідна різниця з показником групи Ia ( $p < 0,05$ );

<sup>2</sup> — вірогідна різниця з показником групи Ib ( $p < 0,05$ ).

тю ( $p < 0,05$ ). Отже, 68,0% пацієнтів зі ЗВУР без «спонтанного зростання» мали адекватний викид ГР у стимуляційному тесті, проте зберігали суттєве відставання в зрості. У решти пацієнтів зі ЗВУР (16 осіб, 32,0%) встановлено відсутність викиду ГР у відповідь на провокаційні тести, показник ГР не перевищував  $3,95 \pm 0,44$  нг/мл, що свідчить про наявність різкого дефіциту ГР.

Інсуліноподібні чинники росту мають величезне значення як для ембріонального та фетального росту, так і для зросту в період новонародженості та дитинства. Встановлено, що на час народження діти зі ЗВУР мають зниження рівнів ІЧР-1 та ІЧР-ЗБ-3 (приблизно на 1 SDS) порівняно з доношеними новонародженими з нормальними показниками довжини та маси тіла [25]. Натомість відомості про стан ІЧР у старшому віці суперечливі. Так, деякі автори вважають, що в дітей зі ЗВУР після «спонтанного зростання» рівень ІЧР-1 є вищим, ніж у доношених новонароджених із нормальними довжиною та масою тіла [25], інші дослідники встановили постійне зниження рівня ІЧР-1 у дітей зі ЗВУР [2]. Встановлено, що експресія батьківської алелі ІЧР-2, рецептора IGF2R, співвідношення IGF2/IGF1R у тканинах центральної нервової системи значно корелює з масою тіла на час народження. Експресія ключових генів імпринтингу демонструє потужну кореляцію зі зростом плода, що вимагає вивчення генетичних даних батьків [26].

У всіх обстежених нами дітей спостерігали зниження рівня ІЧР-1 та ІЧР-ЗБ-3 у сироватці крові, що узгоджується з даними інших дослідників 2005 [26]. Причому, якщо зниження рівня ІЧР-ЗБ-3 було однаковим у пацієнтів усіх груп, то суттєве зниження рівня ІЧР-1 визна-

чено в дітей із соматотропною недостатністю порівняно з показником пацієнтів зі ЗВУР із низьким піком ГР ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів Ia і Ib підгруп рівні ІЧР-1 вірогідно різнилися — зниження рівня ІЧР-1 було суттєвішим за ЗВУР без дефіциту ГР ( $p < 0,05$ ). Низка дослідників вважають, що ІЧР-1 впливає як на внутрішньоутробний, так і на постнатальний зріст, а дефекти секреції та дії ІЧР-1 пов'язано зі ЗВУР [27]. Експериментальні дослідження показали, що пригнічення продукції ІЧР-1 у печінці призводило до затримки внутрішньоутробного розвитку, проте постнатальний зріст був нормальним. Вважають, що, ймовірно, ГР індукував локальну продукцію ІЧР-1 та ІЧР-ЗБ-3, а потім підтримував рівень ІЧР-1 у крові [28]. Натомість у нашому дослідженні в більшості пацієнтів зі ЗВУР спостерігали адекватний пік викиду ГР, який не приводив до нормалізації постнатального зросту, на тлі знижених рівнів ІЧР-1 та ІЧР-ЗБ-3.

## Висновки

1. Всі діти з низькорослістю з ознаками ЗВУР на тлі однакового гестаційного віку мали суттєве зниження довжини та маси тіла на час народження порівняно з показниками дітей з ізольованою соматотропною недостатністю. Дефіцит зросту та маси тіла зберігався та і навіть зростав впродовж тривалого часу (до 6-7-річного віку) в усіх обстежених.
2. Ступінь відставання в зрості та рентген-віці, швидкість росту та стадія статевого дозрівання в усіх обстежених достовірно не різнилися.
3. У більшості (68,0%) пацієнтів зі ЗВУР без «спонтанного зростання» зафіксовано адекватний стимульований викид гормону росту, який достовірно перевищував показник дітей з ізольованим дефіцитом гормону росту, проте такі діти зберігали суттєве відставання в зрості та масі тіла. У решти пацієнтів зі ЗВУР (32,0%) і в пацієнтів з ізольованим дефіцитом гормону росту встановлено різке зниження стимуляційного викиду гормону росту, що свідчить про наявність різкого дефіциту гормону росту.
4. В усіх обстежених виявлено зниження рівнів ІЧР-1 та ІЧР-ЗБ-3 у сироватці крові. Зниження рівнів ІЧР-ЗБ-3 було однаковим у пацієнтів всіх груп, проте суттєве зниження рівня ІЧР-1 визначено в дітей із соматотроп-



ною недостатністю порівняно з показником пацієнтів зі ЗВУР із низьким викидом ГР.

## Список використаної літератури

- Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Paediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Mar; 92 (3): 804-10. doi: 10.1210/jc.2006-2017
- Karlberg J, Albertsson-Wikland K. Growth in full-term small-for-gestational-age infants: from birth to final height. *Pediatr Res.* 1995 Nov; 38(5):733-9. Doi: 10.1203/00006450-199511000-00017
- Jancevska A, Tasic V, Damecveski N, Danilovski D, Jovanovska V, Gucev Z. Children born small for gestational age (SGA). *Prilozi.* 2012; 33(2):47-58. PMID: 23425869
- Slancheva B, Mumdzhiiev H. Small for gestational age newborns – definition, etiology and neonatal treatment. *Akush. Ginekol. (Sofia).* 2013; 52(2):25-32. PMID: 23807977
- Campisi SC, Carbone SE, Zlotkin S. Catch-Up Growth in Full-Term Small for Gestational Age Infants: A Systematic Review. *Adv. Nutr.* 2019 Jan 1; 10(1):104-111. doi: 10.1093/advances/nmy09
- Finken MJJ, van der Steen M, Smeets CCJ, Walenkamp MJE, de Bruin C, Hokken-Koelega ACS, Wit JM. Children Born Small for Gestational Age: Differential Diagnosis, Molecular Genetic Evaluation, and Implications. *Endocr. Rev.* 2018 Dec 1; 39(6):851-894. doi: 10.1210/er.2018-00083.
- Tachibana M, Nakayama M, Ida S, Kitajima H, Mitsuda N, Ozono K. Pathological examination of the placenta in small for gestational age (SGA) children with or without postnatal catch-up growth. *J. Matern. Fetal. Neonatal Med.* 2016 Mar; 29(6):982-6. doi: 10.3109/14767058.2015.1029911.
- Liu Q, Yang H, Sun X, Li G. Risk factors and complications of small for gestational age. *Pak. J. Med. Sci.* 2019 Sep-Oct; 35(5):1199-1203. doi: 10.12669/pjms.35.5.253.
- Hu Z, Tang L, Xu HL. Maternal Vitamin D Deficiency and the Risk of Small for Gestational Age: A Meta-analysis. *Iran. J. Public Health.* 2018 Dec; 47(12):1785-1795. PMID: 30788292
- Zanelli SA, Rogol AD. Short children born small for gestational age outcomes in the era of growth hormone therapy. *Growth Horm. IGF Res.* 2018 Feb; 38:8-13. doi: 10.1016/j.ghir.2017.12.013
- David A, Hwa V, Metherell LA, Netchine I, Camacho-Hübner C, Clark AJ, Rosenfeld RG, Savage MO. Evidence for a continuum of genetic, phenotypic and biochemical abnormalities in children with growth hormone insensitivity. *Endocrine Reviews* 2011. 32:472-497. doi:10.1210/er.2010-0023
- İşık E, Halilolu B, van Doorn J, Demirbilek H, Scheltinga SA, Losekoot M, Wit JM. Clinical and biochemical characteristics and bone mineral density of homozygous, compound heterozygous and heterozygous carriers of three novel IGFALS mutations. *European Journal of Endocrinology* 2017. 176:657-667. doi: 10.1530/EJE-16-0999
- Leung KC, Doyle N, Ballesteros M, Waters MJ, Ho KK. Insulin regulation of human hepatic growth hormone receptors: divergent effects on biosynthesis and surface translocation. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000. 85:4712-4720. doi: 10.1210/jcem.85.12.7017
- Purandare A, Co Ng L, Godil M, Ahnn SH, Wilson TA. Effect of hypothyroidism and its treatment on the IGF system in infants and children. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2003. 16:35-42. doi: 10.1515/jpem.2003.16.1.35
- Meinhardt UJ, Ho KK. Modulation of growth hormone action by sex steroids. *Clinical Endocrinology* 2006. 65:413-422. doi: 10.1111/j.1365-2265.2006.02676.x
- Hawkes CP, Grimberg A. Insulin-like growth factor-I is a marker for the nutritional state. *Pediatric Endocrinology Reviews* 2015. 13:499-511. PMID: 26841638
- Ranke MB. Diagnosis of growth hormone deficiency and growth hormone stimulation tests. *Diagnostics of endocrine function in Children and Adolescents.* Basel, Karger. 2011; ed.4:102-137
- Greulich WW, Pyle SI. *Radiographic Atlas of Sceletal Development of*

the Hand and Wrist.— 2nd ed. — USA: Pyle Stanford University Press, 1959 (Year of the printing: 1993). — p. 256.

- Tanner JM, Davies PS. Clinical longitudinal standards for height and height velocity for north American children. *J Pediatr.* 1985 Sep;107(3):317-29. doi: 10.1016/s0022-3476(85)80501-1.
- Demetriou C, Abu-Amero S, Thomas AC, Ishida M, Aggarwal R, Al-Olabi L. Paternally expressed, imprinted insulin-like growth factor-2 in chorionic villi correlates significantly with birth weight. *PLoS One.* 2014; 9: e85454. doi: 10.1371/journal.pone.0085454
- Zhang S, Zhai G, Wang J, Shi W, Zhang R, Chen C. IGF-II expression and methylation in small for gestational age infants. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2015; 28:613-618. doi: 10.1515/jpem-2014-0269
- Milovanovic I, Njuieyon F, Deghmoun S, Chevenne D, Levy-Marchal C, Beltrand J. SGA children with moderate catch-up growth are showing the impaired insulin secretion at the age of 4. *PLoS One.* 2014 Jun 30; 9(6): e100337. doi: 10.1371/journal.pone.0100337.
- Mehta A, Hindmarsh PC, Stanhope RG, Turton JP, Cole TJ, Preece MA. The role of growth hormone in determining birth size and early postnatal growth, using congenital growth hormone deficiency (GHD) as a model. *Clinical Endocrinology* 2005. 63:223-231. doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02330
- Saenger P, Czernichow P, Hughes I, Reiter EO. Small for gestational age: short stature and beyond. *Endocr. Rev.* 2007; 28:219-251. doi: 10.1210/er.2006-0039
- Iñiguez G, Ong K, Bazaes R, Avila A, Salazar T, Dunger D. Longitudinal changes in insulin-like growth factor-I, insulin sensitivity, and secretion from birth to age three years in small-for-gestational-age children. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91:4645-4649. doi: 10.1210/jc.2006-0844
- Tenholta S, Halonen P, Jaaskelainen J, Voutilainen R. Serum markers of GH and insulin action in 12-year-old children born small for gestational age. *Eur J Endocrinol.* 2005; 152: 335-340. doi: 10.1530/eje.1.01869
- Netchine I, Azzi S, Le Bouc Y, Savage MO. IGF1 molecular anomalies demonstrate its critical role in fetal, postnatal growth and brain development. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism* 2011. 25:181-190. doi: 10.1016/j.beem.2010.08.00
- Le Roith D, Bondy C, Yakar S, Liu JL, Butler A. The somatomedin hypothesis: 2001. *Endocrine Reviews* 2001. 22:53-74. doi: 10.1210/edrv.22.1.0419
- Renes JS, van Doorn J, Hokken-Koelega ACS. Current Insights into the Role of the Growth Hormone-Insulin-Like Growth Factor System in Short Children Born Small for Gestational Age *Horm Res Paediatr* 2019;92:15-27. doi: 10.1159/000502739

(Надійшла до редакції 10.02.2020 р.)

## Сравнительная характеристика аукаологических и гормональных показателей пациентов с задержкой внутриутробного развития и пациентов с соматотропной недостаточностью

**Е.В. Большова, Н.М. Музь**

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

**Резюме.** Цель — сравнительный анализ аукаологических и гормональных показателей пациентов с низкорослостью вследствие задержки внутриутробного развития (ЗВУР) или соматотропной недостаточности. **Материал и методы.** Проведено обследование 84 детей (55 мальчиков и 29 девочек) дупубертатного возраста с низкорослостью (<-2 SDS). У 34 пациентов установлено наличие изолированной соматотропной недостаточности, у остальных низкорослостью была связана с задержкой внутриутробного развития. При обследовании все пациенты находились в состоянии эутиреоза, лечения рекомбинантным

## Оригінальні дослідження

гормоном роста (рГР) не получали. Соматотропную функцию исследовали с помощью фармакологических тестов (инсулин, клонидин). Уровни гормона роста (ГР), инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) исследовали методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов «Immulate 2000 XPi». Уровни тиреотропного гормона (ТТГ), тироксина ( $T_4$ ) свободного, трийодтиронина ( $T_3$ ) свободного, ИФР-связывающего белка 3 (ИФР-ЗБ-3) исследовали иммунорадиометрическим методом с помощью стандартных наборов (Immunotech® kit, Чехия). Уровень кислотно-лабильной субъединицы в сыворотке крови определяли с помощью набора ELISA Cusabio (Хьюстон, США). Значение выражали в SDS соответственно возрасту и полу. **Результаты.** Все дети с низкорослостью с признаками ЗВУР на фоне одинакового гестационного возраста имели существенное снижение длины и массы тела при рождении по сравнению с показателями детей с изолированной соматотропной недостаточностью. Дефицит роста и массы сохранялся и даже увеличивался в течение длительного времени (до 6-7-летнего возраста) у всех обследованных. Степень отставания в росте и рентген-возрасте, скорость роста и стадия полового созревания у всех обследованных достоверно не различались. У большинства (68,0%) пациентов со ЗВУР без «спонтанного скачка роста» зафиксирован адекватный стимулированный выброс ГР, который достоверно превышал пик выброса у детей с изолированным дефицитом гормона роста, однако такие дети сохраняли существенное отставание в росте и массе тела. У остальных пациентов со ЗВУР (16 человек, 32,0%) и у пациентов с изолированным дефицитом ГР установлено резкое снижение стимулированного выброса ГР, что свидетельствует о наличии резкого дефицита ГР. У всех обследованных наблюдалось снижение уровней ИФР-1 и ИФР-ЗБ-3 в сыворотке крови. Снижение уровней ИФР-ЗБ-3 было одинаковым у пациентов всех групп, однако существенное снижение уровня ИФР-1 наблюдали у детей с соматотропной недостаточностью ( $p < 0,05$ ) по сравнению с показателем пациентов со ЗВУР с низким выбросом ГР. **Выводы.** У пациентов с задержкой внутриутробного развития, которые не имеют «спонтанного скачка роста», могут наблюдаться как нормальные, так и сниженные показатели стимулированного выброса гормона роста на фоне существенно сниженных показателей ИФР-1 и ИФР-ЗБ-3. Дефицит роста, массы тела, снижение уровней ИФР-1 и ИФР-ЗБ-3 сохраняются длительное время после рождения ребенка.

**Ключевые слова:** задержка внутриутробного развития, соматотропная недостаточность, дети, «спонтанный скачок роста», гормон роста, инсулиноподобный фактор роста 1, инсулиноподобный фактор роста связывающий белок 3.

## Comparative characteristics of auxological and hormonal parameters of small for gestational age children and patients with isolated somatotrophic deficiency

O.V. Bolshova, N.M. Muz

SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

**Abstract. Purpose** of the study — to conduct a comparative analysis of the auxological and hormonal parameters of patients with growth deficiency due to small for gestation age and growth hormone deficiency. **Material and methods.** We examined 84 prepubertal children (55 boys and 29 girls) with short stature. 50 of them were SGA children, other 34 children had growth hormone deficiency. All patients had two stimulation tests (insulin, clonidine) to check the growth hormone function. All patients were euthyroid on the basis of their TSH serum level within the normal range. They did not receive treatment with recombinant growth hormone (rGR) previously. Levels of GH, IGF-1 were investigated by enzyme-linked immunosorbent assay using Immulate 2000 XPi kits. The levels of TSH,  $T_4$  free, IGF-BP-3 were investigated by the immunoradiometric method using standard kits (Immunotech® kit, Czech Republic). **Results.** All SGA children with short stature had a significant decrease in length and body weight at birth compared to children with isolated somatotrophic deficiency with the same gestational age. In all examined patients persisted the lack of growth and body weight. The degree of decreasing in growth, bone age, growth rate and stage of puberty in all examined patients did not significantly differ. In the majority (68,0%) of SGA patients without a «spontaneous catch-up growth», an adequate stimulated release of GH was recorded, however, such children remained significantly lack in growth and body weight. In others SGA patients (32%) and in isolated GH deficiency patients, a decrease in the stimulatory GH release was established, indicating a GH deficiency. In all examined children, a decrease in serum IGF-1 and IGF-BP-3 levels was observed. The decrease in the IGF-BP-3 level was the same in patients of all groups, however, a significant decrease in the IGF-1 level was observed in children with growth hormone deficiency compared to the SGA patients with GH deficiency ( $p < 0.05$ ). **Conclusions.** SGA patients who do not have a «spontaneous growth» can experience both normal and reduced rates of stimulated growth hormone and reduced IGF-1 and IGF-BP-3 levels. Deficiency of growth, body weight, decrease in the IGF-1 and IGF-BP-3 levels persist for a long time after the birth of the baby.

**Keywords:** intrauterine growth retardation, growth hormone deficiency, children, «spontaneous growth spurt», growth hormone, insulin-like growth factor 1, insulin-like growth factor binding protein 3.

DOI: 10.31793/1680-1466.2020.25-1.65

# Наукометричний аналіз публікаційної активності науковців ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» за даними наукометричної бази даних Web of Science

М.Д. Тронько,  
І.П. Пастер

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

**Резюме. Мета** — наукометричний аналіз публікаційної активності науковців ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (далі — Інститут) за даними наукометричної бази даних Web of Science. **Матеріал і методи.** Метод дослідження — наукометричний аналіз наукових публікацій за даними наукометричної бази даних Web of Science. Об'єктом дослідження були всі публікації науковців Інституту за даними Web of Science Core Collection, а предметом дослідження — кількість публікацій, індекс Хірша (h-index), кількість бібліографічних посилань на публікації та кількість статей із бібліографічними посиланнями на публікації (загальна кількість і кількість без самоцититування). **Результати.** Станом на 01.11.2019 року в штаті Інституту налічувалося 79 науковців, із них 18 із науковим ступенем доктора наук, 41 — кандидата наук і 20 без наукового ступеня. Усі доктори наук були в базі даних Web of Science Core Collection, і середнє значення індексу Хірша для їх групи становило приблизно 6,2 пункту. Серед кандидатів наук у базі даних був 31 науковець (75,6% від загальної кількості із цим ступенем), а середнє значення індексу Хірша для їх групи становило майже 1,4 пункту (у 16 кандидатів наук цей індекс становив 0). У базі даних були також 8 науковців без наукового ступеня (40,0% від загальної кількості без ступеня), проте середнє значення індексу Хірша для їх групи перевищувало 2,2 пункту (у 4 науковців цей індекс становив 0). У цілому по Інституту 57 науковців

\* 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@ukr.net

## Оригінальні дослідження

(72,2% від загальної кількості) були в базі даних Web of Science Core Collection і мали індекс Хірша, середнє значення якого дещо перевищувало 3,0 пункти. За всіма показниками беззаперечними лідерами є науковці М.Д. Тронько та Т.І. Богданова, індекс Хірша яких становить відповідно 32 і 31 пункти. **Висновок.** У науковців Інституту є достатній потенціал для суттєвого поліпшення власних наукометричних показників за даними наукометричної бази Web of Science Core Collection.

**Ключові слова:** ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», публікації науковців, наукометрична база даних Web of Science Core Collection, наукометричний аналіз.

На сьогодні Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (далі — Інститут) є науковим, консультативним і лікувальним закладом, що надає допомогу дорослим і дітям із захворюваннями щитоподібної залози, цукровим діабетом та іншою ендокринною патологією. Також Інститут є провідною в Україні науково-дослідною базою для підготовки аспірантів, клінічних ординаторів, захисту докторських і кандидатських дисертацій за фахом «ендокринологія», підготовки фахівців на курсах стажування та інформації. Інститут виконує широке коло фундаментальних і прикладних науково-дослідних робіт, результати яких високо цінуються науковими співробітниками та практикуючими лікарями.

Водночас актуальною залишається проблема оцінки наукового внеску кожного співробітника Інституту [1]. Для цього використовують наукометричні показники, які розраховують за допомогою наукометричних баз даних. Кожна така база — це бібліографічна та реферативна база даних з інструментами для відстеження цитованості статей, опублікованих у наукових виданнях, із можливістю індексування посилань, зазначених у пристатейних списках цих публікацій, та розрахунку кількісних показників цих посилань. Завдяки таким базам можна оцінити продуктивність праці вченого та його вплив на світову науку, що опосередковано може свідчити про якість наукових досліджень.

Для оцінки результативності наукової діяльності вчених та організацій найчастіше використовують такі прості показники, як кількість опублікованих праць, загальна кількість їх цитувань і середня кількість цитувань на одну публікацію [2]. В основній праці з наукометрії зазначається, що оцінка діяльності вчених за сумарним числом публікацій завдає великої шкоди науці, оскільки з того, що талановиті вчені публікували

багато праць, абсолютно не виходить протилежне: що будь-хто, який опублікував багато праць, є талановитим ученим [3]. Отже, лише кількість публікацій не можна вважати критерієм ефективності вченого. Якщо прийняти за міру корисності публікації її цитованість, можна буде проводити порівняльну оцінку праць різних учених.

Зокрема, наукометрична база даних Web of Science (WoS) є базисом глобального електронного науково-інформаційного середовища Інституту наукової інформації (Information Sciences Institute) США, що сьогодні входить до складу корпорації Thomson Reuters [4]. Бази даних Інституту наукової інформації створювалися насамперед як пошукові, оскільки вони дають змогу проводити багатоаспектний пошук наукової літератури. Статистичні дані, представлені в цих базах, за своїм обсягом перевершують усі наявні дані подібного роду. На їх підставі стає можливим введення та використання важливих кількісних характеристик розвитку науки.

Власником наукометричної бази даних WoS є компанія Clarivate™ Analytics [5]. Назва Clarivate™ походить від сполучення слів Clarify та Innovate — «Прояснення та інновації», що разом з Analytics — «Мистецтво аналізу» — є орієнтирами нової компанії.

Сьогодні WoS (Thomson Reuters) є платформою, на якій розміщено кілька баз даних [6]. Основною з них є WoS Core Collection (WoS CC) — реферативна наукометрична база даних, яка містить інформацію щодо видань та окремих публікацій (назву, авторів, установи, перелік літератури) та має технічні можливості підрахунку цитувань. Також у WoS CC є функція пошуку в пристатейній літературі, яка дозволяє оцінити, чи цитувалася та або інша праця або журнал у виданнях, проіндексованих на платформі [5].

Відомо, що наукометрична база даних — це бібліографічна та реферативна база даних з інстру-

ментами для відстеження цитованості статей, опублікованих у наукових виданнях [7]. Проте наявність статті в одній із міжнародних баз ще не є підтвердженням її якості, важливими є ті кількісні показники, які цими системами розраховуються для кожної статті/автора/організації.

На жаль, наразі широко застосовується оцінка наукового доробку співробітника, колективу або організації за кількістю опублікованих статей, монографій, підручників, отриманих патентів тощо [8]. Тому й наукова діяльність зводиться до написання якомога більшої кількості рукописів низької якості, що надто легко зробити за умов формального рецензування редакціями спеціалізованих видань.

Для оцінки наукового внеску важливо усвідомлювати, що будь-яка бібліометрична база — це механічна система, що опрацьовує інформацію зі списків бібліографічних посилань, порівнюючи нові надходження з уже наявними в системі [4]. Оскільки порівняння здійснюються автоматично, бібліографічні списки можуть працювати на наукометричні показники науковців або установ лише тоді, коли вони придатні до машинного розбору [9].

Раніше нами було виконано наукометричний аналіз публікаційної активності науковців Інституту за даними наукометричної бази даних Google Scholar [10].

**Мета дослідження** — наукометричний аналіз публікаційної активності науковців ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» за даними наукометричної бази даних Web of Science Core Collection.

## Матеріал і методи

Метод дослідження — наукометричний аналіз наукових публікацій за даними наукометричної бази даних Web of Science Core Collection. Об'єктом дослідження стали публікації науковців Інституту на платформі Web of Science Core Collection, а предметом дослідження — відповідні показники згідно з базою даних WoS CC за період із 1970 по 2019 рік:

«Кількість знайдених результатів» — кількість публікацій науковця;

«Індекс Хірша (h-індекс)» — найбільше значення h, коли h публікацій науковця мають принаймні h бібліографічних посилань;

«Середнє число посилань» — число бібліографічних посилань у середньому на одну публікацію науковця;

«Кількість посилань» — кількість бібліографічних посилань на публікації науковця;

«Кількість посилань без самоцитовування» — кількість бібліографічних посилань на публікації науковця без урахування посилань із цих публікацій;

«Кількість статей, які містять посилання на публікації» — кількість публікацій, які містять бібліографічні посилання на публікації науковця;

«Кількість статей, які містять посилання на публікації, без самоцитовування» — кількість публікацій, які містять бібліографічні посилання на публікації науковця без урахування публікацій науковця.

## Результати та обговорення

Станом на 01.11.2019 р. у штаті Інституту налічувалося 79 науковців, із них 18 із науковим ступенем доктора наук, 41 із науковим ступенем кандидата наук і 20 без наукового ступеня.

У групі науковців із науковим ступенем доктора наук (далі — доктор наук) спостерігалися дуже великі коливання між мінімальними та максимальними значеннями всіх показників (**табл. 1**). За всіма показниками беззаперечними лідерами є керівник відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології Інституту, доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАН України та академік НАМН України М.Д. Тронько та керівник лабораторії патоморфології Інституту, доктор біологічних наук, професор Т.І. Богданова. Зокрема, індекс Хірша становить у них відповідно 32 і 31 пункти.

Серед науковців із науковим ступенем кандидата наук (далі — кандидат наук) явних лідерів немає, але за кількістю бібліографічних посилань на публікації науковця та кількістю публікацій, які містять бібліографічні посилання на публікації науковця, значний відрив є в кандидатів наук Терещенка В.П., Журнаджи Л.Ю. та Замотаєвої Г.А. (**табл. 2**).

Серед науковців без наукового ступеня лідером є старший науковий співробітник Шпак В.М. (**табл. 3**).

У групі докторів наук усі показники (за винятком середнього числа посилань) є майже на порядок вищими, ніж відповідні показники в групі

## Оригінальні дослідження

кандидатів наук (табл. 4). Також останніх вдвічі випереджають науковці без наукового ступеня.

Усі доктори наук були в базі даних WoS CC, і середнє значення індексу Хірша для їх групи становило приблизно 6,2 пункту (табл. 5). Серед кандидатів наук у базі даних WoS CC був 31 науковець (75,6% від загальної кількості із цим сту-

пенем), а середнє значення індексу Хірша для їх групи становило майже 1,4 пункту (у 16 кандидатів наук цей індекс становив 0). У базі даних WoS CC були також 8 науковців без наукового ступеня (40,0% від загальної кількості без ступеня), проте середнє значення індексу Хірша для їх групи перевищувало 2,2 пункту (у 4 науковців цей індекс

**Таблиця 1.** Показники науковців Інституту з науковим ступенем доктора наук за даними Web of Sciences Core Collection за період 1970-2019 рр.

№ з/п	Прізвище та ініціали науковця	Загальна кількість знайдених результатів	Індекс Хірша (h-index)	Середнє число цитувань	Кількість посилань		Кількість статей із посиланнями	
					загальна	без самоцитування	загальна	без самоцитування
1	Тронько М.Д.	187	32	16,84	3149	2810	1885	1792
2	Богданова Т.І.	107	31	27,21	2911	2588	1612	1540
3	Резніков О.Г.	57	9	4,42	252	196	191	172
4	Кравченко В.І.	32	7	6,31	202	185	186	174
5	Кваченюк А.М.	8	5	36,75	294	294	292	292
6	Зак К.П.	56	4	0,95	53	32	46	31
7	Пушкарьов В.М.	35	4	1,71	60	47	58	46
8	Божок В.М.	20	3	1,65	33	22	30	22
9	Большова О.В.	14	3	4,00	56	55	54	53
10	Корпачев В.В.	25	3	5,00	125	122	111	108
11	Зінич О.В.	4	2	27,00	108	106	94	92
12	Ковзун О.І.	9	2	0,56	5	5	4	4
13	Болгов М.Ю.	1	1	31,00	31	31	31	31
14	Калинська Л.М.	12	1	0,42	5	1	4	1
15	Коваленко А.Є.	4	1	0,50	2	2	2	2
16	Луцицький Є.В.	30	1	0,20	6	6	6	6
17	Попова В.В.	12	1	0,42	5	4	5	4
18	Соколова Л.К.	1	1	0,50	4	4	4	4

**Таблиця 2.** Показники науковців Інституту з науковим ступенем кандидата наук за даними Web of Sciences Core Collection за період 1970-2019 рр.

№ з/п	Прізвище та ініціали науковця	Загальна кількість знайдених результатів	Індекс Хірша (h-index)	Середнє число цитувань	Кількість посилань		Кількість статей із посиланнями	
					загальна	без самоцитування	загальна	без самоцитування
1	Терещенко В.П.	13	8	27,23	354	336	245	236
2	Зурнаджи Л.Ю.	15	7	14,33	215	204	181	173
3	Замотаєва Г.А.	10	5	21,70	217	206	177	171
4	Терехова Г.М.	10	5	10,60	106	97	84	77
5	Сімуров О.В.	11	4	2,82	31	26	21	19
6	Тронько К.М.	6	3	18,67	112	110	98	96
7	Орленко В.Л.	7	2	15,43	108	106	94	92
8	Пастер І.П.	15	2	6,93	104	104	104	104
9	Болгарська С.В.	2	1	8,00	16	16	16	16
10	Зелінська Г.В.	3	1	2,67	8	8	8	8
11	Левчук Н.І.	2	1	1,00	2	2	2	2
12	Лукашеня О.С.	1	1	2,00	2	2	2	2
13	Люткевич О.В.	1	1	6,00	6	6	6	6
14	Пушкарьов В.В.	3	1	2,67	8	8	8	8
15	Степура Н.М.	2	1	0,50	1	1	1	1

*Примітки: у таблицю не включено науковців Інституту з вченим ступенем кандидата наук, публікації яких проіндексовано в базі даних WoS (CC) за період із 1970 по 2019 рік, проте індекс Хірша для яких дорівнює 0: Гончар І.В. (7 публікацій), Луцицький Є.В., Саєнко Я.А. (по 4), Гирявенко О.Я., Зубкова Г.А., Іваськіва К.Ю., Малиновська Т.М., Сачинська О.В., Шупрович А.А. (по 3), Сологуб Н.В. (2), Бельчіна Ю.Б., Гуда Б.Б., Ковальчук А.В., Кушнарєва Н.М., Фалюш О.А. і Ховака В.В. (по 1).*

**Таблиця 3.** Показники науковців Інституту без наукового ступеня за даними Web of Sciences Core Collection за період 1970-2019 pp.

№ з/п	Прізвище та ініціали науковця	Загальна кількість знайдених результатів	Індекс Хірша (h-index)	Середнє число цитувань	Кількість посилань		Кількість статей із посиланнями	
					загальна	без само-цитування	загальна	без само-цитування
1	Шпак В.М.	29	12	19,69	571	498	339	316
2	Полякова Л.І.	8	3	3,13	25	23	24	23
3	Прибила О.В.	2	2	54,00	108	106	94	92
4	Лузанчук І.А.	1	1	10,00	10	10	10	10

Примітки: у таблицю не включено науковців Інституту без наукового ступеня, публікації яких проіндексовано в базі даних WoS (CC) за період із 1970 по 2019 рік, проте індекс Хірша для яких дорівнює 0: Лимарева А.А. (5 публікацій), Куликовська Г.В. (3), Рибальченко В.М. (2) і Клочкова В.М. (1).

**Таблиця 4.** Розподіл науковців Інституту за даними Web of Sciences Core Collection

№ з/п	Показник	Науковці з науковим ступенем		Науковці без наукового ступеня	Усього
		доктора наук	кандидата наук		
1	Загальна кількість науковців	18	41	20	79
2	Кількість науковців у базі даних WoS CC	18	31	8	57
3	Загальна кількість знайдених результатів	34,1±11,0	4,6±0,8*	6,4±3,3*	14,2±3,9
4	Середнє число посилань	9,2±2,9	4,5±1,3	10,8±6,6	6,9±1,5
5	Загальна кількість посилань	405,6±226,2	41,6±15,1	89,2±70,0	163,2±74,5
6	Кількість посилань без самоцитування	361,7±201,6	39,7±14,4	79,6±61,1	147,0±66,4
7	Загальна кількість статей із посиланнями	256,4±129,8	33,8±1,6	58,4±41,7	107,5±43,2
8	Кількість статей із посиланнями без самоцитування	243,0±123,8	32,6±11,2	55,1±38,9	102,2±41,2

Примітки: \* —  $p < 0,05$  відносно показника науковців із науковим ступенем доктора наук.

**Таблиця 5.** Розподіл науковців Інституту за індексом Хірша за даними Web of Sciences Core Collection

№ з/п	Показник	Науковці з науковим ступенем		Науковці без наукового ступеня	Усього
		доктора наук	кандидата наук		
1	Загальна кількість науковців	18	41	20	79
2	Кількість науковців у базі даних WoS CC із h-index:	18	31	8	57
3	0	0	16	4	20
4	1	6	6	1	13
5	2	2	2	1	5
6	3	3	2	1	6
7	4	2	1	0	3
8	5	1	2	0	3
9	6-10	2	2	0	4
10	11-20	0	0	1	1
11	>20	2	0	0	2
12	Середній h-index	6,17±2,23	1,39±0,39	2,25±1,45	3,02±0,80
13	Медіана h-index	3	0	0,5	1
14	Кількість науковців, які відсутні в базі даних WoS CC	0	10	12	22

становив 0). У цілому по Інституту 57 науковців (72,2% від загальної кількості) були в базі даних WoS CC, а середнє значення індексу Хірша дещо перевищувало 3,0.

Оскільки в даному дослідженні рахували «довічний» індекс Хірша за майже всю наукову кар'єру (як було зроблено Х. Хіршем у вихідній статті), це призвело до певної нерівності літніх і молодих науковців Інституту.

Інтерпретація наукометричних показників: кількість статей — індикатор дослідницької (публікаційної) активності та показник наукової

продуктивності, сумарна кількість цитувань та їх зіставлення в межах однієї предметної галузі — показник наукового авторитету або впливовості; нормалізована середня цитованість — показник наукової ефективності [11, 12].

Про віднесення публікацій до авторів, організацій і країн слід пояснити ще один момент, пов'язаний зі співавторством [2]. Існує кілька способів підрахунку статей, написаних кількома авторами. Найпростіший із них — «повний рахунок», whole (або total) counting, який передбачає, що кожному зі співавторів зараховується по од-

## Оригінальні дослідження

ній статті. Написав автор статтю самостійно або в співпраці з 20 колегами — це все одно плюс одна публікація в його статистиці.

Цей спосіб підрахунку загальної кількості публікацій науковців Інституту використано в даному дослідженні. Його відрізняє простота, проте слід пам'ятати, що він не забезпечує адитивність деяких показників [2].

Середня цитованість однієї статті оцінює якість статті, ученого й організації в цілому [12]. Цитованість науковця впливає на його рейтинг і фінансування подальших проектів, а отже, і на цитованість установи, де він працює. Установа, в якій працює багато добре відомих і цитованих науковців — створювачів рейтингових публікацій, може впевнено розраховувати на підтримку держави та фінансових установ, участь бізнесових структур у прикладних розробках, зрештою — на залучення до подальших досліджень науковців із вищими рейтингами [13]. Вони зможуть обирати найвпливовіші у відповідній царині видання, принесуть нові високоцитовані публікації та, відповідно, гроші й стабільний поступ, сприятимуть створенню актуальних наукових шкіл і спадковості наукових традицій.

Для розрахунку реального показника середньої цитованості статті рекомендують застосовувати п'ятирічне публікаційне вікно й таке саме вікно цитування, оскільки коротший період не дозволить свіжим статтям набрати достатню кількість посилань, які повною мірою відображають їх науковий рівень [2]. З іншого боку, якщо зробити акцент на статтях, які вийшли давно, то не вдасться оцінити поточний стан досліджень автора.

У даному дослідженні встановлено максимально можливі публікаційне вікно та вікно цитування: 1970-2019 роки.

Кількість цитувань, або індекс цитування (сумарна цитованість) — це показник наукової впливовості, прийнятий у науковому світі показник «значущості» праць ученого [12]. Наявність в установі вчених, які мають високий індекс цитування, свідчить про високу ефективність і результативність діяльності наукового закладу в цілому.

Необхідно зазначити, що англійське «citation» означає не «цитування» або тим більше «цитату», а лише бібліографічне посилання [2]. Чіткіше варто говорити не про цитування, а про число отриманих посилань, «citation index» перекладати як «показчик посилань». Проте в силу обмеженості мови, необхідності використовувати синоніми

та сталої практики «цитування» еквівалентно «посиланням». Звичайно, не мається на увазі, що якщо одна стаття «цитує» іншу, то в першій міститься витяг, фрагмент із другої (те, що позначається англійським словом «quotation»). Мова лише про те, що друга стаття фігурує в списку використаної літератури першої статті.

На цитованість публікації впливає низка чинників, які не мають безпосереднього відношення до її наукового рівня: царина науки, рік видання (що раніше видано статтю, то більше посилань вона могла отримати до моменту вимірювання), тип публікації (у середньому, наприклад, наукові огляди цитуються частіше, ніж оригінальні дослідницькі статті) [2].

Індекс Хірша (h-index) — це наукометричний показник, який є кількісною характеристикою продуктивності вченого, групи вчених, установи або країни в цілому [12]. Простота розрахунків зробила індекс Хірша популярним наукометричним показником. Індекс Хірша було розроблено, аби отримати більш адекватну оцінку наукової продуктивності дослідника, ніж можуть дати такі прості характеристики, як загальна кількість публікацій / загальна кількість цитувань. Індеси Хірша, розраховані в різних базах, будуть різнитись. Індекс Хірша добре працює лише для порівняння вчених, які працюють в одній галузі досліджень, оскільки традиції, пов'язані із цитуванням, різняться в різних галузях науки (наприклад, у біології та медицині індекс Хірша набагато вищий, ніж у фізиці).

Механізм розрахунку індексу Хірша такий: учений має індекс  $h$ , якщо  $h$  із його  $N_p$  праць мають кількість цитувань більшу або рівну  $h$  кожна, а інші праці ( $N_p - h$ ) мають кількість цитувань меншу, ніж  $h$  кожна [4, 14]. Тобто, учений з індексом  $h$  має  $h$  (або більше) публікацій, кожна з яких процитована  $h$  (або більше) разів. Отже, якщо перелік праць ученого оформити у вигляді списку, ранжованого за цитованістю (від найбільш до найменш цитованих), індекс  $h$  буде обмежений останньою в списку працею, порядковий номер якої в списку є меншим, ніж кількість її цитувань, або дорівнює кількості цитувань. Індекс Хірша є кількісною характеристикою продуктивності вченого за весь період наукової діяльності. Як і будь-який формальний показник, індекс  $h$  має свої переваги та недоліки.

Для досягнення високого значення індексу Хірша необхідно, аби автор писав багато праць,



кожна з яких отримувала б багато цитувань [2]. Саме в цьому сенсі індекс Хірша намагається відобразити збалансовану оцінку одразу й активності публікацій вченого, і цитованості його праць.

До істотних недоліків індексу Хірша відносять те, що він не враховує кількість співавторів у публікаціях (що має велике значення у зв'язку з постійним зростанням кількості співавторів і появою статей, кількість авторів в яких вимірюється тисячами), не може зменшуватися в часі (тобто фактичне припинення активної наукової діяльності ніяк не впливає на зміну вже досягнутого показника), є за визначенням цілим числом (знижується точність виміру), не враховує тип документа, особливості цитування в різних наукових галузях тощо [2]. Для компенсації зазначених недоліків на сьогодні розроблено вже близько сотні різних варіацій індексу Хірша.

Оскільки двоє науковців Інституту мають трикратний відрив від решти за індексом Хірша, що значно впливає на середні величини, коректно провести порівняння за показником медіани замість середнього. Встановлено, що середнє значення індексу Хірша в групі науковців із науковим ступенем доктора наук становить 6,2, а медіана — 3 (див. табл. 5). Приблизно така ж різниця між цими двома показниками є характерною і для інших груп науковців і для всіх науковців Інституту в цілому.

Необхідно також враховувати, що на всі розглянуті показники впливають і цитування, зроблені самими «досліджуваними об'єктами» на себе [2]. Не можна сказати, що облік самоцитування — це недолік розрахунку або, навпаки, його сильний бік. Необхідно знати про цю особливість і брати її до уваги. Корисно порівнювати показники, порашовані з включеним самоцитуванням і з виключеним.

Загалом включення в аналіз праць ученого всіх посилань, які є «самоцитуванням співавторів», пропонує досить ригористичний підхід: порашуємо лише цитування, отримані з «геть чужих» праць, безліч авторів яких ніяк не перетинається з безліччю авторів цитованої публікації [2].

Загалом саме по собі самоцитування, звичайно, не лише не порашна практика, але навіть невід'ємна складова наукової комунікації [2]. Складно уявити собі автора, який би не посилався на свої попередні праці, — це був би вчений, який або постійно міняє царину діяльності, або соромиться, відрікається від своїх колишніх пу-

блікацій. Але не можна і не пам'ятати про можливість зловживання, коли самоцитування гіпертрофується та спотворює бібліометричний аналіз, якщо в ньому не відстежувати даний аспект.

Також варто звернути увагу на проблему «множинності» авторів — коли в одного науковця існує до десятка варіантів транслітерації прізвища [5]. Витоки проблеми полягають у зміні стандартів транслітерації, використанні різних ресурсами різних правил і, звісно, помилок авторів, усе це унеможливорює автоматичну ідентифікацію окремого автора.

Наприклад, пошук публікацій Лучицького Є.В. за базою WoS CC дав такі варіації:

Luchitskii	Luchytskiy
Luchitskiy	Luchytskyi
Luchitsky	Luchytsky
Luchytskii	Luchytskyy

Для коректного вирішення цього питання варто скористатися послугами сайту Державного підприємства «Документ», де онлайн-транслітерація прізвища та імені здійснюється шляхом відтворення кожної літери латиницею згідно з транслітераційною таблицею, яка складається з транслітераційних пар, де пара — це кирилична літера і відповідна до неї латинична літера, що мають однакову або подібну вимову [15]. Офіційну транслітерацію українського алфавіту латиницею затверджено Постановою Кабінету Міністрів України № 55 від 27 січня 2010 року, і згідно з нею вірно: Luchytskyi.

У наукових статтях та інших наукових публікаціях для їх індексування в наукометричних системах має велике значення афіліація («Affiliation», організація та її місцезнаходження) [16]. Вірно зазначення місця роботи автора дозволяє правильно ідентифікувати його та виключити ймовірність втрати публікаційних показників окремих авторів, які мають поширене прізвище, а також показників цитованості установ, де їх афіліювано. За успішністю автора (насамперед за цитуванням його статей) визначається успішність організації, де він працює. Афіліацію в статтях має бути представлено так, аби її можна було легко та точно ідентифікувати й опрацювати автоматичними засобами, як і всі інші дані статті.

Особливу увагу видання мають звертати на зазначення назв установи [5]. Крім того, що історично назви та підпорядкованість установ змінювалися, автори (або редактори), вказуючи назву

## Оригінальні дослідження

інституції, часто перекладають її на власний розсуд, не беручи до уваги або не знаючи офіційної назви англійською. Інколи назву установи офіційно не закріплено. Наприклад, для Одеського національного університету імені І.І. Мечникова в публікаціях у WoS CC знайдено 75 варіацій назви. Порівнянні або більші цифри отримуємо для усіх великих університетів.

Назва Інституту також має декілька варіацій, зокрема:

Inst Endocrinol

Inst Endocrinol Metab

Inst Endocrinol & Metab

Inst Endocrinol & Metab NAMS Ukraine

Kiev Endocrinol Metab Res Inst

Komisarenko Inst Endocrinol & Metab

Це саме стосується і відомчого підпорядкування:

NAMS Ukraine

Natl Acad Med Sci Ukraine

Ukraine Acad Med Sci

Ukrainian Academy of Medical Sciences

Кожен із таких записів, кожна афіліація — це окремий профіль, за яким здійснюється підрахунок показників публікаційної активності та цитованості. [16]. Звісно, це ускладнює підрахунок здобутків установи та може призвести до викривлення результатів [5].

Коректна афіліація Інституту:

V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, National Academy of Medical Sciences of Ukraine, 69, Vyshhorodska str., Kyiv, 04114, Ukraine.

Натомість навіть коректне виконання умов транслітерації прізвища та імені, зазначення назви та підпорядкованості установи не гарантує правильності результатів пошуку, про що попереджають на сайті [17].

Аби автори могли представити всі свої праці з урахуванням змін місця роботи та прізвища, було запропоновано авторські ідентифікатори ORCID, ResearcherID тощо [5].

ORCID — ідентифікатор науковця — його онлайн Curriculum vitae, яке дає змогу представити праці науковця та інформацію про його кар'єрні здобутки, отримані гранти тощо, є «поєднувачем» між різними базами та ресурсами й вимагається від усіх авторів у дедалі більшій кількості міжнародних видань [5, 18].

ResearcherID — безкоштовний продукт компанії Clarivate Analytics, дає змогу науковцю

представити всі власні публікації, а для тих, що індексуються WoS CC, — проаналізувати цитування та розрахувати індекс Хірша [5, 19]. Станом на 2017 рік за кількістю створених профілів ResearcherID Україна посідала 19-е місце у світі, понад 13 670 українських науковців зареєструвалися в системі, проте лише частина з них додали власні публікації, дозаповнили свій профіль, вказали тематику наукових досліджень та назву установи.

На жаль, просто створення профілю не допоможе збільшити видимість результатів ученого — обов'язково необхідно додати публікації [5]. Це можна зробити, розмістивши публікації в преінстальованій теці My publication референс-менеджера EndNote, або експортувати записи з WoS чи з ORCID.

Необхідно стимулювати авторів створювати, наповнювати й підтримувати в актуальному стані власні профілі в ResearcherID та ORCID, що дозволить коректно ідентифікувати вже наявні й подальші публікації з конкретним науковцем та організаціями, де він працює, розмістити інформацію про публікації в професійних мережах науковців, наприклад ResearchGate [6, 16]. За наявності доступу до WoS науковим установам потрібно створити в цій базі власні профілі.

Користуватися платформою WoS без реєстрації можна з будь-якого комп'ютера з мережі установи, яка має передплату. Але якщо науковець створить власний кабінет, він отримає не лише розширені можливості збереження, пошуку та шанс користуватися продуктами поза межами установи, але й зручний перехід до власного референс-менеджера EndNote base та авторського профілю ResearcherID, логін і пароль буде спільним для всіх продуктів [6, 20].

Варто зазначити, що наукометричний аналіз показав лише 1 науковця Інституту, який оформив ResearcherID і ORCID (доктор наук В.М. Пушкар'єв), і 6 науковців, які оформили ORCID (доктори наук М.Д. Тронько, О.Г. Резніков, Т.І. Богданова, К.П. Зак, В.В. Попова, кандидат наук І.П. Пастер).

Наразі найреальнішим тактично є розширення міжнародного співробітництва, що збільшує частку міжнародних публікацій, так і можливість публікацій українських авторів у рейтингових міжнародних журналах [2]. Ефективним також може виявитися розширення практики публікації наукових результатів у журналах від-

критого доступу або використання опції відкритого доступу в журналах із гібридною моделлю публікації. Відкритий доступ потенційно сприяє швидшому цитуванню наукових статей, тобто справляє суттєвий вплив на показники цитованості, що використовуються для складання рейтингів університетів.

На думку головних редакторів найвпливовіших у світі журналів, яку підтверджують інформаційні матеріали WoS і Scopus, саме огляд зараз є тим типом публікацій, на який здійснюється найбільше посилань, тобто огляди є найцитованішими у світі матеріалами [13]. Щоправда, нині оглядом вважають розлогу публікацію з певного актуального напряму досліджень із понад сотнею посилань на джерела, опубліковані щонайбільше п'ять років тому.

На рівні конкретної установи можливими є такі напрямки, що сприяють як підвищенню публікаційної активності, так і ліпшому поданню наукових результатів установи в міжнародних індексах цитування [2]:

а) адміністративні заходи:

- сувора регламентація зазначення назви установи як місця роботи автора в публікаціях, що дозволить уникнути помилок і неточностей в індексації публікацій установи;
- введення вимог щодо наявності публікацій для проходження конкурсів на заміщення посад науково-педагогічних працівників, що дозволяє підвищувати рівень кадрового складу.

б) стимулюючі заходи:

- встановлення доплат або преміювання залежно від кількості публікацій у міжнародних базах, їх цитування;
- компенсація оплати публікацій відкритого доступу в рейтингових журналах тощо;
- підвищення кваліфікації науково-педагогічних працівників, навчання аспірантів і студентів засадам академічного письма, використання електронних ресурсів і наукометричних інструментів для планування своєї наукової діяльності.

в) інфраструктурні заходи:

- розширення передплати на електронні ресурси, що дозволяє вченим знайомитися з найактуальнішою науковою інформацією та планувати напрямки своїх досліджень відповідно до світових трендів;
- модернізація наукового обладнання тощо.

Важливість стимулювання публікаційної ді-

яльності та підвищення публікаційної активності підтверджує й зростання в геометричній прогресії у світі кількості публікацій (статей, методичних рекомендацій, моніторингових розвідок), а також різних семінарів, практикумів, вебінарів, присвячених цим питанням [13].

Керівництвом багатьох вітчизняних наукових установ запроваджено додаткові фінансові заохочення для авторів публікацій із метою стимулювання росту наукової продуктивності та відображення її результатів у наукометричних ресурсах [21]. Так, має місце практика преміювання науковців за публікації в закордонних періодичних виданнях, які індексуються базами даних WoS, Scopus (Київський університет імені Бориса Грінченка), за публікації у виданнях з імпаکت-фактором понад 1 (Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна), відповідно до рівня видання за імпаکت-фактором (Сумський державний університет) і відповідно до імпаکت-фактора журналу та наукометричної бази даних Scopus (Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича) [22].

Водночас потрібно пам'ятати, що наукометричні дані є лише допоміжними індикаторами в оцінці наукового доробку, а перше правило знаменитого Лейденського маніфесту, який пропонує десять принципів коректного використання наукометрії, вчить, що не можна підмінити експертну оцінку кількісною [21, 23]. Так, 16 грудня 2012 року на щорічній конференції Американського товариства клітинної біології (American Society for Cell Biology) у Сан-Франциско було прийнято Декларацію про оцінювання наукових досліджень (San Francisco Declaration on Research Assessment) [24]. Вона закликає наукову громадськість відмовитися від використання імпакт-факторів для визначення результативності діяльності вчених і дослідницьких колективів, оскільки місія науки — отримання нових знань, а не маніпулювання цифрами. Незважаючи на деякі переваги експертної оцінки порівняно з наукометричними показниками, основним її недоліком є суб'єктивність [8].

Проте зважене використання наукометричних показників у процесі оцінки наукового доробку співробітника, колективу або організації за кількістю публікацій у виданнях, що індексуються в міжнародних наукометричних базах, теоретично здатне позитивно вплинути на зростання їх наукової продуктивності [21, 23].

## Оригінальні дослідження

## Висновки

1. Публікації 57 науковців ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» проіндексовано в базі даних Web of Science Core Collection.
2. Кількість проіндексованих публікацій у 49 науковців Інституту становить від 1 до 25 одиниць, у 4 науковців — від 26 до 50, у 2 науковців — від 51 до 75 і у 2 науковців — понад 100.
3. Три науковці Інституту мають індекс Хірша 32, 31 і 12, 4 науковці — від 6 до 10 і 30 науковців — від 1 до 5.
4. Середнє число цитувань в 1 науковця Інституту становить 54 одиниці, у 5 науковців — від 26 до 50, у 6 науковців — від 11 до 25, у 6 науковців — від 6 до 10 і в 19 науковців — до 5.
5. Кількість бібліографічних посилань у 3 науковців Інституту становить 3149, 2911 і 571 одиницю, у 3 науковців — від 251 до 500, у 10 науковців — від 101 до 250, у 3 науковців — від 51 до 75, у 3 науковців — від 26 до 50 і в 15 науковців — від 1 до 25.
6. Кількість статей із бібліографічними посиланнями у 2 науковців Інституту становить 1885 і 1612 одиниць, у 2 науковців — від 251 до 500, у 7 науковців — від 101 до 250, у 5 науковців — від 76 до 100, у 2 науковців — від 51 до 75, у 3 науковців — від 26 до 50 і в 16 науковців — від 1 до 25.
7. У науковців Інституту є достатній потенціал для суттєвого поліпшення власних наукометричних показників у базі даних Web of Science Core Collection.

## Список використаної літератури

1. Савіна РВ, Волощук ОВ, Коркач ВС, Мельченко ЮВ. Наукометричний аналіз публікаційної активності фахівців ДУ «Інститут громадського здоров'я ім. О.М. Марзеєва НАМН України» у виданнях, що входять до міжнародних баз даних. Довкілля та здоров'я. 2017; (2):68-71. (Savina RV, Voloshchuk OV, Korkach VS, Melchenko YuV. Scientometric analysis of publication activity of the specialists of SI «O.M. Marzeiev Institute for public health, National Academy of Medical Sciences of Ukraine» in the editions including in the international data bases. Dovykillya ta zdorov'ya. 2017; (2):68-71).
2. Акоев МА, Маркусова ВА, Москалева ОВ, Писляков ВВ. Руководство по наукометрии: индикаторы развития науки и технологии (под ред. Акоева М.А.). Екатеринбург: Изд-во Урал. ун-та, 2014. 250 с. (Akoyev MA, Markusova VA, Moskaleva OV, Pisyakov VV. Handbook for scientometrics: indicators of science and technology development. (Edited by Akoyev M.A.). Ekaterinburg: Ural University Publishing House, 2014. 250 p.).
3. Налимов ВВ, Мульченко ЗМ. Наукометрия. Изучение развития науки как информационного процесса. М.: Наука. 1969; 192 с. (Nalimov VV, Mulchenko ZM. Scientometrics. Studying the development of science as an information process. Moscow: Nauka. 1969;192 p.).
4. Костенко ЛІЙ, Жабін ОІ, Копанєва ЄО, Симоненко ТВ. Наукова періодика України та бібліометричні дослідження. НАН України, Нац. б-ка України ім. В.І. Вернадського, Київ. 2014; 212 с. (Kostenko LI, Zhabin OI, Kopanyeva EO, Symonenko TV. Scientific periodicals of Ukraine and bibliometric study. NAS of Ukraine, V.I. Vernadsky National Library of Ukraine, Kyiv. 2014;212 p.).
5. Тихонкова ІО. Критерії та процедура відбору журналів до Web of Science Core Collection. Наука України у світовому інформаційному просторі. Київ: Академперіодика. 2017; 14: 93-105. (Tykhonkova IO. Criteria and journals selection process to the Web of Science Core Collection. Science of Ukraine in the Global Information Space. Kyiv: Akadempriodyka. 2017;14:93-105).
6. Тихонкова ІО. Наукова періодика України у дзеркалі Web of Science. Наука України у світовому інформаційному просторі. Київ: Академперіодика. 2016;13:31-9. (Tykhonkova IO. Ukrainian journals in the Web of Science. Science of Ukraine in the Global Information Space. Kyiv: Akadempriodyka. 2016;13:31-9).
7. Єрмаков СС. Проблеми та перспективи публікації статті в українському журналі, що входить до зарубіжної наукометричної бази. Вісник Чернівецького національного педагогічного університету. Серія: Педагогічні науки. Фізичне виховання та спорт. 2013;112(2):104-12. (Yermakov SS. Problems and prospects of Ukrainian publishing an article in a journal that is a foreign scientific metric base. Herald of Chernihiv National Pedagogical University. Series: Pedagogichni nauky. Fizychnye vykhovannya ta sport. 2013;112(2):104-12).
8. Дзяк ГВ, Поточкая ОЮ. Российский индекс научного цитирования как оптимальная наукометрическая база для анализа украинской научной периодики. Морфология. 2013;7(3):127-37. (Dzyak GV, Pototska OYu. Russian index of scientific citation as the optimal scientometric database for the integration of Ukrainian scientific periodicals. Morphologia. 2013;7(3):127-37).
9. Радченко АІ. Про перший міжнародний семінар «Підготовка наукових журналів до індексування в аналітичних інформаційних системах SCIVERSE SCOPUS та РИИЦ SCIENCE INDEX: проблеми та рішення». Наука України у світовому інформаційному просторі. 2011; 5:40-8. (Radchenko AI. About the first international seminar «Preparation of scientific journals for indexing in analytical information systems SCIVERSE SCOPUS and RISC SCIENCE INDEX: problems and solutions». Nauka Ukrainy u svitovomu informatsiyomu prostori. 2011;5:40-8).
10. Тронько МД, Пастер ІП. Наукометричний аналіз публікаційної активності науковців ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» за даними наукометричної бази даних Google Scholar. Ендокринологія. 2019;24(1):46-52. (Tronko MD, Pasteur IP. A scientometric analysis of the publication activity of scientists in State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl. Acad. Med. Sci. of Ukraine» based on data from scientometric database of Google Scholar. Endokrynologia. 2019;24(1):46-52).
11. Назаровець С. Наукометричні ресурси: у допомогу проведення та представлення наукових досліджень (Nazarovets S. Scientometric resources: to help realization and present scientific research) <http://ekmair.ukma.edu.ua/bitstream/handle/123456789/3015/scientometrics.pdf>
12. Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича. Наукова бібліотека ЧНУ. Послуги та сервіси. На допомогу науковцю. Наукометричні показники. (Yuriy Fed'kovych Chernivtsi National University. National Library of Science. Services and services. To the aid of the scientist. Scientometric indicators) <http://library.chnu.edu.ua/?page=/ua/07services/04helpsci/0101scimetrics>
13. Діденко ЮВ, Радченко АІ. Публікаційна активність як спосіб наукової комунікації та гонитви за рейтингами. Вісн. НАН України. 2017;9:82-98. (Didenko YuV, Radchenko AI. Publication activity as a way of scientific communication and ratings race. Visn. Nac. Acad. Nauk Ukr. 2017;9:82-98).
14. Hirsch JE. An index to quantify an individual's scientific research output. Proc Natl Acad Sci USA. 2005 Nov;102(46):16569-72.
15. Державне підприємство «Документ». Онлайн транслітерація прізвища та імені. (The State Enterprise «Document». Online transliteration of name and surname) <https://passport.org.ua/vazhливо/transliteratsiya>
16. Діденко ЮВ, Радченко АІ, Коваль НВ. Інформаційна система Web of Science: дзеркало чи інструмент? Наука та інновації. 2016;12(6): 75-84. (Didenko YuV, Radchenko AI, Koval NV. Information system Web of Science: mirror or tool. Nauka ta innovatsii. 2016;12(6):75-84).

17. Web of Science. Author Search. <https://app.webofknowledge.com/author/#/search?SID=D5BQ79V2zF9NmGqHpvV>
18. ORCID. <https://orcid.org/>
19. ResearcherID. <http://www.researcherid.com/#rid-for-researchers>
20. Тихонкова Ю. Список літератури наукової статті — важливий індикатор якості статті (як не мати зайвого клопоту з його оформленням). Наука України у світовому інформаційному просторі. Київ: Академперіодика, 2015;11:100-6. (Tykhonkova Ю. References are the important indicator of articles quality. How to escape an extra work. Science of Ukraine in the Global Information Space. Kyiv: Akademperiodyka, 2015;11:100-6).
21. Назаровець С. Квартильний підхід до проблеми стимулювання росту наукової продуктивності в університетах. Бібліотечний форум: історія, теорія і практика. 2016;2(4):10-2. (Nazarovets S. A quartile approach to the problem of stimulating the growth of scientific productivity in universities. Library forum: history, theory and practice. 2016;2(4):10-2).
22. Назаровець С. Квартильний підхід до проблеми стимулювання публікаційної активності українських науковців (Nazarovets S. A quartile approach to the problem of stimulating the publishing activity of Ukrainian scientists). [http://ekmair.ukma.edu.ua/bitstream/handle/123456789/7269/nazarovets\\_stymul.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://ekmair.ukma.edu.ua/bitstream/handle/123456789/7269/nazarovets_stymul.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
23. Hicks D, Wouters P, Waltman L, de Rijcke S, Rafols I. Bibliometrics: The Leiden Manifesto for research metrics. Nature. 2015 Apr;520(7548):429-31.
24. San Francisco Declaration on Research Assessment. <https://sfidora.org/read>

(Надійшла до редакції 15.11.2019 р.)

## Наукометрический анализ публикационной активности ученых ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины» по данным наукометрической базы данных Web of Science

Н.Д. Тронько, И.П. Пастер

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

**Резюме. Цель** — наукометрический анализ публикационной активности ученых ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины» (далее — Институт) по данным наукометрической базы данных Web of Science. **Материал и методы.** Метод исследования — наукометрический анализ научных публикаций по данным наукометрической базы данных Web of Science Core Collection. Объектом исследования стали все публикации ученых Института за данными Web of Science Core Collection, а предметом исследования — количество публикаций, индекс Хирша (h-индекс), количество библиографических ссылок на публикации и количество статей с библиографическими ссылками на публикации (общее количество и количество без самоцитирования). **Результаты.** По состоянию на 01.11.2019 г. в штате Института насчитывалось 79 ученых, из них 18 имели научную степень доктора наук, 41 — кандидата наук и 20 ученых не имели научной степени. Все доктора наук были в базе данных Web of Science Core Collection, и среднее значение индекса Хирша для их группы составляло приблизительно 6,2 пункта. Среди кандидатов наук в базе данных был 31 ученый (75,6% от общего количества с этой степенью), а среднее значение индекса Хирша для их группы составляло почти 1,4 пункта (у 16 кандидатов наук этот индекс составлял 0). В базе данных были также 8 ученых без научной степени (40,0% от общего количества без степени), однако среднее значение индекса Хирша для их группы превышало 2,2 пункта (у 4 ученых этот индекс составлял 0). В целом по Институту 57 ученых (72,2% от общего количества) были

в базе данных Web of Science Core Collection и имели индекс Хирша, среднее значение которого несколько превышало 3,0 пункта. По всем показателям безоговорочными лидерами являются ученые Н.Д. Тронько и Т.И. Богданова, индекс Хирша которых составляет соответственно 32 и 31 пункт. **Вывод.** У ученых Института имеется достаточный потенциал для существенного улучшения собственных наукометрических показателей по данным наукометрической базы Web of Science Core Collection.

**Ключевые слова:** ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», публикации ученых, наукометрическая база данных Web of Science Core Collection, наукометрический анализ.

## A scientometric analysis of the publication activity of scientists in State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl. Acad. Med. Sci. of Ukraine» based on data from scientometric database of Web of Science

M.D. Tronko, I.P. Pasteur

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

**Abstract. The aim** — a scientometric analysis of the publication activity of scientists in the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl. Acad. Med. Sci. of Ukraine» (hereinafter referred to as the Institute) according to the scientometric database Web of Science. **Material and methods.** The method for studying is a scientometric analysis of scientific publications according to the Web of Science database. The object of the study was all the publications of the Institute scientists according to the Web of Science Core Collection, and the subject of the study was the number of publications, the Hirsch index (h-index), the number of bibliographic references to publications and the number of articles with bibliographic references to publications (total and non-cited number). **Results.** As of November 1, 2019, the Institute had 79 scientists, of whom 18 had a doctoral degree, 41 had a PhD, and 20 had no scientific degree. All doctors of science were in the Web of Science Core Collection database and the average value of the Hirsch index for their group was approximately 6.2 points. Among the candidates of sciences, there were 31 scientists in the database (75.6% of the total number with this degree), and the average value of the Hirsch index for their group was almost 1.4 points (this index was 0 for 16 candidates of science). There were also 8 scientists without a scientific degree (40.0% of the total number without a degree) in the database, however, the average value of the Hirsch index for their group exceeded 2.2 points (in 4 scientists this index was 0). In general, at the Institute, 57 scientists (72.2% of the total number) were in the Web of Science Core Collection database and had a Hirsch index, the average value of which slightly exceeded 3.0 points. In all respects, the undisputed leaders are scientists such as Tronko N.D. and Bogdanova T.I., whose Hirsch index is 32 and 31 points, respectively. **Conclusion.** The scientists of the Institute have sufficient potential for a significant improvement of their own scientometric indicators according to the Web of Science Core Collection database.

**Keywords:** SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Nat. Acad. Med. Sci. of Ukraine», publication of scientists, science-based database Web of Science Core Collection, scientometric analysis.

# Ефекти ресвератролу в нормі та за різних патологій

Л.К. Соколова,  
В.М. Пушкар'юв,  
М.Д. Тронько

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

**Резюме.** Огляд присвячено висвітленню ефектів ресвератролу (РСВ) у нормі та, надто, за патологічних станів людини. Наведено дані щодо синтезу, метаболізму РСВ, його біодоступності та механізмів дії. РСВ характеризується широким спектром фармакологічних ефектів і множинною біологічною активністю щодо хронічних захворювань як протизапальний, протипухлинний, антидіабетичний, нейро- та кардіопротекторний засіб. РСВ справляє позитивний вплив за цукрового діабету (ЦД) та діабетичних судинних ускладнень, що обумовлено його здатністю посилювати опосередковану оксидом азоту вазодилатацію. Продукти, багаті на РСВ, справляють захисний ефект за таких вікових захворювань, як ЦД 2-го типу, серцево-судинні захворювання, у тому числі атеросклероз, деякі типи раку, артрит, катаракта, артеріальна гіпертензія та когнітивні порушення. Ефекти РСВ свідчать про його перспективність як дієтичної добавки, що дозволяє поліпшити стан хворих на тяжкі хронічні захворювання, а також для профілактики цих захворювань у здорових людей та уповільнення процесів старіння.

**Ключові слова:** ресвератрол, запальні процеси, цукровий діабет, ожиріння, серцево-судинні захворювання, рак, старіння, когнітивні порушення.

## Загальна характеристика ресвератролу

У відповідь на різноманітні стреси, такі як УФ-опромінення, інфекція або інші патогенні впливи, рослини виробляють ефективні захисні сполуки — фітоалексини, одним з яких є ресвератрол (РСВ) [1]. РСВ — 3,4',5-тригідрокси-транс-стильбен — є нефлавоноїдною поліфенольною сполукою, що належить до класу стильбеноїдів, яку вперше було виділено з коренів *Veratrum grandiflorum*. Молекула РСВ складається з двох ароматичних кілець, зв'язаних метиленовим містком, і існує у вигляді цис- і транс-

стереоізомерів. Біологічно активною є лише транс-ізоформа. Стильбеноїди синтезуються з фенілаланіну [2]. РСВ метаболізується цитохромом P450 (CYP1B1) до його моногідроксильованої форми, пікеатанолу. Цей метаболіт є активнішим за РСВ через наявність більшої кількості гідроксильних груп, що підсилює пригнічення активності ядерного чинника NF-κB, який індукує запальні процеси в організмі [3]. РСВ — один із найбільш вивчених стильбенів, виявлених у винограді та червоному вині, хоча він також міститься в інших рослинах, таких як арахіс, фісташки та різні ягоди. Зараз основним джерелом РСВ є коріння багаторічної рослини *Polygonum cuspidatum*.

\* 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

PCB володіє множинною біологічною активністю щодо хронічних захворювань як протизапальний, протипухлинний, протидіабетичний, нейро- та кардіопротекторний засіб [4].

В організмі PCB швидко абсорбується, з піком концентрації в плазмі через 30 хвилин після перорального вживання, і близько 70-75% поглинання відбувається шляхом трансепітеліальної дифузії. Хоча PCB легко абсорбується, його системна біодоступність становить менше від 1%. Глюкуронування та сульфатування в кишечнику та в печінці – основні шляхи метаболічних перетворень PCB, що обмежують його доступність [5]. Крім пасивної дифузії, PCB може поглинатися за допомогою інших механізмів. Зв'язуючись із транспортерами, такими як альбумін або ліпопротеїни (LDL), PCB стає доступним для його внутрішньоклітинних мішеней без витрат енергії, за градієнтом концентрації, шляхом ендцитозу, опосередкованого ліпідними острівцями, збагаченими холестерином (рафтами), і внаслідок взаємодії цих транспортерів з їх рецепторами на клітинній мембрані. Поглинання PCB посилюється в присутності інших рослинних натуральних продуктів, таких як флавоноїди або суміш рослинних поліфенолів. Крім того, молекули, такі як кверцетин і катехін, діють синергічно з PCB, пригнічуючи проліферацію пухлинних клітин і посилюючи апоптоз [6].

Фаза II метаболізму PCB і його метаболітів відбувається в печінці. У сечі виявлено п'ять різних метаболітів: моносультат PCB, дві ізомерні форми моноглюкороніду PCB, моносультат дигідро-PCB, моноглюкуронід дигідро-PCB [7]. Більшість метаболітів PCB у плазмі крові є PCB-3-О-сультатом, PCB-4-О-глюкуронідом і PCB-3-О-глюкуронідом, і всі вони мають дуже низьку біоактивність, хоча PCB-3-О-сультат проявляє  $\alpha$ -преферентну антагоністичну активність щодо рецептора естрогенів. Крім того, надзвичайно швидка кон'югація сультату кишечником/печінкою є етапом, що обмежує біодоступність PCB. Показано, що сультати та глюкуроніди можуть перетворюватися на PCB у тканинах-мішенях, таких як печінка. Крім того, метаболіти PCB зазнають ентерогепатичної рециркуляції, що робить можливою їх декон'югацію в тонкому кишечнику та реабсорбцію [8]. У ссавців PCB широко метаболізується та швидко елі-

мінується, що пояснює його слабку біодоступність попри ліпофільну природу. З метою поліпшення низької водорозчинності PCB, його поглинання, транспорту через мембрани та в зв'язку з низькою біодоступністю розроблено різні методичні підходи та синтезовано різні похідні. Ці підходи включають наноінкапсуляцію PCB у ліпідних наноносіях або ліпосомах, наноемулсії, міцели, включення в полімерні частинки, тверді дисперсії та нанокристали. Крім того, отримано позитивні результати на кількох синтетичних похідних, що містять різні замісники, такі як метоксильні, гідроксильні групи або галогени на ароматичних кільцях PCB [8]. Результати, наведені в літературі, є обнадійливими, але вимагають додаткових досліджень *in vivo* для підтримки клінічних застосувань.

Позитивні ефекти PCB відзначено для серцево-судинних захворювань (ССЗ), різних видів раку, діабету, ожиріння, амілоїдогенезу тощо. «Французький парадокс» (французи попри прихильність до дієти з високим вмістом жирів демонструють відносно низький рівень ССЗ) пояснюють інтенсивнішим споживанням у Франції вина з високою концентрацією PCB. PCB справляє протизапальний, антиоксидантний, антигіперглікемічний, противірусний, антитромботичний, канцеростатичний і нейропротекторний ефекти, посилює вазодилатацію та кліренс  $\beta$ -амілоїдних пептидів, захищає хрящову тканину, затримує старіння організму [3, 9]. Високий профіль безпеки PCB у поєднанні з його позитивними ефектами робить його привабливим кандидатом на засіб для захисту організму від шкідливих наслідків гіперглікемії. Безліч доказів свідчать, що PCB має терапевтичний потенціал щодо цукрового діабету (ЦД) і його ускладнень, зокрема, підвищує чутливість до інсуліну та поліпшує функцію судинного ендотелію [9].

Механізми дії PCB, ймовірно, є плейотропними. PCB є потужним регулятором геномних і не геномних процесів, включаючи регуляцію мембранного потенціалу, транскрипції ДНК, активності ферментів, секреції різноманітних чинників, апоптозу, мітохондріальної активності та внутрішньоклітинного іонного гомеостазу. Дія PCB включає модуляцію внутрішньоклітинної концентрації іонів кальцію з ініціацією молекулярних механізмів,

## Огляди

що впливають на сигнальні білки кальцію, на плазматичну мембрану, цитоплазму, ендоплазматичний ретикулум і мітохондрії [10]. РСВ може діяти як ліганд для трансмембранних білків, включаючи кальцієві канали VGCC (voltage-gated calcium channels) та кальцієву АТФазу плазматичної мембрани (PMCA) [11]. Всередині клітини канали, що активуються виходом кальцію (CRAC), кальцієва АТФаза сарко-/ендоплазматичного ретикулуму (SERCA) та внутрішньоклітинні кальцієві канали (ICC) визначають гомеостаз іонів кальцію. РСВ потенційно збільшує концентрацію кальцію в ендоплазматичному ретикулумі (ER) за рахунок модуляції SERCA, але може також сприяти зменшенню або стабілізації вивільнення кальцію з внутрішньоклітинних депо, модулюючи ICC. Є вагомі докази, що РСВ сприяє загальному гомеостазу кальцію в умовах дисфункції клітин [12]. РСВ потужно модулює концентрацію внутрішньоклітинного кальцію в клітинах, що збуджуються, за допомогою різних механізмів, які контролюють вхід кальцію, вивільнення та наповнення кальцієвих депо та активацію чутливих до кальцію молекул. У міоцитах РСВ збільшує рефрактерний період і знижує поріг мембранної деполаризації. Гіперполяризація мембран у відповідь на дію РСВ також спостерігається в клітинах гладенької мускулатури (SMC), приводячи до розширення судин, що дозволяє використовувати РСВ у лікуванні найрізноманітніших розладів, включаючи гіпертонію, шлуночкову аритмію, інфаркт міокарда, спричинений шлуночковою тахікардією та фібриляцією. Є припущення, що здатність РСВ викликати ендотелій-залежну гіперполяризацію SMC може компенсувати патологічну відсутність або дисфункцію синтази оксиду азоту ендотелію (eNOS) в циклооксигенази-1 (COX-1) [13, 14].

Два ключових білки, що опосередковують цей механізм, — це PMCA, яка викачує кальцій із клітини, коли вона присутня у високих концентраціях, і SERCA, яка поповнює запас кальцію в саркоплазматичному ретикулумі з цитоплазми. РСВ регулює SERCA за допомогою активації SIRT1, додатково поповнюючи запаси кальцію та гальмуючи транспорт кальцію в клітину. РСВ може виявитися корисним за захворювань, пов'язаних зі зниженням рів-

ня регуляції SIRT1 [11]. Крім того, РСВ сприяє апоптозу ракових клітин шляхом індукції кальпаїн-залежного механізму деградації.

Мішенями РСВ у клітині є: NAD<sup>+</sup>-залежна, гістон-деацетилаза класу III сіртуїн 1 (SIRT1), аденозинмонофосфат-активована кіназа (АМПК), NF-κB і Keap-1/Nrf2 (Kelch-like ECH-associated protein 1 / Nuclear factor (erythroid-derived 2) - like 2) тощо. Стосовно судинної функції мають особливе значення рецептор естрогену (ER), SIRT1, Nrf2 та АМПК [14].

### Найважливіші ефекти РСВ в організмі здорових людей і за різних захворювань

#### 1. Запальні процеси

Запалення — це відповідь на патогени та пошкодження тканин. Клітинні пошкодження або пов'язані з патогенами молекулярні структури (РАМР) експресуються мікробами, розпізнаються імунними клітинами (макрофагами, лімфоцитами, нейтрофілами та тучними клітинами), які мобілізуються до місця пошкодження. Ці клітини потім виділяють різні запальні медіатори, які включають цитокіни, гістамін, оксид азоту (NO), лейкотрієни та простагландини. Проте тривалі запальні й окислювальні реакції часто призводять до хронічного запалення, для якого характерно аномальне накопичення запальних клітин і вивільнення медіаторів запалення поряд із опосередкованими ROS токсичними окисними реакціями, які руйнують ліпіди, білки та нуклеїнові кислоти. Хронічне запалення є основною причиною старіння й тяжких захворювань, таких як діабет, панкреатит, фіброз печінки, ССЗ, нейродегенеративні розлади, рак [15]

РСВ справляє широкий спектр фармакологічних ефектів, включаючи захист клітин від окисного стресу, який досягається завдяки безпосередній антиоксидантній дії РСВ і непрямим індукуванням клітинної антиоксидантної системи. РСВ, виступаючи в ролі скавенджера, видаляє первинні ROS/RNS і вторинні органічні радикали, використовуючи механізми НАТ (hydrogen atom transfer) і SPLET (sequential proton loss electron transfer). Крім того, РСВ також модулює кілька клітинних антиоксидантних шляхів, впливаючи на статус клітинного редокс-потенціалу [5].



У дослідженнях на мишах показано, що РСВ значно пригнічує вміст маркерів запалення, таких як індукцибельна синтаза оксиду азоту (iNOS), циклооксигеназа-2 (COX-2) і чинник некрозу пухлин  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Крім того, РСВ пригнічував інфільтрацію нейтрофілів у мезентеріальних лімфатичних вузлах і зменшував кількість CD3<sup>+</sup> Т-клітин, які експресували TNF- $\alpha$  й інтерферон- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ). У дослідженні з використанням моделі коліту встановлено, що додавання РСВ послаблює хронічне запалення товстого кишечника зі зменшенням кількості прозапальних цитокинів, включаючи інтерлейкін-1 (IL-1 $\beta$ ), IL-10, TNF- $\alpha$ , а також iNOS, COX-2 і простагландин-Е-синтазу-1 (PGES-1), за допомогою пригнічення сигнального шляху p38 MAPK (мітоген-активована протеїнкіназа) [4].

Хронічне запалення також активує Toll-подібні рецептори, що експресуються на макрофагах, викликаючи надпродукцію запальних медіаторів. Останні активують транскрипційні чинники, такі як NF- $\kappa$ B, ядерний чинник активованих Т-клітин (NFAT), Nrf2 і білок активатор 1 (AP-1), які або прямо, або опосередковано регулюються через MAPK. Крім того, активуються кілька ферментів, таких як І-карра-В-кіназа (IKK), iNOS, COX-2 і 5-LOX (ліпоксигенази) [15].

РСВ пригнічує активність транскрипційних чинників NF- $\kappa$ B й AP-1, які безпосередньо регулюють експресію й активність COX і iNOS. Крім того, РСВ пригнічує: PGD2, PGE2 і його синтазу PGES-1, прозапальні інтерлейкіни IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-18 (прозапальний цитокин, що належить до сімейства IL-1), TNF- $\alpha$ , інтерферон- $\gamma$  і пов'язаний із ним транскрипційний чинник STAT-1, матриксні металопротеїнази MMP-2, -3, -9, -13, молекули адгезії E-selectin, ICAM-1, VCAM1/2, протеїнкінази PKC- $\beta$ 2, p38MAPK, ERK, фосфорилування I $\kappa$ B $\alpha$ . Водночас він стимулює: активність гормону росту (GH), експресію гемоксигенази-1 (індукція якої є адаптивним захисним механізмом клітин і тканин проти пошкоджень внаслідок різних розладів, що супроводжуються запаленням та оксидативним стресом), eNOS, Nrf2 (регулятор клітинної стійкості до оксидантів), а також деацетилазу гістонів SIRT1 [15].

## 2. Діабет

Діабет 1-го типу (ЦД1) — це хронічний стан, що виникає внаслідок автоімунного руйнування  $\beta$ -клітин підшлункової залози, які виробляють інсулін. Дослідження на тваринах чітко показали антигіперглікемічний ефект РСВ і його захист  $\beta$ -клітин підшлункової залози. Вплив ресвератролу на зниження глюкози в крові виявлено в щурів із діабетом, індукованим стрептозотоцином (STZ) і STZ із нікотинамідом [16]. РСВ поліпшує антиоксидантну активність у  $\beta$ -клітинах підшлункової залози за рахунок підвищення вмісту антиоксидантів, включаючи супероксиддисмутазу, каталазу та глутатіон-S-трансферазу, захищаючи тканину залози від вільнорадикальних сполук [16]. Крім того, РСВ пригнічує розщеплення PARP, блокуючи активність каспази-3 і, отже, гальмує апоптоз  $\beta$ -клітин, що приводить до підвищення рівня інсуліну та зниження рівня глюкози в крові за ЦД1 [17, 18].

Інша важлива дія РСВ за ЦД1 стосується скелетних м'язів. На моделях тварин із ЦД1 показано, що РСВ послаблює дисфункцію м'язів [19]. Одним із механізмів дії РСВ за патологічних станів скелетних м'язів є стимуляція біогенезу мітохондрій і посилення ліпідного обміну. За іншими даними, РСВ також здійснює протизапальну дію, знижуючи рівні NF- $\kappa$ B, IL-1 $\beta$  та IL-6. Окислювальний стрес — ще один чинник, що провокує міопатію, яка виникає разом із запаленням за ЦД1, і РСВ знижував його вміст у скелетних м'язах [19]. Примітно, що РСВ впливає на скелетну мускулатуру, посилюючи експресію GLUT4 і внутрішньоклітинний транспорт глюкози [18]. Також РСВ знижує глюконеогенез і стимулює глікогенез у печінці, що приводить до зниження продукції глюкози печінкою. Слід зазначити, що вплив РСВ на печінку пов'язаний із підвищенням рівня інсуліну в крові. Крім того, РСВ здійснює протекторні ефекти щодо тканини печінки [18].

РСВ справляє позитивний ефект за діабету та діабетичних судинних ускладнень. Дослідження, проведені на гризунах — моделях діабету, показали, що хронічне введення РСВ знижує гіперглікемію, поліпшує толерантність до глюкози, послаблює дисліпідемію та діабетичну кардіоміопатію, захищає  $\beta$ -клітини підшлункової залози [4].

## Огляди

Результати клінічних досліджень показали, що РСВ значно знижує рівень глюкози натще в плазмі порівняно з плацебо в пацієнтів із ЦД2. Низькі дози РСВ (0,01 ммоль/л) не впливали на рівень глюкози, високі (0,44 ммоль/л) — його істотно знижували. Дані досліджень за участю 153 пацієнтів показали, що РСВ значно знижує НОМА-IR [9]. В іншому дослідженні 62 пацієнти із ЦД2 отримували РСВ перорально протягом 3 місяців. Результати показали, що лікування значно зменшувало в них рівень глікованого гемоглобіну та систолічний артеріальний тиск [4].

РСВ ефективно пригнічував експресію глюконеогенних ферментів, зокрема фосфоенолпіруваткарбоксікінази, та знижував кількість глюкозо-6-фосфату, а також збільшував експресію гліколітичних генів піруваткінази та стерол-зв'язуючого регуляторного білка (SREBP1c), пригнічуючи синтез глікогену в печінці. Рівні ліпідів, вільних жирних кислот, триацилгліцерину та АроВ/АроАІ регулювалися через посилення РСВ активності АМПК. Активуючи АМПК, РСВ також зменшував симптоми гестаційного ЦД [4].

РСВ поліпшував реакцію інсулінорезистентних мишей з ожирінням на інсулін, стимулюючи фосфорилування Akt у жировій тканині та печінці. У м'язах лікування ресвератролом посилювало активацію АМПК — контролера клітинної енергії, яка регулює синтез білка, метаболізм ліпідів і глюкози, а також підвищувало поглинання глюкози, стимулюючи транслокацію везикул GLUT4 із цитозолу до плазматичної мембрани в скелетних м'язах і жировій тканині [20]. Збільшення поглинання глюкози внаслідок лікування РСВ залежить від нікотинамід-залежної деацетилази (SIRT), що активує АМПК [21].

Передклінічні та клінічні дані свідчать, що добавка РСВ допомагає протидіяти діабету. Механізми його дії включають активацію сиртуїнів та естрогенних рецепторів, що сприяє транслокації транспортерів глюкози типу 4 (GLUT4) на мембрану та стимулює поглинання глюкози. РСВ також сприяє вазодилатації, що може послабити інсулінорезистентність за ЦД2. Показано, що внаслідок відновлення порушеної ендотелій-залежної вазодилатації РСВ посилює перфузію скелетних м'язів кров'ю, тим самим полегшуючи доправління та вико-

ристання глюкози, внаслідок чого поліпшується чутливість до інсуліну. Отже, поліпшення кровообігу вазоактивними речовинами, такими як РСВ, може відігравати роль у запобіганні або зменшенні резистентності до інсуліну [22].

Є дані, що перинатальне харчування є ключовим чинником, що визначає сприйнятливність до метаболічних порушень [23]. Зокрема, приблизно одна з шести вагітностей ускладнюється гестаційним ЦД (ГЦД). Половина жінок дітородного віку та 20-25% вагітних в Європі мають зайву масу тіла або ожиріння [24]. Показано [25, 26] що ожиріння в матерів і жінок із ГЦД асоціюється з z-показником маси тіла немовляти на момент народження та в 6 місяців, ожирінням у дитинстві та нездоровою комплекцією тіла в дорослого потомства. Для них більшою є ймовірність розвитку інсулінорезистентності, ЦД2 і навіть ЦД1 у ранньому віці та ССЗ у дорослому віці [27, 28].

Відомо, що перорально прийнятий РСВ добре абсорбується та швидко метаболізується, без вираженої токсичності. Клінічні дослідження показали, що добавка РСВ знижує захворюваність на ГЦД, поліпшує ліпідний профіль і рівень глюкози в крові через 60 днів [29]. Також час і дози препаратів для контролю артеріального тиску були значно меншими в жінок із гестозом (у пацієток із прееклампсією), які отримували добавки РСВ [30].

Експерименти на тваринах показали, що вживання ресвератролу може поліпшити метаболізм глюкози у вагітних, а також у потомства. Приймання ресвератролу протягом всієї вагітності дозволяє знизити масу тіла матері, поліпшити толерантність до глюкози та збільшити об'єм кровообігу в артерії матки, знизити відкладення тригліцеридів у печінці та зменшити запалення плаценти в приматів [31]. На генетичній мишачій моделі ГЦД показано, що вживання РСВ перед вагітністю та під час вагітності значно знижувало гіперглікемію та інсулінорезистентність, поліпшувало виживання плода та зменшувало масу тіла на час народження. РСВ посилює активацію АМПК і знижує активність глюкозо-6-фосфатази у вагітних мишей C57BL/KsJ-лептин (db/+), а також в їх потомства [28]. Дослідження на зразках людини впливу інкубації РСВ на резистентність до інсуліну та плацентарне запалення, пов'язане з ГЦД, показало, що РСВ

здатний зменшити запалення плаценти, спровоковане ліпополісахаридами (LPS), зі зниженням експресії генів TNF- $\alpha$ , IL-6 та IL-8 у плаценті. [32] Лікування РСВ значно зменшувало експресію та секрецію прозапальних цитокінів, таких як IL-6, IL-1 $\alpha/\beta$ , IL-8, і моноцитарного білка хемоатрактанта 1 (MCP-1) у плаценті та жировій тканині людини. Це приводило до відновлення порушеного сигналіngu інсуліну та поглинання глюкози в скелетних м'язах у вагітних. Отже, вживання РСВ матерями сприяло обміну глюкози під час вагітності та в потомства.

Приймання РСВ вагітними мишами посилювало енерговитрати та чутливість до інсуліну, що було пов'язано з ростом активності в бурій жировій тканині та перетворенням на буру білої жирової тканини [33]. Вживання РСВ під час вагітності та лактації зменшувало масу тіла, рівень лептину в сироватці крові, масу вісцеральної та підшкірної жирової тканини матері, причому ці ефекти були більш вираженими в самиць потомства, що свідчить про сексуально-диморфний вплив [34]. Також материнське вживання РСВ зменшувало масу тіла та жирову масу в потомства. Він послаблював гіперлептинемію та поліпшував сигналінг лептину в гіпоталамусі. Введення РСВ із 3-го по 12-й ембріональні дні перешкоджало виникненню в ембріонах окисного стресу та апоптозу та знижувало рівень холестерину в крові та тригліцеридів у вагітних самиць із діабетом [35]. Це свідчить, що вживання РСВ може поліпшувати метаболізм ліпідів як у матері, так і в потомства.

Введення РСВ матері під час вагітності та лактації гальмувало розвиток гіпертонії в дорослого потомства спонтанно гіпертонічних щурів, поліпшуючи біодоступність оксиду азоту. Вживання РСВ прискорювало відновлення серця після ішемії/реперфузійного ушкодження та знижувало рівень супероксиду в самців і самиць потомства щурів, що зазнали пренатальної гіпоксії [36].

Пояснити сприятливий вплив вживання РСВ матір'ю можуть кілька механізмів. Це пригнічення реакції запалення в плаценті та зниження рівня ембріонального окисного стресу [31] завдяки його протизапальним та антиоксидантним властивостям. Це послаблення гіперлептинемії та поліпшення сигналіngu

лептину в гіпоталамусах потомства. Інший можливий механізм — епігенетичні модифікації. РСВ модулював метилювання лізину 9-го гістону H3 (H3K9) та ацетилювання в промуклеарах зиготи. Приймання РСВ під час вагітності індукувало гіперметилювання промотора BRCA-1 і зменшувало експресію BRCA-1 у тканинах молочної залози щурів [28].

### **3. Кардіопротекторні властивості РСВ**

Епідеміологічні дослідження виявили зв'язок між помірним споживанням червоного вина, багатого на РСВ, і зниженим рівнем перекисного окислення ліпідів, а також зменшенням ризику ССЗ у здорових чоловіків [5]. Один із кардіопротекторних механізмів РСВ обумовлено його здатністю підвищувати регуляцію eNOS, що сприяє опосередкованій оксидом азоту вазодилатації [37].

Діабет — відомий чинник ризику кардіоваскулярної патології. Він характеризується хронічною гіперглікемією, мікро- та макросудинними ускладненнями, включаючи прискорений атеросклероз, накопичення ліпідів в артеріальній інтимі, хронічним запаленням та окислювальним стресом.

Фізіологічні функції NO включають поліпшення вазодилатації, зниження агрегації тромбоцитів, рекрутування лейкоцитів і проліферації клітин гладеньких м'язів, що сприяє пригніченню розвитку та прогресування атеросклерозу [38]. РСВ справляє позитивні ефекти як антиоксидант та як регулятор метаболізму NO. В умовах окисного стресу пригнічується активність eNOS, і РСВ відновлює її, впливаючи на ферментні системи, пов'язані з метаболізмом NO [37].

Атеросклероз переважно уражає інтиму стінки артеріальної судини. Він характеризується відкладанням позаклітинних ліпідів, проліферацією та міграцією клітин гладенької мускулатури, а також хронічним запаленням. Це спричиняє звуження просвіту, утворення тромбів, що призводить до ССЗ. В атеросклеротичному процесі беруть участь ліпопротеїни низької щільності (LDL) [39]. Передклінічні дослідження показали, що РСВ може поліпшувати ліпідний профіль шляхом зниження в плазмі рівнів тригліцеридів і LDL-холестерину, окислених oxLDL та аполіпопротеїну В-100 (ApoB), а також збільшення вмісту HDL-холестерину [40].

## Огляди

Крім того, РСВ може посилювати експресію LDL-рецепторів (LDL-R) у гепатоцитах, сприяючи подальшому зниженню рівня LDL-холестерину в крові. Завдяки своїм антиоксидантним властивостям РСВ гальмує окислення LDL, що безпосередньо беруть участь в атерогенезі, стимулюючи кілька ендogenous антиоксидантних систем [41] і протизапальні процеси [42].

Обговорюються кілька потенційних механізмів поліпшення РСВ ліпідного профілю в людини. До них належать зниження експресії мРНК печінкової 3-гідрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктази (HMG-CoA) — ферменту, що бере участь у біогенезі холестерину, та активація SIRT1, що потенційно може привести до зворотного транспорту холестерину та поліпшення ліпідного гомеостазу [40]. До антиатерогенних властивостей РСВ також належить пригнічення міграції клітин гладеньких м'язів [43]. Усі ці дані свідчать, що РСВ впливає на основні чинники, які беруть участь в атеросклеротичному процесі.

У цілому, позитивні ефекти РСВ за ССЗ пояснюються прямим зв'язуванням кисневмісних радикалів і підвищенням біодоступності NO. РСВ також інгібує перекисне окислення ліпідів. Декілька передклінічних досліджень на тваринних моделях виявили позитивні ефекти РСВ щодо ССЗ, з ідентифікацією множинних молекулярних мішеней для РСВ — SIRT1, АМПК, ядерного чинника Nrf2, NF-κB тощо [37]. Показано, що деякі мікроРНК мають кардіопротекторні властивості, і РСВ є регулятором цих мікроРНК, надто за ішемії міокарда [44].

Глобально дія РСВ призводить до пригнічення апоптозу, активації ендотелію та судин у процесі запалення та поліпшує ендотеліальну функцію [37]. Крім того, РСВ знижує експресію молекул адгезії (ICAM-1 і VCAM-1), які сприяють зв'язуванню лейкоцитів з ендотелієм, через пригнічення активації NF-κB [40, 45]. РСВ також протидіє утворенню пінистих клітин, пригнічуючи експресію NADPH-оксидази-1 та утворення моноцитарного хемотаксичного білка 1 (MCP-1) у макрофагах за допомогою дії на шляхи Akt і FoxO3a [46].

До загальних прозапальних біомаркерів, що визначались у клінічних дослідженнях РСВ, належать IL-6, TNF-α, С-реактивний білок (CRP), високочутливий CRP (hsCRP),

P-селектин, E-селектин та інтерферон (IFN-γ) у плазмі крові. Інші прозапальні цитокіни, також залучені до ССЗ, що визначались у тестах із РСВ для оцінки ризику атеросклерозу та серцевої недостатності, включають IL-8 (здебільшого як маркер негативних ефектів) і IL-10 (протизапальний чинник і маркер позитивних ефектів), які можуть бути пов'язаними з посиленням активності SIRT1. Інше дослідження показало, що 150 мг добової добавки РСВ протягом 30 днів приводило до помірного зниження в дорослих людей з ожирінням рівнів лептину, лейкоцитів і раніше згаданих IL-6 і TNFα в плазмі крові [40].

Гіпертензія є основним чинником ризику ССЗ [47]. Антигіпертензивні ефекти РСВ визначено на декількох тваринних моделях гіпертонії. Слід зазначити, що відносно низькі дози РСВ (5-10 мг/кг/день) значно знижували артеріальний тиск на моделях тварин із гіпертонією та резистентністю до інсуліну. Це свідчить, що РСВ може виявитися більш ефективним для пацієнтів із ЦД або метаболічним синдромом. Високі дози РСВ знижували високий тиск і запобігали серцевій гіпертрофії та скорочувальній дисфункції — двом структурним і функціональним аномаліям, пов'язаним із гіпертонією [48].

Механізми, пов'язані з антигіпертензивними властивостями РСВ, корелюють із його антиоксидантними властивостями, активацією АМПК, SIRT1 і Nrf2. Це приводить до підвищеної експресії й активності eNOS, поліпшенню біодоступності NO та вазодилатації [49].

Механізми, за допомогою яких РСВ може знижувати артеріальний тиск (АТ), виявлено в передклінічних експериментах, і вони включають посилення утворення ендотеліального NO, зменшення запалення та окислювального пошкодження судин за рахунок збільшення експресії SIRT1 в ендотеліальних клітинах і зменшення притоку Ca<sup>2+</sup> [50]. Дослідження змін АТ зазвичай виявляють лише зниження систолічного АТ (САТ), а не діастолічного (ДАТ). Проте це не є обмеженням, оскільки вважається, що підвищений САТ є більшою мірою чинником ризику ССЗ, ніж ДАТ [50]. Обстеження хворих на гіпертонічну хворобу показали, що РСВ можна вживати в комплексі з інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) для адекватного контролю

АТ без необхідності інших антигіпертензивних препаратів [51].

На численних тваринних моделях ішемічної та не ішемічної серцевої недостатності (СН) показано сприятливий ефект РСВ, який подовжує виживання, поліпшує діастолічну або систолічну функцію, зменшує негативне ремоделювання передсердь і лівого шлуночка, поліпшує гемодинаміку та енергетику серця та підвищує здатність до фізичного навантаження [40]. Вживання 20 мг РСВ на добу протягом 60 днів призводило до значного зниження вмісту натрійуретичного пептиду b-типу (BNP) у пацієнтів зі стенокардією, що говорить про поліпшення функції лівого шлуночка [52].

РСВ є терапевтичним засобом із новим механізмом дії, який виявляється сприятливим для різних станів, пов'язаних із ССЗ і СН. Важливо відзначити, що хоча люди можуть отримувати невелику кількість РСВ із певними продуктами, такими як арахіс, виноград, ягоди тощо, переважна більшість досліджень, що стосуються позитивних ефектів РСВ, використовували набагато більші концентрації, ніж це мало б місце за допомогою дієтичних підходів.

#### **4. Ожиріння**

РСВ має значний потенціал як засіб проти ожиріння за рахунок пригнічення адипогенних процесів [53]. Показано, що РСВ пригнічував диференціювання адипоцитів, знижуючи експресію PPAR $\gamma$  і периліпінових білків, які є двома ключовими регуляторами адипогенезу та ліпогенезу [4].

Введення РСВ (1-30 мг/кг маси тіла) протягом 10 тижнів дозозалежно зменшувало приріст маси тіла. РСВ значно зменшував масу підшкірної й епідидимальної жирової тканини в мишей на HFD, але не впливав на буру жирову тканину. Крім того, РСВ значно зменшував накопичення крапель жиру в жировій тканині. В іншій праці показано, що додавання РСВ ефективно гальмувало збільшення маси тіла, маси вісцеральної жирової тканини, вмісту триацилгліцеринів у плазмі, вільних жирних кислот (FFA), глюкози, TNF- $\alpha$  і MCP-1 через пригнічення опосередкованих галаніном сигнальних модуляторів (GalR1, GalR2, PKC $\delta$ , Сус-D, E2F1 і p-ERK) і експресії адипогенних чинників (PPAR $\gamma$ , C/EBP $\alpha$ , SREBP1c, LXR, FAS, LPL, aP2 і лептину) [53].

Передклінічні дослідження продемонстрували позитивні ефекти РСВ у запобіганні метаболічних порушень, викликаних ожирінням. Зокрема, сприятливі ефекти спостерігали в гризунів щодо функції мітохондрій, чутливості до інсуліну та гальмування накопичення жиру в печінці. Ці ефекти можуть бути пов'язаними з активацією вісі АМПК-SIRT1-PGC-1 $\alpha$ . Дію РСВ надто виражено в тварин на HFD або HCD (дієта з високим вмістом холестерину) та показано, що РСВ більш ефективний під час реверсування метаболічних порушень на ранній стадії їх розвитку. Клінічні випробування знайшли сприятливі ефекти в пацієнтів із надмірною масою тіла або ожирінням і ЦД2 [54]. Також за стеатозу, індукованого HFD, відбувається значне накопичення в печінці та гепатоцитах ліпідних крапель, яке значно пригнічувалося після додавання РСВ. Останній помітно активував експресію SIRT1 і знижував рівні експресії ATF6, Fsp27 $\beta$ /CIDEC, CREBH і PLIN1, пов'язані з накопиченням ліпідних крапель [55].

#### **5. Когнітивні порушення**

РСВ як антиоксидант може впливати на тканини мозку, модулюючи розвиток хвороби Альцгеймера (AD). Показано, що РСВ пригнічує утворення А $\beta$ -фібрил. Сполука прискорює кліренс і метаболізм  $\beta$ -амілоїду (А $\beta$ ) через АМПК-шлях, а також може індукувати автофагічну та лізосомальну деградацію А $\beta$  [56]. РСВ у силу своєї антиоксидантної й протизапальної активності може ефективно протидіяти амілоїдному каскаду, знижуючи А $\beta$ -залежне продукування ROS і нейрозапалення [57]. Крім того, опосередкована РСВ активація SIRT1 може приводити до прямого деацетилювання тау-білка, сприяючи його деградації в протеасомах, а сам РСВ знижує токсичність фосфо-тау [58].

Обмеження в надходженні в організм поживних речовин (калорій) сприяє вивільненню нейротропного чинника мозку (BDNF), який бере участь у протидії когнітивним порушенням [59]. РСВ ефективно імітує калорійне обмеження, індукуючи експресію SIRT1, яка, в свою чергу, приводить в дію каскад залежних від PGC-1 $\alpha$  подій, що поліпшують функціонування мітохондрій, їх біогенез і стимулюють видалення ROS [60].

## Огляди

Механізми, за допомогою яких РСВ послаблює нейрозапалення, наразі остаточно не з'ясовано. Основний шлях, мабуть, пов'язано із сиртуїн-залежним арештом ядерного чинника NF-κB, що блокує активацію мікроглії [61]. РСВ запобігає дисфункції мітохондрій, що викликається залізом, шляхом пригнічення GSK-3β (механізм, що пригнічує гіперфосфорилювання тау) та через зниження пероксидації ліпопротеїнів і ліпідів завдяки його антиоксидантній активності як скавенджера [58]. РСВ проявляє потужну антиоксидантну активність як скавенджер вільних радикалів і металів, захищаючи від токсичності NO, знижуючи активність QR2 і збільшуючи кількість ендогенних ферментів, таких як глутатіонпероксидаза, HO-1, AMPK і LKB1. Він також інгібує експресію прозапальних ферментів COX-1/2, знижує активацію NF-κB, а також утворення PGE2, NO та TNFα, секрецію цитокінів і посилює експресію та активність HO1 в астроцитах. Він захищає від Aβ-індукованої токсичності, знижуючи активність GSK-3β і може сприяти кліренсу Aβ. Лікування РСВ може впливати на багато ефекторів сигнального шляху, що беруть участь у виживанні клітин (AMPK, PI3K, Akt), запрограмованій загибелі клітин (каспаза-3/12, Вах, MMP-3/9, AIF, цитохром c) і синаптичній пластичності (PKC, ERK1/2) [62].

Погана перфузія головного мозку за ЦД2 може провокувати когнітивні порушення. Вживання РСВ поліпшувало цереброваскулярну чутливість за гіперкапнії. Навіть одична доза 75 мг РСВ здатна поліпшити стан нейросудин і когнітивні характеристики за ЦД2 [63].

Застосування РСВ знижує негативний ефект ішемії/реперфузії судин мозку шляхом пригнічення прозапального цитокіну IL-1β та активації інфламасом NLRP3, зниження окисного стресу та гальмування апоптозу. РСВ модулює активацію SIRT1, експресію гена деглікази (DJ-1/PARK7), сигнальні шляхи PI3K/Akt/GSK-3β та ERK/CREB, а також баланс MMP-9/TIMP-1 у мишей і щурів [64, 65]. Пригнічення запалення, апоптозу, окисного стресу, перекисного окислення ліпідів, пошкодження ДНК, дисфункції мітохондрій, інфаркту та набряків головного мозку, порушення когнітивних і моторних функцій пов'язано

з протиінсульною активністю РСВ [66]. Підтверджено, що введення РСВ (250 або 500 мг/добу) підсилює мозковий кровообіг у дорослих людей. Крім того, введення цієї сполуки модулює функції мозку в здорових літніх людей через поліпшення метаболізму глюкози та вазорелаксації шляхом стимуляції синтезу eNOS і NO [67].

Досліди на тваринах показали, що РСВ:

1. Знижує амілоїдну невропатологію та поліпшує просторову пам'ять.
2. Знижує олігомеризацію Aβ-пептиду та послаблює когнітивні порушення.
3. Зменшує кількість активованої мікроглії.
4. Знижує рівень сироваткового TNF і посилює когнітивну функцію.
5. Збільшує мікросудинну щільність та зменшує кількість вакуолярних порушень.
6. Поліпшує просторову орієнтацію та продуктивність пам'яті.
7. Підвищує мітохондріальну функцію, поліпшує аеробну ємність і сенсомоторну функцію.
8. Активує AMPK у мозку.
9. Знижує рівень MDA та відновлює активність GSH та AchE.
10. Модулює холінергічну нейротрансмісію та, отже, поліпшує когнітивну функцію.
11. Справляє позитивний вплив на експресію BDNF.
12. Зменшує нейродегенерацію в гіпокампі та запобігає когнітивному спаду [68].

Ці дані підтверджують, що РСВ може мати серйозний потенціал як нейропротектор [69].

### 6. Старіння

Старіння часто визначається як природне багатофакторне явище, що характеризується дегенеративними процесами та є основним чинником ризику неінфекційних хронічних захворювань, включаючи діабет, ССЗ, рак і неврологічні захворювання [70]. Хоча наявні дані є суперечливими, деякі праці вказують, що лікування РСВ може бути корисним для подовження тривалості життя та гальмування процесу старіння завдяки пригніченню фотостаріння шкіри, спричиненого впливом УФ-В, підвищенню чутливості до інсуліну в старих мишей, підтримці Т-клітинного компартменту та зменшенню кількості прозапальних маркерів у старіючих мишей. Крім того, РСВ підтримує мітохондріальну функцію на тлі високожирової дієти, збільшує довжину теломерів та активність теломерази в аорті, поліпшує аеробну продуктивність і фізичну здатність, зменшує окислювальний стрес, пошкодження печінки та скелетних м'язів [71].

Показано, що продукти, багаті на РСВ, справляють захисний ефект за таких вікових захворювань, як атеросклероз та інші ССЗ, рак, артрит, катаракта, остеопороз, ЦД2, гіпертонія та хвороба Альцгеймера [72]. Отримані дані свідчать, що РСВ є потенційним кандидатом на засіб, здатний гальмувати вікові зміни шляхом модуляції процесів старіння, включаючи пошкодження систем та органів продуктами ROS, запалення, виснаження теломер, сенесценцію клітин [69].

Припускають, що механізм, за яким РСВ сприяє довголіттю, пов'язано з калорійним обмеженням. РСВ підвищує стабільність ДНК і подовжує на 70% життя дріжджів, активуючи деацетилазу Sir2 (індукується нестачею енергії), імітуючи таким чином ефект обмеження калорій. РСВ подовжував тривалість життя через активацію Sir2 у *C. elegans*, а також індукцію SIRT1-залежної автофагії [5]. РСВ позитивно впливає на підтримання довжини теломерних ділянок хромосом. Причому він стимулює експресію гелікази WRN (Werner syndrome RecQ like helicase) — чинника підтримки теломер, збільшує через SIRT1-залежний шлях активність теломерази та захищає теломери й ДНК від пошкоджень ROS завдяки своїм властивостям скавенджера радикалів [58, 73].

### 7. Рак

Низка дослідників вивчали канцеростатичні ефекти РСВ відносно раку молочної залози (РМЗ) [74, 75]. Показано, що РСВ може пригнічувати проліферацію клітин РМЗ людини та сприяти їх смерті через множинні шляхи, включаючи апоптоз, зупинку клітинного циклу в S-фазі й автофагію. РСВ індукує загибель клітин як у чутливих, так і в нечутливих до каспази-3 клітинах раку. Препарат стимулював автофагію, активуючи неканонічні (незалежні від Beclin-1) сигнальні шляхи в обох клітинних лініях. Молекулярний механізм, що включає автофагію, викликану РСВ, пов'язано з пригніченням фосфорилування Akt і mTOR/S6K [74]. В іншій праці виявили, що комбінація РСВ і рапаміцину може бути новою стратегією терапії РМЗ [75].

Епітеліальні клітини раку передміхурової залози (РПЗ) мають більшу кількість кальцієвих каналів, які опосередковують множинні клітинні процеси, такі як проліферація,

канцерогенез і міграція [4]. Отже, модулювання гомеостазу кальцію відіграє важливу роль у лікуванні РПЗ. Нещодавно було показано, що РСВ може пригнічувати проліферацію та виживання клітин PC-3 і DU145 РПЗ, регулюючи STIM1 (stromal interaction molecular 1), який діє як датчик кальцію в ендоплазматичному ретикулумі. Обробка РСВ знижувала експресію STIM1, тим самим перешкоджаючи взаємодії STIM1 з іонним каналом TRPC1 (Transient receptor potential cation channel subfamily C member 1), який може гальмувати приплив  $Ca^{2+}$  і індукувати загибель клітин РПЗ. Також лікування РСВ викликало ER-стрес, зменшуючи вміст кальцію в сховищах ER і депо-залежний вхід кальцію. Крім того, показано, що РСВ індукує загибель клітини через автофагію шляхом активації AMPK і пригнічення шляху Akt/mTOR [76].

В іншій праці продемонстровано канцеростатичні властивості РСВ у нечутливих до андрогенів, високоагресивних клітинах РПЗ людини PC-3M-MM2. Показано, що РСВ негативно впливає на проліферацію ракових клітин передміхурової залози, індукуючи апоптоз, а також істотно пригнічує їх інвазивність і міграцію. Крім того, РСВ посилював експресію пухлинних супресорів, маспіну та PDCD4 (programmed cell death 4), пригнічуючи шлях Akt/мікроRNA-21. Введення РСВ (20 мг/кг маси тіла) протягом 5 тижнів викликало значне гальмування росту пухлини передміхурової залози, а також захворюваність і число метастазів у легенях в трансгенних мишей [77].

На трьох клітинних лініях колоректальної карциноми людини — Caco-2, HCT-116 і HT-29 показано також значну протипухлинну активність РСВ відносно раку товстої кишки [78]. РСВ індукував апоптоз шляхом активації каспази-3 і розщеплення полі(ADP-рибоза)-полімерази (PARP). Також показано, що РСВ ефективно індукує цитотоксичні ефекти за допомогою ROS-залежного апоптозу й автофагії в клітинах раку товстої кишки HT-29 і COLO 201. Інкубація клітин HT-29 і COLO 201 із РСВ провокує апоптоз через підвищення рівнів каспази-8, -3 і розщеплення PARP, але не впливає на вміст про- та антиапоптотичних білків Bax і Bcl-xL. Крім того, РСВ викликає

## Огляди

загибель клітин шляхом автофагії, підвищуючи рівень білка LC3 II і сприяючи формуванню автофагосом [78]. У дослідженнях *in vivo* показано, що РСВ значно пригнічує розвиток раку товстої кишки. Також лікування РСВ значно зменшувало множинність пухлин (кількість пухлин на тварину).

Супресивні ефекти РСВ продемонстровано відносно різних видів раку. Проте регуляція пухлинного мікросередовища РСВ досліджено недостатньо. Мікросередовище пухлини є надзвичайно динамічним і нестабільним. Пухлинні клітини піддаються різним стресам, пов'язаним із прогресуванням раку. Ці стани включають гіпоксію, окислювальний стрес і запальні процеси. Накопичені дані свідчать, що злоякісність пухлини визначається мікросередовищем, в якому перебувають ракові клітини. Гіпоксія, окислювальний стрес і запалення визначено як позитивні регулятори метастатичного потенціалу, стійкості до лікарських препаратів і туморогенних властивостей пухлин [79, 80]. Нещодавно РСВ був застосований для пригнічення прогресування раку, стимульованого стресом мікросередовища пухлини. Останні дані свідчать, що РСВ може посилити свій пухлиносупресивний ефект через модуляцію сигнальних шляхів клітинних компонентів (фіброласти, макрофаги та Т-клітини). Також показано, що РСВ може пригнічувати злоякісні фенотипи пухлинних клітин, надбані у відповідь на стреси пухлинного мікросередовища [80].

Дослідження впливу РСВ на стовбурові клітини остеосаркоми та основні молекулярні механізми показало, що РСВ пригнічував життєздатність клітин, здатність до самовідновлення та канцерогенез остеосаркоми, але не справляв значних ефектів на нормальні остеобласти. Лікування РСВ знижувало синтез цитокінів та пригнічувало сигналінг JAK2/STAT3, що відповідало зниженню маркера стовбурових клітин раку, CD133. Екзогенна активація STAT3 послаблювала ефекти елімінації стовбурових клітин раку на тлі лікування РСВ. Тобто, РСВ може бути перспективним терапевтичним засобом для лікування остеосаркоми [81].

Отже, РСВ має великий потенціал як перспективний засіб для лікування різних типів раку.

## Висновок

Протизапальний, антиоксидантний, антигіперглікемічний, канцеростатичний, кардіо- та нейропротекторний ефекти РСВ свідчать про його перспективність як дієтичної добавки, що дозволяє поліпшити стан пацієнтів із тяжкими хронічними захворюваннями, а також для профілактики цих захворювань у здорових людей і уповільнення процесів старіння.

## Список використаної літератури

1. Jeandet P, Clément C, Courrot E, Cordelier S. Modulation of phytoalexin biosynthesis in engineered plants for disease resistance. *Int J Mol Sci*. 2013;14:14136-70.
2. Poulouse SM, Thangthaeng N, Miller MG, Shukitt-Hale B. Effects of pterostilbene and resveratrol on brain and behavior. *Neurochem Int*. 2015;89:227-33.
3. Oyenihni OR, Oyenihni AB, Adeyanju AA, Oguntibeju OO. Antidiabetic effects of resveratrol: the way forward in its clinical utility. *J Diabetes Res*. 2016;2016:9737483.
4. Tsai HY, Ho CT, Chen YK. Biological actions and molecular effects of resveratrol, pterostilbene, and 3'-hydroxypterostilbene. *J Food Drug Anal*. 2017;25(1):134-47.
5. Truong VL, Jun M, Jeong WS. Role of resveratrol in regulation of cellular defense systems against oxidative stress. *Biofactors*. 2018;44(1):36-49.
6. Latruffe N, Lançon A, Frazzi R, Aires V, Delmas D, Michaille JJ, et al. Exploring new ways of regulation by resveratrol involving miRNAs, with emphasis on inflammation. *Ann N Y Acad Sci*. 2015;1348(1):97-106.
7. Gambini J, Ingles M, Olaso G, Lopez-Grueso R, Bonet-Costa V, Gimeno-Mallench L, et al. Properties of resveratrol: In vitro and in vivo studies about metabolism, bioavailability, and biological effects in animal models and humans. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;2015:837042.
8. Chimento A, De Amicis F, Sirianni R, Stefania M, Sinicropi MS, Puoci F, Casaburi I, et al. Progress to Improve oral bioavailability and beneficial effects of resveratrol. *Int J Mol Sci*. 2019;20(6):1381.
9. Zhu X, Wu C, Qiu S, Yuan X, Li L. Effects of resveratrol on glucose control and insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Nutr Metab (Lond)*. 2017;14:60.
10. Neves AR, Lucio M, Lima JL, Reis S. Resveratrol in medicinal chemistry: A critical review of its pharmacokinetics, drug-delivery, and membrane interactions. *Curr Med Chem*. 2012;19:1663-81.
11. Sulaiman M, Matta MJ, Sunderesan NR, Gupta MP, Periasamy M, Gupta M. Resveratrol, an activator of SIRT1, upregulates sarcoplasmic calcium ATPase and improves cardiac function in diabetic cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010;298:H833-43.
12. McCalley AE, Kaja S, Payne AJ, Koulen P. Resveratrol and calcium signaling: molecular mechanisms and clinical relevance. *Molecules*. 2014;19(6):7327-40.
13. Li H, Xia N, Forstermann U. Cardiovascular effects and molecular targets of resveratrol. *Nitric Oxide*. 2012;26:102-10.
14. Li H, Xia N, Hasselwander S, Daiber A. Resveratrol and vascular function. *Int J Mol Sci*. 2019;20(9):2155.
15. Dvorakova M, Landa P. Anti-inflammatory activity of natural stilbenoids: A review. *Pharmacol Res*. 2017;124:126-45.
16. Palsamy P, Subramanian S. Ameliorative potential of resveratrol on proinflammatory cytokines, hyperglycemia mediated oxidative stress, and pancreatic  $\beta$ -cell dysfunction in streptozotocin-nicotinamide-induced diabetic rats. *J. Cell. Physiol*. 2010;224(2):423-32.
17. Ku CR, Lee HJ, Kim SK, Lee EY, Lee MK, Lee EJ. Resveratrol prevents streptozotocin-induced diabetes by inhibiting the apoptosis of pancreatic  $\beta$ -cell and the cleavage of poly (ADP-ribose) polymerase. *Endocrine J*. 2012;59(2):103-9.
18. Koushki M, Amiri-Dashatan N, Ahmadi N, Abbaszadeh H-A, Rezaei-Tavirani M. Resveratrol: A miraculous natural compound for diseases treatment. *Food Sci Nutr*. 2018;6:2473-90.
19. Chang CC, Yang MH, Tung HC, Chang CY, Tsai YL, Huang JP, et al.



- Resveratrol exhibits differential protective effects on fast- and slow- twitch muscles in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Diabetes*. 2011;4(1):60-7.
20. Пушкарев ВМ, Соколова ЛК, Пушкарев ВВ, Бельчина ЮБ, Тронько НД. Активность АМРК в лимфоцитах больных сахарным диабетом при действии сахароснижающих препаратов. Эффект метформина. Проблемы эндокринной патологии. 2016;4:29-35 (Pushkarev VM, Sokolova LK, Pushkarev VV, Bel'china YuB, Tron'ko ND. The activity of AMPK in the lymphocytes of patients with diabetes mellitus under the action of hypoglycemic agents. The effect of metformin. *Problemy endokrynnoi patologiyi*; 2016; 4: 29-35.).
  21. León D, Uribe E, Zambrano A, Salas M. Implications of resveratrol on glucose uptake and metabolism. *Molecules*. 2017;22(3):E398.
  22. Wong RHX, Howe PRC. Resveratrol counteracts insulin resistance-potential role of the circulation. *Nutrients*. 2018;10(9):E1160.
  23. Patel N, Pasupathy D, Poston L. Determining the consequences of maternal obesity for the lymphocytes of patients with diabetes mellitus. *Exp Physiol*. 2015;100:1421-8.
  24. WHO (2016) Obesity and overweight. <http://www.who.int/gho/ncd/riskfactors/overweight/en/>.
  25. Wallack L, Thornburg K. Developmental origins, epigenetics, and equity: moving upstream. *Matern. Child Health J*. 2016;20:935-40.
  26. Baird J, Jacob C, Barker M, Fall CH, Hanson M, Harvey NC, et al. Developmental origins of health and disease: A lifecourse approach to the prevention of non-communicable diseases. *Healthcare*. 2017;5:1-12.
  27. Di Bernardo S, Mivelaz Y, Epure AM, Vial Y, Simeoni U, Bovet P, et al. Assessing the consequences of gestational diabetes mellitus on offspring's cardiovascular health: Mysweetheart cohort study protocol, Switzerland. *BMJ Open*. 2017;7:e016972.
  28. Zheng S, Feng Q, Cheng J, Zheng J. Maternal resveratrol consumption and its programming effects on metabolic health in offspring mechanisms and potential implications. *Biosci Rep*. 2018;38(2):BSR20171741.
  29. Malvasi A, Kosmas I, Mynbaev OA, Sparic R, Gustapane S, Guido M, et al. Can trans resveratrol plus d-chiro-inositol and myo-inositol improve maternal metabolic profile in overweight pregnant patients? *Clin Ther*. 2017;168:e240-7.
  30. Ding J, Kang Y, Fan Y, Chen Q. Efficacy of resveratrol to supplement oral nifedipine treatment in pregnancy-induced preeclampsia. *Endocr Connect*. 2017;6:595-600.
  31. Roberts VH, Pound LD, Thorn SR, Gillingham MB, Thornburg KL, Friedman JE, et al. Beneficial and cautionary outcomes of resveratrol supplementation in pregnant nonhuman primates. *FASEB J*. 2014;28:2466-77.
  32. Tran HT, Liang S, Lim R, Barker G, Lappas M. Resveratrol ameliorates the chemical and microbial induction of inflammation and insulin resistance in human placenta, adipose tissue and skeletal muscle. *PLoS One*. 2017;12:e0173373.
  33. Zou T, Chen D, Yang Q, Wang B, Zhu MJ, Nathanielsz PW, et al. Resveratrol supplementation of high-fat diet-fed pregnant mice promotes brown and beige adipocyte development and prevents obesity in male offspring. *J Physiol*. 2017;595:1547-62.
  34. Ros P, Diaz F, Freire-Regatillo A, Argente-Arizon P, Barrios V, Argente J, et al. Resveratrol intake during pregnancy and lactation modulates the early metabolic effects of maternal nutrition differently in male and female offspring. *Endocrinology*. 2017;59:810-25.
  35. Singh CK, Kumar A, Hitchcock DB, Fan D, Goodwin R, LaVoie HA, et al. Resveratrol prevents embryonic oxidative stress and apoptosis associated with diabetic embryopathy and improves glucose and lipid profile of diabetic dam. *Mol Nutr Food Res*. 2011;55:1186-96.
  36. Shah A, Reyes LM, Morton JS, Fung D, Schneider J, Davidge ST. Effect of resveratrol on metabolic and cardiovascular function in male and female adult offspring exposed to prenatal hypoxia and a high-fat diet. *J Physiol*. 2016;594:1465-82.
  37. Bonnefont-Rousselot D. Resveratrol and cardiovascular diseases. *Nutrients*. 2016;8(5):E250.
  38. Соколова ЛК, Пушкарев ВМ, Пушкарев ВВ, Ковзун ЕИ, Тронько НД. Диабет и атеросклероз. Роль процессов воспаления в патогенезе. *Международный эндокринологический журнал*. 2017;13(7):486-98. (Sokolova LK, Puschkarev VM, Puschkarev VV, Kovsun OI, Tronko MD. Diabetes and atherosclerosis. The role of inflammation in pathogenesis. *Mezhdunarodnyi endokrinilicheskiy zhurnal*. 2017;13(7):486-98.)
  39. Соколова ЛК, Пушкарев ВМ, Пушкарев ВВ, Тронько НД. Механизмы патогенеза атеросклероза у больных диабетом. Роль NF-κB. *Пробл Эндокрин Патол*. 2017;2:64-76. (Sokolova LK, Puschkarev VM, Puschkarev VV, Tronko MD. The pathogenesis mechanisms of the atherosclerosis in patients with diabetes. *Probl. Endokrin, Patol*. 2017;2:64-76.)
  40. Dyck GJB, Raj P, Zieroth S, Dyck JRB, Ezekowitz JA. The effects of resveratrol in patients with cardiovascular disease and heart failure: a narrative review. *Int J Mol Sci*. 2019;20(4):904.
  41. Berrougui H, Grenier G, Loued S, Drouin G, Khalil A. A new insight into resveratrol as an atheroprotective compound: Inhibition of lipid peroxidation and enhancement of cholesterol efflux. *Atherosclerosis*. 2009;207:420-7.
  42. Ramprasath VR, Jones PJ. Anti-atherogenic effects of resveratrol. *Eur J Clin Nutr*. 2010;64:660-8.
  43. Lin YC, Chen LH, Varadharajan T, Tsai MJ, Chia YC, Yuan TC, et al. Resveratrol inhibits glucose-induced migration of vascular smooth muscle cells mediated by focal adhesion kinase. *Mol Nutr Food Res*. 2014;58:1389-401.
  44. Mukhopadhyay P, Pacher P, Das DK. MicroRNA signatures of resveratrol in the ischemic heart. *Ann N Y Acad Sci*. 2011;1215:109-16.
  45. Deng YH, Alex D, Huang HQ, Wang N, Yu N, Wang YT, et al. Inhibition of TNF-α-mediated endothelial cell-monocyte cell adhesion and adhesion molecules expression by the resveratrol derivative, trans-3,5,4'-trimethoxystilbene. *Phytother Res*. 2011;25:451-7.
  46. Park DW, Baek K, Kim JR, Lee JJ, Ryu SH, Chin BR, et al. Resveratrol inhibits foam cell formation via NADPH oxidase 1-mediated reactive oxygen species and monocyte chemotactic protein-1. *Exp Mol Med*. 2009;41:171-9.
  47. Smulyan H, Mookherjee S, Safar ME. The two faces of hypertension: Role of aortic stiffness. *J Am Soc Hypertens*. 2016;10:175-83.
  48. Dolinsky VW, Chakrabarti S, Pereira TJ, Oka T, Levasseur J, Beker D, et al. Resveratrol prevents hypertension and cardiac hypertrophy in hypertensive rats and mice. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1832:1723-33.
  49. Gordish KL, Beierwaltes WH. Resveratrol induces acute endothelium-dependent renal vasodilation mediated through nitric oxide and reactive oxygen species scavenging. *Am J Physiol Ren Physiol*. 2014;306:F542-50.
  50. Zordoky BN, Robertson IM, Dyck JR. Preclinical and clinical evidence for the role of resveratrol in the treatment of cardiovascular diseases. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1852:1155-77.
  51. Theodotou M, Fokianos K, Mouzouridou A, Konstantinou C, Aristotelous A, Prodromou D, et al. The effect of resveratrol on hypertension: A clinical trial. *Exp Ther Med*. 2017;13:295-301.
  52. Militaru C, Donoiu I, Craciun A, Scorei ID, Bulearca AM, Scorei RI. Oral resveratrol and calcium fructoborate supplementation in subjects with stable angina pectoris: Effects on lipid profiles, inflammation markers, and quality of life. *Nutrition*. 2013;29:178-83.
  53. Chang CC, Lin KY, Peng KY, Day YJ, Hung LM. Resveratrol exerts anti-obesity effects in high-fat diet obese mice and displays differential dosage effects on cytotoxicity, differentiation, and lipolysis in 3T3-L1 cells. *Endocr J*. 2016;63:169-78.
  54. de Ligt M, Timmers S, Schrauwen P. Resveratrol and obesity: Can resveratrol relieve metabolic disturbances? *Biochim Biophys Acta*. 2015;1852(6):1137-44.
  55. Zhou R, Yi L, Ye X, Zeng X, Liu K, Qin Y, et al. Resveratrol ameliorates lipid droplet accumulation in liver through a SIRT1/ATF6-dependent mechanism. *Cell Physiol Biochem*. 2018;51:2397-420.
  56. Vingdeux V, Giliberto L, Zhao H, Chandakkar P, Wu Q, Simon JE, et al. AMP-activated protein kinase signaling activation by resveratrol modulates amyloid-beta peptide metabolism. *J Biol Chem*. 2010;285:9100-113.
  57. Liu T, Bitan G. Modulating self-assembly of amyloidogenic proteins as a therapeutic approach for neurodegenerative diseases: strategies and mechanisms. *ChemMedChem*. 2012;7:359-74.
  58. Granzotto A, Zatta P. Resveratrol and Alzheimer's disease: message in a bottle on red wine and cognition. *Front Aging Neurosci*. 2014;6:95.
  59. Weinstein G, Beiser AS, Choi SH, Preis SR, Chen TC, Vorges D, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor and the risk for dementia: the Framingham Heart Study. *JAMA Neurol*. 2014;71:55-61.
  60. López-Otin C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013;153:1194-217.
  61. Ye J, Liu Z, Wei J, Lu L, Huang Y, Luo L, et al. Protective effect of SIRT1 on toxicity of microglial-derived factors induced by LPS to PC12 cells via the p53-caspase-3-dependent apoptotic pathway. *Neurosci Lett*. 2013;553:72-7.
  62. Bastianetto S, Ménard C, Quirion R. Neuroprotective action of resveratrol. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1852(6):1195-201.
  63. Wong RH, Nealon RS, Scholey A, Howe PR. Low dose resveratrol improves cerebrovascular function in type 2 diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2016;26(5):393-9.

## Огляди

64. He Q, Li Z, Wang Y, Hou Y, Li L, Zhao J. Resveratrol alleviates cerebral ischemia/reperfusion injury in rats by inhibiting NLRP3 inflammasome activation through Sirt1-dependent autophagy induction. *Int Immunopharmacol.* 2017;50:208-15.
65. Li Z, Fang F, Wang Y, Wang L. Resveratrol protects CA1 neurons against focal cerebral ischemic reperfusion-induced damage via the ERK-CREB signaling pathway in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 2016;146-147:21-7.
66. Singh N, Agrawal M, Dore S. Neuroprotective properties and mechanisms of resveratrol in vitro and in vivo experimental cerebral stroke models. *ACS Chem Neurosci.* 2013;4:1151-62.
67. Witte AV, Kerti L, Margulies DS, Floel A. Effects of resveratrol on memory performance, hippocampal functional connectivity, and glucose metabolism in healthy older adults. *J Neurosci.* 2014;34:7862-70.
68. Ma T, Tan MS, Yu JT, Tan L. Resveratrol as a therapeutic agent for Alzheimer's disease. *Biomed Res Int.* 2014;2014:350516.
69. Li YR, Li S, Lin CC. Effect of resveratrol and pterostilbene on aging and longevity. *Biofactors.* 2018;44(1):69-82.
70. Smita S, Lange F, Wolkenhauer O, Kohling R. Deciphering hallmark processes of aging from interaction networks. *Biochim Biophys Acta.* 2016;1860:2706-15.
71. Park EJ, Pezzuto JM. The pharmacology of resveratrol in animals and humans. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1852(6):1071-113.
72. Wahab A, Gao K, Jia C, Zhang F, Tian G, Murtaza G, et al. Significance of resveratrol in clinical management of chronic diseases. *Molecules.* 2017;22: E1329.
73. Jayasena T, Poljak A, Smythe G, Braidy N, Munch G, Sachdev P. The role of polyphenols in the modulation of sirtuins and other pathways involved in Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev.* 2013;12:867-83.
74. Scarlatti F, Maffei R, Beau I, Codogno P, Ghidoni R. Role of non-canonical Beclin 1-independent autophagy in cell death induced by resveratrol in human breast cancer cells. *Cell Death Differ.* 2008;15:1318-29.
75. He X, Wang Y, Zhu J, Orloff M, Eng C. Resveratrol enhances the anti-tumor activity of the mTOR inhibitor rapamycin in multiple breast cancer cell lines mainly by suppressing rapamycin-induced AKT signaling. *Cancer Lett* 2011;301:168-76.
76. Selvaraj S, Sun Y, Sukumaran P, Singh BB. Resveratrol activates autophagic cell death in prostate cancer cells via downregulation of STIM1 and the mTOR pathway. *Mol Carcinog.* 2016;55:818-31.
77. Sheth S, Jajoo S, Kaur T, Mukherjee D, Sheehan K, Rybak LP, et al. Resveratrol reduces prostate cancer growth and metastasis by inhibiting the Akt/MicroRNA-21 pathway. *PLoS One.* 2012;7: e51655.
78. Miki H, Uehara N, Kimura A, Sasaki T, Yuri T, Yoshizawa K, et al. Resveratrol induces apoptosis via ROS-triggered autophagy in human colon cancer cells. *Int J Oncol.* 2012;40:1020-8.
79. Han Y, Jo H, Cho JH, Dhanasekaran DN, Song YS. Resveratrol as a tumor-suppressive nutraceutical modulating tumor microenvironment and malignant behaviors of cancer. *Int J Mol Sci.* 2019;20(4): E925.
80. Tafani M, Sansone L, Limana F, Arcangeli T, De Santis E, Polese M, et al. The interplay of reactive oxygen species, hypoxia, inflammation, and sirtuins in cancer initiation and progression. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:3907147.
81. Peng L, Jiang D. Resveratrol eliminates cancer stem cells of osteosarcoma by STAT3 pathway inhibition. *PLoS One.* 2018;13(10): e0205918.

(Надійшла до редакції 31.01.2020 р.)

## Эффекты ресвератрола в норме и при различных патологиях

**Соколова Л.К., Пушкарев В.М., Тронько М.Д.**

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

**Резюме.** Обзор посвящен освещению эффектов ресвератрола (РСВ) в норме и, особенно, при патологических состояниях

человека. Представлены данные относительно синтеза, метаболизма РСВ, его биодоступности и механизмов действия. РСВ характеризуется широким спектром фармакологических эффектов и множественной биологической активностью относительно хронических заболеваний как противовоспалительное, противоопухолевое, антидиабетическое, нейро- и кардиопротекторное средство. РСВ оказывает положительное влияние при сахарном диабете (СД) и диабетических сосудистых осложнениях, что обусловлено его способностью усиливать опосредованную оксидом азота вазодилатацию. Продукты, богатые РСВ, оказывают защитный эффект при таких возрастных заболеваниях, как СД 2-го типа, сердечно-сосудистые заболевания, в том числе атеросклероз, некоторые типы рака, артрит, катаракта, артериальная гипертензия и когнитивные нарушения. Эффекты РСВ свидетельствуют о его перспективности как диетической добавки, которая позволяет улучшить состояние больных тяжелыми хроническими заболеваниями, а также для профилактики этих заболеваний у здоровых людей и замедления процессов старения.

**Ключевые слова:** ресвератрол, воспалительные процессы, сахарный диабет, ожирение, сердечно-сосудистые заболевания, рак, старение, когнитивные нарушения.

## The effects of resveratrol in norm and various pathologies

**Sokolova L.K., Pushkarev V.M., Tronko M.D.**

SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

**Abstract.** The review concerns the effects of resveratrol (RSV) in normal and, especially, in pathological conditions of a body. The data on the synthesis, metabolism of RSV, its bioavailability and mechanisms of action are presented. RSV is characterized by a wide range of pharmacological effects and multiple biological activity against chronic diseases, as an anti-inflammatory, anti-tumoral, antidiabetic, neuro- and cardioprotective agent. RSV has a positive effect on diabetes mellitus (DM) and diabetic vascular complications, due to its ability to enhance nitric oxide-mediated vasodilation. Products rich in RSV have a protective effect in age-related diseases such as type 2 diabetes, cardiovascular diseases, including atherosclerosis, some types of cancer, arthritis, cataracts, arterial hypertension and cognitive impairment. The effects of RSV indicate its promise as a dietary supplement that can improve the condition of patients with severe chronic diseases, as well as for the prevention of these diseases in healthy people and slow the aging process.

**Keywords:** resveratrol, inflammatory processes, diabetes mellitus, obesity, cardiovascular disease, cancer, aging, cognitive impairment.



# РЕСВЕРАЗИН®

**НАТУРАЛЬНИЙ КОМПЛЕКС АНТИОКСИДАНТІВ  
ДЛЯ ЗДОРОВОГО ДОВГОЛІТТЯ**

- ЗАЩИЩАЄ КЛІТИНИ ВІД ОКИСНОГО СТРЕСУ <sup>1</sup>
- ПРИГНІЧУЄ АКТИВНІСТЬ ФАКТОРІВ ЗАПАЛЕННЯ <sup>2,3</sup>
- ВОЛОДІЄ АНТИГІПЕРГЛІКЕМІЧНИМ, АНТИГІПЕРТЕНЗИВНИМ, АНТИАТЕРОГЕННИМ, НЕЙРОПРОТЕКТОРНИМ ЕФЕКТАМИ <sup>1,2,3,6,7</sup>
- ЗАПОБИГАЄ МЕТАБОЛІЧНИМ ПОРУШЕННЯМ <sup>6,7</sup>
- ВОЛОДІЄ КАНЦЕРОСТАТИЧНОЮ ДІЄЮ <sup>4,5</sup>

**РЕСВЕРАЗИН® ПОКРАЩУЄ СТАН ПРИ ХРОНІЧНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ,  
ТА ПОПЕРЕДЖУЄ ВІКОВІ ЗМІНИ В ОРГАНІЗМІ**



**Склад: 1 капсула містить активні інгредієнти:**

**РЕСВЕРАТРОЛ - 150 МГ, ЕКСТРАКТ ЧЕРВОНОГО ВИНА - 100 МГ, ЕКСТРАКТ КІСТОЧОК ВИНОГРАДУ - 50 МГ;**

**ДОПОМІЖНІ РЕЧОВИНИ: МІКРОКРИСТАЛІЧНА ЦЕЛЮЛОЗА, ЛАКТОЗА, КАЛЬЦІУМ СТЕАРАТ, КРЕМНІЮ ДІОКСИД АМОРОФНИЙ; ОБОЛОНКА КАПСУЛИ: ЖЕЛАТИН.**

**РЕСВЕРАЗИН®** рекомендований для гальмування процесів фізіологічного старіння; при порушенні функцій нервової, серцево-судинної та ендокринної систем, а також при офтальмологічній, гінекологічній та урологічній патологіях, особам з ослабленим імунітетом, при перевтомі і нервовому виснаженні. Покращує обмін речовин при метаболічному синдромі, збільшує чутливість клітин до інсуліну при цукровому діабеті 2 типу. Виявляє протизапальну та дезінтоксикаційну властивість, зв'язує і нейтралізує вільні радикали.

1. Tsai HK, et al. *J Food Drug Anal.* 2011;25(1):124-47
2. Ra CR, Lee HJ. *Endocrine J.* 2012;59(2):189-9.
3. Kurohki M. *Food Sci Nutr.* 2010; 6:1473-90
4. Scantatti X, Maffei R, Beato L, Colognesi F, Ghisleni R. *Cell Death Differ.* 2008; 15:1318-29.
5. He X, Wang Y, Zhu J, Orloff M, Eng C. *Cancer Lett* 2011; 301:160-76.
6. Truong VL, Am M, Jeong WS. *BioFactors.* 2018;44(1):36-49.
7. Singh CK, Kumar K, Hitchcock DB, Kim O, Goodwin R, LiWoo HA, et al. *Mol Nutr Food Res.* 2011;55:1186-95.

**ВИГОТОВЛЕНО У ВІДПОВІДНОСТІ ДО МІЖНАРОДНИХ СТАНДАРТІВ ISO/НАССР**

**ТОВ НУТРИМЕД • вул. Предславинська, 43/2 • 03150 Київ • УКРАЇНА**

**Т 044 4540101 • INFO@NUTRIMED.UA • WWW.NUTRIMED.UA**






АНАЛІЗ —  
НЕ ТІЛЬКИ В ШАХАХ  
ЗРОБИ ХІД РАЗОМ  
З «СІНЕВО»



# ТИРЕОТРОПНИЙ ГОРМОН (ТТГ)

**ВИКЛЮЧІТЬ ГІПОТИРЕОЗ, ТИРЕОТОКСИКОЗ  
У СВОГО ПАЦІЄНТА! ПРИЗНАЧТЕ ТТГ!**  
Дослідження доступне у 280+ центрах в Україні!

 [synevo.ua](http://synevo.ua)  [synevolab](https://www.facebook.com/synevolab)  [SYNEVOUkraine](https://www.youtube.com/SYNEVOUkraine)  [synevo\\_ukraine](https://www.instagram.com/synevo_ukraine)  0 800 50 70 30

Call-центр для лікарів: (044) 467-52-70; [doctor@synevo.ua](mailto:doctor@synevo.ua)

# Тактика ведення хворих після гемітиреоїдектомії з приводу доброякісного однобічного еутиреоїдного зоба

Д.А. Кваченюк,  
А.М. Кваченюк

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

**Резюме.** **Мета** даного аналізу — оцінити на підставі результатів світових досліджень ризик розвитку поопераційного гіпотиреозу (як субклінічного, так і маніфестного), час виникнення гіпотиреозу після гемітиреоїдектомії та частоту рецидивів вузлуотворення в частці ЩЗ, що залишилася. **Матеріал і методи.** Для пошуку відповідних досліджень використовували електронні бази PubMed. **Результати.** Для аналізу характеристик поопераційного гіпотиреозу відібрано 13 досліджень, із них у 8 представлено кількісні дані щодо структури гіпотиреозу, який розділили на два підтипи: субклінічний і маніфестний. В огляді представлено дані про найбільш поширене ускладнення після гемітиреоїдектомії — гіпотиреоз, його структуру, частоту розвитку, час настання після операції та чинники, що впливають на розвиток поопераційного гіпотиреозу. Серед основних розглянуто передопераційний рівень ТТГ, вік пацієнта та наявність антитиреоїдних антитіл. Також описано ризики вузлуотворення в залишеній частці щитоподібної залози після гемітиреоїдектомії. У цілому в короткостроковій перспективі не відзначалося розвитку вузликів у частці, що залишилася. **Висновки.** Основним ускладненням у віддалений період після гемітиреоїдектомії з приводу однобічного доброякісного еутиреоїдного захворювання ЩЗ є гіпотиреоз, який розвивається в 10,9-48,8% випадків. Частота розвитку поопераційного гіпотиреозу та перехід його з транзиторної в перманентну форму залежить насамперед від передопераційних показників тиреотропного гормону та рівнів антитиреоїдних антитіл. Поопераційну замісну терапію тиреоїдними гормонами не слід призначати рутинно, а лише у випадках переходу гіпотиреозу із субклінічної в маніфестну форму (ТТГ понад 10 мОд/мл).

**Ключові слова:** гемітиреоїдектомія, гіпотиреоз, вузлуотворення, ускладнення, замісна гормональна терапія.

Гемітиреоїдектомія — одна з найчастіше здійснюваних операцій у практиці ендокринного хірурга. Останнім часом визнають дедалі більше показань для даної операції за патології

щитоподібної залози (ЩЗ). У рекомендаціях Американської тиреоїдної асоціації 2015 року розширено показання для проведення гемітиреоїдектомії. Одразу після набуття чинності цих рекомендацій значно збільшилася кількість проведених гемітиреоїдектомій порівняно з тотальною тиреоїдектомією в клініках

\* 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: kvachenjuk@gmail.com

## Лекції

Північної Америки [1]. Основні причини зміни оперативної тактики в лікуванні утворень ЩЗ пов'язано як із меншою ймовірністю поопераційних ускладнень гемітиреоїдектомії, так і з тим, що на відміну від цієї операції, після тиреоїдектомії обов'язковим є проведення замісної гормональної терапії.

Доброякісний вузловий зоб та поодинокі вузли — найбільш поширені патології ЩЗ, надто в йододефіцитних регіонах [1], до яких належить вся територія України. У випадках ураження однієї частки ЩЗ і підтвердженої його доброякісності операцією вибору є гемітиреоїдектомія. Кількість проведених гемітиреоїдектомій у світі збільшується за рахунок розширення показань для даного оперативного втручання порівняно з тиреоїдектомією. Це пов'язано передусім з особливостями поопераційного періоду та частішим виникненням ускладнень після тотальної тиреоїдектомії. Ризик розвитку таких ускладнень, як гіпокальціємія, гіпотиреоз, пошкодження гортанного нерва, є значно нижчим після гемітиреоїдектомії, ніж після тотальної тиреоїдектомії [2].

Найбільш поширеним ускладненням гемітиреоїдектомії є поопераційний гіпотиреоз, який розвивається в 10,9-48,8% випадків [3]. Тотальна тиреоїдектомія вимагає подальшої замісної гормональної терапії в усіх випадках, що веде до погіршення якості життя пацієнтів і значних фінансових витрат. Рутинна поопераційна замісна гормональна терапія після гемітиреоїдектомії, що проводилася раніше з метою лікування можливого гіпотиреозу та виключення нового вузлоутворення, більше не використовується у зв'язку з множинними ускладненнями та сумнівною ефективністю [4, 5]. Тривала терапія тироксином збільшує ризик розвитку аритмій, фібриляції передсердь, неврологічних розладів, остеопорозу/остеопенії, надто в людей похилого віку та жінок постменопаузного віку [4-6]. Натомість не варто забувати, що після гемітиреоїдектомії, на відміну від тотальної тиреоїдектомії, є ризик вузлоутворення, надто у випадках субнормальних показників вмісту тиреотропного гормону в пацієнтів, у яких не проводиться замісна терапія [7]. Це збільшує труднощі ведення пацієнтів із залишеною часткою ЩЗ у зв'язку із застосуванням препаратів тироксину.

**Мета** даного аналізу — оцінити на підставі результатів світових досліджень ризик розвитку поопераційного гіпотиреозу (як субклінічного, так і маніфестного), час виникнення гіпотиреозу після гемітиреоїдектомії та частоту рецидивів вузлоутворення у частці ЩЗ, що залишилася.

### Матеріал і методи

Для пошуку відповідних досліджень використовували електронні бази PubMed.

### Результати та обговорення

Для аналізу характеристик поопераційного гіпотиреозу відібрано 13 досліджень [4, 6-17], із них у 8 [4, 6-8, 10, 11, 13, 15] представлено кількісні дані щодо структури гіпотиреозу, який розділили на два підтипи: субклінічний і маніфестний (**табл.**). Дослідження проходили з 2000 до 2016 року, включали 3595 пацієнтів із проведеною гемітиреоїдектомією, із середнім часом спостереження пацієнта від 1,5 до 56,4 місяця. У всіх дослідженнях передопераційний рівень тиреотропного гормону був у межах норми, перед операцією пацієнти не отримували замісної гормональної терапії, і всі мали вік понад 17 років. Середній вік у групах пацієнтів — від  $42,3 \pm 11,8$  року до  $50 \pm 1$  рік (від 17 до 86 років). Норми тиреотропного гормону в кожному дослідженні наведено різні, але в діапазоні від 0,23 мОд/мл до 6,0 мОд/мл, звичайні межі багатьох досліджень — до 4,0 мОд/мл (**табл.**). Також у тих дослідженнях, де розглядається структура гіпотиреозу, відзначено відмінності у визначенні субклінічного та маніфестного гіпотиреозу. В усіх дослідженнях субклінічний гіпотиреоз характеризувався як підвищення рівня тиреотропного гормону без наявної клініки гіпотиреозу, а щодо визначення маніфестного гіпотиреозу є розбіжності: в одних це зниження вмісту тироксину та трийодтироніну на тлі субнормального рівня ТТГ (до 10 мОд/мл) [4, 7, 8, 11], в інших — поява клініки на тлі показника ТТГ до 10 мОд/мл із нормальними рівнями тиреоїдних гормонів [6, 10, 13, 15]. Більшість досліджень [4, 8-11, 15-18] включали пацієнтів із наявністю антитиреоїдних антитіл.

**Таблиця.** Характеристика і результати проведених досліджень

Перший автор	Рік дослідження	Загальна кількість пацієнтів	Гіпотиреоз	Субклінічний гіпотиреоз (СГ)	Маніфестний гіпотиреоз (МГ)	Норми ТТГ мОд/мл	Загальний час спостереження, місяці	Гіпотиреоз виник протягом першого року спостереження
Z. Ergül [7]	2014	50	16% (8)	8% (4)	8% (4)	≤ 4,5	25,2 (10-43)	
Chanticha Chotigavanich [4]	2016	100	27% (27)	21% (21)	6% (6)	0,23-4,0	1,5	
Dongbin Ahn [8]	2016	406	55,8% (226)	54,9% (222)*	1% (4) **	0,45-4,5	56,4	92,9% (210) рис 1
Virgilijus Beisa [9]	2015	109	18,3% (20)			0,4-4,0	24	90% (18)
Kevin Ka-Wan Chu [10]	2012	263	14,4% (38)	6,8% (18)	7,6% (20)	≤5,5	21	76,3% (29) рис 2
Yoon Woo Koh [11]	2006	136	42,6% (58)	34,5% (47)	8,1% (11)	0,25-4,0	22,2 ± 10,9	84,5% (49)
Christopher R. McHenry [6]	2000	71	35% (25)	22,4% (16)	12,6% (9)	0,46-3,59	22 (1-86)	92% (23)
Frank R. Miller [12]	2006	90	27% (24)			0,4-6,0	12,4 ± 3,2	100% (24) ***
Hannah G. Piper [13]	2005	66	18% (12) ****	9,1% (6)	9,1% (6)	0,3-5,5	28	92% (11)
Meena Said [14]	2013	1240	34% (417)			0,35-4,0	24	88% (368)
Shirley Y. Su [15]	2009	294	10,9% (32)	8,1% (24)	2,7% (8)	0,5-4,0	15 (3-150)	84,4% (27) рис 3
Samantha J. Stoll [16]	2009	547	14,3% (78)			0,34-4,82	32 (12-54)	62% до 7 місяців
Chisato Tomoda [17]	2010	223	24,4% (57)			0,3-5,0	42	99,2%
		3595	28,4% (1022)	20,6-25,8%	6,9-7,5%			89,1%

Примітка: \* — у 149 (67,1%) із 226 було спонтанне одужання в середньому за 14 місяців (1-44); \*\* — у 7 з групи субклінічного гіпотиреозу відбулося погіршення стану та перехід у групу маніфестного гіпотиреозу, якщо їх враховувати, то випадків МГ 2,7% (11); \*\*\* — 75% (18) випадків зафіксовано у перші 9 місяців; \*\*\*\* — у 33% (4) гіпотиреоз пройшов самостійно до 28-го місяця спостереження

Згідно з результатом досліджень (табл.), поопераційний гіпотиреоз розвинувся в 10,9-55,8% випадків, що відповідає приблизним результатами двох попередніх великих мета-аналізів [3, 19], де ризик розвитку поопераційного гіпотиреозу визначено в межах 7-43% [19] і 10,9-48,8% [3] із середнім показником 22% [19]. У структурі гіпотиреозу зазначено більшу кількість випадків субклінічного гіпотиреозу — від 50% до 98,8%, причому що більшою була вибірка, то вищим відсоток випадків субклінічного гіпотиреозу. Маніфестний гіпотиреоз розвивався в 1,2-50% загальної кількості пацієнтів із гіпотиреозом. Субклінічний і маніфестний гіпотиреоз займали 8-54% і 1-12,6% відповідно. Середня кількість пацієнтів із поопераційним гіпотиреозом складала 28,4%, із субклінічним — 20,6-25,8% і з маніфестним — 6,9-7,5%. У багатьох дослідженнях [6, 8, 17] визначено відсоток пацієнтів із гіпотиреозом, у яких він розвинувся

впродовж першого року спостереження, — від 76,3% до 100%. У цілому можна сказати, що в 89,1% випадків серед пацієнтів із гіпотиреозом він розвивався протягом року. На жаль, у жодному дослідженні не продемонстровано співвідношення часу розвитку маніфестного та субклінічного гіпотиреозу. Також деякі автори [8, 13] відзначали відсоток спонтанного одужання — від 33% до 67,1% — без використання замісної терапії. Дев'ять досліджень не знайшли взаємозв'язку ризику розвитку гіпотиреозу з віком [4, 6-9, 11-13, 16], чотири відзначили такий зв'язок [10, 14, 15, 17]. Підкреслено наявність прямого зв'язку між розвитком гіпотиреозу та наявністю автоантитіл, що уражають тиреоїдну систему. Ризик розвитку поопераційного гіпотиреозу був вищим у тих пацієнтів, у яких відзначався вищий рівень тиреотропного гормону перед операцією.

Досить складним виявилось питання стосовно розвитку рецидиву вузлів у частці ЩЗ,

## Лекції

що залишилася, в основному через велику тривалість спостереження. За цією темою знайдено 5 відповідних досліджень [7, 20-23]. Відсоток пацієнтів із поопераційним рецидивом становив від 12% до 30,5% залежно від середнього часу спостереження за пацієнтом — від 25,2 місяця до 5,8 року. Деякі автори [20, 21] відзначили збільшений ризик розвитку рецидиву в пацієнтів, які не отримують заміс-

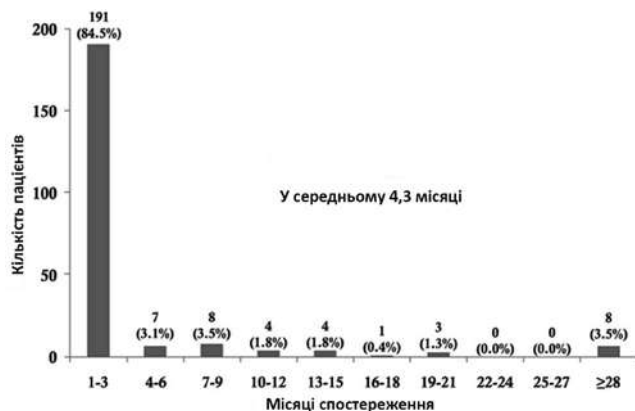


Рис. 1. Інтервал між операцією і розвитком гіпотиреозу [8].

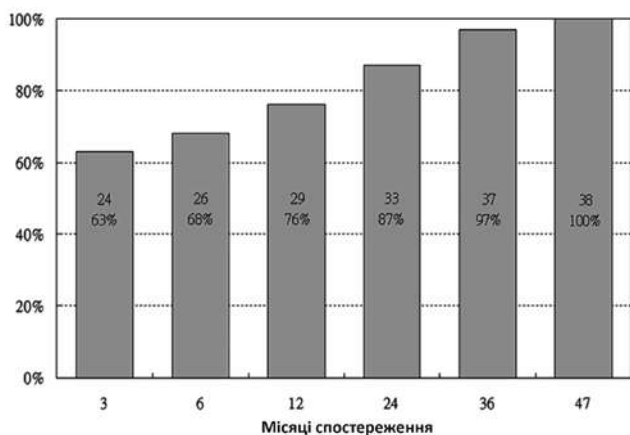


Рис. 2. Інтервал між операцією та розвитком гіпотиреозу [10].

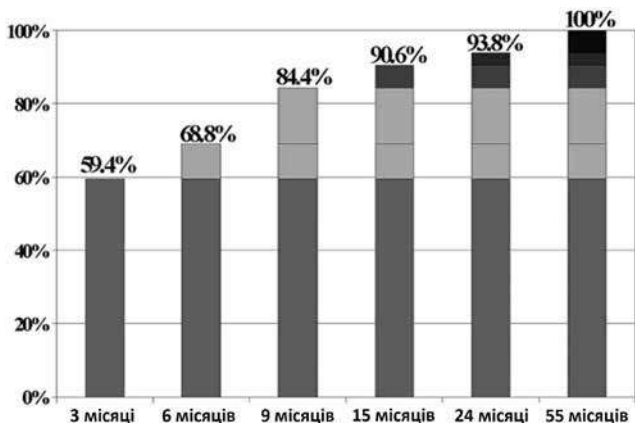


Рис. 3. Інтервал між операцією та розвитком гіпотиреозу [7].

ну терапію, та пацієнтів із підвищеним титром антитиреоїдних антитіл. Отже, можна стверджувати, що поопераційне спостереження тривалістю до року є недостатнім для характеристики можливих рецидивів вузлуотворення у невеликій вибірці пацієнтів [24].

## Висновки

1. Основним ускладненням у віддалений період після гемитиреоїдектомії з приводу одностороннього доброякісного еутиреоїдного захворювання ЩЗ є гіпотиреоз, який розвивається в 10,9-48,8% випадків. Частота розвитку поопераційного гіпотиреозу та перехід його з транзиторної в перманентну форму залежить насамперед від передопераційних показників тиреотропного гормону та рівнів антитиреоїдних антитіл [25, 26].
2. Поопераційну замісну терапію тиреоїдними гормонами не слід призначати рутинно, а лише у випадках переходу гіпотиреозу із субклінічної в маніфестну форму (ТТГ понад 10 мОд/мл). Крім того, рівні ТТГ <10 мОд/мл є чинником стимуляції резидуальної тиреоїдної тканини до підвищення продукції гормонів, а отже, зниження частоти перманентного гіпотиреозу. Сенс рутинного призначення поопераційної замісної терапії цій категорії хворих із метою профілактики вузлуотворення в здоровій частці ЩЗ є досить сумнівним, і більшість авторів у терміни поопераційного спостереження до 10 років не знаходять достовірного зв'язку рецидивування вузлового зоба із застосуванням замісної терапії тиреоїдними гормонами.

## Список використаної літератури

1. Matovinovic J. Endemic Goiter and Cretinism at the Dawn of the Third Millennium. Annual Review of Nutrition. 1983 March; 3(1): 341-412. doi:10.1146/annurev.nu.03.070183.002013.
2. Corso C, Gomez X, Sanabria A, Vega V, Dominguez LC, Osorio C. Total thyroidectomy versus hemithyroidectomy for patients with follicular neoplasm. A cost-utility analysis. International Journal of Surgery 2014 July; 12(8): 837-842. doi:10.1016/j.ijso.2014.07.005.
3. Kandil E, Krishnan B, Noureldine SI, Yao L, Tufano RP. Hemithyroidectomy: A Meta-Analysis of Postoperative Need for Hormone Replacement and Complications. ORL. 2013 March; 75(1): 6-17. doi:10.1159/000345498.
4. Chotigavanich C, Sureepong P, Ongard S, Eiamkulvorapong A, Boonyarunnate T, Chongkolwatana C. Hypothyroidism after Hemithyroidectomy: The Incidence and Risk Factors. Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmai-het Thangphaet, 01 Jan 2016, 99(1):77-83 PMID: 27455828



5. Stoll SJ, Pitt SC, Liu J, Schaefer S, Sippel RS, Chen H. Thyroid hormone replacement after thyroid lobectomy. *Surgery*. 2009 June; 146(4): 554-560. doi:10.1016/j.surg.2009.06.026
6. McHenry CR, Slusarczyk SJ. Hypothyroidism following hemithyroidectomy: Incidence, risk factors, and management. *Surgery*. 2000 May;128(6):994-998. doi:10.1067/msy.2000.110242
7. Ergül Z, Akinci M, Kulacoglu H. Hemithyroidectomy for Unilateral Thyroid Disease. *Chirurgia*. 2014 September; 109(5):613-9. PMID: 25375046
8. Ahn D, Sohn JH, Jeon JH. Hypothyroidism Following Hemithyroidectomy: Incidence, Risk Factors, and Clinical Characteristics. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016 November; 101(4):1429-1436. doi:10.1210/jc.2015-3997
9. Beisa V, Kazanavicius D, Skrebunas A, Simutis G, Ivaska J, Strupas K. Prospective Analysis of Risk for Hypothyroidism after Hemithyroidectomy. *International Journal of Endocrinology*. 2015; 15(1) February: 1-5. doi:10.1155/2015/313971
10. Chu KKW, Lang BHH. Clinicopathologic predictors for early and late biochemical hypothyroidism after hemithyroidectomy. *The American Journal of Surgery*. 2012 April; 203(4): 461-466. doi:10.1016/j.amjsurg.2011.03.004
11. Koh YW, Lee SW, Choi EC, Lee JD, Mok JO, Kim HK, et al. Prediction of hypothyroidism after hemithyroidectomy: a biochemical and pathological analysis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2007 November; 265(4): 453-457. doi:10.1007/s00405-007-0513-8
12. Miller FR, Paulson D, Prihoda TJ, Otto RA. Risk Factors for the Development of Hypothyroidism After Hemithyroidectomy. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 2006 January; 132(1): 36. doi:10.1001/archotol.132.1.36
13. Piper HG, Bugis SP, Wilkins GE, Walker BAM, Wiseman S, Baliski CR. Detecting and defining hypothyroidism after hemithyroidectomy. *The American Journal of Surgery*. 2005 January; 189(5): 587-591. doi:10.1016/j.amjsurg.2005.01.038
14. Said M, Chiu V, Haigh PL. Hypothyroidism After Hemithyroidectomy. *World Journal of Surgery*. 2013 August; 37(12):2839-2844. doi:10.1007/s00268-013-2201-8
15. Su SY, Grodski S, Serpell JW. Hypothyroidism Following Hemithyroidectomy. *Annals of Surgery*. 2009 December; 250(6): 991-994. doi:10.1097/sla.0b013e3181ae5426
16. Stoll SJ, Pitt SC, Liu J, Schaefer S, Sippel RS, Chen H. Thyroid hormone replacement after thyroid lobectomy. *Surgery*. 2009 October; 146(4): 554-560. doi:10.1016/j.surg.2009.06.026
17. Tomoda C, Ito Y, Kobayashi K, Miya A, Miyauchi A. Subclinical Hypothyroidism following Hemithyroidectomy: A Simple Risk-Scoring System Using Age and Preoperative Thyrotropin Level. *ORL*. 2011 January; 73(2): 68-71. doi:10.1159/000323007
18. Ertek S, Ersoy RÜ, Anil C, Demir Ö, Erdoğan MF, Güllü S et al. Hypothyroidism, new nodule formation and increase in nodule size in patients who have undergone hemithyroidectomy. *Archives of Medical Science*. 2012 April; 8(2): 263-269. doi:10.5114/aoms.2012.28222
19. Verloop H, Louwerens M, Schoones JW, Kievit J, Smit JWA, Dekkers OM, et al. Risk of Hypothyroidism following Hemithyroidectomy: Systematic Review and Meta-Analysis of Prognostic Studies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012 July; 97(7): 2243-2255. doi:10.1210/jc.2012-1063
20. Alba M, Fintini D, Lovicu RM, Paragliola RM, Papi G, Rota CA, et al. Levothyroxine therapy in preventing nodular recurrence after hemithyroidectomy: A retrospective study. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2009 October; 32(4): 330-334. doi:10.1007/bf03345722
21. Attaallah W, Erel S, Canturk NZ, Erbil Y, Gorgulu S, Kulacoglu H, et al. Is hemithyroidectomy a rational management for benign nodular goitre? *The Netherlands Journal of Medicine*. 2015 January; 73(1):17-22. PMID: 26219937
22. Lozano-Gómez MJ, Sánchez-Blanco JM, Vázquez-Morón M, Parra-Membrives P, Torres-Arcos C, Jurado-Jiménez R, et al. Hemithyroidectomy in a unilateral goiter: a valid therapeutic option. Review of the contralateral hemithyroid ten years after treatment. *Cirugia Espanola*. 2006 July; 80(1): 23-26. PMID: 16796949
23. Wadstrom C, Zedenius J, Guinea A, Reeve T, Delbridge L. Multinodular goitre presenting as a clinical single nodule: how effective is hemithyroidectomy? *ANZ Journal of Surgery*. 1999 May; 69(1): 34-36. doi:10.1046/j.1440-1622.1999.01485.x
24. Tron'ko ND, Komissarenko IV, Kovalenko AE, Kvacheniuk AN, Bolgov MJ. Sostojanie i perspektivy razvitiya jendokrinnoj hirurgii v Ukraine. *Zdorov'ja Ukraïni*. 2009 June; 215(10): 48-49. [Russian]
25. Kvacheniuk AN, Kvacheniuk EL. Ispol'zovanie fitoterapii pri lechenii zaboolevanij shhitovidnoj zhelezy. *Vrachebnoe delo*. 2012 January; 1112(1):1-4. [Russian]
26. Kvacheniuk AM, Kvacheniuk DA. Kliniko-laboratorni osoblivosti zastosuvannja zamisnoi tireoidnoi terapii v pacientiv pohilogo viku. *Mezhdunarodnyj jendokrinologicheskij zhurnal*. 2018 July; 3(14): 79-82. doi: 10.22141/2224-0721.14.3.2018.136425 [Ukrainian]

(Надійшла до редакції 04.02.2020 р.)

## Тактика ведения пациентов после гемитиреоидектомии при доброкачественном одностороннем эутиреоидном зобе

Д.А. Кваченюк, А.Н. Кваченюк

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

**Резюме.** Цель данного анализа — оценить на основании результатов мировых исследований риск развития послеоперационного гипотиреоза (как субклинического, так и манифестного), время возникновения гипотиреоза после гемитиреоидектомии и частоту рецидивов узлообразования в оставшейся доле щитовидной железы (ЩЖ). **Материал и методы.** Для поиска соответствующих исследований использовали электронные базы PubMed. **Результаты.** Для анализа характеристик послеоперационного гипотиреоза отобраны 13 исследований, из них в 8 представлены количественные данные о структуре гипотиреоза, который подразделяют на два подтипа: субклинический и манифестный. В обзоре представлены данные о наиболее распространенном осложнении после гемитиреоидектомии — гипотиреозе, его структуре, частоте развития, времени наступления после операции и факторах, которые влияют на его развитие. Среди основных рассмотрены предоперационный уровень ТТГ, возраст пациента и наличие антитиреоидных антител. Также описаны риски узлообразования в оставленной еЩЖ после гемитиреоидектомии. В целом в краткосрочной перспективе не отмечалось развитие узелков в оставшейся доле ЩЖ. **Выводы.** Основным осложнением в отдаленный период после гемитиреоидектомии по поводу одностороннего доброкачественного эутиреоидного заболевания ЩЖ является гипотиреоз, который развивается в 10,9-48,8% случаев. Частота развития послеоперационного гипотиреоза и переход его из транзиторной в перманентную форму зависит в первую очередь от предоперационных показателей тиреотропного гормона и уровней антитиреоидных антител. Послеоперационную заместительную терапию тиреоидными гормонами не следует назначать рутинно, а лишь в случаях перехода гипотиреоза из субклинической в манифестную форму (ТТГ свыше 10 мОд/мл). **Ключевые слова:** гемитиреоидектомия, гипотиреоз, узлообразование, осложнение, заместительная гормональная терапия.

## Management tactics of patients after hemithyroidectomy for benign unilateral euthyroid goiter

**D.A. Kvachenyuk, A.M. Kvachenyuk**

SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of Ukraine»,  
Kiev, Ukraine

**Abstract.** The purpose of this analysis is to assess, based on the results of world studies, the risk of developing surgical hypothyroidism (both subclinical and manifest), the time of occurrence of hypothyroidism after hemithyroidectomy, and the frequency of relapses in the part of the thyroid gland that remains. **Material and methods.** PubMed electronic databases were used to search for relevant studies. **Results.** There 13 studies were selected to analyze the characteristics of surgical hypothyroidism, in 8 of them is quantitative data on the structure of hypothyroidism, which was divided into two subtypes: subclinical and manifest. The review presents data on the most common complication after hemithyroidectomy — hypothyroidism,

its structure, frequency of development, time of onset after surgery and factors that affect the development of surgical hypothyroidism. Among the main ones, the preoperative TSH level, the patient's age, and the presence of antithyroid antibodies were considered. Also the risks of nodule formation in the left part of the thyroid gland after hemithyroidectomy were described. In general, in the short term, there was no development of nodules in the part that remained.

**Conclusions.** The main complication in the long term after hemithyroidectomy due to unilateral benign euthyroid thyroid disease is hypothyroidism, which develops in 10.9-48.8% of cases. The incidence of postoperative hypothyroidism and its transition from transient to permanent form depends primarily on preoperative indicators of thyroid-stimulating hormone and levels of antithyroid antibodies. Surgical thyroid hormone replacement therapy should not be prescribed routinely, but only in cases where hypothyroidism changes from subclinical to manifest form (TSH above 10 mOd / ml).

**Keywords:** hemithyroidectomy, hypothyroidism, nodulation, complication, hormone replacement therapy.

- Міжнародна акредитація
- 20 балів до освітнього портфоліо

Група компаній  
**ME**  
МедЕксперт

**Увага!**  
до 01.06.2020 — вигідна  
вартість участі

# ANTIBIOTIC RESISTANCE



## 3<sup>rd</sup> INTERNATIONAL CONGRESS

14–15 ЛИСТОПАДА, 2020  
КИЇВ, ВЕЛИКА ЖИТОМИРСЬКА, 33, CHAMBER PLAZA

<b>ВИГІДНО</b> Базова/літери	<b>ПРИВАБЛИВО</b> Базова/літери	<b>СТАНДАРТ</b> Базова/літери	<b>ВСТІГНУ!</b> Базова/літери
<b>2000/1000грн</b>	<b>2500/1500грн</b>	<b>3500/2500грн</b>	<b>4000/3000грн</b>
до 01.06.2020	до 01.09.2020	до 01.11.2020	з 01.11.2020

КУПИТИ КВИТОК

**ANTIBIOTIC-CONGRESS.COM**

- Міжнародна акредитація
- 10 балів до освітнього портфоліо

Група компаній  
**ME**  
МедЕксперт

**Увага!**  
За умови реєстрації  
до 01.09.2020 —  
вартість участі 300 грн



**WORLD THROMBOSIS DAY**

IV Науково-практична конференція, присвячена WORLD THROMBOSIS DAY  
**«Тромбопрофілактика в Україні.  
Сучасні світові тенденції»**

8 жовтня 2020 року  
м. Київ, вул. Антоновича, 52, конференц-хол «ДЕПО»

**Запланована одночасна робота трьох залів:**

**Зал №1**  
Кардіологи  
Неврологи  
Сімейні лікарі

**Зал №2**  
Хірурги  
Акушери-гінекологи  
Анестезіологи

**Зал №3**  
Робота кабінету  
діагностики стану  
серцево-судинної системи

**Секція молодих вчених:**

Молоді спеціалісти до 35 років мають змогу подати свої роботи для участі у конференції в якості доповідача.

Детальні умови участі на сайті [wtd-ukraine.org](http://wtd-ukraine.org)

**Увага конкурс!!!**

Запрошуємо до участі у конкурсі на кращий відеоролик на тему профілактики тромбозу.

За версією глядачів у мережі Facebook буде визначено двох переможців, що наберуть найбільшу кількість  Like

Кожен з переможців отримає «weekend на двох» від Travel-партнера.  
Детальна інформація на сайті [wtd-ukraine.org](http://wtd-ukraine.org)

TRAVEL PARTNER

**DINADIS**  
Travel Organizer  
*One Step Ahead*

**WTD-UKRAINE.ORG**

При керуванні перебігом цукрового діабету 2 типу\*

# СИЛА ДОСЯГТИ БІЛЬШОГО

## ДЖАРДІНС®

- Численні переваги в лікуванні пацієнтів з ЦД 2 типу\*
- Доведений захист СС системи\*\*†

## СІНДЖАРДІ®

- Комбінація переваг Джардінса® з метформіном в 1 таблетці<sup>2</sup>

Джардінс®  
(емпагліфлозин)

†У дорослих з цукровим діабетом 2 типу та СС захворюванням\*

Сінджарді®  
(емпагліфлозин/  
метформіну НСІ)

ЗПА — захворювання периферичних артерій; ІМ — інфаркт міокарда; СС — серцево-судинний; ССЗ — серцево-судинне захворювання; ЦД — цукровий діабет.

\*На додачу до зниження рівня глюкози, лікарський засіб ДЖАРДІНС® продемонстрував зниження ваги та артеріального тиску; лікарський засіб ДЖАРДІНС® не показаний для зниження ваги чи зниження артеріального тиску. \*\*Дорослі пацієнти з недостатньо контрольованим діабетом 2 типу та ІХС, ЗПА чи ІМ або інсультом в анамнезі<sup>1,2</sup>; Zinman B, Inzucchi S, Lachin J, et al. Дослідження EMPA REG OUTCOME™ Обґрунтування, дизайн та вихідні характеристики рандомізованого, плацебо-контрольованого дослідження серцево-судинних наслідків застосування емпагліфлозину. Cardiovasc Diabetol. 2014;13(102):1-8.

1. Джардінс®. Інструкція для медичного застосування, серпень 2019 р. 2. Сінджарді®. Коротка Характеристика Лікарського Засобу, грудень 2019 р.

†Зниження відносного ризику СС смертності на 38% було досягнуто в загальній популяції дослідження EMPA REG OUTCOME® дорослі пацієнти з недостатньо контрольованим цукровим діабетом 2 типу та ІХС, ЗПА або ІМ та інсультом в анамнезі) протягом усього періоду дослідження (HR < 0,62; 95% ДІ: 0,49, 0,77; p < 0,001).

Джардінс®. Склад: діюча речовина: емпагліфлозин; 1 таблетка містить емпагліфлозину 10 мг або 25 мг; допоміжні речовини: лактоза, моногідрат та інші. Лікарська форма. Таблетки, акриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група. Препарати, що застосовуються при цукровому діабеті. Інші препарати для зниження рівня глюкози в крові, за винятком інсулінів. Показання: Лікування цукрового діабету 2 типу у дорослих, якщо дотримання дієти та фізичні вправи не забезпечують адекватного контролю глікемії; як монотерапія у разі непереносимості метформіну; у комбінації з іншими гіпоглікемізуючими лікарськими засобами. Щодо результатів дослідження комбінованої терапії, зокрема контролю глікемії та серцево-судинних ускладнень, див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакологічні властивості»\*\*\* Спосіб застосування та дози\*\*\* Дозування: Рекомендована початкова доза становить 10 мг емпагліфлозину 1 раз на добу як монотерапія і у складі комбінованої терапії з іншими лікарськими засобами, що застосовуються при цукровому діабеті. Максимальна добова доза становить 25 мг (див. нижче і розділ «Особливості застосування»). Спосіб застосування. Таблетки можна приймати з їжею або без їжі, запиваючи водою, не розжовуючи. У разі пропуску дози її слід прийняти, як тільки пацієнт згадає. Не слід приймати подвійну дозу препарату в один і той же день. Протипоказання: Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Побічні реакції\*\*\* Найбільш частою побічною реакцією була гіпоглікемія при застосуванні з сульфонілсечовиною або інсуліном.\*\*\* Повна інформація про побічні реакції наведена у повному обсязі у Інструкції для медичного застосування препарату Джардінс®. P.П. № UA/14980/01/01, № UA/14980/01/02. Виробник Берінгер Інґельхайм Фарма ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина. Категорія відпуску. За рецептом. \*\*\*Для докладної інформації див. інструкцію для медичного застосування препарату.

Сінджарді®. Склад: діюча речовина: емпагліфлозин, метформіну гідрохлорид; 1 таблетка містить 12,5 мг емпагліфлозину та 1000 мг метформіну гідрохлориду; допоміжні речовини: таблетки 12,5 мг/1000 мг: крохмаль кукурудзяний, коповідин, кремнієв діоксид коповідний безводний, магнію стеарат, плівкова оболонка Opadry® Purple 02B200005; Лікарська форма. Таблетки, акриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовують при цукровому діабеті. Комбінація пероральних гіпоглікемічних препаратів. Показання. Лікування цукрового діабету 2-го типу у дорослих як доповнення до дієтотерапії та режиму фізичних навантажень:

якщо застосування максимально переносимої дози одного лише метформіну недостатньо; якщо застосування метформіну в комбінації з іншими лікарськими засобами для лікування діабету не забезпечує достатнього глікемічного контролю; якщо пацієнти вже отримують терапію із застосуванням комбінації емпагліфлозину і метформіну у вигляді окремих препаратів. Щодо результатів дослідження застосування комбінації, впливу на глікемічний контроль та серцево-судинні захворювання див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакологічні властивості»\*\*\*\* Спосіб застосування та дози\*\*\*\* Дози: Дорослі з нормальною функцією нирок (ШКФ ≥ 90 мл/хв). Рекомендована доза становить 1 таблетка двічі на добу. Дозу препарату підбирають індивідуально на основі поточного режиму пацієнта, ефективності та переносимості рекомендованої добової дози 10 мг або 25 мг емпагліфлозину, при цьому не перевищуючи максимальну рекомендовану добову дозу метформіну. Спосіб застосування: Препарат СІНДЖАРДІ® застосовують двічі на добу під час їжі для зменшення побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту, пов'язаних із застосуванням метформіну. Всі пацієнти повинні продовжувати дотримуватись дієти з належним розподілом вживання вуглеводів протягом дня. Пацієнтам з надлишковою вагою слід продовжувати дотримуватись низькокалорійної дієти. У разі пропуску прийому дози її слід прийняти якомога швидше. Не слід приймати подвійну дозу препарату в один і той же день. Протипоказання. Гіперчутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин; будь-який тип метаболічного ацидозу (лактоацидоз, діабетичний кетоацидоз); діабетична прекома; тяжка ниркова недостатність (ШКФ < 30 мл/хв); гострі стані, що можуть змінювати ниркову функцію, такі як зневоднення, тяжка інфекція, шок; гострі або хронічні захворювання, що можуть спричинити тканинну гіпоксію: серцева або дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок; печінкова недостатність, гостра алкогольна інтоксикація, алкоголізм (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Побічні реакції\*\*\*\* Найчастішими побічними реакціями у клінічних дослідженнях були гіпоглікемія (у разі застосування з інсуліном та/або сульфонілсечовиною), інфекції сечовивідних шляхів, інфекції статевих органів та часте сечовипускання (див. «Опис окремих побічних реакцій»). \*\*\*\*Повна інформація про побічні реакції наведена у повному обсязі у Інструкції для медичного застосування препарату Сінджарді®. P.П. № UA/15222/01/01 — таблетки 12,5 мг/1000 мг. Виробник Берінгер Інґельхайм Фарма ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина або Берінгер Інґельхайм Еллас А. Е., Греція. Категорія відпуску. За рецептом. \*\*\*\*Для докладної інформації див. інструкцію для медичного застосування препарату.

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах та інших наукових заходах з медичної тематики.

Питання стосовно медичної інформації, будь ласка, надсилайте на електронну адресу: MEDUABIMedicalInformation.KBP@boehringer-ingenheim.com. При підозрі на побічні реакції, з питаннями щодо якості та помилки при застосуванні лікарських засобів компанії «Берінгер Інґельхайм», що мають відношення до викладеного вище, слід звертатися за телефоном: +380 44 494 12 75, факсом: +380 44 494 12 71, або електронною поштою: PV\_local\_ukraine@boehringer-ingenheim.com.

PC-UA-100325 Metabolism Jardiance-02.20  
Представництво «Берінгер Інґельхайм РШВ ГмбХ енд Ко КГ» в Україні: 04073, м. Київ, пр. Степана Бандери, 28А, 3 поверх; тел.: (044) 494-12-75.

 **Boehringer  
Ingelheim**

# Глюкофаж Глюкофаж XR

Метформін гидрохлорид

Профілактика  
ЦД 2 типу



## Багатогранність ефектів у терапії ЦД 2 типу

- Ефективний контроль рівня глюкози крові<sup>1,2</sup>
- Розширення можливостей застосування у пацієнтів із супутніми стабільною ХСН і ХХН (I, II та IIIA)<sup>3,4</sup>
- Доведене зниження ризику серцево-судинних ускладнень і смертності<sup>5</sup>
- Низький ризик розвитку диспепсії<sup>4,6</sup>
- Знижує ризик розвитку цукрового діабету 2-го типу на 31%<sup>7</sup>



Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Глюкофаж, Глюкофаж XR

**Діюча речовина:** metformin hydrochloride. **Лікарська форма.** Глюкофаж: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, по 500 мг, 850 мг, 1000 мг. Глюкофаж XR: 1 таблетка пролонгованої дії по 500 мг, 1000 мг. **Фармакотерапевтична група.** Пероральні гіполікемічні засоби, за виключенням інсуліну. **Фармакологічні властивості.** Метформін — бігуанід з антигіперлікемічним ефектом. Знижує рівень глюкози у плазмі крові як натще, так і після прийому їжі. Не стимулює секрецію інсуліну і не спричиняє гіполікемічного ефекту, опосередкованого цим механізмом. **Показання.** Глюкофаж, Глюкофаж XR: цукровий діабет 2 типу при неефективності дієтерапії та режиму фізичних навантажень, особливо у хворих з надлишковою масою тіла. Глюкофаж: Для зменшення ускладнень діабету у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу і надлишковою масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтерапії. Глюкофаж XR: зменшення ризику або затримка початку цукрового діабету 2 типу у дорослих пацієнтів. **Побічні реакції.** Порухання сльози, розлади з боку травної системи, такі як нудота, блювання, діарея; біль у животі, відсутність апетиту (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску:** за рецептом.

Р. п. МОЗ України, Глюкофаж: NPUA/3994/01/01, NPUA/3994/02/02, NPUA/3994/01/03. Глюкофаж XR: NPUA/3994/02/01, NPUA/3994/02/02. **Виробник:** Мерк Санте, Франція/Merck Sante, France. Мерк СЛ, Іспанія/Merck SL, Spain. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування препаратів. Інформація для медичників і фармацевтичних працівників; для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

ХСН — хронічна серцева недостатність, ХХН — хронічна хвороба нирок, ЦД — цукровий діабет. 1. Garber AJ et al. Am J Med 1997; 103:864-891. 2. Fajóka K et al. Clin Ther 2003 Feb; 25(2):515-29. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Глюкофаж. Р. п. МОЗ України; NPUA/3994/01/01, NPUA/3994/01/02, NPUA/3994/01/03. 4. Інструкція для медичного застосування препарату Глюкофаж XR. NPUA/3994/02/01, NPUA/3994/02/02. 5. UKPDS Group. Lancet 1998; 352: 854-865. 6. Blonde L et al. Submitted to Curr Med Res Opin, November 2003. 7. Diabetes Prevention Program Research Group. N Engl J Med, 2002; 346:393-403.

GLUC-IMI-122017-004

ТОВ «Асіно Україна» | бульвар В. Гавела, 8  
Київ | 03124 | Україна  
Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua

MERCK acino