



МОЗ України

Івано-Франківський національний медичний університет

Матеріали

науково-практичної конференції

Basic Medical Science for Endocrinology 2021

18-19 листопада 2021

м. Івано-Франківськ



Матеріали науково-практичної конференції "Basic medical science for endocrinology 2021"[Інтернет]; 2021 18-19 листопада; Івано-Франківськ, Україна. Івано-Франківськ: Івано-Франківський національний медичний університет; 2021.

<https://conference.if.ua/conference-proceedings>

Організаційний комітет конференції:

- Рожко Микола Михайлович, *член-кореспондент Національної академії медичних наук України, Лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки, Заслужений діяч науки і техніки України, професор, д.мед.н., ректор ІФНМУ – Голова Оргкомітету.*
- Ерстенюк Ганна Михайлівна, *д.б.н., професор, перша проректорка ІФНМУ – заступник Голови Оргкомітету.*
- Вакалюк Ігор Петрович, *д.мед.н., професор, проректор з наукової роботи ІФНМУ.*
- Попадинець Оксана Григорівна, *д.мед.н., професор, завідувачка кафедри анатомії людини ІФНМУ – заступник Голови Оргкомітету, відповідальна за організацію та проведення конференції.*
- Воронич-Семченко Наталія Миколаївна, *д.мед.н., професор, завідувачка кафедри фізіології ІФНМУ.*
- Грищук Марія Іванівна, *к.б.н., доцент кафедри анатомії людини ІФНМУ.*
- Котик Тарас Любомирович, *к.мед.н., доцент кафедри анатомії людини ІФНМУ.*
- Токарук Надія Степанівна, *к. мед. н., доцент кафедри анатомії людини ІФНМУ.*
- Юрах Омелян Михайлович, *к. мед. н., доцент кафедри анатомії людини ІФНМУ.*

Секретаріат конференції:

- Бедей Вікторія Іванівна
- Сачко Андрій Михайлович

Зміст

I. Біохімічні, метаболічні особливості розвитку ендокринних змін	1
1. Аналіз забезпеченості вітаміном D підлітків з цукровим діабетом 1 типу	2
2. Генетичні механізми ризику цукрового діабету 1 типу	5
3. Вплив аліментарних чинників на збереження тиреоїдного гомеостазу та секреції інсуліну підшлунковою залозою	8
4. Гормонально-метаболічні ризики за умов високофруктозної дієти на тлі йододефіциту у двох поколіннях тварин	11
5. Метаболіти оксиду азоту – біомаркери «метаболічної пам'яті» у хворих на позагоспітальну пневмонію і діабетичну ангіопатію на тлі цукрового діабету 2 типу та у хворих на ревматоїдний артрит жінок постменопаузального періоду	14
6. Особливості реалізації програмованої загибелі нейтрофілів крові за умов гіпергомоцистемії при гіпертиреозі	18
7. Проблема дозування препаратів вітаміну D3 та кальцитріолу при лікуванні хворих на COVID-19	22
8. Цукровий діабет та ожиріння – ризики летальних випадків коронавірусної хвороби	25
9. Prevention of metabolic syndrome in pregnant women based on study of body composition	27
II. Особливості морфологічних змін органів та тканин при ендокринних захворюваннях	30
10. Дослідження м'язової оболонки сечового міхура при стрептозотоциновому діабеті	31
11. Клініко-морфологічні особливості патології наднирників у Харківському регіоні за даними аналізу архівного матеріалу 2015-2019 рр.	35
12. Результати діагностики та ендоскопічного лікування нейроендокринних пухлин шлунка і дванадцятипалої кишки: досвід Медичного центру Святої Параскеви	38
13. Ультраструктурні зміни тироцитів у пізні терміни після експериментальної термічної травми шкіри та застосуванні подрібненого субстрату ксеношкіри	42
14. Malignant mixed ovarian germ cell tumor with embryonal component: the case report	46

III. Фізіологічні процеси при ендокринній патології	48
15. Вікова динаміка показників антиоксидантної системи та іонного складу ротової рідини при частковій і повній втраті зубів, корекції зубних рядів	49
16. Взаємозв'язок серцево-судинних ризиків та ендокринних порушень за умов коронавірусної хвороби	51
17. Взаємозв'язок вмісту лептину в сироватці крові та індексу маси тіла у щурів за умов інсулінорезистентності та ожиріння	54
18. Вплив альфа-кетоглутарату на толерантність до глюкози та накопичення вісцерального жиру у мишей на тлі висококалорійної кафетерійної їжі	57
19. Вплив комплексу харчових добавок на адаптивні реакції щурів	61
20. Дослідження процесів пероксидації та енергетичного обміну у щурів із порушеною толерантністю до глюкози на тлі йододефіциту	64
21. Інсулінотерапія та маса тіла	67
22. Метаболічні зміни сироватки крові щурів з інсулінорезистентністю та гіпотиреоїдною дисфункцією	69
23. Невротичні розлади сучасності	72
24. Особливості активності індукцибельної (iNOS) синтази у тканині міокарда щурів із інсулінорезистентністю та ожирінням за умов належного та обмеженого забезпечення йодом	74

Частина І.

Біохімічні, метаболічні особливості
розвитку ендокринних змін

Аналіз забезпеченості вітаміном D підлітків з цукровим діабетом 1 типу

Шевченко А.В.^{*}, Кушнірук С.В., Біляєва К.С.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Вінниця, Україна

^{*}E-mail: S006574@vnmnu.edu.ua

Ключові слова:

- цукровий діабет
- вітамін D
- підлітки

Анотація

У роботі висвітлено проблему дефіциту вітаміну D у підлітків із цукровим діабетом (ЦД) 1 типу.

Проведено дослідження серед дітей 10-18 років із ЦД 1 типу та зафіксовано взаємозв'язок достовірного збільшення частоти дефіциту вітаміну D зі збільшенням тривалості захворювання. Отриманні дані мають перспективи клінічного застосування для медикаментозної корекції вітаміну D-дефіцитного стану у підлітків з ЦД 1 типу.

Вступ

Цукровий діабет – одне з найпоширеніших неінфекційних захворювань із неухильною тенденцією до зростання. Згідно даних Міжнародної діабетичної федерації більше ніж 1,1 млн. дітей та підлітків хворіють на ЦД 1 типу. Щорічно діагностується більш ніж 128 900 нових випадків ЦД у дітей та підлітків у світі. В Європі кількість дітей, хворих на ЦД 1 типу станом на 2019 рік склала майже 300 000 пацієнтів.

Як відомо, цукровий діабет 1 типу є результатом клітинно-опосередкованого аутоімунного руйнування β -клітин підшлункової залози. Враховуючи новітні дані щодо впливу вітаміну D як частини гормональної системи організму, значну зацікавленість авторів викликає ступінь забезпеченості 25(OH)D серед пацієнтів, які хворіють на ЦД 1 типу.

Багатьма дослідженнями серед дітей та підлітків із порушенням вуглеводного обміну був зафіксований взаємозв'язок між зниженими показниками вітаміну D та ЦД 1 типу: дослідження, проведене в Ірані, виявило, що дефіцит вітаміну D мали 75,3% дітей з ЦД 1 типу віком від 1 до 15 років, аналогічне дослідження, проведене в Саудівській Аравії серед дітей віком від 1 до 18 років продемонструвало, що 77% обстежених мали знижену концентрацію 25(OH)D в сироватці крові.

Спостерігається, що дефіцит вітаміну D може бути як фактором ризику ЦД 1 типу та/або як його наслідок. Так, Jill Norris та колеги з Колорадської школи громадського здоров'я у своєму дослідженні вперше довели, що високий вміст вітаміну D може попередити розвиток аутоімунного ураження острівців підшлункової залози. Дослідження включало 8 676 дітей, які мали генетичний ризик розвитку ЦД 1 типу. Згідно отриманих даних, автори прийшли до висновку, що вітамін D має можливість запобігати розвитку ЦД 1 типу у дітей, генетично сприйнятливих до цього стану.

Підтверджується, що існує зв'язок між HbA1c та VD, який може виникнути через вплив вітаміну D на вироблення інсуліну з бета-клітин та його дії.

Матеріали і методи

Дослідження проводилось на базі Вінницького обласного клінічного високоспеціалізованого ендокринологічного центру.

Обстежені підлітки були розділені на 2 групи: основна група, яка включала 58 підлітків (із них 26 дівчат, 32 хлопці), хворих на ЦД 1 типу віком від 10 до 18 років. До складу контрольної групи увійшли 24 соматично здорових підлітки (серед них 10 дівчат, 12 хлопців) відповідного віку. В дослідженні були використані клініко-анамнестичні, лабораторні та статистичні методи досліджень.

Всім дітям, окрім стандартних обстежень, було проведено дослідження - визначення концентрації 25(ОН)D гідроксиколекальциферолу в сироватці крові. Забір крові проводився натще між 8 та 10 годинами. Вимірювання 25(ОН)D проводилось методом електрохемілюмінесценції (аналізатор Cobas).

Згідно даних Інституту медицини (Institute of Medicine) та Комітету ендокринологів зі створення настанов із клінічної практики (Endocrine Practice Guidelines Committee) нами було взято за основу наступну класифікацію дефіциту та недостатності вітаміну D: дефіцит вітаміну D визначається як рівень 25(ОН)D менший за 20 нг/мл (50 нмоль/л), недостатність вітаміну D – як рівень 25(ОН)D, що становить 21-29 нг/мл (50,1-74,9 нмоль/л), рівень 25(ОН)D вище за 30 нг/мл (75,0 нмоль/л та більше) вважався оптимальним.

Результати та обговорення

По результатам дослідження встановлено, що у більшості підлітків, які хворіють на ЦД 1 типу було діагностовано дефіцит вітаміну D ($n=40$), що склало переважну більшість обстежених (68,97%). Недостатність вітаміну D відмічена у 12 підлітків, хворих на ЦД 1 типу (20,69%), тоді як оптимальний рівень вітаміну D спостерігався лише у 6 обстежених підлітків з ЦД 1 типу (10,35%), $p < 0,01$.

Нами також проведений аналіз щодо статусу вітаміну D у підлітків основної групи у порівнянні із показниками дітей контрольної групи.

Частота виявлення дефіциту вітаміну D серед підлітків основної групи вдвічі перевищувала частоту його дефіциту у підлітків контрольної групи ($n=9,30$, $30 \pm 3,72\%$).

У групі підлітків із ЦД 1 типу середнє значення рівня 25(ОН)D в сироватці крові характеризувався достовірним його зниженням до діапазону дефіциту ($16,38 \pm 2,34$ нг/мл). Слід відмітити, що у підлітків, хворих на ЦД 1 типу середній рівень 25(ОН)D крові достовірно відрізнявся від середнього значення даного показника у дітей контрольної групи ($23,20 \pm 2,27$ нг/мл, $p < 0,05$).

При аналізі статусу вітаміну D залежно від тривалості захворювання, було виявлено, що дефіцит вітаміну D переважав у всіх групах, незалежно від тривалості хвороби. Однак, слід зазначити, що кількість дітей із дефіцитом вітаміну D наростала залежно від тривалості захворювання. Так, у хворих із тривалістю захворювання до 1 року кількість дітей із дефіцитом гідроксिवітаміну D становила 15,52% ($n=9$), у дітей із тривалістю хвороби 1 – 4 роки – 24,14% ($n=14$) та серед дітей із тривалістю захворювання більше 5 років – 60,35% (35 обстежених) ($p=0.04$).

Натомість, кількість дітей із оптимальним рівнем та недостатністю вітаміну D достовірно знижувалася залежно від тривалості ЦД.

Висновки

Отже, дослідження продемонструвало, що у переважній більшості підлітків, які хворіють на цукровий діабет 1 типу спостерігається недостатня забезпеченість вітаміном D, при чому даний дефіцит вітаміну D достовірно збільшується із тривалістю захворювання. Недостатнє забезпечення вітаміном D може мати негативний вплив на стан вуглеводного обміну у даної групи пацієнтів, що вимагає акцентуації уваги на даному показнику та проведенню відповідної медикаментозної корекції даного стану.

Література

- [1] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th ed. Brussels, Belgium: 2019.
- [2] Infante M, Ricordi C, Sanchez J, Clare-Salzler MJ, Padilla N, Fuenmayor V, et al. Influence of Vitamin D on Islet Autoimmunity and Beta-Cell Function in Type 1 Diabetes. *Nutrients* [Internet]. 2019 Sep 11;11(9):2185. Available from: <https://doi.org/10.3390/nu11092185>
- [3] Tapia G, Mårild K, Dahl SR, Lund-Blix NA, Viken MK, Lie BA, et al. Maternal and Newborn Vitamin D-Binding Protein, Vitamin D Levels, Vitamin D Receptor Genotype, and Childhood Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2019 Jan 28;42(4):553–559. Available from: <https://doi.org/10.2337/dc18-2176>
- [4] Stene LC, Joner G. Use of cod liver oil during the first year of life is associated with lower risk of childhood-onset type 1 diabetes: a large, population-based, case-control study. *The American Journal of Clinical Nutrition* [Internet]. 2003 Dec 1;78(6):1128–1134. Available from: <https://doi.org/10.1093/ajcn/78.6.1128>
- [5] Antico A, Tampoia M, Tozzoli R, Bizzaro N. Can supplementation with vitamin D reduce the risk or modify the course of autoimmune diseases? A systematic review of the literature. *Autoimmunity Reviews* [Internet]. 2012 Dec;12(2):127–136. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2012.07.007>
- [6] Cerqueiro Bybrant M, Grahnquist L, Örtqvist E, Andersson C, Forsander G, Elding Larsson H, et al. Tissue transglutaminase autoantibodies in children with newly diagnosed type 1 diabetes are related to human leukocyte antigen but not to islet autoantibodies: A Swedish nationwide prospective population-based cohort study. *Autoimmunity* [Internet]. 2018 Jul 4;51(5):221–227. Available from: <https://doi.org/10.1080/08916934.2018.1494160>
- [7] Craig ME, Prinz N, Boyle CT, Campbell FM, Jones TW, Hofer SE, et al. Prevalence of Celiac Disease in 52,721 Youth With Type 1 Diabetes: International Comparison Across Three Continents. *Diabetes Care* [Internet]. 2017 May 25;40(8):1034–1040. Available from: <https://doi.org/10.2337/dc16-2508>
- [8] Alqudsi KK, Abdelaziz SA, Al-Agha AE. Association between Vitamin D Status and Type 1 Diabetes Mellitus in Saudi Adolescents. *International Journal of Pharmaceutical Research & Allied Sciences*. 2019; 8(3):204-211.
- [9] Tunc O, Cetinkaya S, Kızılgün M, Aycan Z. Vitamin D status and insulin requirements in children and adolescent with type 1 diabetes. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* [Internet]. 2011 Jan 1;24(11-12). Available from: <https://doi.org/10.1515/JPEM.2011.213>
- [10] Yasemin A, Ralph S. L. A Review of the Principles of Radiological Assessment of Skeletal Dysplasias. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology* [Internet]. 2011 Dec 5;3(4):163–178. Available from: <https://doi.org/10.4274/jcrpe.430>
- [11] Al Agha AE, Ahmad IA. Association among Vitamin D Deficiency, Type 1 Diabetes Mellitus and Glycemic Control. *Journal of Diabetes & Metabolism* [Internet]. 2015;06(09). Available from: <https://doi.org/10.4172/2155-6156.1000594>
- [12] Bin-Abbas BS, Jabari MA, Issa SD, Al-Fares AH, Al-Muhsen S. Vitamin D levels in Saudi children with type 1 diabetes. *Saudi med J*. 2011 Jun 1;32(6):589-92.
- [13] Aghajanova EM, Hakobyan SH, Hakobyan SV, Zohrabyan NH. The effect of vitamin D deficiency on the severity and course of manifestation in type 1 diabetes mellitus in children. *Problems of Endocrinology* [Internet]. 2016 Sep 22;62(5):19–20. Available from: <https://doi.org/10.14341/probl201662519-20>
- [14] Federico G, Genoni A, Puggioni A, Saba A, Gallo D, Randazzo E, et al. Vitamin D status, enterovirus infection, and type 1 diabetes in Italian children/adolescents. *Pediatric Diabetes* [Internet]. 2018 Apr 17;19(5):923–929. Available from: <https://doi.org/10.1111/pedi.12673>
- [15] Smith LB, Lynch KF, Driscoll KA, Johnson SB. Parental monitoring for type 1 diabetes in genetically at-risk young children: The TEDDY study. *Pediatric Diabetes* [Internet]. 2021 Apr 19; Available from: <https://doi.org/10.1111/pedi.13173>

Генетичні механізми ризику цукрового діабету 1 типу

Осінська Л.Ф., Філіппов А.Т.*

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ, Україна

* E-mail: andrey.filippo@gmail.com

Ключові слова:

- діабет 1 типу
- β -клітини
- компоненти імунної системи
- апоптоз
- поліморфізм
- локуси

Анотація

Незважаючи на численні експериментальні дослідження щодо патогенетичних механізмів розвитку цукрового діабету 1 типу, недостатньо визначена роль генів-мутантів та генів-протекторів у механізмі розвитку даної патології. Це, у свою чергу, значно обмежує пошук можливих шляхів корекції, які спрямовані на елімінацію таких патогенетичних механізмів. Проаналізувавши данні літератури, було визначено ключові гени (HLA, INS, CTLA4, PTPN22, IL-2R α , IFIH1, UBASH3A тощо), які запускають каскад аутоімунних змін, що призводять до ушкодження *pancreas*.

Вступ

В багатьох дослідженнях цукрового діабету 1 типу (ЦД1) автори вважають, що важливим чинником патогенетичних механізмів є токсичний вплив гіперглікемії, пов'язаний зі збільшенням резистентності до інсуліну або порушенням секреції його, її хронічний вплив. Водночас, генетичний аспект аутоімунного руйнування β -клітин *pancreas* є ще вивчений недостатньо.

Незважаючи на численні експериментальні дослідження та літературні дані щодо патогенетичних механізмів ЦД1, недостатньо визначена роль генів-мутантів у механізмі розвитку цукрового діабету, що не в повній мірі відображає спектр патогенетичних механізмів, а також шляхи їхньої корекції.

Відомо, що генотип окремих людей схильний до певних патологічних змін ще на етапі внутрішньо-утробного розвитку. Внаслідок контакту з навколишнім середовищем у конкретних генах відбувається одонуклеотидний поліморфізм. Подальша їх експресія призводить до нефро-, ангіо-, кардіо- та нейропатій, що спричиняє високий ризик розвитку інвалідизації та смертності.

Мета роботи: провести аналіз даних літератури щодо ролі генів-мутантів і генів-протекторів β -клітин в механізмі розвитку ЦД1. Визначити основні генетичні механізми розвитку даної патології та зв'язок між одонуклеотидним поліморфізмом і аутоімунним ушкодженням *pancreas*.

Матеріали і методи

Проведено вивчення даних літератури, їх аналіз щодо поглиблення патогенетичних механізмів ЦД1. Визначення ролі генів-мутантів і генів-протекторів β -клітин в розвитку ЦД1 є важливим для імплементації сучасних методів лікування з використанням генної інженерії для уникнення макро- і мікро-діабетичних ускладнень.

Результати і обговорення

ЦД1 характеризується зменшенням секреції інсуліну або його повним дефіцитом внаслідок аутоімунної дисфункції *pancreas*. Ризиком розвитку ЦД1 є збільшення певних варіантів генів HLA-DQA1 і HBA2DRB. Ці гени впливають (запускають програму) щодо створення білків, які відіграють найважливішу роль в імунній системі. Імунна система бере участь у руйнуванні β -клітин через декілька своїх компонентів, включаючи Т-клітини CD4+ і CD8+, NK-клітини, В-лімфоцити, макрофаги, дендритні клітини і антиген-презентуючі клітини. Запуск каскаду імунних реакцій призводить до антиген-та цитокін-обумовленого апоптозу β -клітин *pancreas*.

Нижче представлено аналіз інформації щодо генів, їхньої функції у нормі та поліморфізм, який призводить до розвитку ЦД1.

Гени-мутанти, які руйнують β -клітин і провокують ЦД1

При ЦД1 генетично обумовлена відповідь організму не може усунути інфекційного агента, що в свою чергу веде до атаки β -клітин підшлункової залози або ініціює аутоімунну реакцію.

1. *Гени HLA* [1, 2] (хромосома *6p21*, де розташована інформація про людський лейкоцитарний антиген (HLA) кодує білки, котрі потрібні для розпізнавання "чужих" для організму клітин. Т-лімфоцити реагують на молекули I класу та експресують CD8+, що призводить до цитотоксичного впливу. Т-лімфоцити, що реагують на молекули MHC класу II, експресують CD4+, які в свою чергу сприяють розвитку запалення шляхом виділення цитокінів.

2. *Ген інсуліну (INS)* [1, 2], який кодується на хромосомі *11p15*.

3. *Ген цитотоксичного Т-лімфоцит-асоційованого білка 4 (CTLA4)* [1], який кодується на хромосомі *2q33*. Його функцією є кодування Т-клітинного рецептора, який опосередковує Т-клітинний апоптоз. Тому зміни *CTLA4* є однією з причин розвитку аутоімунітету та дефектів механізмів апоптозу клітин.

4. *Ген PTPN22* [1, 2, 3] знаходиться на хромосомі *1p13*. У нормі він регулює: процеси передачі сигналу, які вказують клітині рости і ділитися або дозрівати і виконувати спеціальні функції; приймає участь у сигналі, який допомагає контролювати активність Т-клітин. Однонуклеотидний поліморфізм в гені *PTPN22* був виявлений у багатьох хворих на ЦД1. Він бере участь у запобіганні спонтанної активації Т-клітин та обмежує реакцію на антиген шляхом дефосфорилювання та інактивації рецепторів антигену Т-клітин-асоційованих кіназ. Поки достовірно не відомо чи *PTPN22* сприяє розвитку хвороби, або навпаки пригнічує наростання клінічних змін.

5. *Ген розташований на хромосомі 10p15*, який кодує субодиницю (*IL-2R α*) [1, 2] високоафінного комплексу рецепторів інтерлейкіну-2 (*IL-2*). Дефект даного гена призводить до патологічної експресії CD25 на регуляторних Т-клітинах.

6. *Ген IFIH1* [1, 3] (інтерферон, індукований з геліказою С домена 1) розташований на хромосомі *2q24*. Він кодує MDA5, який є внутрішньоклітинним датчиком вірусної РНК, що викликає вроджену імунну відповідь. При контакті MDA5 з вірусною РНК ініціалізується каскад реакцій, що веде до протизапальної відповіді із залученням інтерферонів. Однак у змін *IFIH1* також входить і декілька однонуклеотидних поліморфізмів у блоці дисбалансу зв'язку на хромосомі 2q. Можливо, вищезазначені зміни є "стартом" у патогенезі розвитку ЦД1.

7. *Ген UBASH3A* [1] розташований на хромосомі *21q22* і негативно регулює сигналізацію Т-клітин та сприяє зростанню апоптозу Т-клітин. Він схожий за функцією на *PTPN22*, але *UBASH3A* безпосередньо регулює деякі білкові тирозинкінази шляхом дефосфориляції. Тому порушення його регуляції асоціюють з появою постійного острівцевого аутоімунітету.

Також виявлені однонуклеотидні поліморфізми у локусах [1]: *6q15* (ген *BACH2*), *10p15* (ген *PRKCQ*), *15q24* (9 генів, включаючи *CTSH* - лізосомна цистеїнова протеїназа, важлива для загальної деградації лізосомних білків), *22q13* (гени *C1QTNF6* - пов'язані з фактором некрозу пухлин 6, і *SSTR3* - рецептор соматостатину 3), *1q32.1* (імунорегуляторні гени інтерлейкінів *IL10*, *IL19* и *IL20*), *12p13.31* (імунорегуляторні гени, включаючи *CD69*), *16p11.2* (гени, відповідальні за *IL27*), *6q27* (гени *WDR27*, *C6orf120*, *PHF10*, *TCTE3*, *C6orf208*, *LOC154449*), *2p23*, (ген *EFR3B*).

Гени-протектори β -клітин

При ЦД1 наявні окремі генетично обумовлені захисні механізми, що сприяють зменшенню деструкції β -клітин *pancreas*.

Berchtold LA et al. [4] встановили, що *HIP14* є антиапоптотичним білком, який необхідний для запобігання руйнування β -клітин і зниження стимульованої глюкозою секреції інсуліну. Ген відповідає за експресію пальмітоінтрасфери, яка каталізує збільшення пальмітину у різних білкових субстратах. *HIP14*, окрім нервових клітин, переважно експресується саме в β -клітинах підшлункової залози, має

антиапоптичні властивості, необхідні для протидії деструкції β -клітин. *HIP14* сприяє виділенню інсуліну, індукованого глюкозою, тобто бере участь у регуляції секреції інсуліну. Крім того, *HIP14* знижує IL-1 β -індуковану активацію NF- κ B і апоптоз, що має вирішальне значення у розвитку ЦД1 типу [1]. Однак цитокін-індукована експресія miR146a в клональних β -клітинах та в ізольованих острівцях призводить до зменшення експресії *HIP14* в вищезазначених клітинах. Отже, цитокіни здатні пригнічувати вираженість *HIP14*.

Гени *CLEC16A* та *DEXI*, розташовані на локусі хромосомі 16p13. Виявлено, що *CLEC16A* експресується у великих кількостях у НК- клітинах [2, 3]. Це призводить до пригнічення певних секреторних функцій, включаючи вивільнення цитокінів. Водночас, *DEXI* не впливає ні на розвиток діабету, ні на його пригнічення.

Висновки

1. Діабет 1 типу - комплексне аутоімунне захворювання, яке має генетичне підґрунтя.
2. Гени-мутанти, взаємодіючи з ендегенними (стресом), екзогенними чинниками (факторами навколишнього середовища) та один з одним збільшують ризики ЦД1.
3. Гени-протектори β -клітин експресуються у НК-клітинах, що призводить до вивільнення цитокінів.
4. Однонуклеотидні поліморфізми компонентів імунної системи викликають численні збої процесу апоптозу β -клітин pancreas.

Література

- [1] Bakay M, Pandey R, Hakonarson H. Genes Involved in Type 1 Diabetes: An Update. Genes [Internet]. 2013 Sep 16;4(3):499–521. Available from: <https://doi.org/10.3390/genes4030499>
- [2] Concannon P, Rich SS, Nepom GT. Genetics of Type 1A Diabetes. New England Journal of Medicine [Internet]. 2009 Apr 16;360(16):1646–1654. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMra0808284>
- [3] Soleimanpour SA, Stoffers DA. The pancreatic β cell and type 1 diabetes: innocent bystander or active participant? Trends in Endocrinology & Metabolism [Internet]. 2013 Jul;24(7):324–331. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2013.03.005>
- [4] Berchtold LA, Storling ZM, Ortis F, Lage K, Bang-Berthelsen C, Bergholdt R, et al. Huntingtin-interacting protein 14 is a type 1 diabetes candidate protein regulating insulin secretion and β -cell apoptosis. Proceedings of the National Academy of Sciences [Internet]. 2011 Jun 24;108(37):E681–E688. Available from: <https://doi.org/10.1073/pnas.1104384108>

Вплив аліментарних чинників на збереження тиреоїдного гомеостазу та секреції інсуліну підшлунковою залозою

Василишин І.В.

Івано-Франківський національний медичний університет, Івано-Франківськ, Україна

E-mail: iraaaaa1994@ukr.net

Ключові слова:

- дієта
- інсулін
- тиреоїдний ста-
тус

Анотація

Встановлено зміни гормонального профілю (тиреоїдного статусу та концентрації інсуліну в сироватці крові) за умов різних дієт харчування (високовуглеводної, високожирової, йоддефіцитної, цинкдефіцитної). Встановлено порушення секреції гормонів щитоподібної залози за умов різнонапрявленої реакції гіпофіза на збереження тиреоїдного гомеостазу. За таких умов спостерігали зростання вмісту інсуліну в сироватці крові (за виключенням умов перебування тварин на цинкдефіцитній дієті, яка супроводжувалась зменшенням синтезу інсуліну).

Вступ

Цинк (Zn) належить до найбільш важливих і незамінних для життєдіяльності організму людини мікроелементів. За поширенням в організмі людини даний елемент на 2-му місці після заліза [1]. Властивість цинку брати участь у процесах лігандоутворення з органічними молекулами пояснює надзвичайно широкий спектр його наявності у різних біологічних системах. Встановлено, що розвиток патології щитоподібної залози, інсулінорезистентності, порушення вуглеводного та ліпідного обміну також супроводжується дефіцитом цинку.

Захворювання щитоподібної залози своєю сумарною частотою в популяції виходить на перше місце серед ендокринної патології. Для України це захворювання є об'єктом зацікавленості, оскільки через недостатній вміст йоду в ґрунтах регіонів, віддалених від моря, гористих місцевостях з частими пожежами, у низці берегових регіонів великі території виявились тією чи іншою мірою ендемічними щодо ризику розвитку йоддефіцитних станів. Однак, за даними багаточисленних досліджень, дисбаланс мікроелементів, які беруть участь у біосинтезі тиреоїдних гормонів (селен, мідь, цинк, залізо тощо) має не менш важливе значення в етіології йоддефіцитних захворювань, ніж йод.

Надзвичайно важливим у розвитку інсулінорезистентності, а саме синтезі та секреції інсуліну, є цинк. За даними досліджень, його дефіцит приймає безпосередню участь в розвитку цукрового діабету (ЦД) 2-го типу, який є однією з основних причин смертності населення в усьому світі. Станом на сьогодні, відмічається стійка тенденція до зростання показників захворюваності на вказані хвороби. Ускладнення ЦД сприяють інвалідизації та значно погіршують якість життя хворих людей.

Тому метою дослідження було дослідження гормонального профілю за умов різних дієт харчування (високовуглеводної, високожирової, йоддефіцитної, цинкдефіцитної).

Матеріали та методи дослідження

Відповідно до завдань дослідження, тварини були розділені на 5 груп: 1-ша – інтактні, 2-га – тварини, які перебували на високовуглеводній дієті, 3-тя – тварини, які перебували на цинкдефіцитній, 4-та –

тварини, які перебували в умовах тривалого високожирового вигодовування, 5-та – тварини на йододефіцитному харчуванні. Тварин виводили з експерименту шляхом декапітації під кетаміновим наркозом. Для оцінки тиреоїдного статусу тварин визначали вміст вільних трийодтироніну (вТ₃), тироксину (вТ₄), ТТГ у сироватці крові методом імуноферментного аналізу. Кількість інсуліну – за допомогою реактивів для твердофазного імуноензимного аналізу для визначення гормону у сироватці крові щурів.

Результати та обговорення

При оцінці діяльності підшлункової залози, у тварин в цинкдефіцитній групі спостерігали зниження кількості інсуліну у крові щурів на 21,5 % ($p < 0,05$) в порівнянні з контролем (Табл. 3.1). За умов інсулінорезистентної, високожирової та йододефіцитної дієт встановлено збільшення кількості гормону на 31,0%, 21,5%, 25,3 % ($p < 0,05$) відповідно.

Табл. 3.1.: Рівень досліджуваних гормонів щитоподібної та підшлункової залоз при дієтах, що моделювалися ($M \pm m$).

Дієта	Гормональний профіль			
	Тироксин, пмоль/л	Трийодтиронін, пмоль/л	Тиреотропний гормон, мМОль/л	Інсулін, мкОД/л
Контроль	3,94±0,21	6,46±0,6	0,72±0,06	15,40±1,12
Інсулінорезистентна	1,64±0,13*	3,58±0,6*	0,56±0,02*	22,32±1,69*
Цинкдефіцитна	1,74±0,11*	4,82±0,46*	3,04±0,78*	12,09 ±0,57*
Високожирова	1,25±0,06*	3,16±0,16*	0,94±0,13*	20,61 ±1,49*
Йододефіцитна	1,24±0,23*	3,36±0,66*	1,66±0,29*	21,91±1,89*

Згідно з літературними даними, діабет та резистентність до глюкози достовірно більше поширені у людей, раціон харчування яких характеризується низьким вмістом цинку. Секреція інсуліну В клітинами відбувається тонічно – на постійному низькому рівні. Глюкоза та інші стимулятори секреції зумовлюють вивільнення великої кількості інсуліну із секреторних гранул β -клітин панкреатичних острівців, в яких він зберігається спільно із іонами Zn^{2+} . Присутність двох іонів цинку, локалізованих в центрі гексамеру інсуліну та зв'язаних із амінокислотними залишками HisB10 та GluB13 важлива як для нормального процесінгу так і для кристалізації інсуліну. Більш того, цинк який вивільняється разом із інсуліном, може відігравати важливу роль у паракринному контролі секреції глюкагону, а в умовах *in vitro* навіть приймає активну участь у процесах гібелі β -клітин. Також у ряді робіт досліджувався зв'язок між цинковим статусом та резистентністю до інсуліну. Було встановлено, що щури з дефіцитом цинку резистентні до дії екзогенного інсуліну. Запропоновано декілька можливих механізмів впливу цинку на дію інсуліну, включаючи роль цинку в модулюванні активності тирозинкінази рецептору інсуліну. Показано, що цинк збільшує фосфорилування протеїнкінази порівняно з іншими катіонами. У адипоцитах щурів додавання цинку *in vitro* (100 мкМ) збільшує аутофосфорилування рецептору інсуліну у два рази та збільшує інсулінзалежне фосфорилування субстрату-1 інсулінового рецептора у п'ять разів [2].

При дослідженні тиреоїдного статусу (див. Табл. 3.1) спостерігали зниження концентрації трийодтироніну та тироксину в сироватці крові у тварин, які перебували на інсулінорезистентній (на 44,6 і 58,4%, $p < 0,05$), цинкдефіцитній (на 25,4 і 55,8%, $p < 0,05$) високожировій (на 51,1% і 68,3%, $p < 0,05$) та йододефіцитній (на 47,9 і 47,9%, $p < 0,05$) дієтах щодо даних контролю. За таких умов вміст ТТГ суттєво зріс у сироватці крові щурів цинкдефіцитної групи (на 76,3 %, $p < 0,05$), тоді як у тварин із високовуглеводневим раціоном знизився на 22,2% ($p < 0,05$), високожировим – зріс на 23,4% ($p < 0,05$), йододефіцитним – зріс на 56,6% ($p < 0,05$) щодо контролю.

Дослідження показали, що існує взаємозв'язок між дефіцитом цинку та функцією щитоподібної залози [3, 4]. Йони цинку беруть участь у синтезі гормонів щитоподібної залози і регулюють механізм їхньої дії, що підтверджується впливом концентрації цинку в сироватці крові на рівень Т₃, Т₄ і ТТГ. Цинк входить до складу значної кількості протеїнів, що детермінує різноманітність механізмів його впливів на щитоподібну залозу. Необхідність цинку для реалізації ефектів тиреоїдних гормонів підкреслюється також його наявністю в ядерних рецепторах Т₃ [6]. Цинк входить до складу супероксиддисмутази, зниження активності якої збільшує ризик розвитку гіперплазії залози [6, 7]. Hess SY

зазначає, що рівень екскреції цинку у добовому діурезі характеризує стан щитоподібної залози, а його зниження - може слугувати передвісником гіпотиреозу [7].

Висновки

Встановлено зміни гормонального гомеостазу під впливом аліментарних чинників. Результати досліджень можуть розширити уявлення про роль цинку в розвитку переддіабету та тиреоїдної недостатності, оцінити характер структурних змін м'язів та жирової тканини при порушеннях метаболізму, спричинених даними розладами. Отримані результати можуть послужити основою для проведення клінічних спостережень на предмет оптимізації схем лікування і профілактики інсулінорезистентності та гіпотиреозу.

Література

- [1] Levchuk NI. Біохімічні і молекулярні механізми розвитку інсулінорезистентності в клітинах жирової тканини. Endokrynologia [Internet]. 2020 Oct 6;25(3):243–250. Available from: <https://doi.org/10.31793/1680-1466.2020.25-3.243>
- [2] Severo JS, Morais JBS, de Freitas TEC, Andrade ALP, Feitosa MM, Fontenelle LC, et al. The Role of Zinc in Thyroid Hormones Metabolism. International Journal for Vitamin and Nutrition Research [Internet]. 2019 Jul;89(1-2):80–88. Available from: <https://doi.org/10.1024/0300-9831/a000262>
- [3] Jain RB. Thyroid Function and Serum Copper, Selenium, and Zinc in General U.S. Population. Biological Trace Element Research [Internet]. 2014 May 1;159(1-3):87–98. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12011-014-9992-9>
- [4] Mahmoodianfard S, Vafa M, Golgiri F, Khoshniat M, Gohari M, Solati Z, et al. Effects of Zinc and Selenium Supplementation on Thyroid Function in Overweight and Obese Hypothyroid Female Patients: A Randomized Double-Blind Controlled Trial. Journal of the American College of Nutrition [Internet]. 2015 Mar 11;34(5):391–399. Available from: <https://doi.org/10.1080/07315724.2014.926161>
- [5] Караченцев ЮИ, Гончарова ОА, Подорога ЕИ, Ильина ИМ, Никишина ЛЕ. Обеспеченность селеном отдельных регионов Сумской области и особенности частоты патологии щитовидной железы. Международный эндокринологический журнал. 2013;5(53):17-20.
- [6] Барышева ЕС. Роль микроэлементов в функциональном и структурном гомеостазе щитовидной железы (клинико-экспериментальное исследование). Международный эндокринологический журнал. 2010;7(31):15-25.
- [7] Hess SY. The impact of common micronutrient deficiencies on iodine and thyroid metabolism: the evidence from human studies. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism [Internet]. 2010 Feb;24(1):117–132. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2009.08.012>

Гормонально-метаболическі ризики за умов високофруктозної дієти на тлі йододефіциту у двох поколіннях тварин

Стецев'ят В.Б.

Івано-Франківський національний медичний університет, Івано-Франківськ, Україна

E-mail: vstetsevyat@ifnmu.edu.ua

Ключові слова:

- йододефіцит
- інсуліно-резистентність
- дисліпідемія

Анотація

У роботі представлено результати дослідження гормонально-метаболических особливостей інсулінорезистентності за умов йододефіциту у двох поколінь тварин з урахуванням статевих диморфізму. Встановлено, що утримання тварин на високофруктозній дієті супроводжується розвитком інсулінорезистентності (зростає індекс НОМА-IR), вторинної дисліпідемії (збільшується коефіцієнт атерогенності). На тлі йододефіциту з'ясовані гормонально-метаболическі зміни в інсулінорезистентних тварин потенціюються, особливо у другому поколінні тварин. Вища ймовірність розвитку порушень при ізольованій інсулінорезистентності у самців, а за умов комбінованої ендокринної патології ризик розвитку метаболических розладів зростає також у самок.

Вступ

Актуальність дослідження зумовлена неухильною тенденцією до зростання поширеності цукрового діабету 2 типу та патології щитоподібної залози. При цьому близько в 11 % хворих на цукровий діабет діагностують порушення тиреоїдного гомеостазу, а в 13 % пацієнтів із гіпотиреозом – цукровий діабет. Негативний взаємний вплив захворювань на клінічний перебіг, ефективність лікування зумовлюють доцільність вивчення вказаної коморбідної патології.

Мета: дослідження гормонально-метаболических особливостей інсулінорезистентності за умов йододефіциту у двох поколінь тварин з урахуванням статевих диморфізму.

Матеріали і методи дослідження

Тварини були розділені такі групи: 1-ша – інтактні (контрольна, 12 самців та 12 самок), 2-га – тварини, які перебували на йододефіцитній дієті у другому поколінні (щери із пренатальним - вродженим дефіцитом йоду, 15 самців та 11 самок), 3-тя – тварини, які перебували на йододефіцитній дієті у статевозрілому віці (щери із постнатальним – набутим йододефіцитом, 20 самців та 20 самок), 4-та – тварини, які перебували в умовах тривалого високофруктозного вигодовування за умов належного забезпечення йодом (20 самців та 20 самок) [1], 5-та – тварини із інсулінорезистентністю, індукованою фруктозою, та вродженим йододефіцитом (18 самців та 15 самок), 6-та - тварини з інсулінорезистентністю, індукованою фруктозою, та набутим йододефіцитом (20 самців та 20 самок). Тварини 4-6-ї груп перебували в умовах високофруктозного вигодовування (отримували замість питної води 20% розчин фруктози; "Толден Фарм Україна) упродовж 8-ми тижнів у статевозрілому віці. Тварини 3-ї та 6-ї груп отримували йододефіцитну дієту в одному, а 2-ї та 5-ї - у двох поколіннях. Щери контрольної групи знаходились на стандартному харчовому раціоні віварію та пили звичайну воду.

Результати досліджень

У результаті дослідження встановили, що у тварин, які перебували на високофруктозному навантаженні, порушується тиреоїдний гомеостаз: зменшується секреція вільного трийодтироніну – вТ₃ на 36 та 40 % ($p_{1-4} < 0,05$), тиреотропного гормону – ТТГ - на 28 та 34 % ($p_{1-4} < 0,05$) відповідно у самців та самок щодо даних у інтактних тварин. Такі зміни супроводжуються зниженням індексу ТТГ/вТ₄ (у самців – на 25 %, у самок – на 34 %, $p_{1-4} < 0,05$).

Доведено потенціювання порушень тиреоїдного статусу експериментальних тварин, які перебували на йододефіцитній дієті, за умов навантаження фруктозою. Зокрема, у сироватці крові таких щурів знижується вміст вТ₃ на 13-74 % ($p_{2,3-5} < 0,05$, $p_{2,3-6} < 0,05$) та вТ₄ – на 19-72 % ($p_{2,3-5} < 0,05$, $p_{2,3-6} < 0,05$) щодо даних у тварин із монодефіцитом йоду. Установлено зростання індексу ТТГ/вТ₄ у тварин із ендокринопатією у 5,9 і 3,5 рази ($p_{4-5} < 0,05$) та у 3,3 і 2,7 рази ($p_{4-6} < 0,05$) відповідно у самців та самок 5-ї та 6-ї груп щодо значень в інсулінорезистентних тварин.

Установлено, що високофруктозна дієта зумовлює збільшення у сироватці крові вмісту глюкози натще у самців та самок відповідно на 46 та 30 % ($p_{1-4} < 0,05$), імунореактивного інсуліну (ІРІ) – на 35 та 28 % ($p_{1-4} < 0,05$) та глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) у цільній крові – на 76 та 52 % ($p_{1-4} < 0,05$) щодо контролю. За таких умов спостерігали зростання індексу НОМА-ІР у самців майже у два рази ($p_{1-4} < 0,01$), тоді як у самок – на 60 % ($p_{1-4} < 0,05$) щодо вихідних значень.

Перебування тварин на йододефіцитній та високофруктозній дієтах одночасно супроводжувалось зростанням індексу НОМА-ІР – у 2,4 рази ($p_{1-5} < 0,01$) у самців та на 62 % ($p_{1-5} < 0,05$) у самок щодо даних у інтактних тварин. Підтверджено суттєво вищу ймовірність розвитку інсулінорезистентності у самців [2, 3].

Уперше досліджено показники вуглеводного обміну у тварин, які перебували на дієті з обмеженим вмістом йоду у двох поколіннях з урахуванням статевого диморфізму. У самців та самок цієї групи виявлено зростання вмісту глюкози у сироватці крові натще відповідно на 27 та 18 % ($p_{1-2} < 0,05$), HbA1c у цільній крові – на 18 та 16 % ($p_{1-2} < 0,05$), індекса НОМА-ІР - на 46 та 27 % ($p_{1-2} < 0,05$) щодо контрольних значень. Такі дані характеризують високий ризик розвитку інсулінорезистентності за умов вродженої йодної депривації у тварин різної статі.

У інсулінорезистентних тварин встановлено зростання вмісту сечової кислоти у самців та самок відповідно на 40 та 37 % ($p_{1-4} < 0,05$) щодо контролю. Рівень гіперурикемії наростає у тварин із поєднаною ендокринною патологією на тлі вродженого та набутого йододефіциту: у сироватці крові тварин збільшується вміст сечової кислоти на 55 та 49 % ($p_{1-5,6} < 0,05$) у самців та на 53 і 39 % ($p_{1-5,6} < 0,05$) у самок щодо даних у інтактних щурів.

За умов інсулінорезистентності у самців спостерігали зростання вмісту загального холестерину (ЗХС) – на 31 % ($p_{1-4} < 0,05$), холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) – на 57 % ($p_{1-4} < 0,01$), тригліцеридів (ТГ) – на 33 % ($p_{1-4} < 0,05$) на тлі зниження вмісту холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) – на 55 % ($p_{1-4} < 0,05$) щодо контролю. Така ж тенденція зберігалась у самок. Зазначені розлади зумовили суттєве зростання коефіцієнта атерогенності (КА) щодо даних у інтактних тварин. Вищий ризик розвитку вторинної дисліпідемії у самців (КА у інсулінорезистентних самців перевищує значення у самок у 2,8 рази, $p < 0,01$).

У тварин (самців) на тлі високофруктозної дієти за умов йододефіциту у другому поколінні встановлено збільшення проатерогенних фракцій ліпідів у сироватці крові щодо даних у тварин із вродженим йододефіцитом: ЗХС - на 67 % ($p_{2-5} < 0,05$), ЛПНЩ - у 2,3 рази ($p_{2-5} < 0,01$), ТГ - у два рази ($p_{2-5} < 0,05$), КА – у 2,3 рази ($p_{2-5} < 0,05$) на тлі зниження рівня ЛПВЩ на 69 % ($p_{2-5} < 0,05$). Показники ліпідограми перевищили дані в інсулінорезистентних тварин, зокрема, ЗХС був більший у два рази ($p_{4-5} < 0,05$), ЛПНЩ - у 2,4 рази ($p_{4-5} < 0,01$), ТГ - у 3,5 рази ($p_{4-5} < 0,05$), КА – майже у три рази ($p_{4-5} < 0,05$) на тлі зниження рівня ЛПВЩ - на 57 % ($p_{4-5} < 0,05$).

Висновки

Інсулінорезистентність за умов йододефіциту (особливо вродженого) супроводжується розвитком вторинної дисліпідемії, що залежить від статі тварин. Вища ймовірність розвитку гормонально-метаболических порушень при ізольованій інсулінорезистентності у самців, а за умов комбінованої ендокринної патології ризик розвитку метаболических розладів зростає також у самок.

Література

- [1] Shuprovych A, Hurina N, Korpacheva-Zinych O. Disorders of uric acid metabolism in rats with fructose-induced experimental insulin resistance syndrome. *Fiziologichnyi zhurnal* [Internet]. 2011 Mar 2;57(1):72–81. Available from: <https://doi.org/10.15407/fz57.01.072>
- [2] Guranych S. The Changes of Prooxidant-Antioxidant and Energy Homeostasis in Rates with Impaired Glucose Tolerance. *Archive of Clinical Medicine* [Internet]. 2021 May 31;27(1). Available from: <https://doi.org/10.21802/acm.2021.1.9>
- [3] Guranych SP, Tsymbala EM, Stetseviat VB, Todoriv TV, Danyliuk IM, Guranych TV, et al. Metabolic polyorganic disorders in rats with insulin resistance on the background of iodine deficiency. *World of Medicine and Biology* [Internet]. 2021;17(77):208. Available from: <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2021-3-77-208-214>

Метаболіти оксиду азоту – біомаркери «метаболічної пам'яті» у хворих на позагоспітальну пневмонію і діабетичну ангіопатію на тлі цукрового діабету 2 типу та у хворих на ревматоїдний артрит жінок постменопаузального періоду

Комаревцева І.О.^{*}, Ігнатова А.Ю., Журба О.А., Глебова Т.М.

ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рубіжне, Україна

^{*}E-mail: kialdmu@ukr.net

Ключові слова:

- метаболіти оксиду азоту
- ендокринна патологія

Анотація

Метою дослідження було визначення рівню метаболітів оксиду азоту (NO_x), як одного з показників «метаболічної пам'яті» у хворих на цукровий діабет 2 типу, позалікарняну пневмонію і позалікарняну пневмонію в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу, діабетичну ангіопатію, ревматоїдний артрит у жінок постменопаузального періоду. Для визначення нітритів використовували діазотування з урахуванням реакції Грисса. Нітрати відновлювали до нітритів, з наступним діазотуванням. Таким чином, отримували сумарне значення $\text{NO}_2^- \text{NO}_3^-$ в пробі (NO_x). Встановлений нами рівень метаболітів оксиду азоту (NO_x) в сировотці крові хворих на цукровий діабет 2 типу, позалікарняну пневмонію і позалікарняну пневмонію в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу, діабетичну ангіопатію, ревматоїдний артрит у жінок постменопаузального періоду свідчить про те, що дерегуляція у системі оксиду азоту при вивчених захворюваннях є проявом та маркером «метаболічної пам'яті», а саме, довготривалого впливу не тільки гіперглікемії при цукровому діабеті, а і гіпоестрогенемії, дисбалансу естрогенів-андрогенів у жінок в умовах менопаузи.

Вступ

Феномен гіперглікемічної «метаболічної пам'яті» ускладнень цукрового діабету відноситься до спостереження, що пацієнти з діабетом схильні до розвитку пов'язаних з діабетом ускладнень через ранню гіперглікемію, навіть якщо були вжиті ефективні заходи для контролю рівня глюкози в крові та підтримки його в межах нормального рівня на пізнішій стадії хвороби. Основні механізми «метаболічної пам'яті» включають ряд патогенних факторів, пов'язаних з діабетичними ускладненнями, таких як кінцеві продукти глікування, окислювальний стрес, запалення та епігенетичні модифікації [1]. Механізми, що лежать в основі клітинної «метаболічної пам'яті», викликані високим вмістом глюкози, залишаються незрозумілими. Велика кількість клінічних досліджень показали, що цукровий діабет пов'язаний із вищим, ніж зазвичай, окислювальним стресом. Теж саме спостерігається у жінок з віком, а саме у постменопаузальному періоду. У дослідженнях на людях було документально підтверджено, що ендотеліальні клітини при діабеті не здатні продукувати достатню кількість оксиду азоту (NO) і не можуть розслабитися у відповідь на ендотелій-залежні вазорелаксанти (наприклад, ацетилхолін, брадикінін) [2].

Терміном «оксид азоту» позначається відновлена форма монооксиду азоту (NO) з періодом напіврозпаду від 2 до 30 с. Його стабільними кінцевими метаболітами є нітрити (NO_2^-) та нітрати (NO_3^-). Сума нітриту та нітрату зазвичай використовується для кількісної оцінки біодоступності NO in vivo [3]. Його дефіцит призводить до гіперреактивності дихальних шляхів [4] та ендотеліальної дисфункції [5].

Метою дослідження було визначення рівню метаболітів оксиду азоту (NO_x), як одного з показників «метаболічної пам'яті» у хворих на цукровий діабет 2 типу, позалікарняну пневмонію і позалікарняну пневмонію в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу, діабетичну ангіопатію, ревматоїдний артрит у жінок постменопаузального періоду.

Матеріали та методи

Дослідження проводилися на базі міської та районної лікарні м. Рубіжне, м. Кременна, м. Біловодськ Луганської області. У дослідження були включені: 82 – здорових донора (47 жінок і 35 чоловіків); 70 хворих на цукровий діабет 2 типу (37 жінок і 33 чоловіка); 60 хворих на позалікарняну пневмонію (30 жінок і 30 чоловіків); 36 хворих на позалікарняну пневмонію в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу (27 жінок і 15 чоловіків); 13 хворих жінок на ревматоїдний артрит (АЦЦП+) постменопаузального періоду; 26 хворих на діабетичну ангіопатію нижніх кінцівок.

Відповідно до положень Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації останнього перегляду, у всіх хворих до моменту включення в дослідження було отримано інформована згода.

Матеріалом для дослідження стала периферична кров з ліктьової вени пацієнтів та здорових донорів. Для проведення аналізу метаболітів оксиду азоту ми розробили методику, що дозволяє визначати вміст нітрит- та нітрат-іонів в одній і тій же пробі [7]. Для визначення нітритів використовували діазотування з урахуванням реакції Грисса. Нітрати відновлювали до нітритів, з наступним діазотуванням. Таким чином, отримували сумарне значення NO_2^- NO_3^- в пробі (NO_x). Нітрити визначали спектрофотометрично.

Статистичний та графічний аналіз проводили за допомогою STATISTICA 7.0 (програму забезпечення StatSoft, trial period) та за допомогою GraphPad Prism version 9.0 (GraphPad Software, La Jolla, CA, USA, trial period). У разі підпорядкування розподілу ознаки закону нормального розподілу дані безперервні параметричних змінних представляли у вигляді середньої величини (M) і стандартного відхилення (SD). Статистично значуща відмінність між альтернативними кількісними параметрами з розподілом, відповідним нормальному закону, оцінювали за допомогою t -критерію Ст'юдента для непарних вибірок, який призначений для порівняння середніх величин кількісних ознак в двох незалежних групах. Відмінності в усі випадках вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Рівень метаболітів оксиду азоту (NO_x) в сировотці крові ($\text{NO}_3 + \text{NO}_2$) у пацієнтів з позалікарняною пневмонією і жінок, і чоловіків був вищим ($M \pm SD$ 45,1 $\pm$ 4,66; 50,44 $\pm$ 5,52 відповідно) мкмоль/л порівняно з тотожними групами здорових донорів ($M \pm SD$ 23,11 $\pm$ 4,45; 26,91 $\pm$ 2,92 відповідно) мкмоль/л, той час як у пацієнтів з позалікарняною пневмонією, асоційованою з цукровим діабетом 2 типу, він був значно вище ($M \pm SD$ 42,65 $\pm$ 4,02; 42,78 $\pm$ 3,81 відповідно) мкмоль/л, але різниці у показниках жінок і чоловіків у цих групах не спостерігалось. При цьому у хворих на цукровий діабет 2 типу і жінок, і чоловіків показник NO_x був значно нижче, ніж у хворих на позалікарняну пневмонію і позалікарняну пневмонію, асоційовану з цукровим діабетом 2 типу і не мав гендерної різниці ($M \pm SD$ 32,35 $\pm$ 4,6; 33,52 $\pm$ 3,91 відповідно) мкмоль/л (Таблиця 5.1).

В умовах гіперглікемії знижується швидкість дифузії NO до нижчих гладком'язових клітин, зменшується доступність L -аргініну – попередника NO , посилюється вільнорадикальна деструкція NO та підвищується інактивація інших вазодилататорів. Його дефіцит призводить до гіперреактивності дихальних шляхів та ендотеліальної дисфункції [6]. Але дослідження останніх двох десятиліть, в тому числі і наші попередні, показують, що NO може мати протилежні біологічні ефекти в залежності від рівня індукції NO , просторово-часового режиму дії NO , внутрішньоклітинних мішеней NO та інших екологічних та патофізіологічних умов [6, 7]. Навіть це ми спостерігаємо у хворих на позалікарняну пневмонію і позалікарняну пневмонію в поєднанні з цукровим діабетом 2, де провідну роль, поряд із ендотеліальною дисфункцією, грає запалення, на що і реагує система оксиду азоту.

Табл. 5.1.: Рівень метаболітів оксиду азоту (NO_x) в сировотці крові обстежених хворих.

Групи обстежених	Valid N	NO_x , мкмоль/л			p-value
		Mean	Std.Dev.	Std. Error	
здорові жінки	47	23,11	4,45	0,65	
здорові чоловіки	35	26,91	2,92	0,49	$p = 0,0000001$ ⁷
жінки хворі на Т2ЦД	37	32,35	4,6	0,76	$p = 0,0000001$ ¹
чоловіки хворі на Т2ЦД	33	33,52	3,91	0,9	$p = 0,0000001$ ³
жінки хворі на пневмонію	30	45,1	4,66	0,85	$p > 0,05$ ⁷
чоловіки хворі на пневмонію	30	50,44	5,52	1,01	$p = 0,0000001$ ¹
жінки хворі на пневмонію+Т2ЦД	27	42,65	4,02	0,77	$p = 0,0000001$ ³
чоловіки хворі на пневмонію +Т2ЦД	15	42,78	3,81	0,98	$p = 0,038654$ ²
чоловіки хворі на діабетичну ангіопатію	26	54,32	6,7	1,76	$p = 0,0000001$ ⁵
жінки у постменопаузальному періоді хворі ревматоїдний артрит (АЦЦП+)	13	67,13	7,43	1,86	$p = 0,0000001$ ³

¹ - p - за t-критерієм Стюдента - значні відмінності між контрольною (здорові жінки) та групами хворих (жінки)

² - p - між групою пневмонії (жінки) та іншими групами випробувань (жінки)

³ - p - між контрольною (здорові чоловіки) та групами хворих (чоловіки)

⁴ - p - між групою пневмонії (чоловіки) та іншими групами випробувань (чоловіки)

⁵ - p - між групами жінок хворих на Т2ЦД та іншими групами випробувань (жінки)

⁶ - p - між групами чоловіків хворих на Т2ЦД та іншими групами випробувань (чоловіки)

⁷ - p - між групами жінок та групами чоловіків

У хворих чоловіків на діабетичну ангіопатію нижніх кінцівок рівень метаболітів оксиду азоту (NO_x) в сировотці крові ($\text{NO}_3 + \text{NO}_2$) був вищим майже у 2 рази ($M \pm SD 54,32 \pm 6,7$) мкмоль/л порівняно з групою здорових чоловіків ($M \pm SD 26,91 \pm 2,92$) мкмоль/л (Таблиця 5.1).

Отримані результати показують, що високий рівень NO у плазмі у пацієнтів із діабетичною ангіопатією нижніх кінцівок пов'язаний зі зниженням ендотелій-залежного та незалежного збільшення кровотоку в мікросудинному руслі. При діагностичних та терапевтичних підходах до діабетичної ангіопатії нижніх кінцівок слід враховувати надмірну кількість NO-індукованого нітрозативного стресу при запальному стані, що може бути причиною судинної дисфункції [8].

Значне збільшення ендогенного синтезу NO, яке ми встановили у хворих жінок на ревматоїдний артрит в активній фазі (АЦЦП+) у постменопаузальному періоді ($M \pm SD 67,13 \pm 7,43$) мкмоль/л порівняно з групою здорових жінок ($M \pm SD 23,11 \pm 4,45$) мкмоль/л (Таблиця), пов'язано не тільки з тим, що запалений суглоб при ревматоїдному артриті є переважним джерелом NO, а й з патогенетичним фоном постменопаузального періоду – зниження секреції естрогенів у жіночому організмі. Або одним із важливих негеномних ефектів естрогенів є активація під їх впливом NO-синтетази та утворення оксиду азоту в коронарних судинах, різних типів клітин організму (кісткові, м'язові, секреторні, нервові, сполучної тканини та крові), що забезпечує профілактику розвитку у жінок різноманітних захворювань [9, 10].

Висновки.

Встановлений нами рівень метаболітів оксиду азоту (NO_x) в сировотці крові хворих на цукровий діабет 2 типу, позалікарняну пневмонію і позалікарняну пневмонію в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу, діабетичну ангіопатію, ревматоїдний артрит у жінок постменопаузального періоду свідчить про те, що:

1. підвищений рівень NO_x не є тимчасовим показником реакції системи оксиду азоту на запале-

ння, оксидативний стрес, або резорбцію тканин суглобу, які характерні для досліджених нами нозологій;

2. дерегуляція у системі оксиду азоту при вивчених захворюваннях є проявою та маркером «метаболічної пам'яті», а саме, довготривалого впливу не тільки гіперглікемії при цукровому діабеті, а і гіпоестрогенемії, дисбалансу естрогенів-андрогенів у жінок в умовах менопаузи.

Література

- [1] Zheng W, Guo J, Liu Z-S. Effects of metabolic memory on inflammation and fibrosis associated with diabetic kidney disease: an epigenetic perspective. *Clinical Epigenetics* [Internet]. 2021 Apr 21;13(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s13148-021-01079-5>
- [2] Avogaro A, Fadini GP, Gallo A, Pagnin E, de Kreutzenberg S. Endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* [Internet]. 2006 Mar;16:S39–S45. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2005.10.015>
- [3] Pitocco D, Zaccardi F, Di Stasio E, Romitelli F, Santini SA, Zuppi C, et al. Oxidative Stress, Nitric Oxide, and Diabetes. *The Review of Diabetic Studies* [Internet]. 2010;7(1):15–25. Available from: <https://doi.org/10.1900/RDS.2010.7.15>
- [4] Scott J, Duong M, Young A, Subbarao P, Gauvreau G, Grasemann H. Asymmetric Dimethylarginine in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (ADMA in COPD). *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2014 Apr 10;15(4):6062–6071. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms15046062>
- [5] Shivkar RR. Ratio Of Serum Asymmetric Dimethyl Arginine (ADMA)/ Nitric Oxide in Coronary Artery Disease patients. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* [Internet]. 2014; Available from: <https://doi.org/10.7860/JCDR/2014/7849.4665>
- [6] Бондаренко ОН, Галстян ГР, Анциферов МБ. Биологическая роль оксида азота при сахарном диабете. *Сахарный диабет*. 2002;2:56-63.
- [7] Комаревцева ИА, Орлова ЕА, Благодаренко ЕА. Бифункциональный характер действия оксида азота в ткани почек при активации апоптоза. *Укр. біохім. ж.* 2002;74(4а, додаток 1):47.
- [8] Akkoca M, Usanmaz SE, Koksoy C, Bengisun U, Demirel-Yilmaz E. Plasma nitric oxide level is correlated with microvascular functions in the peripheral arterial disease. *CH* [Internet]. 2017 Feb 27;65(2):151–62. Available from: <https://doi.org/10.3233/CH-16143>
- [9] Li H, Wan A. Apoptosis of Rheumatoid Arthritis Fibroblast-Like Synoviocytes: Possible Roles of Nitric Oxide and the Thioredoxin 1. *Mediators of Inflammation* [Internet]. 2013;2013:1–8. Available from: <https://doi.org/10.1155/2013/953462>
- [10] Perl A. Review: Metabolic Control of Immune System Activation in Rheumatic Diseases. *Arthritis & Rheumatology* [Internet]. 2017 Nov 8;69(12):2259–2270. Available from: <https://doi.org/10.1002/art.40223>

Особливості реалізації програмованої загибелі нейтрофілів крові за умов гіпергомоцистеїнемії при гіпертиреозі

Нечипорук В.М.^{1*}, Корда М.М.²

¹Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, Україна

²Тернопільський національний медичний університет імені І.Я.Горбачевського МОЗ України, Україна

*E-mail: nechiporuk@vnmu.edu.ua

Ключові слова:

- гомоцистеїн
- тиреоїдні гормони
- гіпергомоцистеїнемія
- апоптоз

Анотація

Гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ) є метаболічним фактором ризику ураження судин. Одним із механізмів кардіотоксичного ефекту високих рівнів гоомцистеїну (ГЦ) є окисдатовний стрес. Окислення ГЦ супроводжується утворенням активних форм кисню (АФК), які індукують перекисне окислення ліпідів у клітинних мембранах, виникає пошкодження мітохондріальної мембрани, звільнення цитохрому С і активація каспази-3, що завершується апоптозом. Вплив на функцію серцево-судинної системи та метаболізм ГЦ мають гормони щитоподібної залози.

Метою нашої роботи було дослідити особливості реалізації програмованої клітинної смерті в циркулюючих нейтрофілах щурів з гіпергомоцистеїнемією при гіпертиреозі.

Тривалий гіпертиреоз моделювали у піддослідних щурів шляхом дозування тваринам L-тироксину протягом 21 дня. ГГЦ моделювали шляхом введення екзогенного ГЦ протягом 21 дня.

Виявлено, що кількість циркулюючих нейтрофілів зі збільшеною продукцією АФК та зниженим трансмембранним мітохондріальним потенціалом значно збільшується у щурів з ГГЦ порівняно з контрольними тваринами, що свідчить про прооксидантні властивості ГЦ та його здатність викликати мітохондріальну дисфункцію. Інтенсивність продукції АФК циркулюючими нейтрофілами у гіпертиреоїдних тварин з ГГЦ істотно не відрізнялася від такої у гіпертиреоїдних щурів без ГГЦ. Виявлено збільшення кількості циркулюючих нейтрофілів з ознаками апоптозу у щурів з ГГЦ порівняно з контрольною групою тварин.

Експериментальна ГГЦ, що супроводжується гіперпродукцією АФК та порушенням цілісності зовнішньої мітохондріальної мембрани, призводить до ініціації апоптотичної загибелі клітини. Надлишок гормонів щитоподібної залози також посилює ініціацію запрограмованої смерті клітин.

Вступ

Відомо, що патологія серцево-судинної системи є основною причиною захворюваності і смертності серед населення у світі. Тому первинна профілактика та пошук нових предикторів кардіоваскулярної патології є важливим завданням. Встановлено, що у осіб із рівнем гоомцистеїну (ГЦ) в сироватці

крові $> 15,3$ мкмоль/л ризик смерті від серцево-судинної патології є вищим у 1,7 рази, а від інфаркту міокарда – у 3,4 рази [1]. Гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ) – рівень ГЦ в сироватці крові > 15 мкмоль/л – є одним із нових метаболічних факторів ризику судинних уражень [2].

Одним із механізмів кардіотоксичної дії високих концентрацій ГЦ є оксидативний стрес та розвиток ендотеліальної дисфункції. Процес окиснення ГЦ супроводжується утворенням активних форм кисню (АФК), які індукують процеси пероксидного окиснення ліпідів у мембранах клітин і в ліпопротеїнах низької щільності. Надлишок АФК зумовлює деполяризацію мітохондріальної мембрани, виділення цитохрому-с, активацію каспази-3 та призводить до апоптозу клітин [3].

Відомо, що гіпертиреоз зумовлює збільшення частоти серцевих скорочень, скоротливості міокарда та фракції викиду, систолічної гіпертонії, систолічних шумів, збільшеної маси лівого шлуночка та розвитку стенокардії, фібриляції передсердь з ризиком інсульту [4]. Встановлено, що тиреоїдні гормони впливають на метаболізм ГЦ [5].

Метою нашої роботи було дослідити особливості реалізації програмованої загибелі нейтрофілів крові у щурів з ГГЦ та на тлі гіпертиреозу.

Матеріали та методи

Для досліджень використано 24 безпородних щурів-самців масою 150–180 г. Усіх тварин поділили на 3 групи: 1-а – контрольна група тварин ($n=8$); 2-га – щури з ГГЦ (ентерально вводили 100 мг/кг тіолактону-ГЦ протягом 28 днів) ($n=8$); 3-тя – тварини з гіпертиреозом, які щоденно протягом 21-ї доби отримували ентерально L-тироксин (200 мкг/добу на 1 кг маси) ($n=8$); четверта – щури з ГГЦ, яким щоденно протягом 21-ї доби вводили ентерально L-тироксин (200 мкг/добу на 1 кг маси) ($n=8$).

Для дослідів використовували популяцію нейтрофілів крові. Аналіз зразків клітин для визначення усіх досліджуваних параметрів проводився на проточному цитометрі Epics XL («Beckman Coulter», США). Генерацію АФК визначали за допомогою барвника із заблокованою флюоресценцією [6]. Рівень трансмембранного потенціалу мітохондрій ($\Delta\Psi_m$) визначали з допомогою набору реактивів «MitoScreen» («BD Pharmingen», США) [7]. Оцінку апоптозу/некрозу у популяції нейтрофілів крові проводили з використанням FITC-міченого анексину V з набору реагентів «ANNEKIN V FITC» («Beckman Coulter», США) [8].

Статистичну обробку цифрових даних здійснювали за допомогою програмного забезпечення «Excel» («Microsoft», США).

Результати та обговорення

Нами встановлено, що генерація АФК нейтрофілами крові щурів із ГГЦ збільшилася на 116% відносно контрольної групи. У щурів із ГГЦ на тлі гіпертиреозу даний показник зріс на 74,8% відносно контрольної групи, але відносно групи тварин з ГГЦ без супутньої патології був нижчим на 19,1 %. Варто вказати, що інтенсивність генерації АФК нейтрофілами крові у гіпертиреїдних тварин з ГГЦ вірогідно не відрізнялася від показника тварин з гіпертиреозом. Подібні результати були отримані в роботі [9]. Раніше було встановлено, що ГЦ сприяє окислювальному пошкодженню шляхом автоокислення та утворенню змішаних дисульфідів, взаємодії тіолактон-ГЦ та гомоцистеїнуванню білка, а пряма інкубація в присутності ГЦ підвищує середні рівні АФК в ендотеліальних [10] або гладком'язових артеріальних клітинах [11].

Подібна тенденція спостерігалась відносно змін кількості нейтрофілів крові із зниженим $\Delta\Psi_m$. Нами встановлено, що у щурів із ГГЦ кількість нейтрофілів крові із зниженим $\Delta\Psi_m$ збільшилася на 98% відносно контрольної групи. У щурів із ГГЦ на тлі гіпертиреозу даний показник зріс на 81,2% відносно контролю, при цьому вірогідно не відрізняючись відносно показника тварин з ГГЦ. Наші результати подібні до результатів інших дослідників, що встановили індукцію програмованої загибелі різних типів клітин за умов ГГЦ. Так, Вао Х.М. *та ін.* показали, що ГЦ-індукований апоптоз в ендотеліальних клітинах-попередниках може бути пов'язаний з прооксидативним ефектом ГЦ, а також з підвищенням експресії білка p38МАРК та зростанням активності каспази-3 [3].

Узагальнюючи отримані дані, можна вважати, що гіперпродукція АФК викликає порушення цілісності зовнішньої мітохондріальної мембрани, внаслідок чого відбувається вихід цитохрому с та інших проапоптичних протеїнів із міжмембранного простору у цитозоль і запускається апоптоз клітин. У

щурів із ГГЦ кількість нейтрофілів крові з ознаками апоптозу збільшилася на 49,5 % відносно контрольної групи. У щурів із ГГЦ на тлі гіпертиреозу даний показник зріс на 44,2 % відносно контрольної групи, при цьому вірогідно не відрізняючись відносно показника тварин з ГГЦ.

При вивченні кількості PI+-нейтрофілів крові, які характеризують інтенсивність некротичних процесів у щурів з ГГЦ встановлено їх вірогідне (на 26,2 %) переважання відносно контрольної групи. У щурів із ГГЦ на тлі гіпертиреозу даний показник зріс на 31,0 % відносно контрольної групи, при цьому вірогідно не відрізняючись відносно показника тварин з ГГЦ.

Висновки

Експериментально індукована ГГЦ супроводжується гіперпродукцією активних форм кисню та порушенням цілісності зовнішньої мітохондріальної мембрани, що призводить до ініціації апоптотичної загибелі клітин. Надлишок гормонів щитовидної залози також посилює ініціацію запрограмованої смерті клітин.

Література

- [1] Peng H, Man C, Xu J, Fan Y. Elevated homocysteine levels and risk of cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective studies. *Journal of Zhejiang University-SCIENCE B* [Internet]. 2015 Jan;16(1):78–86. Available from: <https://doi.org/10.1631/jzus.B1400183>
- [2] Schaffer A, Verdoia M, Cassetti E, Marino P, Suryapranata H, De Luca G. Relationship between homocysteine and coronary artery disease. Results from a large prospective cohort study. *Thrombosis Research* [Internet]. 2014 Aug;134(2):288–293. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.05.025>
- [3] Bao X, Wu C, Lu G. Atorvastatin inhibits homocysteine-induced dysfunction and apoptosis in endothelial progenitor cells. *Acta Pharmacologica Sinica* [Internet]. 2010 Mar 22;31(4):476–484. Available from: <https://doi.org/10.1038/aps.2010.22>
- [4] An JH, Song K-H, Kim D-L, Kim SK. Effects of thyroid hormone withdrawal on metabolic and cardiovascular parameters during radioactive iodine therapy in differentiated thyroid cancer. *Journal of International Medical Research* [Internet]. 2016 Nov 18;45(1):38–50. Available from: <https://doi.org/10.1177/0300060516664242>
- [5] Zhang Y, Wang Q, Li Q, Lu P. Association between Hyperhomocysteinemia and Thyroid Hormones in Euthyroid Diabetic Subjects. *BioMed Research International* [Internet]. 2015;2015:1–5. Available from: <https://doi.org/10.1155/2015/196379>
- [6] Bass DA, Parce JW, Dechatelet LR, Szejda P, Seeds MC, Thomas M. Flow cytometric studies of oxidative product formation by neutrophils: a graded response to membrane stimulation. *J Immunol*. 1983 Apr;130(4):1910–1917.
- [7] Chechina OY, Ryazantseva NV, Sazonova YV, Zhukova NG, Udintseva IN, Novitsky VV. Mechanisms of lymphocyte apoptosis at tick-borne encephalitis. *Bulletin of Siberian Medicine* [Internet]. 2011 Dec 28;10(6):61–65. Available from: <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2011-6-61-65>
- [8] Maiani NA, Maiani AN, Kuijpers TW, Roos D. Apoptosis of Neutrophils. *Acta Haematologica* [Internet]. 2003 Dec 17;111(1-2):56–66. Available from: <https://doi.org/10.1159/000074486>
- [9] Signorello MG, Viviani GL, Armani U, Cerone R, Minniti G, Piana A, et al. Homocysteine, reactive oxygen species and nitric oxide in type 2 diabetes mellitus. *Thrombosis Research* [Internet]. 2007 Jan;120(4):607–613. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2006.11.008>
- [10] Zhu W, Li S, Lin L, Yan H, Fu T, Zhu J. Vascular oxidative stress increases dendritic cell adhesion and transmigration induced by homocysteine. *Cellular Immunology* [Internet]. 2009;254(2):110–116. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2008.08.001>

- [11] Ke XD, Foucault-Bertaud A, Genovesio C, Dignat-George F, Lamy E, Charpiot P. Homocysteine modulates the proteolytic potential of human arterial smooth muscle cells through a reactive oxygen species dependant mechanism. *Molecular and Cellular Biochemistry* [Internet]. 2009 Sep 29;335(1-2):203–210. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11010-009-0270-7>

Проблема дозування препаратів вітаміну D3 та кальцитріолу при лікуванні хворих на COVID-19

Крісанова Н.В.^{*}, Александрова К.В., Рудько Н.П., Михальченко Є.К.

Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, Україна

^{*}E-mail: krisanovanv@gmail.com

Ключові слова:

- вітамін D3
- кальцитріол
- протокол лікування хворих
- COVID-19

Анотація

В роботі автори наведено дослідження існуючих фактів в сучасній науковій літературі про вітамін D3 та його похідні (кальцидіол та кальцитріол), а саме: про синтез, метаболізм, транспортування в крові, можливість депонування, біохімічні та фізіологічні ефекти активної форми D3 – кальцитріолу. Особливо автори зупинилися на питанні про вплив кальцитріолу на імунну систему людини в аспекті існуючої пандемії COVID-19, протоколу лікування цієї хвороби препаратами вітаміну D3. Авторами зроблено декілька висновків, на які необхідно звернути увагу фахівців практичної медицини.

Останнім часом особливу зацікавленість, як науковців, так і лікарів-практиків становить вивчення взаємозв'язку дефіциту вітаміну D3 та адекватної імунної відповіді, зокрема в аспекті пандемії COVID-19 і його впливу на прогноз захворювання. З огляду на відомості про участь вітаміну D3 у регуляції імунної відповіді, а також дані щодо взаємозв'язку між дефіцитом вітаміну D3 і тяжкістю перебігу COVID-19, корекція дефіциту вітаміну D3 в умовах пандемії має принципово важливе значення. Наш інтерес до вище зазначеної теми виник не у взаємозв'язку з питанням про адекватну імунну відповідь в умовах, коли COVID-19 з'явився у людини з дефіцитом вітаміну D3, а про можливі зміни в обміні речовин людини, який був здоровий, заразився цим вірусом і почав приймати препарат вітаміну D3 в тому дозуванні, яке рекомендовано за протоколом лікування COVID-19.

При аналізі рекомендованих щоденних доз препаратів вітаміну D3 в протоколі лікування хворих на COVID-19 нас збентежили занадто завищені (в 10-20 разів, від 2000 МО до 4000 МО) дозування. Існує наказ МОЗ України # 1073 від 03.09.2017 "Про затвердження Норм фізіологічних потреб населення України в основних харчових речовинах і енергії де в якості профілактичної добової дози прийому у дорослих віком 18-59 років наведено 5мкг = 200 МО, для дорослих віком 60 років і більше 10мкг = 400 МО (розрахунок зроблений на холекальциферол). В інструкції на препарат оліодетрим при лікуванні остеопорозу чи остеопорозу рекомендована добова доза для дорослих 1000 МО, це в умовах, коли патологічний стан спровокований дефіцитом вітаміну. Виникає питання: чому такі високі дози вітаміну наведені при хворобі, яка викликана вірусом COVID-19?

От же, перш за все, що відомо на даний час про вітамін D3 та його активні форми? За останні десятиліття істотно змінилися уявлення про роль вітаміну D3 в організмі людини. Показано, що активні метаболіти вітаміну D3 впливають на численні біохімічні процеси. Встановлено, що низький рівень забезпеченості вітаміном D3 високо асоційований з ризиком розвитку інфекційних (гострі респіраторні вірусні інфекції, туберкульоз), серцево-судинних (артеріальна гіпертензія, серцева недостатність), хронічних запальних (хвороба Крона, целиакія), алергічних (бронхіальна астма), аутоімунних (розсіяний склероз, цукровий діабет 1-го типу, псоріаз) і різних неопластичних захворювань (рак молочної залози, рак прямої кишки, рак простати). Таким чином, визнано, що вітамін D3 перетнув кордони контролю метаболізму кальцію і фосфатів і став фактором забезпечення найважливіших фізіологічних і

біохімічних функцій в організмі людини.

Вітамін D3 - холекальциферол утворюється в мальпигиевом і базальному шарі епідермісу шкіри з 7-дегідрохолестерол (провітамін D3) в результаті неферментативної, залежною від ультрафіолетового світла, з довжиною хвилі 290-315 нм, реакції фотолізу. Активність процесу знаходиться в прямій залежності від інтенсивності опромінення і в зворотній залежності - від ступеня пігментації шкіри. В епідермісі холекальциферол зв'язується з вітамін D-зв'язуючим білком і 70% його з кровотоку надходить в печінку, а інша частина надходить в жирові клітини, де формується депо вітаміну D3. Показано, що при впливі сонячних променів на шкіру людини в мінімальній еритемній дозі, вміст вітаміну D3 в крові збільшується так само, як після прийому всередину 10 000 МО вітаміну D3. Однак розвиток гіпервітамінозу D3 при тривалій інсоляції не відбувається завдяки блокуванню надходження надлишку вітаміну зі шкіри в кровотік і завдяки трансформації його в неактивні сполуки в шкірі.

Сам по собі вітамін D3 біологічно неактивний, реалізація його біологічних ефектів можлива лише після метаболічних перетворень в печінці до 25-гідроксивітаміну D3 (25(OH)D3, або кальцидіолу) і в нирках до 1,25-дигідроксивітаміну D (1,25(OH)₂D3, або кальцитріолу), який є кінцевим і найактивнішим метаболітом вітаміну D3, а за специфікою своєї дії прирівнюється до гормонів (D-гормон). Це стероїдний гормон з ендокринним, паракринним і аутокринним ефектом.

Вітамін D3 в плазмі крові утворює комплекс з вітамін-D-зв'язуючим білком (VDBP), частково з альбуміном і транспортується в печінку. У купферовських клітинах печінки під впливом мембранного ферменту родини цитохромів P450 - 25-гідроксилази (CYP3A4) холекальциферол і ергокальциферол шляхом гідроксильовання перетворюються в перший активний метаболіт - кальцидіол. У дослідженнях останніх 10 років показано, що в цій реакції задіяні також ізоферменти цитохрому P-450: CYP2C9 і CYP2D6. Кальцидіол є основним циркулюючим метаболітом вітаміну D3, період його життя становить близько 3-х тижнів.

За сучасними уявленнями, 1,25(OH)₂D3 - це гормон, за своєю активністю в 10-100 разів (за різними даними) перевищує активність кальцидіолу. Показано, що основна частка 1,25(OH)₂D3 в організмі людини синтезується в проксимальних каналцях нирок, але деяка частина синтезується в різних типах клітин, які експресують CYP27B1. Є численні докази того, що в імунних, епітеліальних клітинах організму, клітинах кісткової тканини, ендотелію судин, паратиреоїдних залоз, слизової оболонки кишечника 25(OH)D3 трансформується в 1,25(OH)₂D3 за допомогою ізоферменту цитохрому P-450 CYP27A1 і мітохондріального ензиму CYP27B1. Передбачається, що ренальна продукція 1,25(OH)₂D3 спрямована на здійснення "класичних" функцій вітаміну D3, а екстраренальна продукція - на реалізацію інших біологічних ефектів, і це на сьогоднішній день є предметом численних досліджень. Вважається, що додаткові функції вітаміну D3 реалізуються через здатність багатьох клітин і тканин здійснювати паракринним шляхом секрецію кальцитріолу за рахунок активності 25 (OH) D3-1α-гідроксилази.

В даний час накопичуються докази впливу ендокринної системи на імунну відповідь, і кальцитріол може відігравати особливо різноманітну роль у цьому. Локалізована продукція гормону має можливість принести користь імунному середовищу кількома способами. По-перше, стимулюючи дію фагоцитів та антигенів, кальцитріол може сприяти стимулюванню початкових імунних реакцій. Це включає в себе залучення додаткових моноцитів шляхом стимулювання диференціації стовбурових клітин, але також може включати активацію Т-клітин шляхом презентації антигену та секреції цитокінів. Ці стимулюючі ефекти врівноважуються здатністю кальцитріолу інгібувати проліферацію Т-клітин і тим самим діяти як фактор контролю за принципом зворотного зв'язку імунної відповіді.

Існують дані, що продукція інтерлейкіну-2 (ІЛ-2) активованими Т-лімфоцитами сильно інгібується кальцитріолом, і це, здається, є однією з вирішальних подій у імунорегуляторній діяльності кальцитріолу, пов'язуючи його з імуносупресивними властивостями, які надають відомі імуносупресанти, наприклад такі, як циклоспорин. Кальцитріол також пригнічує синтез інтерферону γ Т-клітинами, і це може діяти як частина контролю синтезу кальцитріолу макрофагами, які виробляють кальцитріол під час стимуляції інтерфероном γ. Нормальні макрофаги синтезують кальцитріол при активації такими агентами, як інтерферон γ та ліпополісахарид. Таким чином, вироблення гормону може діяти як частина нормальної імунної відповіді, а індукція синтезу кальцитріолу у відповідь на інфекцію може стимулювати синтез інших медіаторів запалення, таких як інтерлейкін 1 (ІЛ-1), що, у свою чергу, впливає на рівень функціональної активності лімфоцитів.

Моноцити людини, оброблені кальцитріолом, виявляють посилений фагоцитоз та знищення мікобактерій. Гормон збільшує експресію рецептора Fc на моноцитах. Обробка моноцитів периферичної крові кальцитріолом збільшує вироблення пероксиду водню та білків теплового шоку. Кілька досліджень показують, що кальцитріол знижує вироблення цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6, фактор некрозу пухлини α (TNF-α) за допомогою моногенів, стимульованих антигеном або ліпополісахаридом (LPS).

Дослідження підтверджують, що антипроліферативна дія кальцитріолу подібна до такої, що спостерігається у таких агентів, як ретиноева кислота, диметилсульфоксид та ефіри форболу. Ці ефекти кальцитріолу були досліджені *in vitro* при фізіологічних концентраціях 10^{-10} - 10^{-8} моль/л.

Слід нагадати, що перші дані про взаємодію кальцитріолу з імунною системою були отримані з досліджень хвороби саркоїдозу - це хронічний гранулематозний розлад, часто пов'язаний з гіперкальціємією та підвищеним рівнем кальцитріолу в крові. Гіперкальціємія була обумовлена функцією імунних клітин - альвеолярних макрофагів, які при саркоїдозі активно продукують кальцитріол і не чутливі до контролю за принципом зворотного зв'язку самим кальцитріолом, а також іншими регуляторами, такими як кальцій та паращитовидний гормон. Більшість літературних даних, які наведено вище, отримано в дослідженнях *in vitro* фізіологічних концентрацій вітаміну D3 і кальцитріолу, або *in vivo* при патологічних станах, які супроводжуються дефіцитом вітаміну D3. Вплив великих доз вітаміну D3 практично не досліджуваний в плані впливу на імунну систему людини, літературні дані про зміну показників функціональної активності імунної системи людини при гіпервітамінозі D3 практично відсутні. Але аналіз наукової інформації, яку ми маємо, дозволяє зробити деякі висновки:

- Відсутні дані про те, що відбувається з синтезом кальцитріолу у нирках та у лейкоцитах в умовах ураження людини вірусом COVID-19.
- У здорової дорослої людини при доброму харчуванні та під впливом сонячних променів виробляється достатньо вітаміну D3 та його похідних (кальцидіолу, кальцитріолу).
- Враховуючи той факт, що вітамін D3 та його похідні (кальцидіол, кальцитріол) є стероїдами і можуть накопичуватися в організмі людини, необхідно індивідуально підходити до дозування препаратів вітаміну D3 при лікуванні COVID-19.
- Якщо в організмі людини складається ситуація з підвищенням вище норми концентрації вітаміну D3 та його похідних, це може викликати зниження функціональної активності імунної системи, тому що деякі імунні відповіді контролюються кальцитріолом за принципом зворотного зв'язку.
- Терапевтичне застосування препаратів вітаміну D3 та кальцитріолу має враховувати їх потужний вплив на метаболізм кальцію, що може спричинити розвиток гіперкальціємії, гіперкальціємії та кальцифікації м'яких тканин. Десятикратне збільшення профілактичної дози вітаміну в дозуванні препаратів вітаміну D3, яке визначено протоколом лікування хворих на COVID-19, можливо буде викликати небезпечні гіперкальціємічні побічні ефекти (наприклад, тромбоемболію артерій), тому необхідні додаткові дослідження

Література

- [1] DeLuca HF. History of the discovery of vitamin D and its active metabolites. BoneKEy Reports [Internet]. 2014 Jan 8;3. Available from: <https://doi.org/10.1038/bonekey.2013.213>
- [2] Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: modulator of the immune system. Current Opinion in Pharmacology [Internet]. 2010 Aug;10(4):482-496. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.coph.2010.04.001>
- [3] Holick MF. Vitamin D and Health: Evolution, Biologic Functions, and Recommended Dietary Intakes for Vitamin D. Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism [Internet]. 2009 Mar;7(1):2-19. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12018-009-9026-x>
- [4] Yamamoto N. Vitamin D and the Immune System. Encyclopedia of Immunology [Internet]. 1998;2494-2499. Available from: <https://doi.org/10.1006/rwei.1999.0630>
- [5] Ohya Y, Shinki T. Calcitriol [Internet]. Handbook of Hormones. Elsevier; 2016. p. 548-e97A-5. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801028-0.00236-1>
- [6] <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1206-17#Text>

Цукровий діабет та ожиріння – ризики летальних випадків коронавірусної хвороби

Кіндратів Е.О.* , Воронич В.О., Семченко В.А.*

Івано-Франківський національний медичний університет, Івано-Франківськ, Україна

* E-mail: ekindrativ@ifnmu.edu.ua

Ключові слова:

- COVID-19
- цукровий діабет
- ожиріння

Анотація

Проведено ретроспективний аналіз 164 протоколів патологоанатомічного дослідження осіб, які померли від коронавірусної хвороби. Середній вік померлих складав 64 ± 14 роки. Встановлено, що найбільша кількість летальних випадків (57 %) припадає на вікову категорію 60-79 років, а найменша (7 %) – на 20-39 років. Найпоширенішими ендокринними захворюваннями були інсулінонезалежний цукровий діабет – 23 % та ожиріння – 10 %. При цьому в 11 % випадків цукровий діабет був основним фоновим, а в 12 % – супутнім захворюванням. Абсолютна більшість випадків – інсулінонезалежний діабет. Отримані дані можуть свідчити про несприятливий вплив даних захворювань на перебіг коронавірусної хвороби.

Вступ

Статистичні дані поширення та летальності внаслідок коронавірусної хвороби відображають актуальність дослідження факторів ризику розвитку важкого перебігу захворювання та його ускладнень, безпосередніх причин смертності від COVID-19. В Україні на ожиріння страждає понад 20 % населення, а до 85 % пацієнтів із цукровим діабетом знаходяться у стадії декомпенсації, що суттєво підвищує ризик розвитку ускладненого перебігу коронавірусної інфекції [1, 2, 3, 4, 5].

Мета дослідження: ретроспективний аналіз летальних випадків з приводу COVID-19 для встановлення ендокринних ризиків важкого перебігу хвороби.

Матеріали, методи та результати дослідження

. Проведений ретроспективний аналіз протоколів патологоанатомічних досліджень 164 осіб, які померли внаслідок коронавірусної хвороби (переважали чоловіки), віком від 20-ти до 94-х років. Середній вік померлих складав 64 ± 14 роки. Найбільша кількість летальних випадків припадає на вікову категорію 60-79 років (57 %), а найменша – на 20-39 років (7 %).

Безпосередніми причинами смерті були: респіраторна недостатність – 78 %, поліорганна недостатність – 17 %, злоякісні новоутворення – 2 %, легенево-серцева недостатність, мозкова недостатність та гострий трансмуральний інфаркт міокарда – по 1 %.

У результаті аутопсій серед супутніх ендокринних захворювань найпоширенішими були інсулінонезалежний цукровий діабет, який виявили у 12 % осіб та ожиріння – у 10 % випадків. Інсулінозалежний цукровий діабет мали 0,6 % померлих. Загалом цукровий діабет був діагностований у 23 % померлих від COVID-19, з них у 11 % осіб – був основним фоновим, а у 12 % осіб – супутнім захворюванням.

Варто акцентувати, що за даними Держстату України серед усіх померлих за 2020 рік в Україні цукровий діабет був виявлений тільки у 0,3 % померлих. Таким чином, цукровий діабет у досліджуваній нами вибірці осіб померлих від COVID-19 зустрічався майже у 70 разів частіше. Отримані результати відображають несприятливий вплив цукрового діабету на перебіг та ефективність лікування коронавірусної хвороби.

У осіб із цукровим діабетом основними ускладненнями коронавірусної хвороби зі сторони дихальної системи були: вірусна геморагічна пневмонія (100 %), гострий респіраторний дистрес синдром (97 %), набряк легень (97 %). Привертає увагу, що у 82 % померлих був діагностований серозно-геморагічний плевральний випіт, тоді як в осіб без цукрового діабету дане ускладнення виявлено тільки у 13 % випадків. У той же час, фіброзний плеврит в осіб з цукровим діабетом виявлено тільки у 8 % випадків, тоді як в осіб без цукрового діабету – у 30 %.

Перебіг коронавірусної хвороби у 47 % хворих на цукровий діабет супроводжувався приєднанням бактеріальної, у 21 % - грибкової інфекції бронхолегеневого апарату. Серед бактеріальної у 61 % збудником була *Klebsiella pneumoniae*, у більшості пацієнтів із цукровим діабетом розвивалась супутня серцево-судинна патологія. Зокрема, у 76 % померлих із цукровим діабетом супутнім захворюванням була ішемічна хвороба серця, у 39 % – гіпертонічна хвороба. 18 % померлих від COVID-19 мали ожиріння.

Висновки

Таким чином, більшість пацієнтів із цукровим діабетом (головним чином, інсулінонезалежним) та з ожирінням входять до групи з підвищеним ризиком інфікування SARS-CoV-2, мають ускладнений перебіг захворювання та високий ризик летальності.

Література

- [1] World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19, March 2020. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2020. Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-march-2020>
- [2] Mansueto G, Niola M, Napoli C. Can COVID 2019 induce a specific cardiovascular damage or it exacerbates pre-existing cardiovascular diseases? Pathology - Research and Practice [Internet]. 2020 Sep;216(9):153086. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.prp.2020.153086>
- [3] Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. Journal of Thrombosis and Haemostasis [Internet]. 2020 Apr;18(4):844–847. Available from: <https://doi.org/10.1111/jth.14768>
- [4] Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? Intensive Care Medicine [Internet]. 2020 Apr 14;46(6):1099–1102. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06033-2>
- [5] Піняжко ОБ, Думенко ТМ, Ковтун ЛІ, Середюк ВВ, Топачевський ОА, et al. Оцінка втрати років життя, скоригованих за якістю (QALY), пов'язаних зі смертністю від COVID-19 в Україні. Ukrainian Medical Journal [Internet]. 2020 May 29;137. Available from: <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.137.179418>

Prevention of metabolic syndrome in pregnant women based on study of body composition

Dovgan N.A.¹, Plakida A.L.^{2*}

¹Communal non-profit enterprise «City Clinical Hospital No. 1», Odessa, Ukraine

²Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

*E-mail: aplakida01@gmail.com

Keywords:

- metabolic syndrome
- pregnancy
- obesity

Abstract

Metabolic syndrome (MS) is a highly significant public health problem. Its prevalence throughout the world is growing steadily every year, and in some countries, it reaches a third of the adult population. Obesity is a major component of MS and a significant independent risk factor for developing many gestational complications. The study included 46 women aged 22 to 41 years. Studies began at 2-4 weeks of gestation and continued until delivery. The bioimpedance method using a body composition monitor “Omron BF-512”, Japan, was used to study the body’s composition to determine of muscle and fat components, and the level of visceral fat. Biochemical studies included the determination of blood glucose, glucose tolerance, insulin, triglycerides, high and low-density lipoproteins by standard methods. A close relationship was found between the initial value of the fat component and the amount of weight gain during pregnancy. Of prime importance is the amount of weight gain during pregnancy.

Introduction

Metabolic syndrome (MS) is an extremely significant public health problem, as its prevalence throughout the world is steadily increasing every year, and in some countries, it reaches a third of the adult population. Mention should also be made of the high cardiovascular risk associated with MS [1, 2]. According to modern concepts, MS is a complex of metabolic disorders, including abdominal obesity, impaired carbohydrate metabolism (impaired fasting glycemia, impaired glucose tolerance), insulin resistance, dyslipidemia, and arterial hypertension [6]. Obesity is a major component of MS and a significant independent risk factor for developing of many gestational complications. It is known that in the presence of obesity during pregnancy, the risk of having children with both underweight and pathological overweight increases, which, in turn, increases the risk of metabolic disorders in this group of children throughout life [3, 5]. According to several American authors, obesity is noted in 20% of women at the time of pregnancy, and in general, it is diagnosed in 30% of women of reproductive age. It is known that obesity during pregnancy, diagnosed with a body mass index (BMI) of more than 30 kg/m², increases the risk of developing fetal growth retardation syndrome, fetal macrosomia, gestational diabetes mellitus, preeclampsia, and sudden fetal death syndrome [7, 4]. Thus, it was found that BMI > 30 kg/m² increases the risk of developing preeclampsia by 2-3 times, while an increase in the indicator by 5-7 kg/m² before pregnancy doubles the risk of developing this complication. Obesity is also associated with a higher risk of complications during vaginal delivery [4, 8]. All of the above indicates the need for early diagnosis of the development of metabolic syndrome in order to take the necessary rehabilitation measures.

Purpose of the work. To study the frequency of metabolic syndrome in pregnant women, depending on the body’s composition.

Materials and Methods

46 women aged 22 to 41 were observed. Studies began at 2-4 weeks of gestation and continued until delivery. The bioimpedance method using a body composition monitor «Omron BF-512», Japan, was used to study the body's composition with the determination of muscle and fat components, and the level of visceral fat. Biochemical studies included the determination of blood glucose, glucose tolerance, insulin, triglycerides, high and low-density lipoproteins by standard methods.

Results

It was found that the relationship between the initial weight before pregnancy and the newborn's weight is described by Pearson's correlation coefficients $r = +0.46$, which is characterized as weak. At the same time, the relationship between the amount of weight gain during pregnancy and the newborn's weight is assessed as strong $r = +0.73$. A close relationship was found between the initial value of the fat component and the amount of weight gain during pregnancy. A strong relationship was also found between body mass index at the beginning of pregnancy and the visceral fat level in the prenatal period ($r = +0.82$). A similar correlation was observed with triglyceride and glucose levels. Consequently, the BMI value at the beginning of pregnancy can be used as a prognostic factor for developing one of the main components of metabolic syndrome, namely, central abdominal obesity. This allows adequate physical rehabilitation to be carried out from the earliest stage of pregnancy.

Conclusions

Thus, the study of the composition of the body of pregnant women is relevant for the prognostic assessment of the development of the metabolic syndrome. Of primary importance is the amount of weight gain during pregnancy. This increase is mainly observed in the second trimester. Consequently, during this period, physical rehabilitation methods aimed at adjusting the pregnant woman's weight should be applied to a special extent.

References

- [1] Cornier M-A, Dabelea D, Hernandez TL, Lindstrom RC, Steig AJ, Stob NR, et al. The Metabolic Syndrome. *Endocrine Reviews* [Internet]. 2008 Dec 1;29(7):777–822. Available from: <https://doi.org/10.1210/er.2008-0024>
- [2] Franchini M, Targher G, Montagnana M, Lippi G. The metabolic syndrome and the risk of arterial and venous thrombosis. *Thrombosis Research* [Internet]. 2008 Jan;122(6):727–735. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2007.09.010>
- [3] Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL. Effect of In Utero and Early-Life Conditions on Adult Health and Disease. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2008 Jul 3;359(1):61–73. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMr0708473>
- [4] Kristensen J, Vestergaard M, Wisborg K, Kesmodel U, Secher NJ. Pre-pregnancy weight and the risk of stillbirth and neonatal death. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* [Internet]. 2005 Apr;112(4):403–408. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2005.00437.x>
- [5] Lakshmy R. Metabolic syndrome: Role of maternal undernutrition and fetal programming. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* [Internet]. 2013 Sep;14(3):229–240. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11154-013-9266-4>
- [6] Niu JM, Lei Q, Lu LJ, Wen JY, Lin XH, Duan DM et al. Evaluation of the diagnostic criteria of gestational metabolic syndrome and analysis of the risk factors. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2013 Feb;48(2):92–97.

- [7] Nohr EA, Vaeth M, Bech BH, Henriksen TB, Cnattingius S, Olsen J. Maternal Obesity and Neonatal Mortality According to Subtypes of Preterm Birth. *Obstetrics & Gynecology* [Internet]. 2007 Nov;110(5):1083–1090. Available from: <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000286760.46679.f8>
- [8] Yu C, Teoh T, Robinson S. Review article: Obesity in pregnancy. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* [Internet]. 2006 Aug 10;113(10):1117–1125. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2006.00991.x>

Частина II.

Особливості морфологічних змін
органів та тканин при ендокринних
захворюваннях

Дослідження м'язової оболонки сечового міхура при стрептозотциновому діабеті

Попадинець О.Г.¹, Юрах О.М.^{1*}, Токаруж Н.С.¹, Долибняник Г.М.¹, Бедей В.І.¹, Юрах Г.Ю.¹, Грищук М.І.¹, Юрах А.О.², Пастух М.Б.¹

¹Івано-Франківський національний медичний університет, Івано-Франківськ, Україна

²ДУ "Інститут урології НАМН України Київ, Україна

*E-mail: o.yurakh@gmail.com

Ключові слова:

- сечовий міхур
- стрептозотцин
- цукровий діабет
- морфометричний аналіз

Анотація

Цукровий діабет (ЦД) викликає діабетичну цистопатію, яку пов'язують з дисфункцією детрузора і кількістю колагенових волокон у стінці сечового міхура (СМ). Результати досліджень, які проводилися раніше є неоднозначними і часто суперечливими, що вимагає об'єктивних даних, які можна отримати на основі одночасного визначення відносних площ гладких міоцитів і колагенових волокон у м'язовій оболонці.

Мета: встановити особливості структурної і метричної організації складових м'язової оболонки СМ щурів на етапах розвитку ЦД.

ЦД моделювали стрептозотцином у щурів лінії Wistar. Відносні площі досліджуваних структур визначали на цифрових зображеннях гістологічних зрізів СМ, забарвлених за Массоном з використанням оригінального автоматизованого способу. Гладкі міоцити досліджували також ультраструктурно.

Встановлено, що на 14–28 добу розвитку ЦД відбувається зменшення відсотка площі колагенових волокон і збільшення відсотка площі гладких міоцитів в стінці СМ. На 42 – 56 доби відсоток площі колагенових волокон збільшується, а відсоток площі гладких міоцитів зменшується. На 70-ту добу дослідів відсотки площі колагенових волокон і гладких міоцитів значимо не змінюються, більшість темних міоцитів інволютивні.

Висновки. На ранніх етапах розвитку ЦД в стінці СМ зменшується відсоток площі колагенових волокон і збільшується відсоток площі гладких міоцитів. У подальших термінах перебігу діабету спостерігається зворотний процес – збільшення відсотка площі колагенових волокон і зменшення відсотка площі гладких міоцитів. Розроблений авторами оригінальний спосіб визначення відносної площі структурних компонентів стінки СМ обумовлює принципово нові можливості проведення морфометричного аналізу.

Вступ

Діабетичну дисфункцію сечового міхура пов'язують з дисфункцією м'яза-випорожнювача міхура, яка веде до зміни його скоротливої здатності. Одні автори вказують, що контрактильна здатність СМ збільшується [5], інші – знижується [9], а ще інші встановили, що на ранніх етапах перебігу цукрового діабету скоротливість м'яза-детрузора зростає, а на пізніх – зменшується [6, 7, 8]. Автори останніх

досліджень припускають, що в експериментах на щурах і мишах перехід від компенсованої до декомпенсованої дисфункції СМ відбувається на 9–12-й тиждень після індукції ЦД стрептозотоцином. Ці зміни сечовидільної здатності СМ супроводжуються структурною перебудовою його м'язової оболонки. Так, гіпертрофію детрузора у різні терміни розвитку ЦД спостерігали ряд дослідників [10, 11], а А. А. Rodrigues і співавт. [13] гіпертрофії детрузора при алоксановому діабеті не виявили.

Колагенові волокна є основною складовою позаклітинного матриксу СМ і впливають на біомеханічні властивості його стінки [10]. С. С. Wang *et al.* [15], встановили, що стрептозотоциновий діабет збільшує піддатливість його тканини до розтягування, а G. Liu et F. Daneshgari [10] вважають, що це пов'язано зі зменшенням відсотка площі колагенових волокон. Однак, є роботи в яких встановлено, що відсоток площі фіброзу до загальної площі стінки СМ при ЦД не змінюються [13].

Звичайно, при таких різноманітних результатах одержати об'єктивні дані можна тільки на основі морфометричного дослідження. Для цього часто використовують товщину різних шарів стінки СМ [2, 9]. Однак, цей показник можна застосувати тільки для визначення загальної товщини стінки СМ і товщини уротелію, оскільки тільки вони мають чіткі межі. Об'єктивнішим є визначення площі складових стінки СМ. Однак, спосіб визначення площі, яка "вручну" чи автоматично обводиться межею лінією [1], можливий тільки для визначення площі уротелію, що є епітеліальною тканиною, яка практично не містить міжклітинної речовини, вміст якої значно змінюється при набряку чи зневодненні організму.

Мета: встановити особливості структурної і метричної організації гладких міоцитів і колагенових волокон СМ щурів на етапах розвитку ЦД.

Матеріал та методи

Дослідження проведене на 80-и дорослих щурах-самцях 1-річного віку лінії Wistar: 10 із них були інтактними (норма); 50-м (по 10 на кожний термін спостереження) моделювали цукровий діабет шляхом внутрішньоочеревинного введення стрептозотоцину (60 мг/кг маси тіла), розчиненого в 0,1 М цитратному буфері; 20 були контрольними щурами (по 4 на кожний термін), яким внутрішньоочеревинно вводили тільки цитратний буфер. Забір матеріалу проводили на 14,28, 42,56 і 70-ту доби розвитку ЦД. Діабетичними щурами вважали тільки таких, які мали концентрацію глюкози в крові не менше як 12 ммоль/л.

Гістологічні зрізи забарвлювали трихромовим методом за Масоном. Електронно-мікроскопічне дослідження проводили згідно стандартної методики. Визначення відносних площ досліджуваних компонентів стінки СМ проводили в ImageJ v. 1.47 (НИН, USA, <http://imagej.nih.gov/ij>) [14] з використанням розробленого нами оригінального методу [3], який дозволяє представити площі гладких міоцитів, колагенових волокон і уротелію у відсотках до їхньої сумарної площі. Використовували методи непараметричної статистики (Wilcoxon-Mann-Whitney test), які проводили в R v. 3.0.

Результати та обговорення

Будова м'язової оболонки СМ щурів мікроскопічно і ультраструктурно суттєво не відрізняється від такої, яка описана в класичних роботах. За результатами наших досліджень можемо доповнити, що в контрольних щурів у м'язовій оболонці СМ найчастіше зустрічаються світлі гладкі міоцити. Органели цих клітин знаходяться біля полюсів ядер. Мітохондрії розміщуються також ще і по всій площині зрізу міоцита і біля його плазмолем. Вони світлі з гребенями, різні за формою і розмірами. Цистерни гранулярної ендоплазматичної сітки короткі, їх мало. Комплекс Гольджі представлений, в основному, короткими і вузькими трубочками та дрібними пухирцями. Біля мітохондрій розташовуються у невеликій кількості бета-гранули глікогену, які виглядають, у порівнянні з вільними рибосомами, менш електронно щільними і більшими за розмірами. Вільних рибосом багато. Є також у помірній кількості кавеоли і піноцитозні пухирці.

Результати отримані за допомогою розробленого нами способу представлені в таблиці 10.1.

Визначені нами відсотки площ досліджуваних компонентів стінки СМ контрольних тварин і динаміка гіпертрофії гладких міоцитів при ЦД схожі на такі як в роботі G. Liu *et al.* [10], так і Pitre *et al.* [12]. Однак терміни найвищого рівня гіпертрофії міоцитів були іншими. Ці розбіжності можна пояснити віком тварин – чим молодші щурі, тим скоріше розвивається гіпертрофія детрузора [10].

Табл. 10.1.: Результати морфометричного дослідження стінки СМ при стрептозотоциновому діабеті з використанням кольорової сегментації (Mean $\pm$ SD)

Терміни досліджу, (доба)	Відсоток площі (%) досліджуваної структури стінки СМ до сумарної площі уротелію, колагенових волокон і гладких міоцитів	
	колагенові волокна	гладкі міоцити
контрольні щурі	38,57 $\pm$ 6,13	53,81 $\pm$ 6,66
14-а	33,74 $\pm$ 3,37 _{##}	55,91 $\pm$ 5,56
28-а	20,85 $\pm$ 3,02 _{###} ***	68,15 $\pm$ 4,15 _{###} ***
42-а	23,29 $\pm$ 4,77 _{###} *	67,54 $\pm$ 5,19 _{###}
56-а	28,87 $\pm$ 5,35 _{###} **	62,89 $\pm$ 5,62 _{###} **
70-а	32,36 $\pm$ 5,43 _{###}	60,76 $\pm$ 5,43 _{###}

Примітки: Mean $\pm$ SD – середнє значення показника $\pm$ стандартне відхилення; статистично значима різниця з показниками: контрольних тварин –_{##} ($p < 0,01$), _{###} ($p < 0,001$) і попереднім терміном дослідних щурів –* ($p < 0,05$), ** ($p < 0,01$), *** ($p < 0,001$).

Нами встановлено, що у порівнянні з контрольними тваринами відсоток площі гладких міоцитів СМ починає зростати з 14-ї доби розвитку ЦД і на 28-му добу збільшується в 1,28 раза, що збігається з найбільшим у них добовим діурезом, який перевищує такий контрольних тварин у 15,8 раза ($p < 0,001$) [4]. Ці результати подібні на дані інших дослідників, які вважають, що гіпертрофію гладких м'язів СМ при ЦД стимулює збільшений у рази діурез [6, 12]. Однак, ми встановили, що в наступні терміни відсоток площі гладких міоцитів СМ дослідних щурів зменшується. При цьому спостерігається певне відставання регресу гіпертрофії гладких міоцитів від ступеня зниження добового діурезу.

У нашому дослідженні (див. табл.) відсоток площі колагенових волокон стінки СМ спочатку зменшується і на 28-му добу досліджу стає меншим за такий у контрольних тварин в 1,85 раза. ($p < 0,001$). Зменшення цього показника на ранніх етапах розвитку ЦД спостерігали також G. Liu et F. Daneshgari [10] і D. Pitre *et al.* [12]. У наступні два терміни цей показник, у порівнянні з 28-ю добою, статистично значимо починає зростає. Але і на 70 добу від початку розвитку ЦД відсоток площі колагенових волокон залишається меншим за контроль у 1,19 раза ($p < 0,001$), а відсоток площі гладких міоцитів – більшим в 1,13 раза. Останнє вказує на те, що діабетична цистопатія щурів залишається компенсованою до кінця експерименту, який ми проводили. Нами також встановлено, що на всіх термінах спостереження в СМ спостерігаються як гладкі міоцити, які за ультраструктурною будовою суттєво не відрізняються від таких контрольних щурів, так і гладкі міоцити, що знаходяться в стані функціональної напруги.

Висновки

1. Ранній період розвитку ЦД (14 – 28 доба) характеризується зменшенням відсотка площі колагенових волокон і збільшенням відсотка площі гладких міоцитів у стінці СМ. На 42 – 56 доби відсоток площі колагенових волокон збільшується, а відсоток площі гладких міоцитів зменшується. На 70-ту добу досліджу відсотки площі колагенових волокон і гладких міоцитів значимо не відрізняються від попереднього терміну.
2. Важливими особливостями діабетичної цистопатії, яка індукована стрептозотоцином, є виражений поліморфізм ультраструктурних змін гладких міоцитів, який має хронологічну залежність, а також те, що впродовж 70-и діб розвитку ЦД діабетична дисфункція СМ щурів залишається компенсованою.
3. Розроблений нами спосіб аналізу структурних компонентів стінки СМ в ImageJ дозволяє визначати відсотки площі гладких м'язів і колагенових волокон в автоматичному режимі і без урахування площі, яку займає основна речовина позаклітинного матриксу. Це обумовлює принципово нові можливості проведення морфометричного аналізу стінки СМ, які виражаються в усуненні суб'єктивного фактору, нівелюванні індивідуальної мінливості тварин і результатів, які залежать від різних ступенів розтягнення стінки міхура, набряку чи зневоднення.

Література

- [1] Вітрук ЮВ, Романенко АМ. Гістологічні зміни в стінці сечового міхура при хронічній затримці сечі, спричиненій доброякісною гіперплазією передміхурової залози. Урологія. 2008;4(1):47-49.
- [2] Гнатюк МС, Нестерук СО, Татарчук ЛВ. Морфометрична оцінка вікових особливостей ремоделювання структур стінки сечового міхура. Вісник наукових досліджень. 2013;1:119-120.
- [3] Токарук НС, винахідник; Токарук НС, патентовласник. Автоматизований спосіб визначення площ уротелію, колагенових і гладком'язових волокон на екваторіальних поперечних гістологічних зрізах сечового міхура експериментальних тварин. Патент України № 97270. 2015 бер. 10.
- [4] Токарук НС. Динаміка морфофункціональних змін сечового міхура щура за умов експериментального цукрового діабету. Галицький лікарський вісник. 2015;22(3, частина 2):95-99.
- [5] Christ GJ, Hsieh Y, Zhao W, Schenk G, Venkateswarlu K, Wang H-Z, et al. Effects of streptozotocin-induced diabetes on bladder and erectile (dys)function in the same rat in vivo. BJU International [Internet]. 2006 May;97(5):1076-1082. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2006.06058.x>
- [6] Daneshgari F, Liu G, Imrey PB. Time Dependent Changes in Diabetic Cystopathy in Rats Include Compensated and Decompensated Bladder Function. Journal of Urology [Internet]. 2006 Jul;176(1):380-386. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(06\)00582-9](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(06)00582-9)
- [7] Golbidi S, Laher I. Bladder Dysfunction in Diabetes Mellitus. Frontiers in Pharmacology [Internet]. 2010;1. Available from: <https://doi.org/10.3389/fphar.2010.00136>
- [8] Hanna-Mitchell AT, Ruiz GW, Daneshgari F, Liu G, Apodaca G, Birdier LA. Impact of diabetes mellitus on bladder uroepithelial cells. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology [Internet]. 2013 Jan 15;304(2):R84-R93. Available from: <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00129.2012>
- [9] Leiria L, Mónica F, Carvalho F, Claudino M, Franco-Penteado C, Schenka A, et al. Functional, morphological and molecular characterization of bladder dysfunction in streptozotocin-induced diabetic mice: evidence of a role for L-type voltage-operated Ca²⁺-channels. British Journal of Pharmacology [Internet]. 2011 Jun 27;163(6):1276-1288. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01311.x>
- [10] Liu G, Daneshgari F. Temporal diabetes- and diuresis-induced remodeling of the urinary bladder in the rat. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology [Internet]. 2006 Sep;291(3):R837-R843. Available from: <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00917.2005>
- [11] Munoz A, Boone TB, Smith CP, Somogyi GT. Diabetic plasticity of non-adrenergic non-cholinergic and P2X-mediated rat bladder contractions. Brain Research Bulletin [Internet]. 2013 Jun;95:40-45. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2013.03.006>
- [12] Pitre DA, Ma T, Wallace LJ, Bauer JA. Time-dependent urinary bladder remodeling in the streptozotocin-induced diabetic rat model. Acta Diabetologica [Internet]. 2002 Apr 1;39(1):23-27. Available from: <https://doi.org/10.1007/s005920200008>
- [13] Rodrigues Jr AA, Suaid HJ, Tucci Jr S, Fazan VPS, Foss MC, Cologna AJ, et al. Long term evaluation of functional and morphological bladder alterations on alloxan-induced diabetes and aging: experimental study in rats. Acta Cirurgica Brasileira [Internet]. 2008;23(suppl 1):53-58. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0102-86502008000700010>
- [14] Schneider CA, Rasband WS, Eliceiri KW. NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis. Nature Methods [Internet]. 2012 Jun 28;9(7):671-675. Available from: <https://doi.org/10.1038/nmeth.2089>
- [15] Wang CC, Nagatomi J, Toosi KK, Yoshimura N, Hsieh JH, Chancellor MB, et al. Diabetes-induced Alterations in Biomechanical Properties of Urinary Bladder Wall in Rats. Urology [Internet]. 2009 Apr;73(4):911-915. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.urology.2008.11.026>

Клініко-морфологічні особливості патології наднирників у Харківському регіоні за даними аналізу архівного матеріалу 2015-2019 рр.

Калужина О.В.^{1*}, Гойденко Н.І.¹, Сорокіна І.В.¹, Марковский В.Д.¹, Шапоренко С.В.²

¹Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

²Медичний центр Приватне Підприємство «Л+» Лишенко Г.А., Харків, Україна

*E-mail: kaluzhina24@ukr.net

Ключові слова:

- наднирники
- феохромоцитома
- адрено-кортикальна аденома
- Харківський регіон

Анотація

За даними American Society of Clinical Oncology (ASCO) кожного року виявляється близько 600 нових випадків злоякісних пухлин наднирників, що значно менше від аденом даного органу. Морфологічне дослідження є основою диференціювання доброякісних та злоякісних утворень даної локалізації. Проведено статистичний аналіз клініко-морфологічних особливостей архівних даних результатів патогістологічного дослідження від 77 пацієнтів обох статей старше 18 років за період 2015-2019 років, що були прооперовані в медичних установах м. Харкова.

Дослідження виявило, що пухлинні процеси надниркових залоз найчастіше розвиваються у пацієнтів жіночої статі, зліва. Середній вік хворих був 48,6 років. У період 2015-2019 років 88,61% новоутворень мали доброякісний характер, за 2017-2019 роки не діагностовано злоякісних пухлин даного органу. Доброякісні пухлини найчастіше представлені адренокортикальними аденомами та зрілими феохромоцитомами, а злоякісні – злоякісними кортикостеромами та злоякісними феохромоцитомами. Характер процесу не визначається розміром новоутворення.

Вступ

За даними American Society of Clinical Oncology (ASCO) кожного року виявляється близько 600 нових випадків злоякісних пухлин наднирників, що значно менше від аденом даного органу [1]. Морфологічне дослідження є основою диференціювання доброякісних та злоякісних утворень, що відображається на подальшій терапії та прогнозі для пацієнта [2].

Мета дослідження – дослідити клініко-морфологічні особливості патології наднирників у Харківському регіоні в період 2015-2019 років шляхом аналізу архівного гістологічного матеріалу.

Матеріал дослідження

Матеріал дослідження – архівні дані результатів патогістологічного дослідження від 77 пацієнтів обох статей старше 18 років за період 2015-2019 років, що були прооперовані в ДУ "Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України" та ДУ "Інститут проблем ендокринної патології

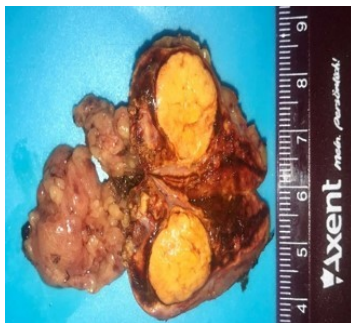
ім. В.Я. Данилевського НАМН України". Матеріал аналізували за допомогою статистичних (варіаційний, альтернативний аналіз) методів дослідження.

Результати дослідження та їх аналіз

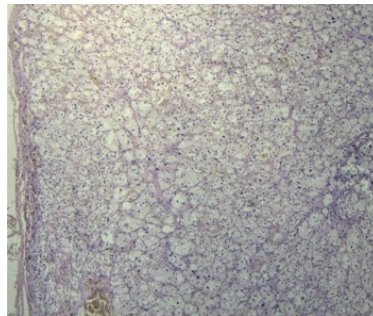
Статистичний аналіз клініко-морфологічних даних встановив, що середній вік хворих склав $48,6 \pm 1,59$ років (20-75 років). За гендерним розподілом переважали жінки 47 (61,03 %), над чоловіками 30 (38,97 %). 2 людини мали білатеральне враження наднирників.



Лівобічне розташування пухлини виявлялось у 45 пацієнтів, а правобічне – у 30. У 2016 році спостерігались 2 випадки з білатеральним враженням. Останні 3 роки дослідження всі утворення були доброякісними, що може бути пов'язано зі своєчасною діагностикою новоутворень ще до їх малігнізації. Загальна кількість доброякісних пухлин становила 70 (88,61 %), а злоякісних – 9 (11,39 %). Доброякісні процеси в досліджуваній ендокринній залозі були представлені адренокортикальними аденомами (45 випадків, найчастіше світлоклітинні форми), зрілими феохромоцитомами (13 випадків, здебільшого дисконкомплексований варіант), кистами наднирників (6 випадків), гіперплазією коркового, мозкового чи обох шарів (4 випадки), тощо. Злоякісні новоутворення надниркових залоз були представлені злоякісними кортикостеромами (5 випадків із 9, переважно зліва), злоякісними феохромоцитомами – рідше (3 випадки з 9), в 1 випадку спостерігалась злоякісна парагангліома.



(а) на розрізі



(б) Адренокортикостерома x40



(в) Феохромоцитома

Висновки

Пухлинні процеси надниркових залоз найчастіше розвивались у пацієнтів жіночої статі, зліва. Середній вік хворих був 48,6 років. У період 2015-2019 років 88,61% новоутворень мали доброякісний характер, за 2017-2019 роки не діагностовано злоякісних пухлин даного органу. Доброякісні пухлини найчастіше представлені адренокортикальними аденомами та зрілими феохромоцитомами, а злоякісні – злоякісними кортикостеромами та злоякісними феохромоцитомами. Характер процесу не визначався розміром новоутворення.

Література

- [1] Adrenal Gland Tumor: Statistics. Available from: <https://www.cancer.net/cancer-types/adrenal-gland-tumor/statistics>
- [2] Duregon E, Cassenti A, Pittaro A, Ventura L, Senetta R, Rudà R, et al. Better see to better agree: phosphohistone H3 increases interobserver agreement in mitotic count for meningioma grading and imposes new specific thresholds. Neuro-Oncology [Internet]. 2015 Feb 1;17(5):663–669. Available from: <https://doi.org/10.1093/neuonc/nov002>

Результати діагностики та ендоскопічного лікування нейроендокринних пухлин шлунка і дванадцятипалої кишки: досвід Медичного центру Святої Параскеви

Ступницький А.І., Гула Г.В. *, Ступницька Н.Д., Козяк І.Б.

Медичний центр Святої Параскеви, м. Львів, Україна

* E-mail: Ganna.Gula@likar.medcenter.lviv.ua

Ключові слова:

- нейроендокринні пухлини
- ендоскопічне лікування

Анотація

Нейроендокринні пухлини (НЕП) вважаються рідкісними новоутвореннями шлунково-кишкового тракту, однак у останні роки частота їх зростає. Для своєчасного раннього виявлення та успішного лікування даної патології важливо застосувати ресурси сучасної ендоскопічної та променевої діагностики. Згідно рекомендацій AGA Clinical Practice Update (2021), ендоскопічні методи лікування (ендоскопічна підслизова дисекція) слід вважати радикальними, із наступним ендоскопічним наглядом кожні один-два роки. Ендоскопічна діагностика нейроендокринних пухлин шлунка та дванадцятипалої кишки із застосуванням цифрових відео-ендоскопічних систем високої роздільної здатності є високоінформативною, а ендоскопічне лікування шляхом ендоскопічної підслизової дисекції та резекції єдиним блоком у межах здорових тканин – ефективне, малоінвазивне та, як правило – радикальне.

Вступ

Нейроендокринні пухлини (НЕП) вважаються рідкісними новоутвореннями шлунково-кишкового тракту, однак у останні роки частота їх зростає. Багатоцентрові дослідження повідомляють про асоційовані з АІГ та фундальною атрофією НЕП шлунка у 4,4-11,4% таких пацієнтів [1, 2, 4]. Для успішного лікування даної патології необхідним є належне розуміння патогенезу та сучасної діагностики [3]. Доведено обумовленість розвитку НЕП шлунка автоімунним гастритом (АІГ), що характеризується руйнуванням і виробленням антитіл проти парієтальних клітин. Клініко-лабораторно виявляють диспепсію, дефіцит заліза і В12, часто – гіпергастринемію [4].

Ендоскопічно АІГ характеризується тяжкою атрофією, коли при огляді тіла шлунка видно кровоносні судини слизової оболонки [5]. НЕП шлунка поділяються на 3 типи; типи I та II є гастрин-залежними і зазвичай доброякісними, тоді як тип III - гастрин-незалежним і агресивним. Тип I становить 70-80% усіх шлункових НЕП. Більшість із них перебігають безсимптомно й випадково виявляються при ендоскопії [4, 6]. Ендоскопічні ознаки шлункових НЕП – це поодинокі або множинні на тлі атрофії слизової оболонки, припідняті, злегка сплюснені утворення в тілі шлунка, які зазвичай мають розмір до 10-15 мм. Пухлина походить від ендокринних клітин глибокої слизової оболонки і поступово поширюється в підслизову оболонку, що призводить до підслизового виду пухлини в міру її росту. Колірний відтінок зазвичай світло-жовтий або червоний, але може збліднути або мати той самий колір, що й навколишня слизова оболонка, а в центрі можуть бути почервоніння, западини та розширені кровоносні судини. Методи лікування НЕП згідно рекомендацій JNETS Clinical Practice Guideline for Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms (2021) ендоскопічні або хірургічні: місцева резекція, антрумектомія або гастректомія з лімфодисекцією [7]. Експертний огляд AGA Clinical Practice Update рекомендує ендоско-

пічно видалити невеликі шлункові NET з подальшим ендоскопічним спостереженням кожні один-два роки [8, 9].

Матеріали та методи

У дане дослідження включені 6 пацієнтів, пролікованих упродовж 2018-2021рр. в умовах ендоскопічного відділення Медичного центру Святої Параскеви з діагнозом НЕП верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, із них НЕП шлунка – у 5 (83%) та НЕП дванадцятипалої кишки у 1 (17%). Усі пацієнти – жінки, віком 21-59 років (середній вік $44,3 \pm 5,4$ р.). У пацієнток із локалізацією НЕП у шлунку число виявлених новоутворів складало від 2 до 34 (у середньому 13 ± 4), у той час як НЕП дванадцятипалої кишки було поодиноким. Проводили первинну та вторинну (за скеруванням колег) ендоскопічну діагностику з використанням відеоендоскопічних систем Fujinon 4400 HD з гастроскопами EG-590WR, EG-590ZW та Fujifilm VP-7000 з гастроскопами EG-760R, EG-760CT; у 83% пацієнтів проводили ендосонаграфію (система SU-7000, ультрасоно-відеоендоскоп EG-530UR). Діагноз уточнювали з допомогою мультиспіральної комп'ютерної томографії (МСКТ) тулуба, МРТ черевної порожнини (магнітно-резонансний томограф Excelart Vantage ZGV Atlas, Toshiba Medical System; Імпульсні послідовності: T1, T2, Fsat, DWI, In-Phase, Out Of Phase, Dynamic, postGdT1; контрастне підсилення: Дотавіст, швидкість введення: 3мл/сек); у однієї пацієнтки із НЕП шлунка було ПЕТ-КТ із застосуванням радіофірмацевтичного препарату для діагностики соматостатин-рецептор позитивних НЕП Gallium Ga 68 dotatate 5.00 mCi + Omnipaque (Ізраїль). В усіх випадках НЕП шлунка та дванадцятипалої кишки проведено їх ендоскопічне видалення.

Результати та обговорення

При ендоскопічному дослідженні 6 пацієнтів виявлено 66 новоутворів шлунка, підозрілих на НЕП; їх виявляли в усіх відділах тіла шлунка, переважно у верхній третині (38%), а також субкардіально (8%), у склепінні (11%), середній (29%) та нижній третині тіла шлунка (15%); розмірами 4-25 мм (середній розмір $10 \pm 2,3$ мм). Новоутворення описували як неоплазію тип 0-Is, 0-IIa або 0-IIa+IIc за Паризькою класифікацією, з втягненням на верхівці, жовтуватого відтінку з нерегулярним судинним малюнком мережевого типу на поверхні та втратою ямкового малюнку у центральній зоні; слизова шлунку в ділянках новоутворів еластична, рухома.

При ультрасонаграфічному дослідженні в ділянці неоплазій візуалізовано гетерогенні гіпоехогенні аваскулярні утворення, розташовані у товщі підслизового шару в межах sm1-sm2, з чіткими межами. М'язевий шар стінки шлунка в ділянці утворів звичайний, між ним і утвореннями візуалізується прошарок підслизового шару. Парагастральної лімфаденопатії не виявлено.

Усі виявлені новоутворення було видалено шляхом ендоскопічної підслизової дисекції та ендоскопічної резекції. При виконанні ендоскопічної підслизової дисекції проводили маркування слизової навколо неоплазії ендоскопічним ножом; формували підслизову подушку колоїдом з барвником. Виконували циркулярний розріз слизової навколо неоплазії, підслизову дисекцію утворення із оточуючою слизовою в межах sm2. Центральну зону із судинною ніжкою пересікали діатермопетлею. Гемостаз за ходом операції проводили коаграспером. Дном післяопераційних ран був м'язевий шар стінки шлунку. Післяопераційну рану при цьому закривали ендокліпсами. З метою ендоскопічної резекції виконували діатермічне маркування слизової навколо неоплазії, формували підслизову подушку колоїдом з барвником, проводили ендоскопічну петлеву резекцію слизової з утвором в межах здорових тканин; дном післяопераційних ран при цьому був цілісний підслизовий шар стінки шлунку. Після втручання з усіх відділів шлунка брали поліпозиційну біопсію для патоморфологічної оцінки хронічного гастриту за OLGA/OLGIM.

За результатами патоморфологічного дослідження видалених новоутворів та біоптатів шлунка отримували наступні висновки: Хронічний атрофічний гастрит з вираженими повною кишковою (тип I) метаплазією та метапластичною атрофією залоз в ділянці тіла шлунку. Морфологічна картина відповідає аутоімунному метапластичному атрофічному гастриту (АМАГ/АІГ). Стадія хронічного гастриту за системою OLGA – II-III; за системою OLGIM – III. При цьому особливої уваги заслуговує оцінка слизової антрума: щільність запального інфільтрату: 2+ - помірна; щільність інфільтрації нейтрофілами:

0 – відсутня; наявність і розповсюдженість кишкової метаплазії: 0 – відсутня; наявність і вираженість атрофії: 0 – відсутня; наявність *Helicobacter pylori*: 0 – відсутні, що повністю корелює із даними проаналізованих досліджень [1]–[6]. Тканина слизової оболонки шлунку з неоплазією представлена групами мноморфних клітин, що мають округлі ядра з рівними контурами та дисперсним хроматином; клітини неоплазії розташовані гніздами, формують залозистоподібні та трабекулярні структури. В стромі власної пластинки спостерігається дифузна помірна лімфогістіоплазмодитарна інфільтрація з домішкою поодиноких нейтрофілів. В покровно-ямковому епітелії та епітелії залоз визначається повна кишкова (тип I), псевдопілорична та панкреатична метаплазія, а також фовеолярна гіперплазія. Глибокий край резекції без ознак неопластичного процесу, проходить на відстані 0,4–1,3 мм від неоплазії; мукозальний край резекції без ознак неопластичного процесу; вірогідних ознак лімфоваскулярної та перинеуральної інвазії в межах матеріалу не визначається (L0 V0 Pn0). Гістологічна будова утворення найбільше відповідає нейроендокринній неоплазії та проте потребує верифікації й визначення ступеня злоякісності за допомогою імуногістохімічного дослідження. За результатами імуногістохімічного дослідження клітини усіх неоплазій виявилися позитивними на маркери: цитокератин 18, цитокератин загальний, CD56, хромогранін А та синаптофізин. Проліферативний індекс клітин неоплазій при дослідженні на маркер Ki-67: $\approx 0,5\text{--}2\%$. Морфологічна картина та результати імуногістохімічного дослідження відповідають високодиференційованим нейроендокринним неоплазіям (пухлинам) низького ступеня злоякісності – NET G1 (ICD-O код: 8240/3) тіла шлунку pT1 (m) L0 V0 Pn0 R0 (враховуючи результати патогістологічних досліджень).

У випадку НЕП дванадцятипалої кишки новоутвір розташовувався по передньоверхній стінці, мав діаметр до 20 мм із глибоким втягненням на верхівці, вкритим фібрином. При ультрасонографічному скануванні у цибліні 12 пк візуалізовано бобовидної форми підслизовий утвір 18x7 мм, розташований у товщі підслизового шару, правдоподібно походить з м'язової пластинки підслизового шару; має гетерогенну гіпоехогенну структуру з анехогенними включеннями, є аваскулярним, м'язевий шар стінки чіткий, не порушений, візуалізується на всьому протязі підслизового утворення. Проведено ендоскопічну підслизову дисекцію з петлевою резекцією пухлини одним блоком в межах здорових тканин: виконано циркулярний розтин слизової навколо пухлини з частковою підслизовою дисекцією утвору; через обмеженість простору для маніпуляцій застосовано петлеву резекцією утвору гарячою петлею одним блоком в межах здорової слизової. Дном п/о рани є відсепарований м'язевий шар; краї післяопераційної рани сухі, чисті; у місці впирання кінчика петлі м'язевий шар розшарований до серози, діаметр отвору до 1,5 мм – перфорацію м'язового шару закрито двома ендокліпсами. Гістологічно та імуногістохімічно клітини пухлини позитивні на загальний цитокератин та маркери нейроендокринного диференціювання (синаптофізин, хромогранін А та CD56). При забарвленні на маркер проліферації Ki-67 дуже поодинокі клітини пухлини позитивна (менше 1%). Морфологічна будова пухлини та отриманий імунофенотип відповідають нейроендокринній пухлині 1 ступеня злоякісності (ICD-O код 8240/3) (pT2pNx R0 L0 V0).

Висновки

Ендоскопічна діагностика нейроендокринних пухлин шлунка та дванадцятипалої кишки із застосуванням цифрових відео-ендоскопічних систем високої роздільної здатності є високоінформативною, а ендоскопічне лікування шляхом ендоскопічної підслизової дисекції та резекції єдиним блоком у межах здорових тканин – ефективне, малоінвазивне та як правило, радикальне.

Література

- [1] Zhang H, Jin Z, Cui R, Ding S, Huang Y, Zhou L. Autoimmune metaplastic atrophic gastritis in chinese: a study of 320 patients at a large tertiary medical center. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* [Internet]. 2016 Sep 27;52(2):150–156. Available from: <https://doi.org/10.1080/00365521.2016.1236397>
- [2] Notsu T, Adachi K, Mishiro T, Fujihara H, Toda T, Takaki S, et al. Prevalence of Autoimmune Gastritis in Individuals Undergoing Medical Checkups in Japan. *Internal Medicine* [Internet]. 2019 Jul 1;58(13):1817–1823. Available from: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.2292-18>

- [3] Bapatla A, Syed A, Mohammed AFS, Jones CV, Ismail R. Type I Gastric Neuroendocrine Tumor Presenting as Acute Upper Gastrointestinal Bleed. Cureus [Internet]. 2021 May 31; Available from: <https://doi.org/10.7759/cureus.15343>
- [4] Bonds M, Rocha FG. Neuroendocrine Tumors of the Pancreatobiliary and Gastrointestinal Tracts. Surgical Clinics of North America [Internet]. 2020 Jun;100(3):635–648. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.suc.2020.02.010>
- [5] Kamada T, Maruyama Y, Monobe Y, Haruma K. Endoscopic features and clinical importance of autoimmune gastritis. Digestive Endoscopy [Internet]. 2021 Oct 21; Available from: <https://doi.org/10.1111/den.14175>
- [6] Zhang N, Li R-H, Ma L, Li N, Shan P-Y, Wang X-B, et al. Subacute Combined Degeneration, Pernicious Anemia and Gastric Neuroendocrine Tumor Occured Simultaneously Caused by Autoimmune Gastritis. Frontiers in Neuroscience [Internet]. 2019 Jan 25;13. Available from: <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00001>
- [7] Ito T, Masui T, Komoto I, Doi R, Osamura RY, Sakurai A, et al. JNETS clinical practice guidelines for gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: diagnosis, treatment, and follow-up: a synopsis. Journal of Gastroenterology [Internet]. 2021 Sep 29;56(11):1033–1044. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00535-021-01827-7>
- [8] Wang AY, Hwang JH, Bhatt A, Draganov PV. AGA Clinical Practice Update on Surveillance After Pathologically Curative Endoscopic Submucosal Dissection of Early Gastrointestinal Neoplasia in the United States: Commentary. Gastroenterology [Internet]. 2021 Oct; Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.08.058>
- [9] Shah SC, Piazuelo MB, Kuipers EJ, Li D. AGA Clinical Practice Update on the Diagnosis and Management of Atrophic Gastritis: Expert Review. Gastroenterology [Internet]. 2021 Oct;161(4):1325–1332.e7. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.06.078>

Ультраструктурні зміни тироцитів у пізні терміни після експериментальної термічної травми шкіри та застосуванні подрібненого субстрату ксеношкіри

Корицький В.Г., Небесна З.М., Кульбіцька В.В.* , Якубишина Л.В., Тупол Л.Д., Грималюк О.І.
Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України,
Україна

*E-mail: kulbitska@tdmu.edu.ua

Ключові слова:

- тироцити
- щитоподібна залоза
- термічна травма
- ксеношкіра

Анотація

Щитоподібна залоза – орган з інтенсивним метаболізмом та васкуляризацією, володіє високою чутливістю до екзогенних та ендогенних впливів, що впливає на морфологічну реорганізацію тканини. На фоні надмірної ендогенної інтоксикації після термічної травми шкіри відбувається дестабілізація ендокринного балансу, а також спостерігаються деструктивно-дегенеративні зміни структурних компонентів щитоподібної залози. Експериментальні дослідження проведено на 30 статевозрілих білих лабораторних щурах-самцях. Моделювання опіку III ступеня здійснювали мідними пластинами, які попередньо розігрівали у кип'яченій воді до температури 97-100 °С і наносили на епільовану поверхню шкіри спини тварини під тіопентал натрієвим наркозом. Ранню некректомію пошкоджених ділянок шкіри проводили через 1 добу після нанесення термічної травми, закриття рани здійснювали подрібненим субстратом ліофілізованої ксеношкіри. Тварин декапітували на 14 та 21 доби, що відповідає стадіям пізньої токсемії і септикотоксемії опікової хвороби. Електронномікроскопічне дослідження проводили відповідно загальноприйнятої методики. На ультраструктурному рівні, встановлено значну реорганізацію тироцитів на 14 добу та глибокі деструктивно-дегенеративні зміни клітин через 21 добу після експериментальної термічної травми, що супроводжується значним набряком цитоплазми із порушеною ультраструктурою мембранних органел, пікнотичними ядрами та відсутністю на апікальній поверхні мікроворсинок. У пізні терміни експерименту за умов застосування ліофілізованого ксенодермального субстрату переважають тироцити кубічної форми, виявляються еухроматинові ядра та багато мікроворсинок, добре виражена ендоплазматична сітка, що свідчить про відновлення секреторної активності, активацію регенераторних процесів та покращення нормалізації структурних компонентів щитоподібної залози.

Вступ

Щитоподібна залоза – орган з інтенсивним метаболізмом та васкуляризацією, володіє високою чутливістю до екзогенних та ендогенних впливів, що впливає на морфологічну реорганізацію тканини [1, 9, 10]. Орган забезпечує нормальний перебіг адаптаційних процесів в організмі [8]. За умов

дії стресового фактора, яким виступає термічна травма відбуваються зміни, які є багатоконпонентним проявом, що включає тяжкість опікової травми, термін лікування та опосередковано впливає на усі внутрішні органи та системи організму, зокрема щитоподібну залозу [2, 3, 4, 7]. На фоні надмірної ендогенної інтоксикації відбувається дестабілізація ендокринного балансу, а також спостерігаються деструктивно-дегенеративні зміни структурних компонентів щитоподібної залози. Для швидкої та ефективної корекції, наслідків термічної травми шкіри ефективним є застосування коригуючого чинника, який володіє властивостями ідеального раневого покриття [6]. Таким препаратом є субстрат ліофілізованої ксеношкіри, який містить біологічно активні речовини, амінокислоти та мікроелементи, має високі адсорбційні властивості, пластичний, не володіє пірогенною, токсичною, алергічною дією.

Матеріали та методи

Експериментальні дослідження проведено на 30 статевозрілих білих лабораторних щурах-самцях. Моделювання опіку III ступеня здійснювали мідними пластинами, які попередньо розігрівали у кип'яченій воді до температури 97-100 °C і наносили на епільовану поверхню шкіри спини тварини під тіопентал натрієвим наркозом. Ранню некректомію пошкоджених ділянок шкіри проводили через 1 добу після нанесення термічної травми, закриття рани здійснювали подрібненим субстратом ліофілізованої ксеношкіри. Тварин декапітували на 14 та 21 доби, що відповідає стадіям пізньої токсемії і септикотоксемії опікової хвороби. Для електронномікроскопічного дослідження маленькі шматочки щитоподібної залози фіксували у 2,5 % розчині глютаральдегіду, який приготовлений на основі фосфатного буферу Міллоніга із рН середовищем 7,2-7,4. Постфіксацію здійснювали у 1% розчині тетраокису осмію, після проводили його дегідратацію у пропіленоксиді та заливали в суміш епоксидних смол [5]. Ультратонкі зрізи, виготовлені на ультрамікротомі LKB-3 контрастували ураніацетатом та цитратом свинцю відповідно до методу Рейнольдса і вивчали в електронному мікроскопі ПЕМ – 125 К.

Результати та обговорення

На 14 добу після експериментальної термічної травми, було встановлено, що тироцити в стінках збільшених фолікулів мали плоску форму, межі клітин були нечітко контуровані. На апікальній поверхні мікроворсинки відсутні або їх кількість мала. Ядра видовженої форми або плоскі, каріоплазма просвітлена, ядерця малого розміру, нечіткі, осміофільні, розташовувались ектопічно. Перинуклеарний простір збільшений за рахунок відшарування зовнішньої ядерної мембрани. Грудки гетерохроматину розташовувались в каріоплазмі маргінально, межі каріолеми слабо контурувались, ядерних пор мало, вони нечіткі. Цитоплазма тироцитів просвітлена, набрякла, містила незначну кількість органел, що були деструктивно змінені. Зокрема, каналці гранулярної ендоплазматичної сітки зосереджені в основному в базальному полюсі клітин, мали вигляд потовщених трубочок, що були деформовані та характеризувалися незначною кількістю рибосом фіксованих до їх мембран, подекуди утворювали порожнини полігональної форми з нечіткими контурами. Комплекс Гольджі представлений розширеними, а також значно звуженими або видовженими цистернами у вигляді трубочок. Наявні у цитоплазмі поодинокі первинні та вторинні лізосоми. Мітохондрії деструктивно змінені, набряклі, з просвітленим мітохондріальним матриксом та невеликою кількістю крист. Деякі мітохондрії мали неправильну форму, зовнішня мембрана в них була частково зруйнована, мала нечіткі контури. Апікальна частина цитоплазми тироцитів містила незначну кількість гранул, спостерігались структури неправильної форми у вигляді вакуоль заповнених колоїдом. Базальна частина тироцитів мала характерний вигляд лабіринтоподібних розгалужень, що свідчить про пристосувально-компенсаторні зміни в тироцитах, що спрямовані на посилений синтез та виведення гормонів з клітин.

Проведені електронномікроскопічні дослідження щитоподібної залози на 21 добу після експериментальної термічної травми показали дистрофічні зміни тироцитів. Форма клітин переважно плоска, цитоплазма гомогенна, ядра гіперхромні, пікнотично змінені, ядерні оболонки слабо контуровані, перинуклеарні простори розширені. Цитоплазма клітин з ознаками набряку, більшість мембранних органел деструктивно змінені. Мітохондрії вакуолізовані, із зруйнованими кристами. Канальці ендоплазматичної сітки були значно розширені та фрагментовані. Цистерни комплексу Гольджі розширені у вигляді вакуолоподібних структур. Присутня значна кількість первинних та вторинних лізосом, що

свідчить про активний процес резорбції колоїду та ймовірний фагоцитоз великої кількості зруйнованих органел. На апікальному полюсі клітин мікроворсинки практично відсутні (рис. 1а).

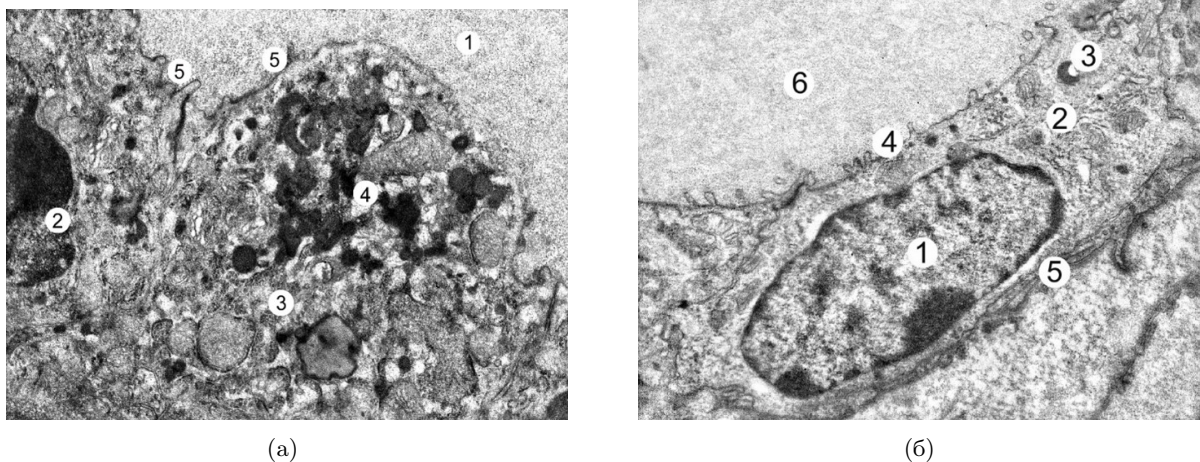


Рис. 1.: Ультраструктурні зміни тироцитів через 21 добу після експериментальної термічної травми (а) та за умов застосування субстрату ліофілізованої ксеношкіри (б). Електронна мікрофотографія. Збільшення: $\times 12000$.

а – 1 – просвіт фолікула із щільним колоїдом, 2 – фрагмент ядра, 3 – цитоплазма тироцита, 4 – чисельні осміофільні лізосоми, 5 – поодинокі мікроворсинки на апікальній поверхні.

б – 1 – ядро та 2 – цитоплазма тироцита, 3 – везикула, 4 – мікроворсинки на апікальній поверхні, 5 – базальна мембрана, 6 – колоїд.

На 14 добу після експериментальної термічної травми та корекції подрібненим субстратом ксеношкіри, субмікроскопічно в стінці фолікулів спостерігались тироцити, які мали призматичну форму та чіткі контури клітинних оболонок. На апікальній поверхні клітин була присутня помірна кількість мікроворсинок. Ядра тироцитів були округлої форми, гіпертрофовані, містили дрібні чіткі ядерця та світлу каріоплазму. Зовнішня та внутрішня мембрани каріолеми чітко контуровані, присутні чисельні ядерні пори. Каріоплазма містила переважно еухроматин, тоді як гетерохроматин розташовувався дифузно осміофільними грудками. Цитоплазма без значних ознак набряку містила відносно велику кількість органел, більшість з них без ознак деструкції. Канальці гранулярної ендоплазматичної сітки мали вигляд трубочок з чіткими контурами, що були незначно розширені, до стінки яких була прикріплені рибосоми. Цистерни комплексу Гольджі мали типову будову, проте в деяких тироцитах спостерігалось їх розширення. Типовим для цитоплазми клітин було явище гіперплазії мітохондрій, які мали округлу форму, електроннопросвітлений матрикс та чіткий контур зовнішньої мембрани, присутня невелика кількість пошкоджених крист. У цитоплазмі тироцитів були наявні лише поодинокі фагосоми та лізосоми в ділянках цитоплазми апікального полюсу клітин.

Проведені субмікроскопічні дослідження щитоподібної залози на 21 добу після опіку та застосування ксенодермального субстрату як коригуючого чинника, показали відновлення ультраструктури складових компонентів щитовидної залози. Так, тироцити фолікулів середнього розміру мали переважно кубічну форму. Ядра округлі, з чіткими контурами внутрішніх та зовнішніх ядерних мембран (рис. 1б). Перинуклеарний простір без ознак розширення та набряку. Цитоплазма клітин містила помірну кількість органел. Мітохондрії були гіпертрофовані, з чіткими контурами мембран та кристами, матрикс помірної електронної щільності. Канальці ендоплазматичної сітки та цистерни комплексу Гольджі потовщені незначно. В цитоплазмі відмічалась велика кількість мікропухирців та вакуолей. Невеликого розміру лізосоми займали переважно апікальну частину цитоплазми тироцитів. Значна кількість мікроворсинок присутня на луменальній поверхні клітин, що свідчить про нормалізацію секреторного циклу клітин. У збільшених за розміром фолікулах тироцити мали плоску форму. Ядра подовгастої або плоскої форми. Каріолема утворювали нечисленні інвагінації, перинуклеарний простір незначно розширений, а каріоплазма електроннопросвітл з переважанням еухроматину. Гетерохроматин у вигляді грудочок та видовжених тонких смужок, присутній переважно в ділянці під внутрішнім шаром каріолеми. В цитоплазмі тироцитів присутня помірна кількість органел без значних ознак деструкції. Зокрема, канальці ендоплазматичної сітки у вигляді коротких незначно розширених трубочок. Поблизу цистерн комплексу Гольджі виявляли незначну кількість мікровезикул та пухирців. Мікроворсинки

апикального полюсу тироцитів невисокі, кількість їх помірна.

Висновки

1. Проведені дослідження встановили значну ультраструктурну реорганізацію тироцитів на 14 добу та глибокі деструктивно-дегенеративні зміни клітин через 21 добу після експериментальної термічної травми, що супроводжується значним набряком цитоплазми із порушеною ультраструктурою мембранних органел, пікнотичними ядрами та відсутністю на апікальній поверхні мікроворсинок.
2. У пізні терміни експерименту за умов застосування ліофілізованого ксенодермального субстрату переважають тироцити кубічної форми, виявляються еухроматинові ядра та багато мікроворсинок, добре виражена ендоплазматична сітка, що свідчить про відновлення секреторної активності, активацію регенераторних процесів та покращення нормалізації структурних компонентів щитоподібної залози.

Література

- [1] Ali Rajab NM, Ukropina M, Cakic-Milosevic M. Histological and ultrastructural alterations of rat thyroid gland after short-term treatment with high doses of thyroid hormones. Saudi Journal of Biological Sciences [Internet]. 2017 Sep;24(6):1117–1125. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2015.05.006>
- [2] Tiron OI, Appelhans OL, Gunas IV, Cheresniuk IL. Indicators of the cell cycle in the thyroid gland in rats when applying infusion of 0.9% solution of NaCl, lactoprotein with sorbitol or HAES-LX 5%. Reports of Morphology [Internet]. 2019 Feb 28;25(1):62–67. Available from: [https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2019-25\(1\)-09](https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2019-25(1)-09)
- [3] Yagubova SM. Electron microscopic changes in the cellular and extracellular structures of the adrenal and thyroid glands during acute hypoxia. Avicenna Bulletin [Internet]. 2019;21(4):590–596. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-4-590-596>
- [4] Герасимчук МР, Попадинець ОГ, Побігун НГ. Морфофункціональні особливості щитоподібної залози при експериментальному гіпотиреозі та фізичному навантаженні. Експериментальна і клінічна медицина. 2016;2:49-55.
- [5] Горальський ЛП, Хомич ВТ, Кононський ОІ. Основи гістологічної техніки і морфофункціональні методи дослідження у нормі та при патології. Навчальний посібник. Житомир: ЖНАЕУ, 2019. 286 с.
- [6] Kramar SB, Volkov KS, Nebesna ZM. Morphometric studies of the damaged skin area after experimental thermal trauma and during correction with a cryo-lyophilized xenograft skin substrate. Reports of Morphology [Internet]. 2018 Dec 27;24(4):22–28. Available from: [https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2018-24\(4\)-03](https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2018-24(4)-03)
- [7] Kulbitska VV, Nebesna ZM, Shuturma OY, Trach Rosolovska SV. Histological changes of the adrenal gland in dynamic after experimental thermal injury. Bulletin of Problems Biology and Medicine [Internet]. 2021;1(1):220. Available from: <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2021-1-159-220-224>
- [8] Надольник ЛІ. Стресс и щитовидная железа. Биомедицинская химия. 2010;56(4):443-56.
- [9] Нурметова ІК. Морфометричні параметри щитоподібної залози при термічній травмі в динаміці експериментального її лікування комбінованими гіперосмолярними розчинами на 21 та 30 добу експерименту. Вісник морфології. 2012;18(2):263-5.
- [10] Cherkasov VG, Dzevulska IV, Cherkasov EV, Kaminsky RF, Pastukhova VA, Kovalchuk OI, et al. Influence of haes-lx-5% infusion solution on the dna content of endocrine glands cells against the background of thermal burn of skin in rats. World of Medicine and Biology [Internet]. 2017;13(62):168. Available from: <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2017-4-62-168-173>

Malignant mixed ovarian germ cell tumor with embryonal component: the case report

Knyazevych-Chorna Tetyana^{1}, Kindrativ Elvira¹, Tarasevych Nataliia²*

¹*Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine*

²*Diagnostic Center «Histology», Ivano-Frankivsk, Ukraine*

*E-mail: knyazevychtv@gmail.com

Keywords:

- mixed ovarian germ cell tumor
- histopathology

Abstract

Malignant tumors of the germ cells often affect young women of reproductive age. The high qualification of the pathologist in the diagnosis of the tumor process is important, because the treatment of these tumors requires the use of surgical methods and chemotherapy, which do not always preserve fertility. Early diagnosis makes it possible to save important time and increases the chance of maintaining ovarian function and the ability to bear children after recovery.

Introduction

Ovarian germ cell tumors are not common in practice. A small percentage of such tumors (2-3%) are malignant. Germ cell tumors develop from primitive germ cells, later gradually differentiate to mimic the tissues of embryonic leaf development (ectoderm, mesoderm, endoderm) and extraembryonic tissues (yolk sac and trophoblast). Homologous analogues to ovarian germ cell tumors can be found in the testes [1, 2, 4]. Pure embryonic carcinomas are extremely rare, mainly as a component of a mixed germ cell tumor and consist of primitive embryonic cells. Mixed germ cell tumors with embryonal carcinoma, nongestational choriocarcinoma, and polyembryoma are less common. Embryonal carcinomas, though rare, are one of the most malignant cancers arising in the ovary [3].

Case report

A case of 20-year-old female with abdominal pain and signs of ectopic pregnancy which was treated via surgical resection. Post-operative material was sent for further examination to the pathomorphological department of the Ivano-Frankivsk Regional Clinical Hospital. The histological methods were used.

From the anamnesis it was known that the woman complained of abdominal pain, delayed menstruation, a sharp increase in weight. On examination, chorionic gonadotropin is sharply elevated, ultrasound revealed tumor formation in the ovarian region.

Macroscopically, the formation resembled a mucous tumor-like structure with a smooth surface, a diameter of 6 cm. The incision surface was solid, brownish, with cysts containing mucoid material, hemorrhage and necrosis.

Microscopically: the tumor is poor-differentiated, contains strips of cells with central necrosis, glandular spaces and papillae. Tumor cells are large, with vacuolated cytoplasm, contain circular vesicular nuclei with coarse-grained chromatin and irregular membrane, single nucleoli are pronounced, numerous mitotic figures are present. Syncytiotrophoblastic giant cells are also observed.

Conclusions

Malignant germ cell tumors frequently affect adolescent women of reproductive age. Embryonic carcinoma is rare, but needs special attention in diagnosis, where the main method is histological examination and high qualification of the pathologist doctor.

References

- [1] Hogg R, Friedlander M. Management of embryonal carcinoma of the ovary. J Gynecol Oncol. 2002;7:234.
- [2] Katz VL, Lentz GM, Lobo RA, et al. Neoplastic diseases of the ovary. In: Comprehensive Gynecology. 5. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2007. pp. 865–871.
- [3] Moniaga NC, Randall LM. Malignant Mixed Ovarian Germ Cell Tumor with Embryonal Component. Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology [Internet]. 2011 Feb;24(1):e1–e3. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpog.2010.05.001>
- [4] Safdar NS, Stall JN, Young RH. Malignant Mixed Germ Cell Tumors of the Ovary. American Journal of Surgical Pathology [Internet]. 2020 Dec 4;45(6):727–741. Available from: <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001625>

Частина ІІІ.

Фізіологічні процеси при ендокринній
патології

Вікова динаміка показників антиоксидантної системи та іонного складу ротової рідини при частковій і повній втраті зубів, корекції зубних рядів

Барабаш О.Я.

Івано-Франківський національний медичний університет, Івано-Франківськ, Україна

E-mail: oleg.barabash88@gmail.com

Ключові слова:

- антиоксидантна система
- ротова рідина
- втрата зубів

Анотація

Дослідження характеризує зміни показників антиоксидантної системи та іонного складу ротової рідини при частковій і повній втраті зубів, корекції зубних рядів. Встановлено зростання концентрації іонізованого та загального кальцію на тлі пригнічення антиоксидантного потенціалу ротової рідини з віком, особливо за умов повної втрати зубних рядів.

Вступ

У процесі онтогенезу організм людини зазнає різноманітних змін. До певного періоду відбуваються процеси розвитку та зміцнення організму, проте, після того як сформувалися усі органи й системи, поволі починається процес їхнього старіння. У різних осіб цей процес починається не одночасно, але в середньому він настає у віці 30-35 років. Часто такі зміни призводять до зниження опірності організму під впливом різних шкідливих чинників зовнішнього та внутрішнього середовища, що може призвести до негативних наслідків у його діяльності. Не є винятком і зубощелепна система. Поширеною стоматологічною патологією є втрата зубів, яка найчастіше відбувається внаслідок ускладнення каріозного процесу.

Метою дослідження було встановлення вікових особливостей показників антиоксидантної системи та іонного складу ротової рідини при частковій і повній втраті зубів та корекції зубних рядів.

Матеріали та методи

Для досягнення поставленої мети були обстежені 95 пацієнтів обох статей у віці від 18-ти до 89-ти років. Усі хворі були розподілені за віком на три групи: I група (35 чол.) – молодий і зрілий вік (18 – 44 роки), II група (32 чол.) – середній вік (45 – 59 років) і III група (28 чол.) – включала пацієнтів похилого і старечого віку (60 – 89 років). Усім учасникам обстеження виконували забір ротової рідини в ранкові години натще. Для дослідження змін іонного складу у ротовій рідині визначали вміст загального та іонізованого кальцію. Про стан антиоксидантної системи судили за активністю в ротовій рідині ферментів антирадикального і антипероксидного захисту, зокрема супероксиддисмутази (СОД), глутатіонпероксидази (ГПР) і глутатіонредуктази (ГР). Цифрові дані опрацьовані статистично за допомогою комп'ютерних програм Microsoft Excel та Statistica 5.5.

Результати та обговорення

Згідно з отриманими даними спостерігали поступове зростання рівнів як іонізованого, так і загального кальцію в ротовій рідині з віком. Зокрема, концентрація загального кальцію у II групі була на 22 % ($p_{I-II} < 0,05$) вищою у порівнянні з I-ю, а у III-й – на 74 % ($p_{I-III} < 0,05$) та 43 % ($p_{II-III} < 0,05$) вищою, ніж у I-й і II-й групах відповідно. Таку динаміку можна пов'язати зі збільшенням рівня адентії (від легкого ступеня часткової адентії в осіб молодого віку до повної адентії в осіб старечого віку) і, відповідно, зменшенням кількості кальцію, який використовується для процесу ремінералізації зубів. У обстежених з віком знижувався антиоксидантний потенціал ротової рідини, що відображає пригнічення активності ферментів СОД (на 30 %, $p_{I-II} < 0,05$ і 39 %, $p_{I-III} < 0,05$) ГПР (на 9 %, $p_{I-II} < 0,05$ і 43 %, $p_{I-III} < 0,05$), ГР (на 16 %, $p_{I-II} < 0,05$ і 41 %, $p_{I-III} < 0,05$) у осіб II-ї і III-ї дослідних груп у порівнянні з даними I-ї групи. Такі результати можуть бути пов'язані як із більшою кількістю втрачених зубів, так і внаслідок інгібуючого впливу на антиоксидантні ферменти матеріалів, що використовуються для виготовлення ортопедичних конструкцій, якими заміщені дефекти зубних рядів.

Висновки

Отримані нами дані свідчать про те, що з віком захисні можливості ротової рідини знижуються, особливо ця тенденція спостерігається на фоні втрати зубів та заміщенні цих дефектів протезами різних конструкцій та матеріалів.

Література

- [1] Peluso I, Raguzzini A. Salivary and Urinary Total Antioxidant Capacity as Biomarkers of Oxidative Stress in Humans. Pathology Research International [Internet]. 2016 Feb 7;2016:1–14. Available from: <https://doi.org/10.1155/2016/5480267>
- [2] Lutskiy MA, Kuksova TV. Free radical oxidation of lipids and proteins - a universal process of life of the body. The successes of modern natural science. 2014;12(part 1):24-28.
- [3] Boccatonda A, Tripaldi R, Davì G, Santilli F. Oxidative Stress Modulation Through Habitual Physical Activity. Current Pharmaceutical Design [Internet]. 2016 Jun 15;22(24):3648–3680. Available from: <https://doi.org/10.2174/1381612822666160413123806>
- [4] Kochkonyan TS, Gasparyan AF. Processes of peroxide oxidation of lipids and condition of antioxidative system of oral liquid by different extent of second adentia. Kuban Scientific Medical Bulletin. 2010;2(116):46-50.
- [5] Rozhko MM, editor. Stomatology: in 2 books. Book 1. Kyiv: Medytsyna; 2012.

Взаємозв'язок серцево-судинних ризиків та ендокринних порушень за умов коронавірусної хвороби

Воронич С.М.^{*}, Воронич Т.Ю.

Івано-Франківський національний медичний університет, Івано-Франківськ, Україна

^{*}E-mail: voronich.sm@gmail.com

Ключові слова:

- COVID-19
- серцево-судинна система
- цукровий діабет
- тиреоїдна недостатність

Анотація

Представлено аналіз ризиків, особливостей діагностики, клінічного перебігу та лікування серцево-судинних подій у хворих на коронавірусну хворобу та їх взаємозв'язок із ендокринними порушеннями. Установлено, що пацієнти з патологією системи кровообігу мають більш тяжкий перебіг захворювання і вищу смертність, що суттєво ускладнюється за умов тиреоїдної патології та цукрового діабету. Тригером зазначених ускладнень є мінімальна тиреоїдна недостатність та інсулінорезистентність.

Вступ

COVID-19 спричинив суттєві ризики розвитку серцево-судинних захворювань як в гострому періоді, так і в період реабілітації, що проявляється розвитком постковідного синдрому. Відомо, що SARS-CoV-2 безпосередньо впливає на міокард, серцево-судинну систему, а також суттєвий негативний вплив виявляє інтоксикація внаслідок запального процесу в організмі [2, 4, 5].

Мета дослідження: з'ясування взаємозв'язку між серцево-судинними ризиками та ендокринними порушеннями за умов коронавірусної хвороби.

Матеріали, методи та результати дослідження

Обстежено 315 пацієнтів віком від 16-ти до 80-ти років, які в анамнезі перенесли коронавірусну хворобу (від одного до шести місяців назад). Найчастіше хворі зверталися зі скаргами на тахікардію, порушення ритму, нестабільність артеріального тиску, зниження толерантності до фізичного навантаження. Важливо, що зазначені скарги з'являлися вперше (у 38 %) або виникали у пацієнтів із хронічними захворюваннями серцево-судинної системи (у 62 %). При цьому в обстежених даної вибірки скарги були пов'язані із фізичним навантаженням у 58 % випадків, а також були результатом впливу інших чинників, зокрема, коморбідних захворювань (65 %).

Усім обстеженим реєстрували ЕКГ, ЕхоКГ, Холтер ЕКГ. Лабораторна діагностика включала загальний аналіз крові, визначення вмісту С-реактивного білка, електролітів, ліпідного спектру крові, концентрації глюкози з наступним обчисленням індексу НОМА, а також при необхідності коагулограму, вміст тропоніну-1, Д-димерів. Додаткові методи обстеження включали УЗД щитоподібної залози, доплерографію судин шиї та голови, печінкові та ниркові проби. Такий спектр інструментальних та лабораторних методів дозволяв встановити безпосередню причину розвитку серцево-судинних подій, що сприяло ефективному лікуванню.

При проведенні диференціальної діагностики з ІХС та активацією нейрогуморальної системи ефективним є застосування холтеровського моніторування ЕКГ. Це дає змогу встановити загрозливі порушення ритму, провідності, розвиток ішемічних подій. Важливим є встановлення взаємозв'язку виявлених порушень із фізичними навантаженнями, змінами в режимі роботи та під час сну.

Для виявлення структурних змін проводили ЕхоКГ. На ЕхоКГ переважали збільшення розмірів серця, недостатність клапанів (найчастіше мітрального), зниження скоротливої здатності міокарда. У 33 % обстежених була знижена фракція викиду на 11-20 % ($p < 0,05$). Обов'язковим є акцент на динаміці ЕКГ впродовж лікування коронавірусної хвороби та в період реабілітації. Це зумовлено впливом хвороби на фізіологічні властивості серця, зокрема, провідність, а також у зв'язку з тим, що багато препаратів та їх поєднання впливають на подовження інтервалу QT. Тому моніторування біоелектричної активності серця дозволяє зменшити ризики раптової серцевої смерті (РСС). Найчастіше на ЕКГ спостерігали міграцію водія ритму на передсердя (до 5 %), розвиток пароксизмів фібриляції передсердь (тахісistolічний варіант, 19 %), посилення шлуночкової та надшлуночкової екстрасистолії (35 %), виникнення пароксизмів надшлуночкової тахікардії (21 %).

Необхідно акцентувати, що вагомий вплив на розвиток ускладнень після коронавірусної хвороби виявляє порушення тиреоїдного гомеостазу, адже тиреоїдна патологія впливає на серцево-судинну систему. Встановлено суттєве зростання загострень тиреоїдиту (у 67 %) чи його розвиток (у 33 %) у пацієнтів, які перенесли коронавірусну хворобу. Під час УЗД щитоподібної залози спостерігали значно посилений кровотік в обох долях залози, часто збільшені розміри залози, у більшості випадків через розвиток запального процесу. Структурні зміни доповнюють лабораторні дані тиреоїдного статусу. В обстежених часто фіксували підвищення рівня антитіл до тиреопероксидази, відхилення від норми вмісту тиреотропного гормону (ТТГ), вільного тироксину (vT_4). Серед спектру тиреоїдної патології переважала тиреоїдна недостатність. Такі пацієнти потребували спостереження за динамікою тиреоїдного гомеостазу від трьох до шести місяців.

Не менш частими асоційованими захворюваннями були предіабет, цукровий діабет, порушена резистентність до глюкози. Предикторами розвитку серцево-судинних подій є зростання індексу НОМА, збільшення індексу маси тіла (ІМТ), порушення функції печінки за таких умов. Провідну роль у генезі серцево-судинних порушень у хворих на цукровий діабет 2 типу має атеросклеротичне ураження судин. На інтенсивне прогресування атеросклерозу в діабетиків можуть впливати різні чинники, зокрема, ожиріння та гіподинамія. Інсулінорезистентність є тригером, що спричиняє розвиток усіх подальших метаболічних розладів, порушень гемодинаміки й гомеостазу. Всі ці негативні зміни призводять до розвитку ендотеліальної дисфункції, гіпертензії та тромбозу, що ускладнюють перебіг та реабілітацію пацієнтів з COVID-19 [1, 3, 5].

Для лікування найчастіше застосовували -блокатори, інгібітори АПФ або блокатори системи РААС, антиагреганти та антикоагулянти, а також діуретики, електроліти, метаболічна терапія. Важливою складовою у веденні таких пацієнтів є лікування супутніх захворювань (тиреоїдиту, цукрового діабету, печінкової та ниркової недостатності). При цьому важливо переконати пацієнта у відповідальному ставленні до прийому ліків, дообстеженні, веденні здорового способу життя та вчасному зверненні до лікаря при виникненні нових симптомів, тривалі спостереження у лікаря. Ефективним стало проведення необхідного обстеження за один день. Зокрема, первинна консультація, ЕКГ, лабораторна й УЗ діагностика та ведення пацієнта в телефонному режимі впродовж перших днів лікування (у разі відсутності показів до стаціонарного лікування).

Висновки

У пацієнтів, які перенесли коронавірусну хворобу, можуть розвиватися серцево-судинні ускладнення, що мають тяжкий перебіг за умов ендокринної патології. Як серцево-судинні, так і ендокринні захворювання доволі часто виникали вперше та розвивались у гостру фазу COVID-19 або у період реабілітації, що зумовлювало її затяжний період.

Література

- [1] Kindrativ EO, Vasylyk VM, Matskevych VM, Kostyuk VM, Semchenko VA, et al. Retrospective analysis of coronavirus disease lethal cases. *Fiziologichnyi zhurnal* [Internet]. 2021 Aug 17;67(4):76–85. Available

from: <https://doi.org/10.15407/fz67.04.076>

- [2] Свінціцький ІА. Серцево-судинні наслідки коронавірусної хвороби 2019: особливості клінічного перебігу, діагностики, лікування. Спецвипуск ПЛ. 2021;10(2):24-27.
- [3] Buja LM, Stone JR. A novel coronavirus meets the cardiovascular system: Society for Cardiovascular Pathology Symposium 2021. Cardiovascular Pathology [Internet]. 2021 Jul;53:107336. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2021.107336>
- [4] Chen C, Chen C, Yan JT et al. Analysis of myocardial injury in patients with COVID19 and association between concomitant cardiovascular diseases and severity of COVID-19. Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi. 2020;6:48.
- [5] Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. The Lancet [Internet]. 2020 May;395(10234):1417–1418. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)

Взаємозв'язок вмісту лептину в сироватці крові та індексу маси тіла у щурів за умов інсулінорезистентності та ожиріння

Цимбала Е. М.

Івано-Франківський національний медичний університет, Івано-Франківськ, Україна

E-mail: emiliatsymbala@gmail.com

Ключові слова:

- індекс маси тіла
- лептин
- інсулін
- глюкоза

Анотація

Досліджували маркери вуглеводного обміну (концентрацію лептину, інсуліну, глюкози в сироватці крові) у тварин, які перебували на високовуглеводній (1-ша дослідна група) та високожировій (2-га дослідна група) дієтах та вираховували індекс маси тіла (ІМТ) тварин. Щури контрольної групи знаходились на стандартному харчовому раціоні віварію. У результаті експерименту у щурів 1-ї дослідної групи рівень лептину в сироватці крові підвищився на 52,62% ($p < 0,05$), а також зріс ІМТ на 51,16% ($p < 0,05$) щодо даних у тварин контрольної групи. У щурів 2-ї дослідної групи рівень лептину підвищився на 68,62% ($p < 0,05$) та збільшився ІМТ на 74,42% ($p < 0,01$) щодо контролю. Привертають увагу зміни показників вуглеводного обміну. Рівень інсуліну та глюкози підвищився на 47,96% ($p < 0,001$) та 76,57% ($p < 0,001$) відповідно у щурів 1-ї дослідної групи та на 38,47% ($p < 0,05$) та 27,69% ($p < 0,05$) у тварин 2-ї дослідної групи щодо даних у інтактних тварин. Встановлено зростання індексу НОМА-ІР у 2,31 раза ($p < 0,001$) та 79,14% на ($p < 0,01$) у тварин 1-ї та 2-ї дослідних груп щодо даних в інтактних тварин. Встановлено тісний кореляційний взаємозв'язок між вмістом лептину в сироватці крові та ІМТ.

Вступ

У наш час актуальною залишається проблема надмірної маси тіла, яка є предиктором розвитку метаболічних порушень та патологічних станів, що значною мірою впливають на якість життя [1]. Підвищення індексу маси тіла (ІМТ) та розвиток ожиріння асоціюються з багатьма хронічними захворюваннями та станами серед яких інсулінорезистентність (ІР), цукровий діабет 2-го типу, серцево-судинні та онкологічні патології. ІР характеризується низьким рівнем поглинання глюкози периферичними тканинами організму, в основному м'язової, жирової тканин і печінки, що є результатом резистентності клітин до інсуліну, накопиченням вільних жирних кислот, які перешкоджають зв'язуванню інсуліну гепатоцитами та активацією процесів розпаду глікогену в печінці [2]. Тому надмірне споживання висококалорійної їжі призводить до збільшення маси тіла за рахунок надлишкового накопичення жирової тканини, яка розглядається як самостійний ендокринний орган, що синтезує широкий спектр біологічно активних речовин, серед яких лептин. [3]. У свою чергу лептин, при взаємодії з рецепторами центру голоду та насичення, призводить до пригнічення апетиту, рівень якого зростає при переїданні та знижується при голодуванні.

Тому метою даного дослідження було вивчення співвідношення рівня лептину та показників вуглеводного обміну, а також обчислення ІМТ у щурів, які перебували на високожировій дієті.

Матеріали та методи

Дослідження проводили на статевозрілих щурах, які були розділені на дві дослідні групи з вживанням висококалорійних продуктів. Для моделювання високофруктозної дієти тварини 1-ї дослідної групи (n=12) отримували замість питної води 10% розчин фруктози протягом 8-ми тижнів [4]. Для моделювання високожирової дієти тварини 2-ї дослідної групи (n=12) отримували 10 г свинячого сала та 2 г холестерину щоденно протягом 8-ми тижнів [5]. Щури контрольної групи (n=12) знаходились на стандартному харчовому раціоні віварію. Дослідження вмісту лептину й греліну здійснювали за допомогою реактивів Rat Lpt (Leptin) ELISA Kit (Elabscience, USA) на приладі ER-500 Microplate Reader. Зміни вуглеводного обміну характеризували за вмістом інсуліну та глюкози у сироватці крові з наступним обчисленням індексу інсулінорезистентності НОМА-IR. ІМТ обчислювали за формулою: $IMT (г/см^2) = \text{маса тіла, г} / \text{довжина тіла, см}^2$. Отримані результати опрацьовані статистично з використанням сучасних програм математичного аналізу.

Результати та обговорення

У результаті дослідження отримано статистично достовірну залежність вмісту лептину в сироватці крові від ІМТ, а також від форми ожиріння. Так, у щурів 1-ї дослідної групи рівень лептину підвищився на 52,62% ($p < 0,05$), а також зріс ІМТ на 51,16% ($p < 0,05$) відповідно щодо даних у тварин контрольної групи (Табл. 17.1). У щурів 2-ї дослідної групи рівень лептину підвищився на 68,62% ($p < 0,05$) та збільшився ІМТ на 74,42% ($p < 0,01$) відповідно щодо контролю. Такі зміни можуть свідчити про розвиток ожиріння, при якому виникає компенсаторна резистентність гіпоталамусу до дії лептину, що за механізмом оберненого зв'язку призводить до гіперлептинемії, яка зумовлює розвиток інсулінорезистентності у дослідних тварин [6]. Також привертають увагу зміни показників вуглеводного обміну. Рівень інсуліну та глюкози підвищився на 47,96 % ($p < 0,001$) та 76,57 % ($p < 0,001$) у щурів 1-ї дослідної групи та на 38,47% ($p < 0,05$) та 27,69% ($p < 0,05$) 2-ї дослідної групи відповідно щодо інтактних тварин. Також відмічається зростання індексу НОМА-IR у 2,31 раза ($p < 0,001$) та 79,14% на ($p < 0,01$) у 1-шій та 2-гій дослідних групах щодо контролю (Табл. 17.1). Встановлено тісний кореляційний взаємозв'язок між вмістом лептину в сироватці крові та ІМТ.

Табл. 17.1.: Зміни показників вуглеводного обміну та індексу маси тіла у щурів, які перебували на висококалорійних дієтах. ($M \pm m$; $n=12$).

Групи тварин	Лептин, нг/мл	Інсулін, мкОД/л	Глюкоза, ммоль/л	Індекс НОМА-IR	Індекс маси тіла ($г/см^2$)
Контрольна (інтактні тварини)	$6,50 \pm 1,44$	$15,18 \pm 2,10$	$4,91 \pm 0,35$	$3,26 \pm 0,43$	$0,43 \pm 0,05$
1-ша дослідна (високовуглеводна дієта)	$9,92 \pm 0,55$ $p < 0,05$	$22,46 \pm 0,67$ $p < 0,001$	$8,67 \pm 0,64$ $p < 0,001$	$7,54 \pm 0,74$ $p < 0,001$	$0,65 \pm 0,08$ $p < 0,05$
2-га дослідна (високожирова дієта)	$10,96 \pm 1,09$ $p < 0,05$	$21,02 \pm 1,66$ $p < 0,05$	$6,27 \pm 0,37$ $p < 0,05$	$5,84 \pm 0,45$ $p < 0,01$	$0,75 \pm 0,09$ $p < 0,01$

Висновки

Отже, у дослідних щурів, які перебували на висококалорійних дієтах, у результаті дослідження встановлена надмірна маса тіла, зміни показників вуглеводного обміну (підвищений рівень глюкози, інсуліну та лептину) вказують на розвиток лептино- та інсулінорезистентності, а також ожиріння. Тому контроль за масою тіла є важливою складовою профілактики багатьох захворювань.

Література

- [1] Журавльова ЛВ, Келеберда ОС. Вплив дисбалансу адипоцитокінів на функцію нижнього стравохідного сфінктера у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу на тлі ожиріння. Сучасна гастроентерологія. 2019;5(109):75-82.
- [2] Levchuk NI. Біохімічні і молекулярні механізми розвитку інсулінорезистентності в клітинах жирової тканини. Endokrynologia [Internet]. 2020 Oct 6;25(3):243–250. Available from: <https://doi.org/10.31793/1680-1466.2020.25-3.243>
- [3] Дельва МЮ. Рівні адипокінів та показники інсулінорезистентності при лакунарних інсультах у осіб з абдомінальним ожирінням. Світ медицини та біології. 2013;1:26-31.
- [4] Shuprovych A, Hurina N, Korpacheva-Zinych O. Disorders of uric acid metabolism in rats with fructose-induced experimental insulin resistance syndrome. Fiziologichnyi zhurnal [Internet]. 2011 Mar 2;57(1):72–81. Available from: <https://doi.org/10.15407/fz57.01.072>
- [5] Півторак КВ. Субмікроскопічний стан печінки при корекції стеатозу гепатопротектором амінокислотного походження. Вісник проблем біології і медицини. 2015;2(123):310-313.
- [6] Большова ОВ, Малиновська ТМ. Вміст греліну та лептину в плазмі крові в дітей та підлітків із дисфункцією гіпоталамуса. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2018;14(8):719-724.
- [7] Ваколюк ЛМ, Сокур СО, Секрет ТВ. Ожиріння: профілактичні та медико-соціальні аспекти. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2015;1(19):197-201.

Вплив альфа-кетоглутарату на толерантність до глюкози та накопичення вісцерального жиру у мишей на тлі висококалорійної кафетерійної їжі

Ватащук М.В.^{*}, Дем'янчук О.І., Байляк М.М.

ДВНЗ «Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника», Івано-Франківськ, Україна

^{*}E-mail: vataschuk2016@ukr.net

Ключові слова:

- висококалорійна кафетерійна їжа
- альфа-кетоглутарат
- миші

Анотація

Висококалорійна їжа є однією з причин ожиріння – хронічного метаболічного порушення, яке збільшує ризик розвитку інсуліно-резистентності та цукрового діабету другого типу. У цій роботі ми моделювали експериментальне ожиріння у мишей лінії C57BL/6J за споживання висококалорійної кафетерійної їжі з високим вмістом вуглеводів та жирів (45% енергії від жирів) протягом 12 тижнів. Також було досліджено здатність альфа-кетоглутарату (АКГ), ключового інтермедіату циклу Кребса, покращувати толерантність до глюкози та коригувати ожиріння у мишей на тлі висококалорійної їжі. Виявлено, що кафетерійна їжа викликає ожиріння у мишей, підвищує концентрацію глюкози у крові та вміст вісцерального жиру у тілі. Споживання АКГ, який додавався у формі 1%-го розчину до питної води протягом чотирьох останніх тижнів експерименту, чинить коригувальну дію на тлі висококалорійної дієти: нормалізує масу тіла, знижує вміст вісцерального жиру та повертає до контрольного рівня вміст глюкози у крові мишей. Обговорюються потенційні механізми дії АКГ як міметика калорійного обмеження.

Вступ

Ожиріння – хронічне метаболічне порушення, визнане нещодавно самостійною хворобою та оголошене ВООЗ неінфекційною епідемією [1]. Серед головних причин ожиріння найчастіше називають надмірне споживання висококалорійної їжі та малорухливий спосіб життя. В останні роки показано, що жирова тканина є неоднорідною і виконує не лише метаболічні, а й ендокринні функції, синтезуючи велику кількість біологічно активних речовин. Небезпеку при ожирінні становить вісцеральна (або абдомінальна) жирова тканина, у якій при надмірному розростанні порушується профіль секреції адипокінів, що сприяє появі несприятливих метаболічних ускладнень, таких як дисліпідемія, підвищення рівня глюкози у крові та інсулінорезистентність [2]. З зв'язку з цим активно розробляються підходи до запобігання та корекції ожиріння та пов'язаних з ним метаболічних порушень. Серед дієтологічних способів подолання ожиріння найбільш перспективним вважається зменшення кількості спожитих калорій. Окрім калорійного обмеження, активно вивчаються речовини, які потенційно можуть імітувати його дію [3]. Однією з таких речовин може бути проміжний метаболіт циклу Кребса – альфа-кетоглутарат (АКГ). У попередніх роботах нами виявлено, що споживання їжі з додаванням АКГ призводить до зниження рівня запасних ліпідів у плодової мушки [4]. Тому в цьому дослідженні вивчалась здатність харчового

АКГ покращувати толерантність до глюкози та коригувати масу тіла мишей у мишей за споживання висококалорійної їжі на основі кафетерійних продуктів.

Матеріали та методи

У роботі використовували мишей лінії C57BL/6J. Тварин розводили та утримували у стандартних умовах віварію, при допустимих коливаннях температури $22 \pm 2^\circ\text{C}$, вологості повітря 50-60% з 12-годинним циклом світло/темрява, в клітках, що відповідають стандартам утримання лабораторних тварин. Мишей годували збалансованим кормом для лабораторних тварин ("Vita Україна") наступного складу: вміст жиру – 4,8%, білка – 21,8%, клітковини – 3,9%. У віці 8 місяців мишей (самки) розділяли на 2 групи: контрольну (5 мишей) та дослідну (10 мишей). Контрольна група мишей продовжувала споживати базовий корм, а дослідній групі додатково додавали (в окремому посуді) кафетерійні продукти. Кафетерійна дієта містила типові продукти раціону людини: печиво, шоколад, твердий сир, шинка, ковбаса, солодкий і солоний арахіс, кукурудзяні палички, цукерки-батончики, чіпси, сухарики). Кафетерійна дієта мала тижневе меню і включала три висококалорійні продукти на день загальною калорійністю 4,1-4,4 ккал/г їжі, при цьому 43-55% калорій від загального обсягу калорій припадало на жири [5, 6]. При споживанні дієти миші мали необмежений доступ до питної води. На 8-му тижні висококалорійної дієти мишей розділяли на дві підгрупи: перша – зберігала попередній харчовий режим (кафетерійна їжа та питна вода), а іншій – до води додавали 1%-ий розчин натрієвої солі АКГ (концентрацію взято з [7]). На цих дієтах миші заходилися ще 4 тижні (загалом 12 тижнів). Протягом експерименту фіксували зміну маси тіла мишей.

По завершенню експерименту проводили тест на толерантність до глюкози. Концентрацію глюкози визначали глюкозооксидазним методом з використанням діагностичного набору фірми "Реагент" (Дніпро, Україна). Зразки крові отримували при пункції хвостової вени. Для проведення цього тесту мишам не давали корм протягом 15-16 год, зберігаючи доступ до води. Зранку мишей зважували і визначали концентрацію глюкози у крові (0 хв). Потім мишей гаважили 20%-ним розчином глюкози (2 мг на 1 г маси тіла) – глюкозне навантаження [8]. Концентрацію глюкози у крові мишей визначали через 15, 30, 60 та 120 хв після глюкозного навантаження. Декапітацію мишей під дією легкої анестезії вуглекислим газом, швидко відбирали зразки тканин, які зважували та заморожували в рідкому азоті. Статистичну обробку даних здійснювали у GraphPad Prism (версія 8.02), використовуючи непарний t-тест із корекцією Велча.

Експерименти проводили, дотримуючись Загальних принципів роботи на тваринах, затверджених І Національним конгресом по біоетиці (Київ, Україна, 2001) і погоджених з положеннями Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, які використовуються в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, Франція, 1986).

Результати та обговорення

Маса тіла мишей на базовому раціоні практично не змінювалась протягом експерименту, тоді кафетерійна їжа зумовлювала збільшення маси тіла: на 8-ий тиждень експерименту дослідна група мишей мала масу тіла на 15% більшу, ніж контрольна. На 8-му тижні до раціону мишей додавали АКГ. Споживання АКГ не лише запобігало подальшому збільшенню маси тіла, але й знижувало масу тіла у дослідних мишей на висококалорійній їжі до контрольного рівня на 12-ий тиждень експерименту. Маса печінки була однаковою у мишей всіх трьох груп, тоді як маса вісцерального жиру була найвищою у групи, яка споживала висококалорійну кафетерійну дієту (1201 ± 260 мг/миша). Миші контрольної групи та групи, яка споживала кафетерійну дієту з додаванням АКГ, не відрізнялися за вмістом вісцерального жиру (253 ± 29 проти 439 ± 220 мг/миша). Індекс ожиріння (відсотковий вміст вісцерального жиру у тілі мишей) показав розвиток ожиріння у мишей, які споживали кафетерійну їжу (мали вміст жиру приблизно 4%), тоді як у контрольної групи та групи на кафетерійній дієті з додаванням АКГ індекс ожиріння знаходився у межах норми.

Результати глюкозотолерантного тесту представлені на рисунку 1. Ми отримали криві, які демонструють типову динаміку глюкози у крові мишей після глюкозного навантаження, хоча і дуже суттєвого зростання рівня глюкози після навантаження не спостерігали. Низький пік в концентрації глюкози у крові у може бути зумовлений оральним способом внесення глюкози, оскільки є публікації, що цей

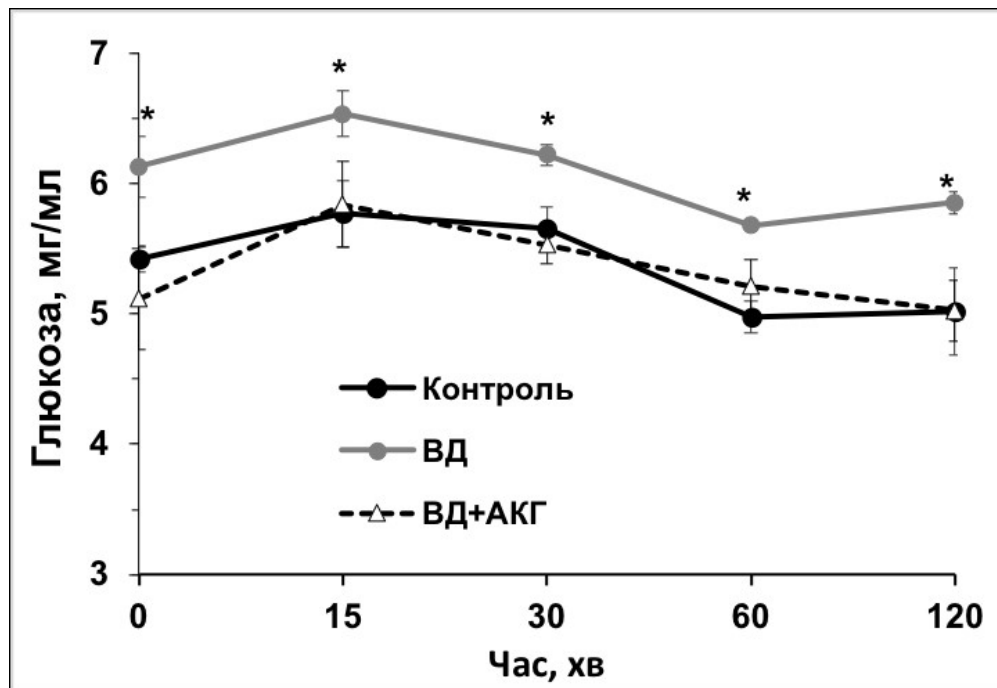


Рис. 1.: Динаміка концентрації глюкози у крові після глюкозного навантаження у мишей C57BL/6J, які 12 тижнів утримувалися на висококалорійній дієті (ВД) без та з додаванням протягом останніх 4 тижнів до питної води 1%-го АКГ (ВД+АКГ). *Значення достовірно відрізняється від відповідного значення контрольної групи. $P < 0.05$, $n = 5$.

метод спричиняє не таку сильну зміну концентрації глюкози у крові як інтраперитоніальна ін'єкція [8]. Концентрація глюкози у крові мишей, яких годували висококалорійною дієтою, була на 13% вищою, ніж у контрольної групи, і залишалася вищою за значення у контролі протягом глюкозотолерантного тесту. Концентрація глюкози у контрольних мишей та мишей, яких годували висококалорійною їжею з додаванням АКГ, була подібною та демонструвала подібну динаміку у крові після глюкозного навантаження.

Таким чином, кафетерійна їжа призводить до розвитку метаболічних порушень у мишей. Водночас, АКГ чинить коригувальну дію на тлі висококалорійної дієти. Нещодавно показано, що додавання АКГ до висококалорійної жирної їжі мишей може стимулювати адипогенез бурої жирової тканини, яка забезпечує більші енергозатрати і відповідно меншу акумуляцію запасних жирів, порівняно з білою жировою тканиною [7].

Можемо припустити, що цей механізм може бути відповідальним за коригувальну дію АКГ (сприяти розщепленню вісцерального жиру) у наших експериментах. Також відомо, що АКГ може інгібувати АТФ-синтазу [8] та активувати АМФ-залежну протеїнкіназу, яка стимулює окисний метаболізм [9, 10]. Всі ці механізми можуть сприяти тому, що АКГ запобігатиме акумулюванню запасних жирів у тілі мишей. Нормалізація рівня глюкози теж може бути наслідком впливу АКГ на вісцеральний жир, адже власне з збільшенням секреції вільних жирних кислот вісцеральним жиром пов'язують розвиток інсулінорезистентності.

Висновки

З отриманих результатів випливає те, що їжа на основі кафетерійних продуктів викликає розвиток ожиріння у мишей, збільшення вмісту вісцерального жиру та підвищення рівня глюкози у крові. Водночас, споживання АКГ на тлі висококалорійної дієти чинить коригувальну дію – нормалізує масу тіла, знижує вміст вісцерального жиру та повертає до контрольного рівня вміст глюкози. Таким чином АКГ може діяти як міметик калорійного обмеження на тлі висококалорійної кафетерійної їжі

Подяка

Дослідження було підтримано грантом від Національного фонду досліджень України (№ проекту 2020.02/0118).

Література

- [1] WHO Global Health Observatory Data Repository. World Heal Organ [Internet]. 2015; Available from: <http://apps.who.int/gho/data/view.mai>
- [2] Gutiérrez-Cuevas J, Santos A, Armendariz-Borunda J. Pathophysiological Molecular Mechanisms of Obesity: A Link between MAFLD and NASH with Cardiovascular Diseases. International Journal of Molecular Sciences [Internet]. 2021 Oct 27;22(21):11629. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms222111629>
- [3] Mercken EM, Carboneau BA, Krzysik-Walker SM, de Cabo R. Of mice and men: The benefits of caloric restriction, exercise, and mimetics. Ageing Research Reviews [Internet]. 2012 Jul;11(3):390–398. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2011.11.005>
- [4] Bayliak MM, Lylyk MP, Shmihel HV, Sorochynska OM, Semchyshyn OI, Storey JM, et al. Dietary alpha-ketoglutarate promotes higher protein and lower triacylglyceride levels and induces oxidative stress in larvae and young adults but not in middle-aged Drosophila melanogaster. Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology [Internet]. 2017 Feb;204:28–39. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2016.11.005>
- [5] Lang P, Hasselwander S, Li H, Xia N. Effects of different diets used in diet-induced obesity models on insulin resistance and vascular dysfunction in C57BL/6 mice. Scientific Reports [Internet]. 2019 Dec;9(1). Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-55987-x>
- [6] Sampey BP, Vanhooose AM, Winfield HM, Freerman AJ, Muehlbauer MJ, Fueger PT, et al. Cafeteria Diet Is a Robust Model of Human Metabolic Syndrome With Liver and Adipose Inflammation: Comparison to High-Fat Diet. Obesity [Internet]. 2011 Jun;19(6):1109–1117. Available from: <https://doi.org/10.1038/oby.2011.18>
- [7] Tian Q, Zhao J, Yang Q, Wang B, Deavila JM, Zhu M-J, et al. Dietary alpha-ketoglutarate promotes beige adipogenesis and prevents obesity in middle-aged mice. Aging Cell [Internet]. 2019 Nov 6;19(1). Available from: <https://doi.org/10.1111/accel.13059>
- [8] Bowe JE, Franklin ZJ, Hauge-Evans AC, King AJ, Persaud SJ, Jones PM. METABOLIC PHENOTYPING GUIDELINES: Assessing glucose homeostasis in rodent models. Journal of Endocrinology [Internet]. 2014 Jul 23;222(3):G13–G25. Available from: <https://doi.org/10.1530/JOE-14-0182>
- [9] Su Y, Wang T, Wu N, Li D, Fan X, Xu Z, et al. Alpha-ketoglutarate extends Drosophila lifespan by inhibiting mTOR and activating AMPK. Aging [Internet]. 2019 Jun 26;11(12):4183–4197. Available from: <https://doi.org/10.18632/aging.102045>
- [10] Chin RM, Fu X, Pai MY, Vergnes L, Hwang H, Deng G, et al. The metabolite α -ketoglutarate extends lifespan by inhibiting ATP synthase and TOR. Nature [Internet]. 2014 May 14;510(7505):397–401. Available from: <https://doi.org/10.1038/nature13264>

Вплив комплексу харчових добавок на адаптивні реакції щурів

Ячмінь А.І., Шевченко К.В. *, Григоренко А.С., Донець І.М., Кінаш О.В., Єрошенко Г.А.

Полтавський державний медичний університет, м. Полтава, Україна

* E-mail: kvshevchenko2017@gmail.com

Ключові слова:

- глутамат натрію
- нітрит натрію
- понсо 4R

Анотація

У роботі вивчений вплив вживання комплексу харчових добавок на адаптивні реакції щурів. Дослідження проведено на 88 статевозрілих безпородних щурах-самцях. Щурам експериментальної групи, за умов безперешкодного доступу до рідини, давали пити розчин нітриту натрію. Глутамат натрію вводили в дозі 20 мг/кг, Понсо 4R – в дозі 5 мг/кг 1 раз на добу перорально. Дози харчових добавок вдвічі були меншими за допустиму норму у харчових продуктах. Тварин виводили з експерименту через 1, 4, 8, 12 та 16 тижнів шляхом передозування тіопенталового наркозу. Перед цим проводили тест «відкрите поле». Встановлено, що вживання комплексу харчових добавок у допустимих дозах впливає на поведінкові реакції експериментальних тварин. З першого тижня спостереження у щурів посилюється тривога, страх, спостерігається притуплення адаптивних реакцій, зниження активності та порушення емоційного стану, які посилюються до 16 тижня експерименту.

Вступ

Широке використання харчових добавок для різних цілей при виробництві, обробці, упаковці і зберіганні продуктів на тлі іноді досить широких меж допустимого дозування призводить до випадків виникнення алергічних реакцій, порушення функції дихальної, травної, ендокринної та нервової систем [9]. В сучасній літературі висвітлені наслідки впливу різних екзогенних чинників на органи і системи [2], у тому числі вживання харчових добавок, але кожної окремо [5, 8, 10], проте практично немає даних про зміни в організмі при надходженні декількох хімічних речовин одночасно.

Метою роботи було визначити вплив вживання комплексу харчових добавок на адаптивні реакції щурів.

Матеріал та методи

Дослідження проведено на 88 статевозрілих безпородних щурах-самцях, які утримувались у стандартних умовах віварію. Тварин було розділено на 2 групи – контрольну та експериментальну. Щури контрольної групи вживали питну воду і отримували перорально фізіологічний розчин. Експериментальній групі вводили 0,6 мг/кг нітриту натрію [3], глутамат натрію в дозі 20 мг/кг [7], та в дозі 5 мг/кг Понсо 4R [8] в 0,5 мл дистильованої води 1 раз на добу перорально. Дози харчових добавок вдвічі були меншими за допустиму норму у харчових продуктах. Тварин виводили з експерименту через 1, 4, 8 та 16 тижнів шляхом передозування тіопенталового наркозу. Перед цим проводили тест «відкрите

поле-[4]. Для оцінки адаптивної поведінки щура поміщали в кут камери і протягом 60 секунд реєстрували спонтанну локомоторну поведінку. Визначали показники рухової і дослідницької поведінки тварин (кількість перетнутих квадратів по периферії та кількість перетинань центральних квадратів), вертикальну активність (кількість вертикальних стійок), вегетативну активність (кількість дефекацій). Отримані результати були оброблені кількісними методами варіаційної статистики з застосуванням t-критерію Ст'юдента за допомогою програми Excel.

Результати дослідження та їх обговорення

При визначенні кількості перетнутих квадратів по периферії у контрольної групи встановлено, що вона складала $7,54 \pm 0,35$ разів, що свідчить про відсутність тривоги та страху. Протягом спостереження показник коливався в межах від $7,61 \pm 0,29$ через 1 тиждень до $7,31 \pm 0,29$ на 16 тижнів, достовірно між собою не відрізняючись. Зі збільшенням терміну прийому комплексу харчових добавок перетинання периферичних квадратів мало тенденцію до зростання кількості разів по відношенню до контрольної групи. Середня кількість перетинання периферичних квадратів експериментальної групи $12,46 \pm 1,78$ разів, та в 1,67 разів частіше за контрольну групу. Тварини після 1 тижня прийому комплексу харчових добавок в 1,31 разів частіше знаходилися на периферії, після 4 тижнів – в 1,51 разів, після 8 тижнів – в 1,72 разів, після 12 тижнів – 1,88 разів, після 16 тижнів – 1,94 разів, що свідчило про появу тривоги та страху, і, таким чином, зростання їхніх проявів пропорційно терміну прийому комплексу харчових добавок.

Кількість перетинань центральних квадратів у тварин контрольної групи в незалежності від терміну не мали значущих змін, та складали в середньому $2,46 \pm 0,11$ раз, що свідчить про відсутність порушення адаптивних реакцій. В експериментальній групі спостерігалась тенденція до різкого зниження заходів в центральні квадрати протягом спостереження. Щури, що приймали комплекс харчових добавок 1 тиждень мали показник в 1,68 разів менший, ніж в контрольній групі, через 4 тижня мали в 4,62 рази менший показник. Групи тварин, які приймали добавки 8 тижнів, 12 тижнів та 16 тижнів не заходили в центр. В середньому тварини експериментальної групи перетинали центральні квадрати $0,39 \pm 0,63$ разів, що в 6,3 разів рідше ніж в контрольній групі, що свідчило про розвиток тривоги та притуплення адаптивних реакцій у щурів, з посиленням проявів пропорційно до тривалості прийому речовин.

Вертикальна активність тварин, незалежно від термінів, в контрольній групі не мала суттєвих змін та становила в середньому $2,07 \pm 0,07$ разів, отже тварини не мали порушень активності та проявів страху. У щурів в експериментальній групі ми спостерігали тенденцію до зниження кількості вертикальних стійок з середнім показником $0,85 \pm 0,8$ разів. Показник у тварин з терміном прийому харчових добавок 1 тиждень в 1,27 разів нижчий, ніж в контрольній групі щурів, 4 тижня – в 1,54 разів нижче, 8 тижнів – в 1,74 разів нижче, а з терміном 12 та 16 тижнів показник дорівнював нулю. В середньому тварини експериментальної групи в 2,4 рази рідше виконували вертикальні стійки, що свідчить про порушення активності та появу страху з погіршенням стану прямо пропорційно до тривалості прийому комплексу харчових добавок.

Збільшення кількості дефекацій та уринацій свідчать про зміни в емоційному стані тварин. Щури контрольної групи не мали великих розбіжностей в кількості болюсів в залежності від терміну спостереження, середнє значення складало $1,64 \pm 0,08$ разів, що свідчить про адекватний емоційний фон. Тварини, які приймали добавки мали тенденцію до збільшення кількості болюсів в залежності від терміну – їх середня кількість складала $2,87 \pm 0,5$ раз, що в 1,75 разів більше, ніж в контрольній групі. Вже через тиждень прийому добавок тварини мали в 1,18 разів більше болюсів, ніж в контрольній групі, через 4 тижня – в 1,79 разів, 8 тижнів – в 1,72 разів, 12 тижнів – в 2,08 разів, через 16 тижнів – в 2,1 разів, що свідчить про зміни та порушення емоційного стану.

У результаті проведеного дослідження встановлена прямо пропорційна залежність між змінами показників у тесті «відкрите поле» та тривалістю прийомом комплексу харчових добавок, що узгоджується з даними інших дослідників [6] відносно впливу етанолу та настоянки кануферу на центральну нервову систему і емоційний стан щурів. Середня кількість перетинань периферичних квадратів у тварин які 16 тижнів приймали в 1,92 рази була більшою за контрольну групу, кількість перетинань центральних квадратів в експериментальній групі досягала позначки нуль, а в контрольній $2,62 \pm 0,14$ разів, вертикальна активність тварин експериментальної групи також досягала нуля на 16 тижні, а в контрольній дорівнювала $2 \pm 0,16$. Аналогічні поведінкові зміни описані іншими авторами

при хронічній алкогольній інтоксикації у щурів [1].

Висновки

Вживання комплексу харчових добавок у допустимих дозах впливає на поведінкові реакції експериментальних тварин. Встановлено, що вже з першого тижня спостереження у щурів посилюється тривога, страх, спостерігається притуплення адаптивних реакцій, зниження активності та порушення емоційного стану, які посилюються до 16 тижня експерименту.

Література

- [1] Єрошенко ГА, Казакова КС, Єрошенко АІ, Лисаченко ОД. Зміни представництва мігрантних клітин слизової оболонки ясен щурів при хронічній інтоксикації етанолом. Світ медицини та біології. 2015; 3(52):103-6.
- [2] Єрошенко ГА, Сенчакович ЮВ, Казакова КС, Білаш СМ. Вплив метакрилату на функцію слинних залоз. Світ медицини та біології. 2014; 1 (43):181-85.
- [3] Мышкин ВА, Еникеев ДА, Габдрахманова ИД, Еникеев ОА, Срубилін ДВ, Гимадиева АР. Cerebro-hepatic protective activity of complex compound of succinic acid with 1.3.6-trimethyl-5-hydroxyuracil in experimental intoxication by sodium nitrate. Zhurnal «Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya» [Internet]. 2018 Nov 21;(4()):163-167. Available from: <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2018.04.163-167>
- [4] Разуваева ЯГ, Топорова АА, Тумутова ЭЧ. Нейропротективное действие растительного средства «Анксиофит» при экспериментальной алкогольной интоксикации. Сибирский медицинский журнал. 2012; 7:105-7.
- [5] Rutska AV, Getsko NV, Krynytska IY. Токсичний вплив глутамату натрію на живий організм. Medical and Clinical Chemistry [Internet]. 2017 Apr 28;(1). Available from: <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2017.v0.i1.7685>
- [6] Тесарівська УІ, Мартиник СЯ. Вивчення орієнтовно-дослідницької активності щурів при введенні настоянки трави кануферу (*pyrethrum majus*). Науково-технічний бюлетень Державного науково-дослідного контрольного інституту ветеринарних препаратів та кормових добавок і Інституту біології тварин. 2015;16(1):114-119.
- [7] Falalieieva T, Kukhars'kyi V, Berehova T. Effect of long-term monosodium glutamate administration on structure and functional state of the stomach and body weight in rats. Fiziologichnyi zhurnal [Internet]. 2010 Jul 15;56(4):102-110. Available from: <https://doi.org/10.15407/fz56.04.102>
- [8] AL-Dahhan MAH. Effect of synthetic colorants (Sunset yellow and Ponceau 4R) in some biochemical and histopathological parameters of albino rats. Al-Qadisiyah Journal of Veterinary Medicine Sciences [Internet]. 2014 Jun 30;13(1):80. Available from: <https://doi.org/10.29079/vol13iss1art282>
- [9] Kondoh T, Tsurugizawa T, Torii K. Brain Functional Changes in Rats Administered with Monosodium l-Glutamate in the Stomach. Annals of the New York Academy of Sciences [Internet]. 2009 Jul;1170(1):77-81. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.03884.x>
- [10] Ma L, Hu L, Feng X, Wang S. Nitrate and Nitrite in Health and Disease. Aging and disease [Internet]. 2018;9(5):938. Available from: <https://doi.org/10.14336/AD.2017.1207>

Дослідження процесів пероксидації та енергетичного обміну у щурів із порушеною толерантністю до глюкози на тлі йододефіциту

Гуранич Т.В. *, Воронич-Семченко Н.М., Гуранич С.П.

Івано-Франківський національний медичний університет, Івано-Франківськ, Україна

* E-mail: guranichtanja@ukr.net

Ключові слова:

- йододефіцит
- інсуліно-резистентність
- енергетичний обмін
- прооксидантний гомеостаз

Анотація

Метою дослідження було вивчення процесів пероксидації та енергетичного обміну у сироватці крові щурів із порушеною толерантністю до глюкози на тлі йододефіциту. Тварини були розділені на контрольну (інтактні щурі) та три дослідні групи (моделювання йододефіциту, інсулінорезистентності та їх поєднання). Процеси перекисного окиснення білків досліджували за вмістом продуктів окисної модифікації білків, а вільнорадикальне окиснення ліпідів – за рівнем дієнових кон'югатів та активних продуктів, які реагують на тіобарбітурову кислоту. Енергетичний обмін аналізували за активністю сукцинат-, малат- і лактатдегідрогенази у сироватці крові. Встановлено, що комбінована ендокринопатія призводить до зменшення інтенсивності перекисної деструкції протеїнів на тлі зростання вмісту кінцевого продукту ліпопероксидації щодо значень у тварин із монойододефіцитом чи ізольованою інсулінорезистентністю. За таких експериментальних умов зменшилася активність дегідрогеназ сироватки крові, головним чином, за рахунок супресії сукцинатдегідрогенази порівняно з показниками щурів, які перебували на високофруктозній дієті чи раціоні з обмеженим вмістом йоду. Таким чином, порушення гуморальної регуляції, які виникають за умов інсулінорезистентності у поєднанні з йододефіцитом, потенціюють розлади енергетичного й прооксидантного гомеостазу.

Вступ

За фізіологічних умов між процесами окиснення та відновлення в організмі існує динамічна рівновага. Вільнорадикальні реакції в нормі модулюють активність дихального ланцюга мітохондрій, процеси апоптозу, проліферації та диференціації клітин, сприяють гуморальній регуляції організму та підтримують внутрішньоклітинну імунну відповідь [8]. Однак, надмірна активація перекисного окиснення білків і ліпідів може бути патогенетичною ланкою багатьох захворювань, зокрема ендокринопатій. Причому, агресивна дія вільних радикалів полягає не лише у прямому пошкодуючому впливі на біоструктури організму, а й у опосередкованому пригніченні ферментативних систем внутрішньоклітинного дихання й функціональної активності мітохондрій. Тривале неконтрольоване утворення активних форм кисню роз'єднує процеси дихання й окисного фосфорилування та зменшує біосинтез АТФ [3].

Із даних літератури відомо, що розлади енергосинтезу при інсулінорезистентності (ІР) виникають у зв'язку з внутрішньоклітинним дефіцитом глюкози, утилізація якої порушується внаслідок цитотоксичного впливу реактивного кисню на мембрани клітин [9]. З іншого боку, гіпоксія знижує активність внутрішньоклітинних транспортерів глюкози та сповільнює процеси глікогенезу [6, 8]. У свою

чергу, гіпофункція щитоподібної залози характеризується зниженням основного обміну та супресією ферментативної активності ензимів енергосинтетичних і вільнорадикальних реакцій [4]. Проте, потребують більш детального вивчення особливості процесів пероксидації та енергетичного обміну у щурів із порушеною толерантністю до глюкози у поєднанні з йододефіцитом (ЙД).

Матеріали та методи

Дослідження проведені на 90 статевозрілих щурах-самцях, які були розділені на три дослідні групи: тварини з ЙД (1-ша дослідна група, $n=30$), ІР (2-га дослідна група, $n=30$) та з ІР на тлі ЙД (3-тя дослідна група, $n=30$). ЙД відтворювали шляхом двохмісячного утримання щурів на йододефіцитній дієті [10]. Моделювання ІР проводили шляхом заміщення питної води тварин 10 % розчином фруктози протягом двох місяців [7].

Процеси пероксидації досліджували у сироватці крові за вмістом продуктів окисної модифікації білків (ОМБ) [2], дієнових кон'югатів (ДК) [1] та активних продуктів, які реагують на тіобарбітурову кислоту (ТБК-АП) [5]. Енергетичний обмін досліджували за активністю сукцинатдегідрогенази (СДГ), малатдегідрогенази (МДГ) і лактатдегідрогенази (ЛДГ) у сироватці крові [3]. Для порівняння аналогічні показники визначали в інтактних щурів (контрольна група, $n=30$), яких утримували в умовах стандартного харчового раціону віварію. Виведення тварин із експерименту проводили з дотриманням чинних нормативних документів щодо гуманного поводження з лабораторними тваринами. Кількісні результати дослідження аналізували за допомогою пакету математичних програм Statistica 7 з використанням t -критерію Стьюдента. Статистично достовірною вважали різницю при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Розвиток комбінованої ендокринопатії призвів до сповільнення процесів перекисного окиснення білків (ПОБ) у сироватці крові. Так, у щурів 3-ї дослідної групи рівень фракцій E_{356} і E_{370} зменшився порівняно з даними інтактних тварин на 70,6 % ($p < 0,05$) і на 68,2 % ($p < 0,05$) відповідно. У той же час, реакції перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) характеризувалися інтенсифікацією. Зокрема, у сироватці крові тварин із ІР на тлі ЙД спостерігали суттєве збільшення вмісту ТБК-АП у 4,6 раза ($p < 0,001$) щодо контролю. При порівняльному аналізі процесів вільнорадикального окиснення ліпідів у щурів із ізольованими ендокринопатіями та ІР на тлі йодної депривації відмічали збільшення інтенсивності утворення ліпоперекисів у щурів 3-ї дослідної групи, головним чином, за рахунок вмісту кінцевого продукту ПОЛ. Так, у сироватці крові щурів, які перебували на високофруктозній дієті на тлі ЙД рівень ТБК-АП став більшим у 2,9 раза ($p_{1-3} < 0,001$) та у 2,7 раза ($p_{2-3} < 0,001$) відповідно щодо аналогічних показників у тварин 1-ї та 2-ї дослідних груп.

Зміни у системі енергетичного обміну тварин із комбінованою ендокринопатією проявлялися вираженим пригніченням активності дегідрогеназ сироватки крові. Зокрема, виявили зменшення активності СДГ (на 90,4 %, $p < 0,01$) і ЛДГ (на 97,1 %, $p < 0,02$) у порівнянні з аналогічними значеннями щурів контрольної групи. Порівняльний аналіз активності ензимів енергосинтезу у тварин із ізольованими ендокринопатіями та ІР на тлі ЙД вказував на зменшення активності СДГ і ЛДГ на 87,7 % ($p_{1-3} < 0,001$) і на 63,8 % ($p_{1-3} < 0,01$) відповідно щодо даних за умов ізольованої йодної депривації та СДГ і МДГ на 67,8 % ($p_{2-3} < 0,05$) і на 46,0 % ($p_{2-3} < 0,01$) відповідно порівняно з показниками тварин 2-ї дослідної групи.

Висновки

Порушення метаболічних процесів, які виникають на тлі високофруктозної дієти та дефіциту йоду у харчовому раціоні дослідних тварин призводять до сповільнення ПОБ із одночасною активацією ПОЛ у сироватці крові. За таких умов знижується активність дегідрогеназ сироватки крові, що вказує на виснаження резерву макроергів у тканинах як наслідок гуморального дисбалансу. Враховуючи, що СДГ відображає енергетичний потенціал клітин та має потужну антиоксидантну дію, виражена супресія її активності у щурів із комбінованою ендокринопатією може вказувати на розлади енергетичного й

прооксидантного гомеостазу та прояви тканинної гіпоксії, що виникають при поєднаному впливі ІР та ЙД на тканини організму.

Література

- [1] Гаврилов ВБ, Гаврилов АР, Хмара ЙФ. Вимірювання дієнових кон'югатів в плазмі крові по ультрафіолетовому поглинанню гептанових і ізопропанольних екстрактів. *Лабораторное дело*. 1988;2:60-63.
- [2] Дубинина ЕЕ, Морозова МГ, Леонова НВ. Окислительная модификация белков плазмы крови больных психическими расстройствами (депрессия, деперсонализация). *Вопросы медицинской химии*. 2000;4:54-58.
- [3] Заморський П, Букатару ЮС, Мельничук СП. Аналіз активності сукцинатдегідрогенази та лактатдегідрогенази при гострій та хронічній гіпоксії на фоні введення похідного 2-бензамідо-2-(2-оксоіндолін-3-ілїден) оцтової кислоти. *Scientific Journal "ScienceRise: Pharmaceutical Science"*. 2017;2(6):9-13.
- [4] Кононенко АГ, Кравченко ВМ. Зміни показників обміну речовин при експериментальному гіпотиреозі. *Международный эндокринологический журнал*. 2016;2(74):174.
- [5] Коробейникова ЄН. Модифікація визначення продуктів перекисного окиснення ліпідів у реакції з тіобарбітуровою кислотою. *Лабораторное дело*. 1989;7:8-10.
- [6] Лукьянова ЛД, Кирова ЮИ, Германова ЭЛ. Роль сукцината в регуляции срочной экспрессии HIF-1A при гипоксии. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2017;164(9):273-279.
- [7] Shuprovych A, Hurina N, Korpacheva-Zynych O. Disorders of uric acid metabolism in rats with fructose-induced experimental insulin resistance syndrome. *Fiziologichnyi zhurnal* [Internet]. 2011 Mar 2;57(1):72–81. Available from: <https://doi.org/10.15407/fz57.01.072>
- [8] Bayburina G. Influence of free radical oxidation on level of corticosteroid receptors in livers of animals depending on initial sensitivity to hypoxia in dynamics of postresuscitation period. *International Research Journal*. 2018;1(67):30-34.
- [9] Buranasin P, Mizutani K, Iwasaki K, Pawaputanon Na Mahasarakham C, Kido D, Takeda K, et al. High glucose-induced oxidative stress impairs proliferation and migration of human gingival fibroblasts. *PLOS ONE* [Internet]. 2018 Aug 9;13(8):e0201855. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201855>
- [10] Martínez-Galán JR, Pedraza P, Santacana M, Escobar del Ray F, Morreale de Escobar G, Ruiz-Marcos A. Early effects of iodine deficiency on radial glial cells of the hippocampus of the rat fetus. A model of neurological cretinism. *Journal of Clinical Investigation* [Internet]. 1997 Jun 1;99(11):2701–2709. Available from: <https://doi.org/10.1172/JCI119459>

Інсулінотерапія та маса тіла

Крохмалюк О.К. *, Власенко М.В.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, Україна

*E-mail: okkrokhmaliuk@gmail.com

Ключові слова:

- діабет
- інсулінотерапія
- маса тіла

Анотація

Ведення пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу потребує якісного контролю компенсації, належної корекції дозування препаратів інсуліну короткої і тривалої дії відповідно до віку, індексу маси тіла, індивідуальної сприйнятливості. Пацієнти допубертатного віку важче досягають стану компенсації та потребують ретельного титрування препаратів інсуліну. Зв'язку між рівнем компенсації та індексом маси тіла не виявлено. Пацієнти пубертатного віку чоловічої статі частіше мають підвищену масу тіла та вимагають призначення вищих доз інсуліну, переважно за рахунок інсуліну короткої дії. Використання великих доз болюсного інсуліну у цій віковій групі вимагає ретельного контролю за масою тіла. Пацієнти з нормальною масою тіла легше піддаються корекції дози інсуліну. У групі пацієнтів з недостатньою масою тіла закономірності в корекції дози не спостерігаються. Відповідна корекція дози та постійний контроль показника глікозильованого гемоглобіну сприяють кращій компенсації пацієнтів та профілактиці гострих та хронічних ускладнень цукрового діабету 1 типу.

Вступ

За статистичними даними в Україні понад 10 тисяч дітей мають діагноз цукрового діабету [1] і рівень захворюваності продовжує невпинно зростати. Ситуація з пандемією Covid-19 призводить до виникнення труднощів у взаємодії пацієнтів та лікарів вузького профілю, що зумовлює погіршення контролю компенсації цукрового діабету, належної корекції дозування препаратів та їх вибору з урахуванням індивідуальних особливостей – віку, індексу маси тіла, індивідуальної сприйнятливості.

Матеріали та методи

Оцінка кореляції між початковими та кінцевими дозами базального та болюсного інсуліну для дітей різного віку, аналіз співвідношення початкового рівня компенсації, індексу маси тіла та дози інсуліну, оцінка відповіді на корекцію дози базального та болюсного інсуліну за показником глікозильованого гемоглобіну.

Результати та обговорення

У дослідженні брали участь 29 пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу віком від 5 до 17 років, серед яких 15 осіб чоловічої та 14 осіб жіночої статі. Усі пацієнти приймають аналоги інсуліну короткої та

тривалої дії відповідно до схеми болусно-базальної терапії. Виділено 2 групи – особи допубертатного та пубертатного віку. Визначали рівень компенсації, індекс маси тіла, проводили корекцію дози інсуліну для базального та болусного введення, визначали показник глікозильованого гемоглобіну та порівнювали їх значення на початку та в кінці дослідження.

На момент первинного огляду 24 пацієнти знаходилися у стані декомпенсації (середній показник HbA1c = 8,1%), при чому пацієнти допубертатного віку були більш декомпенсовані (середній показник HbA1c = 8,3%), ніж пацієнти пубертатного віку (середній показник HbA1c = 7,9%) серед обох статей.

Серед дівчат допубертатного віку всі пацієнти мали індекс маси тіла у межах вікових значень норми, серед дівчат пубертатного віку у 4 з 10 осіб була знижена маса тіла, у 6 – в межах норми, а серед хлопців пубертатного віку у 6 – показники вище норми, у 6 – в межах нормальних значень. Зв'язку між рівнем компенсації та індексом маси тіла не виявлено.

Пацієнти пубертатного віку, на відміну від допубертатного, вимагали призначення вищих доз інсуліну в 2-2,5 рази, особливо інсуліну короткої дії. Дози інсуліну у хлопців пубертатного віку складають в середньому 24 Од базального та 29 Од болусного, у дівчат – 18 Од і 23 Од відповідно. Після корекції доза збільшилася у хлопців до 29 Од базального інсуліну та 34 Од болусного, у дівчат – 21 Од і 26 Од відповідно. Співвідношення між дозами інсуліну короткої та тривалої дії зберігалось майже 50/50 %.

У групі пацієнтів допубертатного віку до корекції дози становили для хлопців в середньому 3 Од базального та 12 Од болусного інсуліну, для дівчат 5 Од і 11 Од відповідно. Після корекції дози незначно збільшилися – до 9 Од базального і 13 Од болусного інсуліну у хлопців, до 7 Од базального і 14 Од болусного у дівчат.

Пацієнти з індексом маси тіла вище норми потребували вищих доз інсуліну короткої та тривалої дії, а корекція полягала переважним чином у збільшенні дози короткого інсуліну в середньому на 8 ± 4 одиниці. У пацієнтів з нормальною масою тіла різниця між початковими та кінцевими дозами базального та болусного інсуліну була мінімальною - 3 ± 2 Од для базального та 4 ± 3 Од. У групі пацієнтів з недостатньою масою тіла закономірності в корекції дози не спостерігалися.

Після корекції дози у стан компенсації перейшли 12 пацієнтів з 24, які були декомпенсованими. Середній показник HbA1c становив 7,6%.

Висновки

1. Пацієнти пубертатного віку потребують у 2-2,5 рази вищої дози базального та болусного інсуліну, ніж особи допубертатного періоду, незалежно від статі.
2. Немає прямого зв'язку між індексом маси тіла та рівнем компенсації.
3. Пацієнти з надмірною масою тіла, серед яких переважають особи пубертатного віку чоловічої статі, важче піддаються корекції дози базального та болусного інсуліну, потребують збільшення дози, більшим чином за рахунок інсуліну короткої дії. Використання великих доз болусного інсуліну у цій віковій групі вимагає ретельного контролю за масою тіла.
4. Відповідна корекція дози та постійний контроль показника глікозильованого гемоглобіну сприяють кращій компенсації пацієнтів та профілактиці гострих та хронічних ускладнень цукрового діабету 1 типу.

Література

- [1] Кривоносова О, Журавльова Л. Актуальні підходи до лікування хворих на цукровий діабет. Харків: ХНМУ; 2019.

Метаболічні зміни сироватки крові щурів з інсулінорезистентністю та гіпотиреоїдною дисфункцією

Петруняк С.О.

Івано-Франківський національний медичний університет, Івано-Франківськ, Україна

E-mail: Sofiyabog@gmail.com

Ключові слова:

- гіпотиреоз
- інсуліно-резистентність
- метаболізм
- сироватка крові

Анотація

Представлено особливості перебігу метаболічних процесів в інтактних тварин (контрольна група), за умов експериментальних гіпотиреоїдної дисфункції (2-га група) та інсулінорезистентності (3-тя група). Встановлено, що порушення тиреоїдного гомеостазу та зростання толерантності до глюкози супроводжується розвитком вторинної дисліпідемії (за рахунок зростання проатерогенних фракцій ліпідів, коефіцієнта атерогенності сироватки крові). Привертає увагу зниження вмісту загального білка та зростання концентрації окспроліну (суттєвіше за умов інсулінорезистентності) у дослідних тварин.

Вступ

Захворювання щитоподібної залози займає лідируючі позиції серед ендокринопатій. Поширеність тиреоїдної патології найвища у регіонах йодної депривації, у тому числі у мешканців Прикарпаття. Зниження тиреоїдних гормонів впливає на функцію всіх органів і систем, а також асоціюється з дисліпідемією та ожирінням [1]. Тривалий йододефіцит призводить до порушення тиреоїдного гомеостазу та супроводжується стійкими змінами метаболізму, сприяє розвитку атеросклерозу (зростання проатерогенних фракцій ліпідного спектру крові), ожиріння [2]. Синтез білка і його розпад при гіпотиреозі знижені, тому в крові визначається зменшення вмісту загального білка і диспротеїнемія [2].

Не менш поширеними серед ендокринної патології є цукровий діабет (ЦД), особливо 2 типу, та інсулінорезистентність (ІР), що характеризується недостатньою біологічною відповіддю інсуліночутливих клітин на дію інсуліну. Дані ендокринопатії суттєво впливають на ліпідний обмін, створюють високі ризики розвитку атеросклерозу та ішемічної хвороби серця [4]. Необхідно акцентувати, що ІР може бути самостійною нозологічною одиницею і сприяти розвитку багатьох захворювань. ІР також є однією з патогенетичних ланок таких захворювань, як гіпертонічна хвороба, метаболічний синдром, ішемічна хвороба серця, хвороби наднирників, печінки тощо [5]. З урбанізацією населення та докорінною зміною способу життя ризик ожиріння та розвитку ІР суттєво зростає. В етіології ІР розглядають надмірне споживання жирів, які швидко насичують та дають енергію, переважне вживання продуктів з високим глікемічним індексом та низьку фізичну активність [6].

Метою дослідження було вивчення впливу гіпотиреоїдної дисфункції та інсулінорезистентності на метаболізм жирів, вуглеводів та білків.

Матеріали та методи

Дослідження проведені статевозрілих щурах масою 120-150 г. Тварин контрольної групи (1-ша група, n=15) утримували в звичайних умовах віварію на збалансованій дієті. Тварини 2-ї групи (n=15) пере-

бували на дієті з недостатнім вмістом йоду, 3-ї ($n=15$) – отримували 10% фруктозу замість питної води при звичайній дієті. Під час проведення експерименту (80 дб) дотримувались положень Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які призначені для наукових та інших цілей [7]. Виведення тварин із експерименту здійснювали під загальною анестезією (Кетамін в/о з розрахунку 100 мг/кг маси тіла). Тиреоїдний статус характеризували за вмістом у сироватці крові вільних трийодтироніну (vT_3) та тироксину (vT_4), ТТГ. Ліпідний обмін оцінювали за вмістом загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестерин ліпопротеїдів низької (ХС ЛПНЩ) та високої (ХС ЛПВЩ) щільності. За показниками вираховували коефіцієнт атерогенності (КА). Для оцінки вуглеводного обміну визначали концентрацію глюкози та інсуліну у сироватці крові. У сироватці крові також визначали вміст загального білка крові та оксипроліну. Результати опрацьовували статистично з допомогою програми Excel пакету Microsoft Office 365 ProPlus. Достовірними вважали дані при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

У результаті експерименту встановили, що щури 2-ї групи були більше сонливі та менше активні, ніж щури інших груп, також зауважили випадіння шерсті, зниження апетиту. Суб'єктивні ознаки гіпотиреозу підтвердились біохімічними аналізами. Рівень ТТГ у сироватці крові тварин 2-ї групи зріс у 3,5 раза ($p_{1-2} < 0,02$) щодо контролю, а vT_3 і vT_4 знизились на 67% ($p_{1-2} < 0,01$) та на 27% ($p_{1-2} < 0,05$) відповідно. У щурів 3-ї групи спостерігали надмірний апетит, спрагу, зростання маси тіла. В їх крові відмітили підвищений вміст інсуліну на 54% ($p < 0,05$) та гіперглікемію (зростання концентрації глюкози на 52%, $p < 0,05$) порівняно з контрольною групою щурів.

У щурів із гіпотиреозом зросли: рівень ЗХС – у два рази щодо контролю ($p_{1-2} < 0,05$), ТГ – на 93% ($p_{1-2} < 0,01$), ХС ЛПНЩ – у два рази ($p_{1-2} < 0,01$) та знизились ХС ЛПВЩ на 24% ($p_{1-2} < 0,05$) порівняно з даними у тварин 1-ї групи. У щурів з ІР спостерігали таку ж тенденцію, зокрема, зростання рівня ЗХС – на 99% ($p_{1-3} < 0,05$), ТГ – на 56% ($p_{1-3} < 0,05$), ХС ЛПНЩ – у 2,7 рази ($p_{1-3} < 0,01$) та на 29% знизився рівень ХС ЛПВЩ ($p_{1-3} < 0,02$). Є очевидним, що гіпотиреоз призводить до більшого накопичення ЗХС та ТГ, а при ІР є суттєвішим збільшення вмісту ХС ЛПНЩ та зниження ХС ЛПВЩ, зростання КА (у щурів 2-ї групи КА становив $4,6 \pm 0,5$, 3-ї групи – $4,8 \pm 0,8$ при даних контрольної групи $1,1 \pm 0,4$).

У сироватці крові тварин 2-ї групи рівень загального білка знизився на 10% ($p_{1-2} < 0,05$), 3-ї – зріс на 27% ($p_{1-3} < 0,05$) щодо контрольних показників. Рівень оксипроліну зріс у тварин усіх дослідних груп. У сироватці крові щурів 2-ї групи показник був більшим на 37% ($p_{1-2} < 0,001$), а 3-ї групи – на 54% ($p_{1-3} < 0,001$), ніж у щурів 1-ї групи. Загальний білок сироватки крові у сироватці крові тварин 2-ї групи був меншим на 10% ($p_{1-2} < 0,05$), а 3-ї – більшим на 27% ($p_{1-3} < 0,001$) відносно контролю. Варто акцентувати, що сполучнотканинними білками – колагеном та еластаном підтримується структура легень. Відомо, що колаген у легенях розщеплюється металопротеїназами, синтез яких регулюється на рівні транскрипції до оксипроліну. Металопротеїнази синтезуються в неактивній формі та активуються під впливом протеаз, які залежать від рівня експресії їх генів, активності їх інгібіторів [3]. Більшість із зазначених процесів відбувається за участі гормонів щитоподібної залози, тому порушення тиреоїдного гомеостазу може впливати на метаболізм сполучної тканини.

Висновки

Експериментальний гіпотиреоз та інсулінорезистентність порушують і метаболізм білків, суттєво впливають на ліпідний спектр крові, створюють ризик розвитку атеросклерозу.

Література

- [1] Паньків ВІ. Ендемічний зоб (йододефіцитні захворювання). Міжнародний ендокринологічний журнал. 2012;7(47):127-135.
- [2] Nechyporuk VM, Korda MM. Метаболізм при гіпо- та гіпертиреозі. Вісник наукових досліджень [Internet]. 2015 Nov 5;(3). Available from: <https://doi.org/10.11603/2415-8798.2015.3.5170>

- [3] Shevchenko OS, Ovcharenko IA, Todoriko LD. Pathophysiological Mechanisms Destruction of the Lung Connective Tissue in Tuberculosis. Infusion & Chemotherapy [Internet]. 2019 Sep 24;(2):14–20. Available from: <https://doi.org/10.32902/2663-0338-2019-2-14-20>
- [4] Кіхтяк ОП. Механізми розвитку інсулінорезистентності та її мішені. Український медичний часопис. 2013;(97):99-102.
- [5] Tsapenko PK, Vasylenko MI, Aliiev RB, Zavgorodniy MO, Kozlovska MG, et al. Effects of High-Fat Diet on the Development of Insulin Resistance and Metabolic Syndrome in Rats. Ukraïns'kij žurnal medicini, bìologìi ta sportu [Internet]. 2020 Apr 21;5(3):441–444. Available from: <https://doi.org/10.26693/jmbs05.03.441>
- [6] Lavrenova EA, Drapkina OM. Insulin resistance in obesity: pathogenesis and effects. Obesity and metabolism [Internet]. 2020 Jun 1;17(1):48–55. Available from: <https://doi.org/10.14341/omet9759>
- [7] European convention to the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Council of Europe. European Treaty Series. 1986;123.

Невротичні розлади сучасності

Дика Б.М.

Житомирський медичний інститут, Житомир, Україна

*E-mail: b.m.dyka@gmail.com

Ключові слова:

- невроз
- психічні
- розлади
- COVID-19

Анотація

У сучасному житті людини не вдається уникнути впливу стресорних факторів. Особливо за останні два роки, оскільки люди зустрілись із захворюванням, яке змінило звичайний ритм життя та вплинуло на стан здоров'я. Основною проблемою сьогодення виявився Covid-19. Як відомо, коронавірусна хвороба впливає і на психічну діяльність людини. У більшості людей на фоні Covid-19 з'явилися симптоми неврозів. Також невротичні розлади зустрічаються у людей, які не хворіли або мали безсимптомний перебіг коронавірусної хвороби. Дані розлади зумовлені негативним впливом самоізоляції та іншими умовами життя в період погіршення епідемічної ситуації.

Вступ

У зв'язку з Covid-19 зросла кількість людей, які страждають невротичними розладами [2, 4]. Статистичні дані ВООЗ за 2019-2021 роки показують, що в 10 % людей на планеті є хронічні невротичні розлади [2, 4]. А 30-65% пацієнтів, які звертаються до сімейного лікаря, мають невротичні симптоми [1, 5]. Також слід враховувати, що велика кількість людей не звертається за медичною допомогою при наявності симптомів. До групи ризику розвитку невротичних розладів належать медичні працівники, вчителі, викладачі, а також студенти [1, 4, 3].

Мета роботи. Встановити рівень поширеності невротичних розладів серед студентів-випускників Житомирського медичного інституту.

Матеріали та методи

У дослідженні взяли участь 103 студенти Житомирського медичного інституту, які навчаються на 4-му курсі відділення "Сестринська справа". Учасникам дослідження було запропоновано пройти анонімний онлайн-тест, у вигляді Google-форми, який складався з 20 запитань. Тест підготовлений відповідно до шкали самооцінки тривоги, розробленою професором та завідувачем кафедри медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії Національного медичного університету ім. О.О.Богомольця Чабаном О.С. та доктором медичних наук, професором Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця Хаустовою О.О. Респонденти обрали один з обов'язкових варіантів відповідей: "так" чи "ні" в результаті кожен учасник дослідження отримав від 1 до 20 балів.

Результати та обговорення

Проаналізувавши анкети, ми розділили отримані відповіді на три групи:

- 1-а - кількість респондентів, що набрали від 1 до 6 балів,
- 2-а група - отримали від 7 до 13 балів,
- 3-я - кількість респондентів, що отримали 14-20 балів.

Відповідно в першій групі опинились 18 респондентів, що становить 17,5% від загальної кількості учасників. У другій групі найбільша кількість респондентів - 55 респондентів, що становить 53,4%. В третій групі – 30 респондентів, відповідно 29,1 % від загальної кількості осіб, що приймали участь у анкетуванні.

Наші дослідження показали, що майже третина учасників мають симптоми невротичного розладу. Дана категорія отримала рекомендації звернутись за медичною допомогою для подальшого обстеження стану психічної діяльності та виявлення причини даного порушення.

55 респондентам рекомендовано самостійно чи з допомогою спеціалістів в галузі психології та психіатрії, виявити психотравмуючі фактори в своєму житті, позбутись їхнього впливу на організм, та через два і чотири тижні повторити тестування. При незмінному чи погіршеному варіанті результатів тестування, респонденту рекомендовано звернутись за психологічною допомогою.

Першій групі респондентів рекомендовано не хвилюватись про стан свого психічного здоров'я, дотримуватись принципів здорового способу життя та щорічно проходити схоже тестування для контролю стану свого психічного здоров'я.

Висновки

На підставі отриманих результатів виявили, що лише в 17,5% студентів-випускників Житомирського медичного інституту відсутні симптоми, які відносять до невротичного розладу, а отже можна стверджувати про стабільний, здоровий стан психічної діяльності. Іншим респондентам рекомендовано звернути увагу на стан свого здоров'я та виявити чинники, які впливають на стабільність психічної діяльності.

Література

- [1] Лазос ГП. Посттравматичне зростання: теоретичні моделі, нові перспективи для практики. Актуальні проблеми психології. 2016;1(45):120-127.
- [2] Mishchenko TS, Mishchenko VM. Neurological complications in patient with COVID-19. Psychiatry Neurology and Medical Psychology [Internet]. 2021;(16). Available from: <https://doi.org/10.26565/2312-5675-2021-16-03>
- [3] Yurtsenyuk OS. Occurrence and comprehensive treatment of stress-related neurotic and somatoform disorders in students of different years and specialties. Psychiatry Neurology and Medical Psychology [Internet]. 2020;(13). Available from: <https://doi.org/10.26565/2312-5675-2020-13-07>
- [4] Yurtsenyuk OS. Results of the study of the frequency of new cases of non-psychotic mental disorders in students of higher education institutions. Psychiatry Neurology and Medical Psychology [Internet]. 2021;(17). Available from: <https://doi.org/10.26565/2312-5675-2021-17-03>
- [5] Чабан ОС, Хаустова ОО, Жабенко ОЮ. Ситуаційна соціокультурна тривога: сучасні провокації та їх психосоматичні розв'язання. НейроNews. 2020;4:10-15.

Особливості активності індукцибельної (iNOS) синтази у тканині міокарда щурів із інсулінорезистентністю та ожирінням за умов належного та обмеженого забезпечення йодом

Тодорів Т.В.

Івано-Франківський національний медичний університет, Івано-Франківськ, Україна

E-mail: taniastrokosh@gmail.com

Ключові слова:

- iNOS
- міокард
- інсуліно-резистентність

Анотація

Кардіоваскулярні та ендокринні захворювання (такі як цукровий діабет, ожиріння та йододефіцит) є головними медичними проблемами у всьому світі. В основі пошкодження судин та розвитку патологічних змін різних органів важливу роль має ендотеліальна дисфункція, NO-синтазна система та продуктів окисної модифікації білків (ОМБ). Дослідження проведені на нелінійних щурах, рандомізованих методом випадкової вибірки із інсулінорезистентністю, ожирінням за умов обмеженого та належного забезпечення йодом. Визначали активність індукцибельної (iNOS) синтази у тканині міокарда та стан ОМБ у сироватці крові та тканині міокарда. Збільшення рівня експресії iNOS у дослідних групах може бути тригером для довгострокових сигналів, які щодо розвитку запального процесу можуть носити як активуючий, та пригнічуючий характер. iNOS виступає як медіатор запалення (особливо на початковому етапі), що є важливим маркером для ризику розвитку серцево-судинних захворювань. Виявлено, що за умов інсулінорезистентності, ожиріння на тлі обмеженого та належного забезпечення йодом, зростає рівень окисно-модифікованих білків, що характеризується зростанням аліфатичних альдегідо- і кетондинітро-фенілгідрозонів нейтрального та основного характеру у сироватці крові та тканині міокарда.

Вступ

Кардіоваскулярні та ендокринні захворювання (такі як цукровий діабет, ожиріння та йододефіцит) є головними медичними проблемами у всьому світі. Згідно з результатами досліджень, у хворих на цукровий діабет ризик розвитку ішемічної хвороби серця, інфаркту міокарда та інших серцево-судинних захворювань зростає у 2-4 рази [1], що зумовлює значні економічні наслідки для пацієнта та національної системи охорони здоров'я.

В основі пошкодження судин та у розвитку патологічних змін різних органів важливу роль має ендотеліальна дисфункція. Ендотелій, який впливає на ендотеліальні рецептори в низьких концентраціях, має здатність синтезувати потужні вазоактивні речовини та індукувати вазодилатацію [2]. Важливим патогенетичним зв'язком між цими станами є оксид азоту (NO), який синтезується з амінокислоти L-аргініну. iNOS є макрофагальною ізоформою NO-синтази, яка присутня судинної мережі присутня не лише в макрофагах, а й у ендотеліальних клітинах, лімфоцитах, клітинах гладеньких м'язів [3]. Активація її відбувається під впливом запальних цитокінів та бактеріальних ендотоксинів.

За умов окисного стресу при патологічному процесі ендопатогенами виступають продукти перексидного окиснення, зокрема, окиснювальна модифікація білків (ОМБ) які є достовірними маркерами ураження тканин при вільнорадикальній патології [4].

Прогресуюче збільшення частоти захворювань серцево-судинної системи кровообігу за останнє десятиріччя зумовлює актуальність цієї проблеми і її медико-соціальне значення.

Тому метою роботи було дослідження активності індукцибельної (iNOS) синтази у тканині міокарда щурів та оцінити стан окислювальної модифікації білків (ОМБ) сироватки крові та тканин міокарда при інсулінорезистентності, ожирінні за умов належного та обмеженого забезпечення їдом.

Матеріал та методи

Дослідження проведені на нелінійних щурах, рандомізованих методом випадкової вибірки. Тварини були розділені на такі групи: 1-ша – інтактні (контрольна, $n=15$), 2-га - тварини з ІР ($n=15$), 3-тя – тварини з ожирінням ($n=15$), 4-та - тварини, які перебували на йододефіцитній дієті ($n=15$), 5-та – тварини із ІР за умов ІД та 6-та - тварини із ожирінням та йододефіцитом ($n=15$).

Тварини контрольної групи ($n=15$) перебували на стандартному харчовому раціоні. Із метою моделювання ІР до питної води тварин впродовж восьми тижнів додавали 10 % розчин фруктози [5]. Стан ІД відтворювали шляхом двохмісячного утримання щурів на йододефіцитній дієті [6]. Для моделювання ожиріння тварини перебували на висококалорійній дієті [7]. Контроль за відтворенням аліментарного ожиріння здійснювали шляхом зважування тварин, вимірювання назально-анальної довжини та розрахунку індексу маси тіла (ІМТ). Для оцінки тиреоїдного статусу тварин методом імуноферментного аналізу вивчали вміст вільних трийодтироніну (fT_3) і тироксину (fT_4), тиреотропного гормону (ТТГ) у сироватці крові та визначали індекс fT_3/fT_4 . Вуглеводний обмін вивчали за вмістом глюкози та інсуліну у сироватці крові натще з наступним обчисленням індексу НОМА-ІР (Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance). Дослідженням активності iNOS визначали за методом Сумбаєва *та ін.* [?].

Щурів виводили з експерименту шляхом декапітації під кетаміновим наркозом (100 мг/кг маси тіла). Утримання та вигодовування тварин проводили відповідно до законодавства України (Закон України # 3447-IV “Про захист тварин від жорстокого поводження 2006), Наказу МОЗ України # 281 від 01.11.2000 р. “Про міри по подальшому вдосконаленню організаційних норм роботи з використанням експериментальних тварин” та принципів Європейської Конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986).

Статистичний аналіз результатів здійснено за допомогою комп’ютерних програм Microsoft Excel та Statistica 5.5 (Multiple Regression) із використанням методів варіаційної статистики. Визначали середньоарифметичне значення (M), стандартну похибку (m), критерій Стюдента (t), коефіцієнт вірогідності (p). За вірогідні приймали значення $p < 0,05$.

Результати дослідження

У результаті проведеного експерименту при інсулінорезистентності виявили збільшення рівня iNOS у 2,5 рази ($p_{1-2} < 0,001$) в тканині міокарда щодо даних контролю (Табл. 24.1). Цукровий діабет, як відома, спричинений руйнуванням інсулінсекретуючих клітин підшлункової залози. NO приймає участь в механізмах ушкодження цих клітин. Зв’язування інсуліну з рецепторами супроводжується активацією синтезу NO індукцибельною формою NO-синтази. При цьому спостерігали активацію перекисної деструкції протеїнів у сироватці крові та тканині міокарда (зростання E_{356} – на 78,1%, $p_{1-2} < 0,05$; E_{370} – на 72,5%, $p_{1-2} < 0,01$; E_{430} – на 42,6%, $p_{1-2} < 0,05$; E_{530} – на 50,0%, $p_{1-2} < 0,01$ та E_{356} – на 58,9%, $p_{1-2} < 0,05$; E_{370} – на 55,2%, $p_{1-2} < 0,01$; E_{430} – у два рази, $p_{1-2} < 0,01$; E_{530} – у два рази, $p_{1-2} < 0,001$ відповідно щодо даних контролю (Табл. 24.2).

При ожирінні та йододефіциті спостерігаємо збільшення iNOS у два рази ($p_{1-3} < 0,001$) та на 43,3% ($p_{1-4} < 0,05$). Окисний стрес і запалення тісно взаємопов’язані, оскільки окисний стрес може зумовлювати запалення, а окисний стрес і запалення зумовлюють пошкодження клітин. Запальні стани, внаслідок виділення прозапальних цитокінів, підвищують експресію iNOS у макрофагах та гладком’язових клітинах. У 3-й дослідній групі спостерігаємо вільнорадикальне пошкодження білкових біомолекул у сироватці крові та тканині міокарда, зокрема, збільшення ОМБ: E_{356} – на 42,6% ($p_{1-3} < 0,05$), E_{370} – на 39,2% ($p_{1-2} < 0,01$), E_{430} – на 30,9% ($p_{1-3} < 0,05$), E_{530} – на 33,3% ($p_{1-3} < 0,01$) та E_{356} –

Табл. 24.1.: Зміни активності iNOS у сироватці крові та міокарді інтактних тварин, щурів із інсуліно-резистентністю, ожирінням та йододефіцитом ($M \pm m$).

Показник	1-ша контрольна (інтактні тварини)	2-га дослідна (інсуліно-резистентні тварини)	3-тя дослідна (тварини з ожирінням)	4-та дослідна (йододефіцитні тварини)	5-та дослідна (інсуліно-резистентні тварини за умов йододефіциту)	6-та дослідна (тварини з ожирінням за умов йододефіциту)
iNOS (нмоль/хв×мг)	10,4±1,25	25,9±2,14 p ₁₋₂ <0,001	20,9±2,05 p ₁₋₃ <0,001	14,9±1,42 p ₁₋₄ <0,05 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ <0,05	28,3±3,86 p ₁₋₅ <0,001 p ₄₋₅ <0,001	26,2±3,22 p ₁₋₆ <0,001 p ₄₋₆ <0,01

Табл. 24.2.: Зміни вмісту продуктів окиснювальної модифікації білків (ОМБ) у сироватці крові та міокарді інтактних тварин, щурів із інсулінорезистентністю, ожирінням та йододефіцитом ($M \pm m$).

	E ₃₅₆ , нм	E ₃₇₀ , нм	E ₄₃₀ , нм	E ₅₃₀ , нм
ОМБ, сироватка крові				
1-ша контрольна (інтактні тварини)	1,48 ± 0,21	1,25 ± 0,16	0,68 ± 0,08	0,06 ± 0,06
2-га дослідна (інсулінорезистентні тварини)	2,35 ± 0,31 p ₁₋₂ < 0,05	1,94 ± 0,28 p ₁₋₂ < 0,05	0,97 ± 0,09 p ₁₋₂ < 0,05	0,09 ± 0,007 p ₁₋₂ < 0,01
3-тя дослідна (тварини з ожирінням)	2,11 ± 0,20 p ₁₋₃ < 0,05	1,74 ± 0,16 p ₁₋₃ < 0,05	0,89 ± 0,05 p ₁₋₃ < 0,05	0,08 ± 0,007 p ₁₋₂ < 0,05
4-та дослідна (йододефіцитні тварини)	0,88 ± 0,11 p ₁₋₄ < 0,05 p ₂₋₄ < 0,001 p ₃₋₄ < 0,001	0,79 ± 0,11 p ₁₋₄ < 0,05 p ₂₋₄ < 0,01 p ₃₋₄ < 0,01	0,46 ± 0,06 p ₁₋₄ < 0,05 p ₂₋₄ < 0,01 p ₃₋₄ < 0,001	0,05 ± 0,006 p ₂₋₄ < 0,05 p ₃₋₄ < 0,01
5-та дослідна (інсулінорезистентні тварини за умов йододефіциту)	2,21 ± 0,26 p ₁₋₅ < 0,05 p ₄₋₅ < 0,001	1,78 ± 0,17 p ₁₋₅ < 0,05 p ₄₋₅ < 0,001	0,94 ± 0,09 p ₁₋₅ < 0,05 p ₄₋₅ < 0,001	0,08 ± 0,007 p ₁₋₅ < 0,05 p ₄₋₅ < 0,01
6-та дослідна (тварини із ожирінням за умов йододефіциту)	1,99 ± 0,11 p ₁₋₆ < 0,05 p ₄₋₆ < 0,001	1,65 ± 0,16 p ₄₋₆ < 0,001	0,88 ± 0,04 p ₁₋₆ < 0,05 p ₄₋₆ < 0,001	0,07 ± 0,007 p ₄₋₆ < 0,05
ОМБ, міокард				
1-ша контрольна (інтактні тварини)	0,96 ± 0,13	1,02 ± 0,1	0,56 ± 0,09	0,05 ± 0,005
2-га дослідна (інсулінорезистентні тварини)	1,71 ± 0,32 p ₁₋₂ < 0,05	1,76 ± 0,22 p ₁₋₂ < 0,01	1,12 ± 0,16 p ₁₋₂ < 0,01	0,10 ± 0,01 p ₁₋₂ < 0,001
3-тя дослідна (тварини з ожирінням)	1,49 ± 0,18 p ₁₋₃ < 0,05	1,66 ± 0,19 p ₁₋₃ < 0,01	0,96 ± 0,1 p ₁₋₃ < 0,01	0,09 ± 0,008 p ₁₋₃ < 0,001
4-та дослідна (йододефіцитні тварини)	1,35 ± 0,12 p ₁₋₄ < 0,05	1,33 ± 0,1 p ₁₋₄ < 0,05	0,82 ± 0,08 p ₁₋₄ < 0,05	0,08 ± 0,008 p ₁₋₄ < 0,01 p ₂₋₄ < 0,05
5-та дослідна (інсулінорезистентні тварини за умов йододефіциту)	2,41 ± 0,43 p ₁₋₅ < 0,01 p ₄₋₅ < 0,05	2,86 ± 0,44 p ₁₋₅ < 0,001 p ₂₋₅ < 0,05 p ₃₋₅ < 0,05 p ₄₋₅ < 0,01	1,79 ± 0,27 p ₁₋₅ < 0,001 p ₂₋₅ < 0,01 p ₃₋₅ < 0,01	0,17 ± 0,02 p ₁₋₅ < 0,001 p ₃₋₅ < 0,01
6-та дослідна (тварини із ожирінням за умов йододефіциту)	1,93 ± 0,41 p ₁₋₆ < 0,05	2,35 ± 0,41 p ₁₋₆ < 0,01 p ₄₋₆ < 0,05	1,34 ± 0,24 p ₁₋₆ < 0,01	0,12 ± 0,02 p ₁₋₆ < 0,01 p ₄₋₆ < 0,001

на 55,2% (p₁₋₃ < 0,05), E₃₇₀ – на 62,7% (p₁₋₃ < 0,01), E₄₃₀ – на 71,4% (p₁₋₃ < 0,01), E₅₃₀ – на 80,0% (p₁₋₃ < 0,001) відповідно щодо даних контролю. При ізольованому йододефіциті виявили різнонаправлені зміни інтенсивності перекисної деструкції протеїнів у досліджуваних тканинах. Зокрема, у сиро-

ватці крові виявили зменшення вмісту ОМБ E_{356} – на 40,5% ($p_{1-4} < 0,05$), E_{370} – на 36,8% ($p_{1-4} < 0,01$), E_{430} – на 32,4% ($p_{1-4} < 0,05$), E_{530} – на 16,7% ($p_{1-4} < 0,05$) та збільшення фракцій у тканині міокарда: E_{356} – на 40,6% ($p_{1-4} < 0,05$), E_{370} – на 30,4% ($p_{1-4} < 0,05$), E_{430} – на 46,4% ($p_{1-4} < 0,05$), E_{530} – на 60,0% ($p_{1-4} < 0,01$) щодо даних у інтактних тварин.

Комбінована ендокринопатія зумовлює більше виражені зміни, зокрема, при інсулінорезистентності на тлі обмеженого забезпечення йодом у міокарді спостерігаємо збільшення активності iNOS у 2,7 раза ($p_{1-5} < 0,001$) та при ожирінні на тлі йододефіциту – збільшення активності iNOS у 2,5 раза ($p_{1-6} < 0,001$) щодо даних контролю. iNOS є високоінформаційним біомаркером ендотеліальної дисфункції, яка більше виражена при комбінованих ендокринопатіях. Такий розвиток призвів до суттєвої інтенсифікації ПОВ у тканині міокарда 5-ї та 6-ї дослідних груп. Зокрема, збільшення вмісту ОМБ E_{356} – у 2,5 раза ($p_{1-5} < 0,01$), E_{370} – у 2,8 раза ($p_{1-5} < 0,001$), E_{430} – у 3,2 раза ($p_{1-5} < 0,001$), E_{530} – у 3,4 раза ($p_{1-5} < 0,001$) та ОМБ E_{356} – у два рази ($p_{1-6} < 0,05$), E_{370} – у 2,3 раза ($p_{1-6} < 0,01$), E_{430} – у 2,4 раза ($p_{1-6} < 0,01$), E_{530} – у 2,4 раза ($p_{1-6} < 0,01$) відповідно щодо даних контролю.

Висновки

Збільшення рівня експресії iNOS у досліджуваних тканинах за вказаних експериментальних умов може бути тригером для довгострокових сигналів, які щодо розвитку запального процесу можуть носити як активуючий, так і пригнічуючий характер. Зростання активності iNOS є важливим маркером для ризику розвитку серцево-судинних захворювань.

Виявлено, що за умов інсулінорезистентності, ожиріння на тлі обмеженого та належного забезпечення йодом зростає рівень перекисної деструкції білків, що посилює пошкодження тканин міокарда.

Література

- [1] De Rosa S, Arcidiacono B, Chiefari E, Brunetti A, Indolfi C, Foti DP. Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: Genetic and Epigenetic Links. *Frontiers in Endocrinology* [Internet]. 2018 Jan 17;9. Available from: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00002>
- [2] Пенішкевич ЯІ, Кучук ОП, Кузьо ОО. Роль ендотеліну-1 у патогенезі розвитку діабетичної ретинопатії. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. 2016;2(15):114-116.
- [3] Kot L, Konopelnyuk V, Dvorshchenko K, Vereschaka V, et al. NO-synthase activity and nitric oxide content in lymphoid cells of thymus and spleen of rats under conditions of diet-induced obesity. *The Ukrainian Biochemical Journal* [Internet]. 2021 Jul 8;93(3):84-91. Available from: <https://doi.org/10.15407/ubj93.03.084>
- [4] Denefil OV, Riabokon MO, Ryabokon SS, Usynskyi RS. Changes of lipid peroxide oxidation indices and antioxidant system in rats' internal organs under the influence of cardiotoxic dose of adrenalin. *Bukovinian Medical Herald* [Internet]. 2018 Dec 30;22(4 (88)):20-26. Available from: <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXII.4.88.2018.82>
- [5] Shuprovych A, Hurina N, Korpacheva-Zinych O. Disorders of uric acid metabolism in rats with fructose-induced experimental insulin resistance syndrome. *Fiziologichnyi zhurnal* [Internet]. 2011 Mar 2;57(1):72-81. Available from: <https://doi.org/10.15407/fz57.01.072>
- [6] Hlozhyk I, Strokosh T, Voronych-Semchenko N. Microelement status in rats under iodine deficiency and insulin resistance. *TEKA Arch Commis Med Sci*. 2017;5(1):67-72.
- [7] Marushchak MI, Myalyuk OP, Klishch IM. Experimental alimentary obesity: apoptosis, antioxidant system, macro- and microelements in the liver. *Medical and Clinical Chemistry* [Internet]. 2015 Dec 29;17(4). Available from: <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2015.v17.i4.5680>

Автори

Dovgan N.A., 27	Грималюк О.І., 42	Нечипорук В.М., 18
Knyazevych-Chorna T., 46	Грищук М.І., 31	Осінська Л.Ф., 5
Plakida A.L., 27	Гула Г.В., 38	Пастух М.Б., 31
Tarasevych N., 46	Гуранич С.П., 64	Петруняк С.О., 69
Єрошенко Г.А., 61	Гуранич Т.В., 64	Попадинець О.Г., 31
Ігнатова А.Ю., 14	Дем'янчук О.І., 57	Рудько Н.П., 22
Александрова К.В., 22	Дика Б.М., 72	Семченко В.А., 25
Байляк М.М., 57	Долиб'яник Г.М., 31	Сорокіна І.В., 35
Барабаш О.Я., 49	Донець І.М., 61	Стецев'ят В.Б., 11
Бедей В.І., 31	Журба О.А., 14	Ступницька Н.Д., 38
Біляєва К.С., 2	Калужина О.В., 35	Ступницький А.І., 38
Василишин І.В., 8	Коз'як І.Б., 38	Тодорів Т.В., 74
Ватащук М.В., 57	Комаревцева І.О., 14	Токарук Н.С., 31
Власенко М.В., 67	Корда М.М., 18	Тупол Л.Д., 42
Воронич В.О., 25	Корицький В.Г., 42	Філішов А.Т., 5
Воронич С.М., 51	Крохмалюк О.К., 67	Цимбала Е.М., 54
Воронич Т.Ю., 51	Крісанова Н.В., 22	Шапоренко С.В., 35
Воронич-Семченко Н.М., 64	Кульбіцька В.В., 42	Шевченко А.В., 2
Глебова Т.М., 14	Кушнірук С.В., 2	Шевченко К.В., 61
Гойденко Н.І., 35	Кінаш О.В., 61	Юрах А.О., 31
Григоренко А.С., 61	Кіндратів Е.О., 25, 46	Юрах Г.Ю., 31
	Марковский В.Д., 35	Юрах О.М., 31
	Михальченко Є.К., 22	Якубишина Л.В., 42
	Небесна З.М., 42	Ячмін'я А.І., 61

Показчик ключових слів

- β -клітини, 5
- COVID-19, 22, 25, 51, 72
- histopathology, 46
- iNOS, 74
- metabolic syndrome, 27
- mixed ovarian germ cell tumor, 46
- obesity, 27
- pregnancy, 27
- Харківський регіон, 35
- адренокортикальна аденома, 35
- альфа-кетоглутарат, 57
- антиоксидантна система, 49
- апоптоз, 5, 18
- висококалорійна кафетерійна їжа, 57
- втрата зубів, 49
- вітамін D, 2
- вітамін D3, 22
- глюкоза, 54
- глутамат натрію, 61
- гомоцистеїн, 18
- гіпергомоцистеїнемія, 18
- гіпотиреоз, 69
- дисліпідемія, 11
- діабет, 67
- діабет 1 типу, 5
- дієта, 8
- ендокринна патологія, 14
- ендоскопічне лікування, 38
- енергетичний обмін, 64
- йододефіцит, 11, 64
- кальцитріол, 22
- компоненти імунної системи, 5
- ксеношкіра, 42
- лептин, 54
- локуси, 5
- маса тіла, 67
- метаболізм, 69
- метаболіти оксиду азоту, 14
- миші, 57
- морфометричний аналіз, 31
- міокард, 74
- наднирники, 35
- невроз, 72
- нейроендокринні пухлини, 38
- нітрит натрію, 61
- ожиріння, 25
- поліморфізм, 5
- понсо 4R, 61
- прооксидантний гомеостаз, 64
- протокол лікування хворих, 22
- психічні, 72
- підлітки, 2
- розлади, 72
- ротова рідина, 49
- серцево-судинна система, 51
- сечовий міхур, 31
- сироватка крові, 69
- стрептозотцин, 31
- термічна травма, 42
- тиреоїдна недостатність, 51
- тиреоїдний статус, 8
- тиреоїдні гормони, 18
- тироцити, 42
- феохромоцитома, 35
- цукровий діабет, 2, 25, 31, 51
- цитоподібна залоза, 42
- індекс маси тіла, 54
- інсулін, 8, 54
- інсулінорезистентність, 69, 74
- інсулінорезистентність, 64
- інсулінорезистентність, 11
- інсулінотерапія, 67