

## Роль альтерации клеточного объема (по данным ЯМР-релаксометрии) в развитии апоптоза при узловых заболеваниях щитовидной железы

Е.В.Комаревцева

Луганский государственный медицинский университет, кафедра хирургии и урологии  
Луганск, Украина

Из существующих методов диагностики ни один не является скрининг-тестом, который позволил бы уже на первом этапе обследования прогнозировать неопластическую трансформацию узловых заболеваний щитовидной железы. Показатели ЯМР-релаксометрии протонов тканевой воды коррелируют с динамическими изменениями фракций тканевой воды. Изменение клеточного объема — набухание-сморщивание — вызывает процессы пролиферации-апоптоза. Это нашло подтверждение в исследованиях ЯМР-релаксационных характеристик тканевой воды в узловых тканях и тканях, окружающих узел щитовидной железы, опухолевого и неопухолевого генеза.

**Ключевые слова:** узловые заболевания щитовидной железы, клеточный объем, ЯМР-релаксация протонов тканевой воды.

### ВВЕДЕНИЕ

Регуляция клеточного объема присуща всему разнообразию физиологических процессов, типа пролиферации клетки, их дифференцировки и миграции [8]. Живые клетки должны регулировать свой объем даже при постоянной внеклеточной осмолярности, потому что находящиеся в цитозоле мембранонепроницаемые поливалентные макромолекулы аниона и катионоактивный мембранный транспорт создают осмотическое коллоидом давление с движущей силой к равновесию Donnan. Клетки животных устанавливают баланс клеточного объема  $\text{Na}^+$ -насосным механизмом, названным «механизмом насосного баланса» [11, 12].

Клетки отвечают набуханием или сжатием на осмотические колебания, что является регулирующей клеточного объема при физиологических состояниях. Однако клетки, подвергающиеся запрограммированной смерти (апоптозу), характеризуют сжатие объема клетки даже при физиологических нормотонических состояниях. При патофизиологических состояниях клетки часто не способны к регуляции объема и подвергаются постоянному набуханию или сжатию. Такая дисрегуляция клеточного объема является инициацией некротической и апоптотической смерти клетки [13].

Изменение клеточного объема обусловлено различными регуляторными механизмами, таким как ионный транспорт, аккумуляция осмотиков, метаболизм или экспрессия соответствующих генов. Регуляция клеточного объема тесно взаимосвязана с сигнальными внутриклеточными путями [8].

Степень гидратации воды макромолекулами белков или клеток делает состав тканевой жидкости неоднородным. Вода в тканях существует в виде двух фракций: свободной и связанной [9]. Молекулы свободной воды находятся на удаленном расстоянии от поверхности растворенных веществ и взаимно действуют только между собой. Связанная вода подразделяется на две разновидности: прочно связанная со структурами макромолекул, например белков (кристаллическая фракция), и гидрированная вода, которая адсорбирована на поверхности биомолекул [4]. Каждая из этих фракций тканевой воды характеризуется различными ядерно-магнитно-резонансными показателями: временем продольной или «спин-решеточной» ( $T_1$ ) и поперечной или «спин-спиновой» ( $T_2$ ) релаксации протонов воды [19, 20].

Теоретически обосновано, что скорости продольной и поперечной релаксации равны между собой в связанной и свободной фракциях

тканевой воды. Релаксация ЯМР-сигнала кристаллической воды характеризуется очень длинным  $T_1$  и коротким  $T_2$ . Оба времени релаксации протонов гидрированной воды укорочены [9]. Это связано с зависимостью параметра  $T_1$  от двух факторов: содержания всей тканевой воды и способности макромолекул (белков и полисахаридов) образовывать гидрированный слой. В то же время  $T_2$  определяется количеством участков, присоединяющих кристаллическую воду, и толщиной гидрированного слоя [9, 15].

В связи с тем, что при узловых заболеваниях щитовидной железы наблюдаются в той или иной степени выраженные изменения уровня апоптоза в тканях, представляется возможным на основе ЯМР-релаксометрии ткани щитовидной железы (узлов и окружающей ткани) разработать селективные тесты диагностики узловой патологии щитовидной железы и чувствительные методики для выбора тактики оперативного вмешательства.

Таким образом, показатели ЯМР-релаксации протонов тканевой воды коррелируют с динамическими изменениями отдельных фракций тканевой воды, что дает возможность диагностировать начальные стадии апоптоза в клетках [3].

Целью работы явилось изучение показателей ЯМР-релаксации тканевой воды ткани щитовидной железы (узлов и окружающей ткани) у больных с узловыми заболеваниями щитовидной железы для разработки патогенетических диагностических критериев экспресс-анализа форм и стадий заболеваний щитовидной железы.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ядерно-магнитным резонансом обладают атомные ядра с нечетным числом протонов, имеющие ненулевой спин. При отсутствии внешнего магнитного поля такие ядра беспорядочно ориентированы в пространстве. При облучении переменным электромагнитным полем с частотой ткани, находящейся в постоянном магнитном поле напряженностью  $B_0$ , наблюдается поглощение энергии переменного поля и переход протонов ткани на верхний энергетический уровень с изменением ориентации их магнитных моментов на антипараллельную [4].

Возвращение протонов на нижний энергетический уровень сопровождается потерей избытка энергии в виде электромагнитного излучения той же частоты. Этот обмен энергии

на дискретных уровнях и характеризуется как ядерно-магнитный резонанс [4].

Подготовку пробы для ЯМР-релаксометрии производили, как описано в работах J. Bell [7] и K. Kirk [16]. Ткани щитовидной железы (узлов и окружающей ткани) больных с узловыми заболеваниями щитовидной железы помещали в стеклянные пробирки диаметром 10 мм и прогревали в термобане «Haake» (Германия) до 40°C в течение 10 мин. (более длительное прогревание может привести к лизису и дальнейшей ошибке при инструментальном исследовании).

Для измерения времени продольной и поперечной релаксации протонов тканевой воды данной пробы пробирку помещали в прибор для ЯМР-релаксометрии «Minispec PC 120» фирмы «Bruker» (Германия), укомплектованном модульными программами ЕДМ 110 А; 510 А; 511 А; 610 А; 611 А; 612 А; 613 А, позволяющими изменять последовательность импульсов.

В проведенных экспериментах  $T_1$ -показатель определялся по 40 точкам методом «инверсия — восстановление» (inversion — recovery), в котором первоначально задается 180-градусный импульс, а через время — «считывающий» 90-градусный импульс. А  $T_2$ -показатель измерялся по 25 точкам методом Карра-Парселла-Мельбума-Гилла. В этом случае импульсовая последовательность состоит из 90-градусного и 180-градусного импульсов, вместе дающие многократное спиновое эхо, амплитуда которого убывает за истинное время  $T_2$  образца. Время повторения было выбрано одинаковым в обоих измерениях и равно 3 с.

Среднее значение амплитуды сигнала через серийный интерфейс RS 232C поступало на персональный компьютер IBM PC/AT-286, графически изображалось на экране дисплея и записывалось на флоу-диск. Математическая обработка полученных значений  $T_1$ - и  $T_2$ -показателей производилась автоматически на персональном компьютере IBM PC/AT-286 с использованием программного пакета «Experiment Supervisor» фирмы «Bruker» (Германия). При наличии двухкомпонентных кривых  $T_1$ - и  $T_2$ -показатели раскладывались на биэкспоненты и по показателям  $T_a$  и  $T_b$  рассчитывали как соотношение  $T_a$  и  $T_b$  от их общей суммы, принятой за 100%, значения  $P_a$  и  $P_b$ , характеризующие распределение между внутри- ( $P_a$ ) и внеклеточной ( $P_b$ ) фракциями тканевой воды.

Для решения поставленной задачи нами был использован «Способ определения водного баланса организма in vitro» [2].

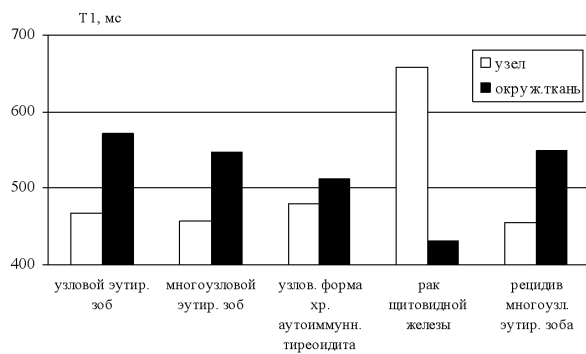


Рис. 1. Продольная ( $T_1$ ) ЯМР-релаксация протонов тканевой воды в гомогенатах узлов и окружающей ткани у больных с узловыми заболеваниями щитовидной железы.

Всего в процессе работы мы обследовали 71 больного узловым зобом щитовидной железы, из них 11 больных — с узловым, 25 больных — с многоузловым эутиреоидным зобом, 6 больных — с узловой формой хронического аутоиммунного тиреоидита Хашимото, 14 больных — с раком щитовидной железы, 8 больных — с рецидивом многоузлового эутиреоидного зоба, 7 больных — с рецидивом смешанного кистозно-узлового эутиреоидного зоба.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты продольной ( $T_1$ ) и поперечной ( $T_2$ ) релаксации протонов тканевой воды ткани щитовидной железы (узлов и окружающей ткани) у больных с узловыми заболеваниями щитовидной железы представлены на рис. 1, 2.

Полученные данные мы анализировали по сравнению показателей продольной ( $T_1$ ) и поперечной ( $T_2$ ) релаксации протонов тканевой воды ткани щитовидной железы:

- между показателями ЯМР-релаксации в гомогенатах узла и окружающей ткани в пределах одной нозологии;
- между показателями ЯМР-релаксации в гомогенатах узлов всех обследованных клинических групп;
- между показателями ЯМР-релаксации в гомогенатах окружающих тканей всех обследованных клинических групп;
- соотношение показателей ЯМР-релаксации в гомогенатах узлов и окружающей ткани рецидивных зобов.

Из полученных данных можно однозначно заключить, что ЯМР-показатели протонов тканевой воды ткани щитовидной железы (узлов

и окружающей ткани) достоверно отличаются в большей или меньшей степени между собой.

Как показали наши исследования (рис. 1), у больных с узловым эутиреоидным зобом время продольной ( $T_1$ ) релаксации протонов тканевой воды в гомогенатах узла была достоверно ниже, чем в окружающей ткани. Показатель поперечной ( $T_2$ ) релаксации протонов тканевой воды (рис. 2) в гомогенатах узла был значительно ниже, чем в окружающей ткани. Данные показатели времен ЯМР-релаксации свидетельствуют о появлении в узловой ткани гидрированного слоя тканевой воды, наличии быстрого протонного обмена между гидрированной и свободной фракциями, в результате чего сокращаются наблюдаемые (эффективные) времена релаксации живых клеток. Это связано с зависимостью параметра  $T_1$  от двух факторов: содержания всей тканевой воды и способности макромолекул белков и полисахаридов образовывать гидрированный слой. В то же время  $T_2$  определяется количеством участков, присоединяющих кристаллизованную воду, и толщиной гидрированного слоя [15].

У больных с многоузловым эутиреоидным зобом время продольной ( $T_1$ ) релаксации протонов тканевой воды в гомогенатах узла было также достоверно ниже, чем в окружающей ткани, как и показатель поперечной ( $T_2$ ) релаксации протонов тканевой воды. Но по сравнению с группой больных с узловым эутиреоидным зобом у больных с многоузловым зобом время продольной ( $T_1$ ) релаксации протонов тканевой воды в гомогенатах узла было несколько меньше, а показатель поперечной ( $T_2$ ) релаксации протонов тканевой воды более чем в 2 раза больше (рис. 1, 2). В окружающей узел ткани показатели ЯМР-релаксации у больных с многоузловым зобом имели такую же направленность, что и в узле по сравнению с группой

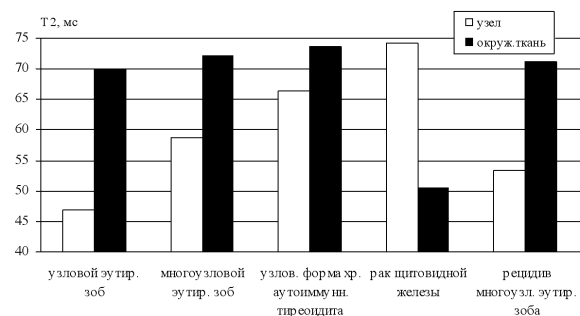


Рис. 2. Поперечная ( $T_2$ ) ЯМР-релаксация протонов тканевой воды в гомогенатах узлов и окружающей ткани у больных с узловыми заболеваниями щитовидной железы.

больных с узловым эутиреоидным зобом (рис. 1, 2). Такое сочетание ЯМР-показателей релаксации тканевой воды говорит о наличии в исследуемой ткани липидов либо липидоподобных соединений.

По-видимому, при многоузловом зобе щитовидной железы активизируется сфингомиелиновый сигнальный путь активации апоптоза. Продукты деградации фосфолипидов участвуют в регуляции многих клеточных функций: при ответе клеток на раздражители, при пролиферации, дифференцировке, неопластической трансформации, апоптозе [5]. Наиболее активными интермедиатами, образуемыми при расщеплении глицерофосфолипидов, являются ИФ<sub>3</sub>, повышающий концентрацию внутриклеточного кальция, стимулируя его выход из хранилищ, и ДАГ, активирующий ПКС. Увеличение содержания ДАГ наблюдается в S-фазе клеточного цикла [10]. В последнее время большое значение в регуляции клеточных функций придается продуктам расщепления сфингомиелина: церамиду, сфингозину, а также фосфатидной кислоте.

У больных с узловой формой аутоиммунного тиреоидита (рис. 1, 2) соотношение ЯМР-показателей релаксации тканевой воды между тканью узла и окружающей узел тканью было аналогичным группам с узловым и многоузловым зобом: в узле меньше, чем в окружающей ткани, что согласуется с показателями апоптоза в этих группах [1] и характеризуется уменьшением клеточного объема в узловой ткани.

В группе больных с узловой формой аутоиммунного тиреоидита (рис. 1, 2) по сравнению с группами больных с узловым и многоузловым зобом мы наблюдали увеличение показателей продольной и поперечной релаксации протонов тканевой воды в ткани узла. Это указывает на увеличение подвижности молекул воды, ее расструктурирование, ускорение протонного обмена между кристаллической и свободной фракциями тканевой воды, уменьшении гидрированного слоя, то есть на увеличение свободной фракции воды.

В ткани, окружающей узел, у больных узловой формой аутоиммунного тиреоидита (рис. 1, 2) по сравнению с группами больных с узловым и многоузловым зобом время продольной релаксации ( $T_1$ ) было достоверно ниже, тогда как время поперечной ( $T_2$ ) релаксации протонов тканевой воды не отличается. Эти данные свидетельствуют о наличии в исследуемой ткани липидов либо липидоподобных соединений.

Апоптоз при хроническом аутоиммунном тиреоидите, ускорение которого мы выявили [1] — FasL-опосредованный [18]. Путем FasL-опосредованного апоптоза цитотоксические Т-лимфоциты, инфильтрирующие ткань щитовидной железы, вызывают деструкцию тироцитов, что в свою очередь приводит к гипотиреозу [6].

В то же время установлено, что липидные компоненты плазматической мембраны, на которых расположены рецепторы Fas, играют существенную роль в передаче сигнала апоптоза с поверхности клетки в ядро [17]. Фосфолипиды являются источником вторичных посредников, участвующих в регуляции активности ферментов апоптоза, к которым следует отнести протеинкиназы, фосфатазы и протеазы. Взаимодействие сигнальных молекул с рецептором индуцирует резкую активацию липолитических ферментов (фосфолипазы А<sub>2</sub>, С, D и сфингомиелиназы) с последующим накоплением продуктов гидролиза фосфолипидов (арахидоновой кислоты, диацилглицерина, церамида и др.), которые непосредственно участвуют в проведении сигнала, индуцируемого FasL [14, 17]. Однако только продукты сфингомиелинового цикла (церамид и сфингозин) обладают ярко выраженным проапоптотическим действием при непосредственном контакте с клеткой. Продукты ферментативного гидролиза других фосфолипидов не проявляют явный токсический эффект [5]. Однако анализ литературных данных показывает, что арахидоновая, фосфатидная кислоты и диацилглицерин активируют ключевой фермент сфингомиелинового цикла — сфингомиелиназу и способны индуцировать накопление в клетке токсичных продуктов сфингомиелинового цикла [10]. То есть можно предположить, что множество липидных каскадов, индуцируемых при апоптозе, приводит к активации сфингомиелинового цикла, продукты которого служат токсическим звеном в проведении сигнала апоптоза.

Ряд исследователей подтвердили существование специфического метаболического пути от сфингомиелина, являющегося компонентом плазматической мембраны большинства клеток млекопитающих, необходимого для активации апоптоза ФНО- и Fas-индуцируемых системах при действии облучения [17]. Этот путь начинается ферментативным гидролизом фосфодиэфирной связи сфингомиелина с образованием церамида и фосфохолина. Увеличение количества церамида при активации сфингомиелиназы показано для процесса апопто-

за, вызванного низкими дозами радиоактивного облучения в эндотелиальных клетках аорты быка [17], а также апоптогеном ФНО- $\alpha$  в культуральных клетках [14].

По-видимому, и в наших исследованиях мы имеем дело с активацией сфингомиелинового пути Fas-индуцируемого апоптоза при хроническом аутоиммунном тиреоидите.

У больных раком щитовидной железы результаты ЯМР-релаксометрии имели совершенно другую картину (рис. 1, 2). Времена продольной и поперечной релаксации протонов тканевой воды узлов были почти в 2 раза больше, чем таковые показатели в окружающей узлы ткани. Это указывает на увеличение подвижности молекул воды, ее расструктурирование, ускорение протонного обмена между кристаллической и свободной фракциями тканевой воды, уменьшении гидрированного слоя, то есть на увеличение свободной фракции воды.

Иначе говоря, наблюдается набухание клеток опухоли, что стимулирует пролиферацию и угнетает апоптоз [1, 4].

Сравнение ЯМР-релаксационных показателей больных раком щитовидной железы с таковыми в других клинических группах дает такую же направленность: в узле продольная и поперечная релаксация в этой группе максимальная, тогда как в окружающей ткани — минимальная (рис. 1, 2).

Такое сочетание показателей в ткани, окружающей узел, указывает на сжатие клеток, снижение подвижности молекул воды, увеличение структуризации воды. Однако не за счет гидрированного слоя его толщина, наоборот, уменьшается. По-видимому, связанная фракция тканевой воды формируется вокруг фибриллярных молекул, вне- и внутриклеточных микрофиламентов, что характерно для укороченной поперечной релаксации  $T_2$  [9].

Уменьшение показателей ЯМР-релаксации протонов тканевой воды в окружающей узел ткани при раке щитовидной железы сопряжено с большим уровнем апоптоза в ней по сравнению с тканью узла, полученной нами ранее [1].

Данные ЯМР-релаксационных показателей у больных с рецидивом многоузлового эутиреоидного зоба (рис. 1, 2) тождественны аналогичным показателям у больных с первичным заболеванием.

## ВЫВОД

Таким образом, ЯМР-показатели протонов тканевой воды щитовидной железы при различных узловых заболеваниях высокоспеци-

фичны, коррелируют и отражают динамику патогенетических апоптозно-пролиферативных процессов в узле и окружающей узел ткани щитовидной железы и могут рассматриваться в качестве адекватных диагностических критериев узловой патологии щитовидной железы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Комаревцева Е.В. Диагностическое и прогностическое значение уровня апоптоза в тканях щитовидной железы у больных с очаговой тиреоидной патологией // Украинський журнал клінічної та лабораторної медицини. — 2008. — Т.3. — №1. — С. 84-88.
2. Комаревцева И.А. Способ определения водного баланса организма «ин vitro» // Автор. свидет. №1682927, 07.10.91. — Бюл. №37.
3. Комаревцева И.А., Комаревцев В.Н. ЯМР-релаксация протонов водорода тканевой воды в диагностике  $^1\text{H}$ -протонных механизмов апоптоза в онкоурологии // Экспер. онкология. — 2000. — Т.22. — С. 136.
4. Корниенко В.Н. и соавт. Ядерно-магнитный резонанс в медицине. — М.: ВНИИМИ, 1985. — Вып.3. — 88 с.
5. Alessenko A.V. Functions of sphingosine in cell proliferation and death // Biochemistry (Moscow). — 1998. — Vol. 63. — №1. — P. 62-75.
6. Andrikoula M., Tsatsoulis A. The role of FAS-mediated apoptosis in thyroid disease // Eur. J. Endocrin. — 2001. — Vol. 144. — P. 561-568.
7. Bell J.D. NMR studies of body fluids // NMR Biomed. — 1989. — Vol. 2. — №5-6. — P. 346-356.
8. Bortner C.D., Cidlowski J.A. Cell shrinkage and monovalent cation fluxes: role in apoptosis // Arch. Biochem. Biophys. — 2007. — Vol. 462. — №2. — P. 176-188.
9. Cameron I., Ord V., Fullerton G.D. et al. Characterization of proton NMR relaxation times in normal and pathological tissues by correlation with other tissue parameters // Magnetic Resonance Imaging. — 1989. — Vol. 2. — P. 97-106.
10. Divecha N., Irvine R.F. Phospholipid signaling // Cell. — 1995. — Vol. 80. — №2. — P. 269-278.
11. Heimlich G., Bortner C.D., Cidlowski J.A. Apoptosis and cell volume regulation: the importance of ions and ion channels // Adv. Exp. Med. Biol. — 2004. — Vol. 559. — P. 189-203.
12. Józwiak Z., Marczak A. The role of ion channels in apoptosis // Postepy Biochem. — 2006. — Vol. 52. — №4. — P. 373-382.
13. Lang F., Fuller M., Lang K. Cell volume regulatory ion channels in cell proliferation and cell death // Methods Enzymol. — 2007. — Vol. 428. — P. 209-225.
14. Kim M.Y., Linardie C., Hannun Y.A. Identification of sphingomielin turnover as an effector mechanism for the action of tumor necrosis factor alpha and interferon // J. Biol. Chem. — 1991. — Vol. 266. — №1. — P. 484-489.
15. Kimmick R., Nusser W., Winter F. In vivo NMR field-cycling relaxation spectroscopy reveals NMR relax-

- ation sinks in the back bones of proteins // Phys. Med. Biol. — 1984. — Vol. 29. — №5. — P. 593-596.
16. Kirk K. NMR methods for measuring membrane transport rates // NMR Biomed. — 1990. — Vol. 3. — №1. — P. 1-16.
  17. Kolesnik R.N., Haimovitz-Freidman A., Fuks Z. The sphingomyelin signal transduction pathway mediates apoptosis for tumor necrosis factor, Fas and ionizing radiation // Biochem. Cell Biol. — 1994. — Vol. 72. — №4. — P. 471-474.
  18. Kotani T., Aratake Y., Ohtaki S. Apoptosis in Hashimoto's thyroiditis // Rinsho Byori. — 1997. — Vol. 45. — №11. — P. 1038-1047.
  19. Ling G., Tucker M. NMR relaxation and water contents in normal mouse and rat tissues and in cancer cells // J. Nat. Cancer Inst. — 1980. — Vol. 64. — P. 1199-1207.
  20. Shah S., Ranade S., Phadke R. et al. Significance of water spin-lattice relaxation times in normal and malignant tissue and their subcellular fraction 1 and 2 // Magn. Res. Imag. — 1982. — Vol. 1. — P. 91-104.

**К.В.Комаревцева. Роль альтерації клітинного об'єму (за даними ЯМР-релаксометрії) у розвитку апоптозу при вузлових захворюваннях щитоподібної залози. Луганськ, Україна.**

**Ключові слова:** ЯМР-релаксація протонів тканинної води, клітинний об'єм, вузлові захворювання щитоподібної залози.

Сучасні методи діагностики характеризуються відсутністю скринінг-тестів, які давали б змогу вже на перших етапах дослідження визначити прогноз новоутворення вузлових захворювань щитоподібної залози. Показники ЯМР-ре-

лаксометрії протонів тканинної води корелюють з динамічними змінами фракції тканинної води. Зміна клітинного об'єму — набухання-зморщування — викликає процеси проліферації-апоптозу. Це знайшло підтвердження у дослідженнях ЯМР-релаксаційних характеристик тканинної води у вузлових тканинах та тканинах вузлового оточення щитоподібної залози пухлинного і непухлинного генезу.

**К.В.Комаревцева. Role of alteration of cellular volume (according to nuclear magnetic resonance-relaxometry) in development of apoptosis at goiter thyroid diseases. Lugansk, Ukraine.**

**Key words:** NMR-relaxation of protons of tissue water, cell volume, thyroid goiters diseases.

Modern methods of diagnostics have no screening-tests, which would allow already at the first stages of inspection to determine the prognosis of neoplasia at patients with thyroid goiters diseases. The parameters of NMR-relaxation of protons of tissue water correlate with dynamic changes of separate fractions of tissues water, cell which transport is subordinated systemic regulation and contents electrolytic, and accordingly, are selective and are sensitive to homeostatic to the status of organism. The loss of cell volume or cell shrinkage has been a morphological hallmark of the programmed cell death process known as apoptosis. It has found acknowledgement in researches of NMR-relaxation of protons of tissue water at patients with thyroid goiters diseases.

Надійшла до редакції 13.01.2009 р.

© Український журнал клінічної та лабораторної медицини, 2009  
УДК 612.017 + 616.13-004.6] — 055.2

## Зміни рівня остеопротегерину та мінеральної щільності кісток у жінок з ішемічною хворобою серця в менопаузі

О.І.Нішкумай

Луганський державний медичний університет  
Луганськ, Україна

Існує гіпотеза про наявність взаємозв'язку між розвитком остеопорозу та атеросклерозу в менопаузі. В обох процесах головну роль відіграє запалення. Остеопротегерин є пред-

ставником сімейства TGF, тому вивчення його рівня у жінок у менопаузі дозволить знайти взаємозв'язки в механізмах розвитку цих захворювань. Метою роботи було вивчення рів-