

та додаткових сімейних і соціальних проблем. Нез'ясовані етіопатогенетичні механізми розвитку захворювання часто призводять до несвоєчасного або неадекватного лікування, що веде до прогресування атеросклерозу, ЦД, гіпогонадізму і безпліддя. Все це призводить до інвалідизації пацієнтів та додаткових соціальних і сімейних проблем. Цю когорту пацієнтів поповнюють і пацієнти зі спадковими синдромами, що супроводжуються ожирінням і гіпогонадізмом (ССОГ). До таких спадкових синдромів, які більш поширені в популяції та часто зустрічаються у практиці ендокринолога, відносяться синдроми: Прадера-Віллі (СПВ), Лоуренса-Муна (СЛМ), Барде-Бидля (СББ), і Коена (СК). Останнім часом з'ясовано, що однією з причин ожиріння у таких пацієнтів вважається інсулінорезистентність (ІР), до якої можуть призводити і зміни генів 15 хромосоми (гени *UBE3A*, *SNRPN* та *ISW*). Крім того, з'ясовано, що на розвиток ІР, ЦД і ожиріння впливають також пептидні гормони жирової тканини (адіпокіни), зокрема лептин і резистин. Так, лептин впливає на підвищення апетиту, розвиток ІР та, як наслідок, ожиріння і ЦД-2, а резистин – на розвиток ІР, порушення обміну білків і накопичення жирів і має атерогенний ефект, що в подальшому теж сприяє ожирінню і ЦД-2. Встановлено, що на синтез і метаболізм лептину і резистину впливають сірковмісні амінокислоти метіонін, таурин, гомоцистеїн (ГЦис). Рівень останнього також підвищується за дефіциту вітамінів  $B_6$ ,  $B_{12}$  і фолієвої кислоти та при порушеннях фолатного обміну та синтезу білків, і може пошкоджувати стінки судин, що призводить до прогресування серцево-судинної патології у цих хворих. Крім того, підвищення концентрації ГЦис впливає на підвищення синтезу секстероїдів язуючого глобуліну (ССЗГ) і, таким чином, зниження концентрації і активності вільних статевих гормонів, що посилюють прояви гіпогонадізму при ожирінні.

Нашою метою було з'ясувати гормональні та інші метаболічні порушення у хворих на ССОГ, з подальшою розробкою принципів лікування і реабілітації хворих, що дасть можливість поліпшити якість їх життя.

Обстежено 32 пацієнта чоловічої і жіночої статі, віком від 18 до 30 років (середній вік  $24,2 \pm 6,8$  років), з клінічно та генетично підтвердженими діагнозами ССОГ. У 14 пацієнтів були виявлені делеції 15 і 11 хромосом, зокрема у 9 – з клінічними проявами СПВ діагностовані делеції 15 хромосоми (del. 15q1.1-1.3), у 2-х з проявами СЛМ – делеції 11 хромосоми (del. 11q13) та у 5-ти хворих на СББ виявлені зміни в 11 та 15 хромосомах (del. 11q13; del.15q21). У хворих на СК хромосомних делецій не виявлено. Усім хворим проводили необхідні клініко-гормональні обстеження, включаючи визначення концентрації лептину, ГЦис, С-пептиду, індексу НОМА, пролактину, ТТГ, СТГ, ЛГ, ФСГ, ССЗГ, статевих і тиреоїдних гормонів, ІФР-1 крові. Також проводили глюкозо-толерантний тест.

Клінічні і гормональні прояви дисфункції гіпоталамуса відмічались лише при СПВ, СЛМ, СББ, а при СК таких проявів не спостерігалось. Не у всіх хворих виявлена дисліпідемія та порушення толерантності до вуглеводів або цукровий діабет 2 типу, але у всіх була сплюснена цукрова крива за нормального  $HbA_{1c}$ . Ми виявили достовірно підвищення С-пептиду, індексу НОМА і лептину у крові, що може розцінюватись, як інсуліно- і лептинорезистентність, на тлі дефіциту ЛГ, ФСГ, СТГ і статевих стероїдів у крові при нормальній концентрації ІФР-1. Також виявлено підвищення ГЦис у крові обстежених пацієнтів, але це підвищення було достовірним і найсуттєвішим лише при СПВ. Ці показники достовірно асоціювались з підвищенням ССЗГ і значним зниженням статевих стероїдів у хворих на СПВ, у відмінності від інших ССОГ.

У хворих із ССОГ, за виключенням СК, виявлена дисфункція гіпоталамуса з ІР, стеатогепатозом і вторинним гіпогонадізмом. Інсуліно- і лептинорезистентність, що корелює з сту-

пенем ожиріння, є показанням до призначення препаратів, які нормалізують рецепторну чутливість до інсуліну і знижують апетит і ожиріння. У чоловіків із ССОГ діагностований дефіцит гонадотропної і соматотропної функції гіпофіза та дефіцит тестостерону, що потребує замісної гормонотерапії препаратами гормону росту, гонадотропінів і андрогенів. Прогресуючі високі рівні С-пептиду, лептину і ГЦис можуть вважатись маркерами розвитку ЦД 2 типу, атеро-судинних ускладнень та несприятливого прогнозу для життя пацієнтів із ССОГ.

## УЧАСТЬ МІКРОЕЛЕМЕНТІВ ТА ВІТАМІНІВ У РОЗВИТКУ ДИФУЗНОГО НЕТОКСИЧНОГО ЗОБА У ПІДЛІТКІВ, ЯКІ МЕШКАЮТЬ В УМОВАХ ЛЕГКОГО ЙОДОДЕФИЦИТУ

О.І. Плехова, Д.А. Кашкалда, С.І. Турчина,  
Ю.В. Волкова

Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України, м. Харків

Дифузний нетоксичний зоб (ДНЗ) залишається найпоширенішою ендокринною патологією в підлітковому віці навіть за умов легкого йододефіциту. Останніми роками з'явилися роботи, в яких визначається вплив на формування зоба інших факторів, в тому числі нестача мікроелементів селену, цинку, міді, заліза, вітамінів А,  $B_1$ ,  $B_2$  та накопичення ртуті, кадмію, свинцю.

Саме це зумовило мету дослідження – визначити взаємозв'язок між вмістом окремих мікроелементів, вітамінів, токсичних металів та морфо-функціональним станом тиреоїдної системи.

Стан тиреоїдної системи підлітків 10-17 років із ДНЗ оцінювали відповідно до чинних протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія». В обстежених обох статей із ДНЗ різного ступеня визначали вміст селену, кобальту, кадмію, свинцю (у волоссі), цинку, заліза, вітамінів А, Е (у сироватці крові),  $B_1$  та  $B_2$  (у добовій сечі).

Статистична обробка результатів досліджень проводилась із використанням пакета програм «StatgraphicsPlus 5,0» із розрахунком медіани (Me), критеріїв Вілкінсона-Манна-Уїтні (u), кутового перетворення Фішера (φ). Кореляційний аналіз проводився за допомогою коефіцієнта Пірсона (r).

Отримані результати дозволили визначити зменшення селену нижче нормативних показників підлітків, достовірно частіше у хлопців (45,5%), ніж у дівчат (26,9%;  $p_0 < 0,05$ ). Про причетність селену до формування ДНЗ свідчать нижчі його показники при ДНЗ II-III ступеня (0,17 мкг/г), ніж при ДНЗ I ступеня (0,84 мкг/г;  $p_0 < 0,05$ ) та кореляційний зв'язок між вмістом селену та вільного  $T_4$  ( $r = 0,33$ ;  $p < 0,004$ ).

Рівень кобальту та цинку у переважній більшості обстежених знаходився в межах норми незалежно від розмірів щитовидної залози та концентрації ТТГ і вільного  $T_4$ , але концентрація цинку у дівчат була нижча на 20%, ніж у хлопців ( $p_0 < 0,05$ ). Щодо вмісту заліза у підлітків із ДНЗ, то його рівень не тільки не зменшувався, але у 43,2% був підвищеним незалежно від статі і ступеня ДНЗ.

Рівень токсичних металів у підлітків із ДНЗ був підвищеним, частіше кадмію (64,1%), особливо у дівчат (69,6%) порівняно із хлопцями (45,5%;  $p_0 < 0,05$ ). Рівень свинцю, навпаки, частіше був підвищеним у хлопців (54,5%), у дівчат високі показники реєструвались майже у 30,8% ( $p_0 < 0,05$ ).

Встановлено зворотний кореляційний зв'язок між рівнем кадмію та ТТГ ( $r = -0,65$ ;  $p < 0,005$ ), накопичення кадмію су-

проводжувалось зниженням вмісту селену ( $r = -0,49$ ;  $p < 0,02$ ).

Концентрація вітаміну А у підлітків із ДНЗ коливалась у значних межах і в цілому по групі була вищою, ніж у групі порівняння ( $p < 0,04$ ), між тим у дітей із еутиреозом вона в 1,5 рази перевищувала показники у підлітків із субклінічним гіпотиреозом. Виявлено зворотний кореляційний зв'язок між концентрацією вітаміну А та ТТГ ( $r = -0,50$ ;  $p < 0,05$ ).

Рівні екскреції вітамінів  $B_1$  та  $B_2$  також коливались у значних межах. Встановлено, що на їхній вміст певною мірою впливав підвищений рівень кадмію. Кореляційний зв'язок між показниками вітамінів  $B_1$ ,  $B_2$  та кадмію складав  $r = -0,56$  ( $p < 0,01$ ) та  $r = -0,43$  ( $p < 0,05$ ) відповідно.

Таким чином, найбільший вплив на розвиток ДНЗ у регіонах зі слабким йододефіцитом має недостатній вміст селену при накопиченні кадмію та свинцю. Визначення участі вітамінів А,  $B_1$  та  $B_2$  у формуванні ДНЗ та тиреоїдної недостатності потребує подальших досліджень.

## ПОРІВНЯННЯ ВПЛИВІВ ДЕКСАМЕТАЗОНУ ТА АСПІРИНУ НА МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ У ПЕРЕДМІХУРОВІ ЗАЛОЗІ ЩУРІВ, ВИКЛИКАНІ СИНЕСТРОЛОМ

Л.І. Полякова

Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України, м. Київ

Постійне зростання захворюваності на рак передміхурової залози (РПЗ) і смертності від нього, що спостерігається у світі, пояснюють незгасаючий інтерес до пошуків способів його лікування. Основними методами лікування поширеного РПЗ, що найчастіше визначається як аденокарцинома і походить з ацинарного епітелію, є гормонотерапія, спрямована на зменшення доступності андрогенів для клітин-мішеней. Показано існування спільних ланок у метаболічних шляхах, задіяних у злоякісному рості і запаленні. Протягом останнього десятиріччя роль хронічного запалення у виникненні і перебігу злоякісного процесу в організмі і можливість впливати на нього протизапальними препаратами привертає увагу багатьох дослідників.

Відомо, що естрогенам, які застосовують для лікування РПЗ, притаманна прозапальна дія. Метою роботи було дослідити вплив протизапальних препаратів дексаметазону (Д) та аспірину на процеси атрофії простати щурів, викликані введенням синтетичного естрогенного препарату синестролу (Сн). Дослідження проводили на самцях щурів лінії Вістар масою тіла 300-350 г протягом 10 і 30 діб. Сн (масляний розчин) у дозах 2 або 10 мкг/кг маси тіла і Д в дозі 50 мкг/кг вводили під шкіру, аспірин в дозі 10 мг/кг маси тіла – перорально у вигляді суспензії таблеткової маси у гелі Дорфмана щоденно. Через 24 год після останньої ін'єкції щурів знеживлювали. Вентральну частку передміхурової залози (ВП) зважували, фіксували в розчині Буена, заливали в парафін. Зрізи 5 мкм завтовшки фарбували гематоксиліном і еозином та досліджували за допомогою світлового мікроскопа. Визначали вміст тестостерону (Т) в плазмі крові за допомогою набору Immunotech RIA Testosterone direct (Франція).

При застосуванні Сн в дозі 2 мкг/кг через 10 діб маса ВП не змінювалась ( $115,1 \pm 8,6$  проти  $129,5 \pm 16,3$  мг/100г у контролі), хоча рівень Т був значно нижчим ( $0,59 \pm 0,17$  та  $3,30 \pm 0,29$  нмоль/л відповідно,  $p < 0,05$ ). Спостерігалось локальне зменшення висоти епітелію у ВП, потовщення міоцитів навколо них. У стромі ВП в таких ділянках завжди знаходили ознаки запальних змін – активовані тканинні базофіли (ТБ), сегментоядерні лейкоцити та збільшену кількість фібробластів. При подовженні строку введення Сн в дозі 2 мкг/кг до 30 діб спостерігали тенденцію до зменшення маси органу і чітко ви-

ражені атрофічні процеси у ВП: на зрізах переважна частина ацинусів була вистелена пласким епітелієм несекреторного типу зі зменшеними гіперхромними ядрами. Прошарки сполучної тканини між ацинусами були розширені, в них, порівняно з контролем, зростало число фібробластів та лейкоцитів, зростала кількість активованих ТБ, частина яких знаходилась у стані дегрануляції. При застосуванні Сн в дозі 10 мкг/кг через 10 діб істотно зменшувалась маса ВП ( $62,4 \pm 10,0$  мг/100г). Атрофічні зміни епітелію і запальні зміни у стромі були чіткі і супроводжувались подальшим зниженням рівня Т у плазмі крові. Зростала кількість дрібних секреторних залоз з низьким епітелієм, місцями двохшаровим. В частині залоз зберігався циліндричний епітелій, проте в його клітинах менш інтенсивно забарвлювалась базофільна зернистість, не виділялась зона Гольджі, часто зустрічались типові апоптичні тільця.

Введення Д в дозі 50 мкг/кг інтактним щурам в обидва строки досліджень суттєво не впливало на стан ВП. При застосуванні Сн в дозі 2 або 10 мкг/кг разом з Д протягом 10 діб в обох групах маса ВП не відрізнялась від контролю ( $129,4 \pm 15,2$  та  $106,6 \pm 19,8$  мг/100г відповідно проти  $129,5 \pm 20,8$  мг/100г у контролі). Рівень Т був відповідно у 4 і в 6 разів меншим, ніж у контролі ( $0,83 \pm 0,21$  та  $0,48 \pm 0,07$  нмоль/л). Стан ТБ та структура сполучної тканини нормалізувались. Деструктивні зміни епітелію були значно слабші, ніж при введенні одного Сн. При застосуванні Сн в дозі 2 мкг/кг з Д протягом 30 діб атрофічні зміни у простаті були чітко виражені, хоча зміна маси відносно контролю не досягала рівня достовірності ( $84,5 \pm 12,5$  та  $134,0 \pm 20,8$  мг/100г  $0,1 < p < 0,05$ ). Лейкоцити в стромі були поодинокі. Частина ТБ були активовані, проте мали дрібні гіперхромні ядра.

Застосування аспірину разом з Сн протягом 30 діб, навпаки, посилювало атрофічні і деструктивні процеси у ВП, її маса достовірно відрізнялась від контролю ( $58,4 \pm 10,6$  мг/100 г,  $p < 0,01$ ). Переважна частина залоз мали дрібні розміри, були вистелені пласким епітелієм несекреторного типу. У стромі часто знаходили активовані ТБ та лейкоцити. Запальні процеси були менш виражені, ніж при застосуванні одного Сн, але сильніше, ніж у тварин, які отримували Сн з Д.

Таким чином, застосування обох протизапальних препаратів впливало на мікрооточення епітеліальних клітин ВП шляхом зменшення дегрануляції ТБ, кількості лейкоцитів та фібробластів у стромі простати. Введення дексаметазону протягом 10 діб перешкоджало атрофічним і деструктивним змінам, викликаним зменшенням рівня Т. Цей ефект нівелювався при подовженні строку застосування синестролу з дексаметазоном. Застосування аспірину у якості протизапального агента посилювало атрофічний вплив синестролу на ВП щурів.

## ДИСГЛІКЕМІЯ НА РАННІЙ І ПІЗНІЙ ДОКЛІНІЧНИХ СТАДІЯХ РОЗВИТКУ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 1 ТИПУ ЯК МЕТАБОЛІЧНИЙ ПРЕДИКТОР КЛІНІЧНОГО ДЕБЮТУ ЗАХВОРЮВАННЯ У ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ

В.В. Попова, Б.М. Маньковський, Я.А. Саєнко, О.В. Філіпова, С.М. Пона, Ю.І. Стригунова, Т.М. Бегутова, Т.А. Семіонова

Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України, м. Київ

Рання діагностика цукрового діабету 1 типу (ЦД1) вважає лікувальний алгоритм і є вирішальним чинником в разі призначення інсуліну чи можливого запобігання ургентній госпіталізації в стані кетоацидозу або діабетичної прекоми.

З метою оцінки діагностичного значення критеріїв імуну-