

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 фіброblastів. 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 фіброblastів 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 фіброblastів 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-

логічних і метаболічних порушень у доклінічній діагностиці ЦД1 типу в дітей та підлітків на латентній стадії захворювання було проаналізовано результати обстежень і спостережень 450 дітей та підлітків віком від 7 до 15 років протягом 14-ти років. Розподіл відбувався згідно із стратегічною спрямованістю дослідження, а саме:

- 94 ДААТ+ дітей з обтяженою спадковістю щодо ЦД1;
- 272 ДААТ- пацієнти з генетичною схильністю щодо розвитку ЦД1;
- 84 ДААТ- дітей контрольної групи.

У жодного з пацієнтів не виявили клінічних проявів ЦД1. Діагноз ЦД1 ґрунтувався на критеріях ВООЗ (1999); діагностичне значення мав базальний рівень глюкози в плазмі венозної крові >7 ммоль/л, який підтверджували повторним дослідженням. У діагностичний алгоритм і систему динамічного спостереження за пацієнтами групи ризику щодо розвитку ЦД1 окрім рутинних методів обстеження (визначення базальної і постпрандіальної глікемії, глюкозурії) були включені: визначення антитіл до антигенів β -клітин (ІАА, GADA, ІА-2А); пероральний глюкозотолерантний тест (ПГТТ); визначення базальної і стимульованого С-пептиду в сироватці крові. Вищенаведені дослідження виконували кожній дитині, яка була включена в пролонговане клініко-імунологічне дослідження, не рідше 2 разів на рік.

Критерієм включення в групу з дисглікемією були порушення глікемії натще $>6,1$ ммоль/л, гранична гіперглікемія в кінцевій 2-год точці при проведенні ПГТТ в діапазоні 7,8-11,1 ммоль/л або ж визначення інтеграційного показника $HbA_{1c} >6,1\%$, оскільки рівень HbA_{1c} свідчить одночасно про вміст глюкози натще, препрандіальний і постпрандіальний її рівні. Ці обстеження й спостереження дозволили виділити чотири групи пацієнтів. У кожній з обстежених груп ми вивчали показники HbA_{1c} , базальну глікемію, постпрандіальну глікемію при ПГТТ.

Найбільшу за чисельністю групу (4-а група) склали діти без ознак хронічної гіперглікемії ($HbA_{1c} <6,1\%$), з відсутністю імунологічних маркерів ЦД1, тобто ДААТ-. В цю групу були включені 71,85% обстежених ДААТ- дітей (272). Саме ця група стала в подальшому групою порівняння при розгляді гормонально-метаболічних параметрів вуглеводного обміну.

Безумовними імунологічними маркерами ЦД1 є діабетасоційовані аутоантитіла до острівцевих антигенів, що виявлені в сироватці крові. Відомо, що в 80-85% випадків при маніфестації ЦД1 виявляється одночасно підвищений титр GADA і ІА-2А, в 90-95% дебютів ЦД1 визначається різко підвищений титр ІСА і практично в 100% випадків вперше виявленого ЦД1 реєструється поза межню високий рівень ІАА. В той же час, у 1-2% дітей, що мають очевидну клініку захворювання, антитіла не визначаються.

До 1-ої групи обстежених були включені 12 пацієнтів з наявністю аутоімунних маркерів ЦД1 і біохімічних ознак хронічної гіперглікемії ($HbA_{1c} >6,1\%$) без клінічних симптомів ЦД1, що становило 3,28%. В усіх 12 дітей цієї групи від 6 міс до 3 років дебютував ЦД1, що підтверджує діагностичну цінність поєднаного виявлення імунологічних маркерів аутоімунної деструкції β -клітин і метаболічних маркерів порушень вуглеводного обміну – порушеної глікемії натще, постпрандіальної глікемії в 2-год точці при ПГТТ. До 2-ої групи спостереження увійшли діти без ознак порушення вуглеводного обміну ($HbA_{1c} <6,1$), в сироватці крові яких були виявлені маркери аутоімунної агресії щодо β -клітин підшлункової залози, тобто вони були ідентифіковані як ДААТ+ – 82 дитини (20,76%).

В процесі динамічного спостереження за цими пацієнтами і при повторному визначенні ДААТ у сироватці крові в 37 (45,12%) дітей цієї групи був діагностований клінічний

дебют ЦД1. У 2-й групі ДААТ+ з $HbA_{1c} <6,1$ і без дисглікемії, ПГТТ був ідентифікований як нормальний. З часом, ретроспективно, із 2-ої групи була виділена 3 група із 6 ДААТ+ дітей з $HbA_{1c} <6,1$, в яких ЦД1 розвинувся через 4-5 років (1,64%). При виконанні повторного ПГТТ у ДААТ+ дітей цієї групи була виявлена дисглікемія у вигляді граничної гіперглікемії в кінцевій 2-год точці – $7,92 \pm 0,04$ ммоль/л порівняно з нормальними показниками базальної глікемії $5,03 \pm 0,51$ ммоль/л ($p < 0,001$), що дозволило ретроспективно ідентифікувати ДААТ+ дітей цієї групи як таких, що знаходилися в ранньому доклінічному періоді розвитку ЦД1. У 272 ДААТ-негативних дітей 4 групи (74,32%) показники HbA_{1c} були меншими 6,1 і без явищ дисглікемії в будь-якому її прояві. Зміна титру ДААТ до моменту появи гіперглікемії в усіх дітей мала односпрямований характер: аутоантитіла до острівцевих антигенів визначалися в наростаючих значеннях титрів.

Отже, було встановлено, що рання стадія доклінічного періоду розвитку ЦД1 характеризується в певній кількості ДААТ+ присутністю дисглікемії в 2-год точці протягом виконання ПГТТ. ДААТ+, що знаходяться на пізній стадії доклінічного періоду формування ЦД1 характеризуються як наявністю постпрандіальної гіперглікемії при ПГТТ – $9,8 \pm 0,31$ ммоль/л, так і дисглікемією в формі порушеної глікемії натще – $6,31 \pm 0,28$ ммоль/л ($p < 0,001$). Чіткий глікемічний контроль, індивідуальні заняття з пацієнтами та їхніми батьками й пересторога щодо раптової маніфестації ЦД1 дозволили уникнути ургентної госпіталізації в реанімаційні відділення дитячих клінік серед обстежуваних пацієнтів. Аналіз клініко-метаболічних показників ЦД1 дозволяє виділити наступні загальні характеристики, притаманні дітям цієї групи: відсутність випадків діабетичного кетоацидозу (100%) і важких гіпоглікемічних станів (95%), нормалізація порушеного вуглеводного обміну в найкоротші терміни – 7-10 днів (89%) у дитячих ендокринологічних відділеннях та подальший стабільний перебіг захворювання (87%). В той же час, в усіх 100% дітей групи з вперше виявленим ЦД1 родичі хворіли на ЦД1. Безумовно, для оцінки значення чинника спадковості при діагностиці ЦД1 необхідний чіткий і ретельний сучасний медико-генетичний аналіз, застосування якого в практичній педіатричній діабетології все ще залишається обмеженим.

Останнім часом велика увага приділяється проблемі стану вуглеводного обміну на доклінічній стадії розвитку ЦД1 [E. Ferrannini, A. Mari, V. Nofrate et al., 2013; Титович Е. В., 2013; Ziegler A.-G., 2013]. Особливо звертають увагу на те, що в частині обстежених ДААТ+ пацієнтів автодеструкція β -клітин супроводжується більш вираженими порушеннями вуглеводного обміну порівняно з рештою ДААТ+ дітей, що виявляється як зниженням 1 фази секреції інсуліну при виконанні ПГТТ в 2-год точці, так і з часом дисглікемією, що приєднуються, у вигляді порушеної глікемії натще. Отже, на підставі моніторингу процесів аутоімунної деструкції інсулінпродукуючих β -клітин, проспективного стану метаболічних показників і характеру вуглеводного обміну було встановлено, що ранній доклінічний період розвитку ЦД1 у дітей з наявністю підвищених титрів ДААТ характеризувався присутністю дисглікемії у вигляді підвищеної глікемії через 2 год після виконання тесту толерантності до глюкози; у пізньому ж доклінічному періоді в ДААТ+ дітей додатково розвивалася дисглікемія у вигляді порушеної глікемії натще, що опосередковано свідчило про поступово наростаюче зниження потенційних секреторних можливостей інсулінпродукуючих β -клітин острівців Лангерганса в доклінічний період розвитку ЦД1.