

## ЗМІНИ АКТИВНОСТІ ТА ЕКСПРЕСІЇ СИНТАЗИ ОКСИДУ АЗОТУ В ТКАНИНІ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ ПІД ДІЄЮ АГОНІСТІВ

О.С. Лукашеня, І.В. Гончар

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

У перенесенні сигналів агоністів адренкортикальної функції беруть участь численні месенджерні системи. Досліджено процеси трансдукції сигналів у корі надниркових залоз під дією агоністів і модуляторів: естрогенів, іонів калію, іонів літію. Серед систем внутрішньоклітинної сигналізації показано участь оксиду азоту (NO) та синтази оксиду азоту (NOS), що більшістю дослідників оцінюється як гальмівний вплив.

**Матеріали та методи.** Досліди проводили *in vivo* на щурах лінії Вістар та *in vitro* на постопераційних тканинах хворих, прооперованих у клініці Інституту. Для визначення експресії мРНК ізоформ синтази оксиду азоту методом полімеразної ланцюгової реакції використовували праймери до ендотеліальної та індукційної ізоформ NOS синтази. Активність NOS визначали прямим тестом Варбурга за кількістю окисленого НАДФН у реакції утворення NO з L-аргініну.

**Результати та їх обговорення.** Триденне введення щурам естрадіолу, важливого модулятора синтезу кортикостероїдів, викликало вірогідне збільшення активності NOS в адренкортикальній тканині щурів на 26%. Встановлено, що найбільший вплив естрадіол справляв на активність NOS у плазмі крові експериментальних тварин — вона збільшувалася на 72%.

Методом зворотної транскрипції — полімеразної ланцюгової реакції (ЗТ-ПЛР) показано, що іони калію, важливого регулятора мінералокортикоїдної функції, стимулюють експресію обох ізоформ NOS у корі надниркових залоз людини, що можна пояснити активацією іоном кальцій-кальмодулінової системи, а також транслокацією протеїнкінази С під дією калію.

Істотне зниження (у два-три рази) експресії обох ізоформ NOS спостерігалось під дією іонів літію *in vitro* в корі надниркових залоз людини. В умовах *in vivo* літій також провокував зниження активності NOS у тканині кори надниркових залоз щурів, проте таке зменшення було менш потужним і складало 35%. Пригнічення експресії ізоформ та активності NOS дозволяє припустити, що в тканині кори надниркових залоз протеїнкіназа С є важливим регулятором експресії, оскільки

ки доведено факт пригнічення літієм транслокації цього ферменту, стимульованої підвищеними концентраціями іонів калію.

**Висновок.** Отже, система оксиду азоту може виступати автокринним/паракринним модулятором стероїдогенезу, що забезпечує тонке налаштування клітинної відповіді завдяки впливу або на активність ферментів стероїдогенезу, або на їх експресію через зміни рівня транскрипційних чинників.

## ВДОСКОНАЛЕННЯ ДІАГНОСТИКИ ЦЕЛІАКІЇ В ДІТЕЙ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 1-ГО ТИПУ

І.В. Лукашук, О.В. Большова

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

Діти з цукровим діабетом 1-го типу (ЦД1) складають групу ризику виникнення целіакії. У дітей із ЦД1 целіакія виникає в 10 разів частіше, ніж у загальній популяції та є коморбідною, обумовленою автоімунними механізмами із загальним молекулярно-генетичним поліморфізмом. Сучасна діагностика целіакії ґрунтується на рекомендаціях ESPGHAN (2012) у групах ризику (алгоритм 2).

**Мета дослідження** — вивчити діагностичне значення серологічних маркерів целіакії в дітей із ЦД1.

**Матеріали та методи.** Скринінг на целіакію проводили в дітей із вперше діагностованим ЦД1 і в подальшому кожні 2 роки. Обстежено 303 дитини віком 3-17 років із ЦД1, у 41 із них діагностовано целіакію — діагноз верифіковано за результатами біопсії постбульбарного відділу дванадцятипалої кишки. Проводили HLA типування та серологічні тести: визначення антитіл до тканинної трансглютамінази (ТкТГ) IgA та IgG, ендомізіїчних (ЕМА) антитіл IgA і IgG і до дезамінованих пептидів гліадину (ДПГ) IgG.

**Результати та їх обговорення.** У 41 (13,6%) дитини із ЦД1 діагностовано целіакію, із них у 32 — атипову, у 9 — типову форму. HLA типування DQ2 і DQ8 є необхідним, але недостатнім для діагностики целіакії. Головна мета HLA типування DQ2 і DQ8 — виключення діагнозу целіакії. Якщо результат HLA-DQ2 негативний, ймовірність розвитку целіакії є дуже низькою (негативне прогностичне значення). На підставі результатів аналізу тривалості періоду верифікації діагнозу целіакії від моменту діагностики ЦД1 коморбідність у перші 5 років було виявлено в 32 (78%) дітей, а в решті 9 (22%) — наступними 5 роками.

**Висновок.** Діагностику целиакії доцільно проводити в усіх дітей із вперше діагностованим ЦД1, у разі негативного результату — наступними роками з такими інтервалами: перші 4 роки — щорічно, у подальшому — кожні 2 роки протягом 10 років і більше.

## ЕФЕКТИВНІСТЬ ТЕРАПІЇ ПРЕПАРАТАМИ ГОРМОНУ РОСТУ В ДІТЕЙ ІЗ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОЮ ЗАТРИМКОЮ РОСТУ

**Н.М. Музь**

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

Внутрішньоутробна затримка росту (SGA — small for gestational age — маленькі для гестаційного віку, ЗВУР) — патологічний стан, що характеризується зменшенням довжини (та/або маси) тіла дитини на момент народження більше ніж на мінус 2 сигмальних відхилення (SD) відносно свого гестаційного віку за терміну вагітності  $\geq 37$  тижнів. Попри збалансоване харчування в постнатальний період у 10% дітей із внутрішньоутробною затримкою росту відсутній «ростовий стрибок», впродовж дитинства та підліткового періоду відставання в рості зберігається на рівні мінус 2 SD і більше від їхнього цільового росту. Серед дітей із незадовільними показниками росту в 50% випадків діагностують значне відставання фінального зросту ( $\geq 3$  SD, нанізм). Частка пацієнтів із внутрішньоутробною затримкою росту складає 14-22% від усіх дорослих із низькорослістю.

**Метою** даної роботи було дослідження стану системи гормон росту — інсуліноподібний чинник росту-1 (ГР/ІЧР-1) і визначення ефективності терапії рекомбінантним гормоном росту (rГР) у дітей, які народились з ознаками ЗВУР, залежно від наявності соматотропної недостатності.

**Матеріали та методи.** У відділі дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» перебували на обстеженні та лікуванні 51 дитина (32 хлопчики, 19 дівчинок, середній вік  $8,13 \pm 1,23$  року), які народились із затримкою росту. Критеріями включення були зріст на момент народження  $-2SD$  для свого гестаційного віку, швидкість росту 0 SD або менше. Критеріями виключення були вживання алкоголю або наркотиків в анамнезі матері, кісткова дисплазія, будь-яке лікування, що могло вплинути на швидкість росту, генетичні захворювання, вроджені вади розвитку.

Визначення соматотропної функції проводили за допомогою стандартних провокаційних тестів із клонідином та інсуліном. Пацієнтам призначали препарати rГР у дозі 0,033 мг/кг/добу підшкірно, щодня в 20:00-22:00 впродовж одного року.

**Результати та їх обговорення.** Під час провокаційних тестів максимальний пік викиду ГР від 5 нг/мл до 10 нг/мл спостерігали у 39,2% випадків, нижче від 5 нг/мл — у 31,3%, і у 29,5% спостережень максимальний пік гормону росту перевищував 10 нг/мл. Середні значення ІЧР-1 у групі дітей із соматотропною недостатністю склали  $-1,6$  SDS проти 0,2 SDS у пацієнтів без соматотропної недостатності. За клінічною картиною значних відмінностей між пацієнтами не встановлено, проте діти зі ЗВУР і дефіцитом гормону росту мали вірогідно нижчі показники кісткового віку ( $< 0,001$ ), ніж пацієнти зі ЗВУР і нормальною секрецією ГР.

Через рік лікування rГР у 23 (64%) пацієнтів із соматотропною недостатністю, що народились із ЗВУР, і у 8 (53,3%) із нормальною секрецією ГР середнє значення SDS зросту зросло від  $-3,1$  SDS до  $-2,5$  SDS, збільшилася швидкість росту з  $4,25$  см/рік до  $8,99$  см/рік, 4,6 SDS. Середнє значення ІЧР-1 у плазмі крові збільшилося до 1,8 SDS. Проте у 12 (36%) пацієнтів із соматотропною недостатністю і у 7 (46,7%) із нормальною секрецією ГР лікування не показало своєї ефективності — середнє значення швидкості росту становило  $< 1$  SDS.

**Висновки.** Більшість дітей (70%) із внутрішньоутробною затримкою росту мають порушення в системі ГР/ІЧР-1. Лікування препаратами rГР є найбільш ефективним у пацієнтів, які не мали «ростового стрибка». Терапія rГР має бути суто індивідуальною з урахуванням не лише стану системи ГР/ІЧР-1, але й клінічних особливостей перебігу захворювання.

## ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЧНИХ ЗМІН У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ З РІЗНИМИ ФЕНОТИПОВИМИ ОСОБЛИВОСТЯМИ НА ТЛІ ЗАСТОСУВАННЯ ІНГІБІТОРІВ SGLT-2

**О.В. Прибила, О.В. Корпачева-Зінич, Н.М. Кушнар'ова, А.В. Ковальчук**

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

Сьогодні активно впроваджується персоналізований підхід до лікування хворих на цукровий діабет 2-го типу (ЦД2). Вплив інгібіторів