

ГОРМОНАЛЬНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ДІАБЕТ-АСОЦІЙОВАНИХ ОСТЕОАРТРИТІВ

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин

ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ)

orleva@ukr.net

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Публікація є фрагментом планової науково-дослідницької роботи науково-консультативного відділу амбулаторно-профілактичної допомоги хворим з ендокринними захворюваннями ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» «Розробити алгоритми діагностики судинних ускладнень у хворих з підвищеною масою та ожирінням на тлі порушень вуглеводного обміну», № державної реєстрації 0114U000479.

Вступ. Ураження суглобів у хворих на цукровий діабет (ЦД) є достатньо частим ускладненням. Так, за даними досліджень останніх років більш ніж у 50% хворих на ЦД 1 та 2 типу діагностують артропатію або діабет-асоційований остеоартрит [1,2]. І хоча ураження суглобів у хворих на ЦД виявляють досить часто, але відомі лише фрагментарні дослідження з питань розвитку, клініки та діагностики діабетичних артропатій. Особливо багато питань стосується патогенезу цього ускладнення, адже розвиток діабет-асоційованого остеоартриту є складним і багатограничним процесом [3]. Лише дослідження останніх років переконливо показали вплив метаболічних факторів, гормонів (інсуліну, лептину, резистину, остеокальцину, адипонектину та ін.) на розвиток суглобових уражень у хворих на ЦД [4]. Серед гормонів, які найкраще вивчені та безпосередньо впливають на структури суглоба у хворих на ЦД виділяють інсулін та лептин.

Інсулін, як анаболічний гормон, подібно до біологічно активних речовин, в фізіологічних концентраціях стимулює репарацію, синтез протеогліканів хондроцитами і пригнічує деградацію суглобового хряща [5]. Але, як дефіцит інсуліну, характерний для ЦД 1 типу, так і його надлишок – гіперінсулінемія на тлі інсулінорезистентності у хворих на ЦД 2 типу можуть призводити до процесів дегенерації хрящової тканини [6]. Внаслідок високої глюкозотоксичності відбувається накопичення кінцевих продуктів гліколізу, активація оксидативного стресу, а також розвиток низькорівневого запалення на організменному рівні. Ці чинники обумовлюють аномальне ремоделювання, суглобової, синовіальної та кісткової тканин, обумовлюючи біохімічні зміни, що згодом трансформуються в клінічні прояви діабет-асоційованого остеоартриту. Гіперінсулінемія через порушення синтезу та регуляції рецепторів до глюкози на хондроцитах призводить до недостатнього надходження глюкози до хондроцитів, викликаючи зниження інтенсивності синтетичних процесів та первинної дегенерації хрящової тканини [7,8].

С-пептид являє собою продукт розщеплення проінсуліну, активної речовини, що володіє рядом ефектів при різних ускладненнях діабету. Існує певне протиріччя щодо впливу С-пептиду на ускладнення ЦД в залежності від типу захворювання. С-пептид захищає

ендотеліальні клітини у хворих на ЦД 1 типу від апоптозу і запалення, викликаного глюкозотоксичністю. Ситуація абсолютно протилежна у хворих на ЦД 2 типу, де високий рівень С-пептиду може сприяти розвитку ускладнень [9]. Недавнє дослідження показує, що базальні рівні С-пептиду при діабеті 2 типу корелюють з товщиною інтима-медіа, і С-пептид можна використовувати в якості відносного маркера субклінічного атеросклерозу [10]. Більш того, було показано, що С-пептид стимулює проліферацію хондроцитів і клітин синовію і може призвести до дисрегуляції синтетичних процесів в хрящовій тканині [11].

Хондроцити мають рецептори і до лептину, які під його дією синтезують прозапальні медіатори, пов'язані із запаленням, ті, в свою чергу, активують металопротеази, в тому числі колагенази, які призводять до ураження структурних елементів суглоба [12]. Було доведено, що прямий вплив лептину на хондроцити реалізується синергічно разом з ІФН- γ і ІЛ-1 β шляхом активації синтезу оксиду азоту, який індукує широкий спектр цитокінів, сприяючи активації металопротеаз і апоптозу хондроцитів [13]. Встановлено, що здатність підвищувати продукцію прозапальних цитокінів лептином реалізується через активізацію NF-kB [14]. Ці дані підтверджують думку, що лептин виступає сам в ролі прозапального цитокіну сприяючи неспецифічному запаленню, яке пов'язане зі змінами хрящового гомеостазу. При надмірній продукції лептину сповільнюється синтез продуктів хрящового матриксу і розвивається деструкція хряща [15].

Цікаві дані є стосовно рівня кортизолу у хворих на остеоартрит. Адже, біль – основний клінічний симптом ураження суглобів, саме біль є потенціальним стресором, фізіологічною реакцією на який є вивільнення кортизолу з надниркових залоз в результаті каскаду реакцій після запуску осі гіпоталамус-гіпофіз-наднирники. Дослідження рівня кортизолу у людей з хронічним болем проведено при різних патологіях опорно-рухового апарату, таких як ревматоїдний артрит, остеохондроз поперекового та шийного відділу хребта. Було показано, що у пацієнтів з періодичним болем у суглобах з остеоартритом наявні зміни рівня кортизолу протягом дня [16,17]. Але практично не було робіт, де б досліджувався рівень кортизолу у хворих з остеоартритом на тлі ЦД.

Останніми роками з'являється все більше доказів, що пусковим моментом розвитку остеоартриту є зміни в субхондральній кістці, а як наслідок цього, вже вторинно вражається хрящ. Osteocalcin – маркер регенерації кісткової тканини, що реалізується в тому числі і в субхондральній кістці. Показано, що остеокальцин відображає синтетичні резерви остеобластів субхондральної кістки [18]. Встановлено, що підвищена експресія остеокальцину, лужної фосфатази і колагену I типу асоційована з надмірним

впливом лептину на остеобласти при остеоартриті. Пригнічення активності лептину призводило до зниження рівнів остеокальцину та інших маркерів диференціації остеобластів [19]. Ці дані свідчать про існування маркерів взаємодії субхондральної кістки із зовнішніми факторами патогенезу остеоартриту. Відмінною рисою остеоартриту є низький рівень мінералізації матриксу остеобластами (на відміну від нормальної субхондральної кістки), а як наслідок підвищується рівень остеокальцину [20]. Цей феномен пояснюється, з одного боку, збільшеною експресією фібрилярних білків, що відрізняються низькою мінералізаційною активністю і, з іншого боку, зупинкою диференціації остеобластів до моменту можливості мінералізувати матрикс. Остеокальцин також становить інтерес з точки зору розуміння процесів, що відбуваються в субхондральній кістці на ранніх стадіях ремоделювання, і може бути використаний в якості незалежного маркера ефективності фармакологічних впливів [21]. Таким чином, вивчення механізмів формування уражень суглобів, а особливо гормональних чинників у хворих на ЦД є вкрай важливим і актуальним.

Метою нашого дослідження було вивчити рівень деяких гормонів у хворих з діабет-асоційованими остеоартритами та встановити їх можливий вплив на розвиток патології суглобів у цій категорії хворих.

Об'єкт і методи дослідження. У дослідженні прийняло участь 89 пацієнтів (40 чоловіків та 49 жінок). З них з ЦД 1 типу було 40 пацієнтів (17 чоловіків та 23 жінки), з ЦД 2 типу – 49 пацієнтів (23 чоловіка та 26 жінок). Таким чином групи пацієнтів не відрізнялись за статтю ($p > 0,1$). Середнє значення віку пацієнтів та їх ІМТ у групі пацієнтів з ЦД 1 типу значимо нижче, ніж у групі пацієнтів з ЦД 2 типу ($p < 0,001$). Тривалість ЦД вища у групі пацієнтів з ЦД 1 типу ($p < 0,01$). Відмінностей вивчених

показників за статтю не виявлено ($p > 0,1$). З 89 пацієнтів артропатія була наявна у 62 (69,7%), відсутня – у 27 (30,3%). За статтю та типом цукрового діабету частки пацієнтів з наявністю/відсутністю артропатії статистично не відрізняються ($p > 0,4$). У групі пацієнтів з ЦД 1 типу артропатія виявлена у $70,0 \pm 7,3$ % хворих, у групі пацієнтів з ЦД 2 типу – у $69,4 \pm 6,6$ %.

Наявність та ступінь вираженості діабетичної артропатії оцінювали за методикою та класифікацією A. Rosenbloom. (1982), за якою виділяли три ступеня: 1 ступінь (легкий) – характеризується порушенням обсягу рухів 1 чи 2 проксимальних міжфалангових, 1-го великого суглоба або тільки двобічним обмеженням рухливості метакарпальнофалангових суглобів; 2 ступінь (помірний) – проявляється порушенням обсягу рухів 3-х і більше проксимальних міжфалангових суглобів або двобічним обмеженням рухливості метакарпальнофалан-

гових та одного з великих суглобів; 3 ступінь (тяжкий) – характеризується явною деформацією кисті, наявністю контрактури Дююїтрена, поєднанням контрактур кистей рук з ураженням шийного відділу хребта чи великих суглобів. Всім хворим проводили рентгенологічне або УЗД дослідження суглобів для підтвердження діагнозу. Вміст інсуліну, лептину, остеокальцину, с-пептиду, кортизолу в сироватці крові визначали імуноферментним методом (ELISA) з використанням наборів реагентів фірми «Diacolone» (Франція) і планшетного імуноферментного аналізатора Stat fax 3200 (США). Наявність інсулінорезистентності встановлювали за рівнем ІРІ понад 20 мкЕД/мл. Статистична обробка отриманих даних проводилася за допомогою методів варіаційної статистики стандартного пакета для статистичних підрахунків Statistica 5.0 Microsoft OfficeExcel 2003. В роботі наведені статистичні показники середніх величин (позначаються M), а також середньоквадратичне відхилення (SD), стандартна помилка середньої величини (m). Для порівняння середніх абсолютних величин в різних досліджуваних групах застосовувався t-критерій Стюдента. Різниця в отриманих результатах вважалася статистично достовірною при величині показника $\leq 0,05$. Для аналізу даних також були використані кореляційний, дисперсійний однофакторний, множинний регресійний аналіз, а також дискримінантна статистика.

Результати дослідження та їх обговорення. На основі синтезу проведених досліджень впливу гор-

Таблиця 1 – Середній рівень гормонів у пацієнтів з цукровим діабетом при наявності/відсутності артропатії

Гормон	ЦД 1 тип				ЦД 2 тип			
	Відсутня артропатія	Наявна артропатія	t	p	Відсутня артропатія	Наявна артропатія	t	p
Інсулін, мкОД/мл	5,5±0,7	8,9±0,3	5,1	0,001	6,4±0,3	14,3±1,4	5,4	0,001
С-пептид, нг/мл	2,6±0,5	2,2±0,5	0,5	0,591	6,4±1,2	3,8±0,6	2,2	0,031
Лептин, нг/мл	18,2±4,4	32,3±3,8	2,4	0,02	18,4±6,2	39,8±3,9	2,6	0,014
Остеокальцин, нг/мл	11,7±1,8	25,5±3,2	3,8	0,001	19,4±1,3	19,4±1,4	0,01	0,998
Кортизол, нмоль/к	427,6±45,7	461,5±41,5	0,5	0,632	425,7±43,9	440,9±26,5	0,3	0,759

монального статусу пацієнтів з ЦД 1 та 2 типу на розвиток артропатії можна зробити висновок про чіткі відмінності рівня гормонів інсулін та лептин при наявності та відсутності артропатії (**табл. 1**). Середній рівень остеокальцину був достовірно вищий тільки у пацієнтів з артропатією у хворих на ЦД 1 типу. С-пептид вірогідно був знижений у хворих на ЦД 2 типу з ураженнями суглобів. Середній рівень кортизолу у всіх пацієнтів не залежно від типу та тривалості діабету статистично не відрізнявся ($p > 0,6$). Хоча отримано тенденцію до підвищення рівня цього гор-

Таблиця 2 – Особливості впливу гормонального статусу у пацієнтів з цукровим діабетом на розвиток артропатії

Гормон	ЦД 1 тип				ЦД 2 тип			
	OR	ДІ	Критерій Вальда	p	OR	ДІ	Критерій Вальда	p
Інсулін, мкОД/мл	3,80	1,38-10,45	7,3	0,01	2,62	1,05-6,52	4,6	0,03
С-пептид, нг/мл	0,94	0,77-1,17	0,30	0,58	0,75	0,60-0,94	6,39	0,01
Лептин, нг/мл	1,27	1,03-1,57	5,3	0,02	1,17	1,02-1,35	5,3	0,02
Остеокальцин, нг/мл	1,10	0,99-1,22	3,5	0,06	1,00	0,85-1,18	0,001	0,99
Кортизол, нмоль/к	1,00	0,99-1,01	0,4	0,55	1,00	0,99-1,01	0,2	0,66

мону у пацієнтів в загальній групі з артропатією на 3,4-7,3 %.

Для визначення ризику розвитку артропатії від рівня інсуліну проведено логіт-регресійний аналіз окремо для пацієнтів з ЦД 1 і 2 типу. При розрахунку моделей був використаний квазі-ньютонівський метод аналізу (табл. 2).

Для групи пацієнтів з ЦД 1 типу шанси розвитку артропатії підвищуються при підвищенні рівня інсуліну (OR = 3,80; ДІ 1,38-10,45). Модель достовірна ($\chi^2 = 19,7$; $p < 0,001$). Чутливість моделі становить 80,0%, специфічність – 86,4%.

Отримана модель для групи пацієнтів з ЦД 2 типу також свідчить про ризик розвитку артропатії при більш високих рівнях інсуліну в 2,6 рази (OR = 2,62; ДІ 1,05-6,53). Модель достовірна ($\chi^2 = 18,4$; $p < 0,001$). Чутливість моделі становить 87,5%, специфічність – 88,9% (рис.).

Встановлено достовірні ($F = 2,9$; $p = 0,04$) відмінності середнього рівня інсуліну в залежності від стадії артропатії і типу ЦД. Так, для групи пацієнтів з ЦД 1 типу достовірні відмінності виявлені тільки для груп відсутня / присутня артропатія ($t = 5,1$; $p < 0,001$) з відповідними рівнями $5,5 \pm 0,7$ і $8,9 \pm 0,3$ мкЕД/мл. При наявності артропатії відмінностей між значеннями рівня інсуліну при різних стадіях артропатії не встановлено ($F = 0,14$; $p = 0,87$). У групі пацієнтів з ЦД 2 типу виявлено підвищення рівня інсуліну з прогресуванням стадії артропатії ($F = 9,9$; $p < 0,001$). У пацієнтів з наявністю і відсутністю артропатії і ЦД 2 типу середні значення інсуліну складають відповідно $14,3 \pm 1,4$ і $6,4 \pm 0,3$ ($t = 5,4$; $p < 0,001$). Більш детальний аналіз показав, що статистично достовірних відмінностей середнього рівня інсуліну при відсутності і 1-й стадії артропатії не виявлено ($t = 0,05$; $p = 0,96$). При 2-й стадії артропатії середній рівень інсуліну вище в 1,7 рази, ніж при 1-й ($t = 2,9$; $p = 0,015$), а при 3-й – в 1,6 раз вище, ніж при 2 і ($t = 2,5$; $p = 0,022$).

У 70,0% (ЦД 1 тип) і 72,4% (ЦД 2 типу) хворих з артропатією виявлено наявність інсулінорезистентності. Виявлено прямий кореляційний зв'язок інсулінорезистентності та наявності артропатії, як при ЦД 1 типу ($r = 0,46$; $p < 0,001$), так і при ЦД 2 типу ($r = 0,68$; $p < 0,001$) (кореляція Спірмена). Тобто, для пацієнтів з ЦД 1 типу, чим більша доза введеного екзогенного інсуліну, тим вищі шанси розвитку артропатії. Як відомо, високі дози інсуліну у пацієнтів з ЦД 1 типу пов'язані з наявністю важких ускладнень основного захворювання [14]. Проведені нами раніше дослідження показують, що патологія суглобів розвивається частіше на фоні інших пізніх ускладнень ЦД, таких як полінейропатія, нефропатія, ангіопатія нижніх кінцівок. А інсулінорезистентність у пацієнтів з ЦД 2 типу – один з визначальних факторів у патогенезі артропатій, так як чітко показано, що в умовах підвищеного вироблення інсуліну розвивається неспецифічне запалення з підвищенням синтезу різних цитокінів та медіаторів, які сприяють активації металопротеаз, що призводять до руйнування хряща [22].

Проведений розрахунок за допомогою логіт-регресійного аналізу (табл. 2) показав підвищення ризику розвитку артропатії при підвищенні рівня лептину у хворих на ЦД 1 типу (OR = 1,27; ДІ 1,03-1,57). Модель достовірна ($\chi^2 = 16,6$; $p < 0,001$), її чутливість

становить 71,4%, а специфічність 100,0%. Для групи пацієнтів з ЦД 2 типу також визначено достовірний ризик розвитку артропатії при підвищенні рівня лептину (OR = 1,17; ДІ 1,02-1,35). Модель достовірна ($\chi^2 = 15,1$; $p < 0,001$), специфічність її становить 61,5%, чутливість – 94,6%.

Вивчення відмінностей середніх значень лептину в залежності від типу ЦД, статі та стадії артропатії за допомогою дисперсійного аналізу дозволив визначити достовірні відмінності за факторами «стать» ($F = 3,3$; $p = 0,02$) та «стадія артропатії» ($F = 6,7$; $p = 0,01$) окремо. Достовірного підтвердження впливу всіх трьох факторів не визначено ($F = 1,4$; $p = 0,25$).

Аналіз розподілу середніх значень лептину для пацієнтів з групи ЦД 1 типу встановив відмінності тільки при наявності / відсутності артропатії ($t = 2,4$; $p = 0,02$), а середні значення лептину при різних стадіях артропатії статистично не відрізнялися ($F = 0,25$; $p = 0,78$). Тобто вже на початкових стадіях ураження суглобів рівень даного гормону достатньо високий, що свідчить про безпосередній вплив лептину на ініціальний розвиток артропатій.

У пацієнтів з ЦД 2 типу спостерігається зростання середнього значення лептину зі збільшенням стадії артропатії з достовірними відмінностями між показниками пацієнтів з 1-й і 2-й стадією ($t = 2,6$; $p = 0,03$), з 1-й і 3-ю стадією ($t = 3,1$; $p = 0,007$). Достовірних відмінностей показників у пацієнтів з відсутністю артропатії і 1-й стадією ($t = 0,35$; $p = 0,73$), а також з 2-й і третьою стадією ($t = 0,62$; $p = 0,54$) не виявлено.

Встановлено прямий кореляційний зв'язок між рівнями лептину та інсуліну в групі пацієнтів з ЦД 2 типу ($r = 0,50$; $p = 0,002$). У групі пацієнтів без артропатії коефіцієнт кореляції становить 0,70 ($p = 0,050$), а в групі з артропатією – 0,41 ($p = 0,029$). Таким чином, саме ці два гормони у хворих на ЦД є основними синергічними чинниками розвитку уражень суглобів у хворих на ЦД, що підтверджують дані інших дослідників [2,11].

Вивчення ризику розвитку артропатії в залежності від рівня остеокальцину не підтвердило гіпотезу про підвищення шансів виникнення артропатії з підвищенням або зниженням рівня остеокальцину. Шанси у пацієнтів рівні незалежно від типу діабету та рівня остеокальцину (рис.). Отримані моделі не достовірні ($p > 0,1$), мають специфічність 0,0%, чутливість 100,0%. Хоча при побудові логіт-моделі для групи пацієнтів з ЦД 1 типу виявлена тенденція до підвищення ризику розвитку артропатії з підвищенням рівня остеокальцину.

За допомогою дисперсійного аналізу підтверджено залежність рівня показника «остеокальцин» при спільній дії факторів «ЦД» та «артропатія» ($F = 4,3$; $p = 0,008$) з потужністю дослідження 0,85, при похибці 1-го порядку 0,05. В цілому рівень остеокальцину у хворих на ЦД 1 типу і з наявністю артропатії вище на 53,9%, ніж без артропатії ($t = 4,1$; $p = 0,0003$). У хворих на ЦД 2 типу таких відмінностей не виявлено ($p > 0,5$).

Більш детальний аналіз показав, що середній рівень остеокальцину у хворих на ЦД 1 типу з 1-ю стадією артропатії достовірно вищий, ніж при відсутності артропатії ($t = 4,9$; $p = 0,0004$) та при 2-й стадії артропатії ($t = 2,2$; $p = 0,042$). Рівні остеокальцину у хворих з 2-ю і 3-ю стадією, а також з 1-ю і 3-ю стадією статистично не відрізняються ($p > 0,1$). Серед-

ній рівень остеокальцину у пацієнтів з ЦД 2 типу при 2-й стадії артропатії достовірно вище, ніж при 1-й ($t = 2,7$; $p = 0,019$), інші показники статистично не відрізняються ($p > 0,2$).

Остеокальцин – маркер регенерації кісткової тканини, що реалізується в тому числі в субхондральній кістці. Ми бачимо значне його збільшення у пацієнтів з ЦД 1 типу з початковою стадією артропатії. Це може свідчити про компенсаторне збільшення маркера синтезу кістки у відповідь на початкові зміни в субхондральній кістці, які згодом призводять до прогресування остеоартриту.

Аналіз даних не показав статистично значущих відмінностей ($p > 0,6$) рівня кортизолу у пацієнтів з наявністю/відсутністю артропатії, при різних її стадіях та типу цукрового діабету. Наприклад, у пацієнтів з ЦД 1 типу з відсутністю артропатії середнє значення кортизолу становить $427,6 \pm 45,7$ нмоль/к, а при наявності артропатії – $461,5 \pm 41,5$ нмоль/к, що статистично не відрізняється ($t = 0,5$, $p > 0,6$).

Шанси пацієнтів на розвиток артропатії рівні одиниці не залежно від рівня гомонів остеокальцину та кортизолу (рис.).

Аналіз рівня С-пептиду в сироватці крові встановив, що при наявності артропатії у пацієнтів з ЦД 1 типу є тенденція до зниження рівня цього показника. Зниження рівня С-пептиду підвищує шанси на розвиток артропатії у пацієнтів з ЦД 2 типу – на 15,0 % ($p < 0,01$). У групі пацієнтів з ЦД 1 типу виявлена тенденція до розвитку артропатії при зниженні цього гормону з підвищенням шансів на 6,0 %, що потребує подальших досліджень.

Висновки

1. Для хворих на ЦД обох типів характерна висока частота ураження суглобів. Так, артропатія діагностована у $70,0 \pm 7,3$ % хворих на ЦД 1 типу, у групі пацієнтів з ЦД 2 типу – у $69,4 \pm 6,6$ % ($t = 0,35$; $p > 0,1$). Для даної вибірки встановлено, що розвиток діабет-асоційованого остеоартриту не залежить від типу ЦД ($p > 0,1$). При ЦД 1 типу шанси на розвиток артропатії у чоловіків і жінок виявилися рівними.

2. Найбільший вплив на розвиток патології суглобів у хворих на ЦД обох типів мали наступні гормони: інсулін та лептин.

3. Шанси виявлення артропатії підвищуються при підвищенні рівня інсуліну в 3,8 рази у хворих на ЦД 1 типу та в 2,6 рази при ЦД 2 типу ($p < 0,001$). При наявності артропатії в групі пацієнтів з ЦД 1 типу рівень ін-

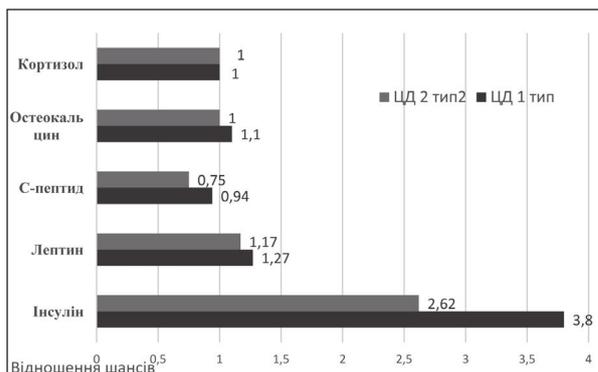


Рисунок – Відношення шансів виявлення артропатії у пацієнтів з цукровим діабетом.

суліну вище на 38,5%, ніж при її відсутності ($p < 0,001$). Відповідний показник в групі пацієнтів з ЦД 2 типу становить 55,6% ($p < 0,001$). Виявлено прямий кореляційний зв'язок інсулінорезистентності та наявності артропатії при ЦД 2 типу ($r = 0,50$; $p < 0,01$).

4. Шанси виявлення артропатії підвищуються при збільшенні рівня лептину в 1,3 рази у хворих на ЦД 1 типу і в 1,2 рази у хворих на ЦД 2 типу ($p < 0,001$). У пацієнтів з ЦД 1 типу рівень лептину при наявності артропатії вищий на 43,8%, ніж при її відсутності ($t = 2,4$; $p < 0,05$). Відповідний показник в групі пацієнтів з ЦД 2 типу становить 53,7% ($p < 0,05$).

5. Встановлено прямий кореляційний зв'язок між рівнями показників лептину та інсуліну в групі пацієнтів з ЦД 2 типу та артропатією ($r = 0,41$; $p < 0,01$). Встановлено, що при ЦД 2 типу з рівень лептину відображає тяжкість артропатії ($p < 0,01$).

6. Рівень остеокальцину у хворих на ЦД 1 типу та наявністю артропатії вищий на 53,9%, ніж без артропатії ($t = 4,1$; $p < 0,001$), що свідчить про активацію процесів ремоделювання в субхондральній кістці.

7. За нашими даними, кортизол та С-пептид не мають суттєвого впливу на розвиток діабет-асоційованого остеоартриту.

Перспективи подальших досліджень. З урахуванням виявлених особливостей гормональних порушень у подальшому представляється доцільним вивчення інших гормональних чинників, особливо адипокінів, таких як резистин, адипонектин, вісфатин, гормонів щитоподібної залози та прозапальних цитокінів як можливих індукторів розвитку діабет-асоційованих остеоартритів.

Література

- Larkin ME, Barnie A, Braffett BH, Cleary P, Diminick L, Harth J, et al. Musculoskeletal complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37(7):1863-9.
- Louati K, Vidal C, Berenbaum F, Sellam J. Association between diabetes mellitus and osteoarthritis: systematic literature review and meta-analysis. *R.M.D.* 2015;1:e000077.
- Berenbaum F. Diabetes-induced osteoarthritis: from a new paradigm to a new phenotype. *Ann. Rheum. Dis.* 2011;70(8):1354-6.
- Bay-Jensen AC, Slagboom E, Chen-An P, Alexandersen P, Qvist P, Christiansen C, et al. Role of hormones in cartilage and joint metabolism: understanding an unhealthy metabolic phenotype in osteoarthritis. *Menopause*. 2013;20(5):578-86.
- Ribeiro M, López de Figueroa P, Blanco FJ, Mendes AF, Caramés B. Insulin decreases autophagy and leads to cartilage degradation. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016;24(4):731-9.
- Hordon L. Limited joint mobility and other musculoskeletal problems in diabetes. *Diabetes Primary Care*. 2017;19:29-34.
- Laiguillon M-C, Courties A, Houard X, Auclair M, Sautet A, Fève B, et al. Characterization of diabetic osteoarthritic cartilage and role of high glucose environment on chondrocyte activation: toward pathophysiological delineation of diabetes mellitus-related osteoarthritis. *Osteoarthr. Cartil.* 2015;23:1513-22.
- Courties A, Sellam J. Osteoarthritis and type 2 diabetes mellitus: What are the links? *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2016 Dec;122:198-206.
- Tu M, Yao Y, Qiao F, Wang L. The pathogenic role of connective tissue growth factor in osteoarthritis. *Biosci Rep.* 2019 Jul 31;39(7):BSR20191374.
- Vasic D, Walcher D. C-Peptide: a new mediator of atherosclerosis in Diabetes. *Mediators Inflamm.* 2012;2012:858692.

11. King KB, Rosenthal AK. The adverse effects of diabetes on osteoarthritis: update on clinical evidence and molecular mechanisms. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2015;2:841-50.
12. King KB, Rosenthal AK. The adverse effects of diabetes on osteoarthritis: update on clinical evidence and molecular mechanisms. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015 Jun;23(6):841-50.
13. Yan M, Zhang J, Yang H, Sun Ye. The role of leptin in osteoarthritis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;9(14):e0257.
14. Simopoulou T, Malizos K, Iliopoulos D, Stefanou N, Papatheodorou L, Ioannou M, et al. Differential expression of leptin and leptin's receptor isoform (Ob-Rb) mRNA between advanced and minimally affected osteoarthritic cartilage; effect on cartilage metabolism. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007;15(8):872-83.
15. Figenschau Y, Knutsen G, Shahzaydi S, Johansen O, Sveinbjörnsson B. Human articular chondrocytes express functional leptin receptors. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2001 Sep. 14;287(1):190-7.
16. Carlesso LC, Sturgeon JA, Zautra AJ. Exploring the relationship between disease-related pain and cortisol levels in women with osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016;24(12):2048-54.
17. Villafañe JH, Pedersini P, Bertozzi L, Drago L, Fernandez-Carnero J, Bishop MD, Berjano P. Exploring the relationship between chronic pain and cortisol levels in subjects with osteoarthritis: results from a systematic review of the literature. *Osteoarthritis Cartilage*. 2020;28(5):572-80.
18. Kabalyk MA. Biomarkery i uchastniki remodelirovaniya subhondralnoj kosti pri osteoartroze. *TMZh*. 2017;1:36-41. [in Russian].
19. Upadhyay J, Farr O, Mantzoros C. The role of leptin in regulating bone metabolism. *Metabolism*. 2015;64(1):105-13.
20. Enikő C, Tímea K, Juliánna A, Nagy E, Gergely 3, Nagy O. Correlation of serum and synovial Osteocalcin, Osteoprotegerin and Tumor Necrosis Factor-Alpha with the disease severity score in knee osteoarthritis. *Acta Medica Marisiensis*. 2014;60(3):102-5.
21. Pullig O, Weseloh G, Ronneberger D, Käkönen S, Swoboda B. Chondrocyte differentiation in human osteoarthritis: expression of osteocalcin in normal and osteoarthritic cartilage and bone. *Calcif Tissue Int*. 2000;67(3):230-40.
22. Scanzello CR. Role of low-grade inflammation in osteoarthritis. *Curr. Opin. Rheumatol*. 2017;29(1):79-85.

ГОРМОНАЛЬНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ДІАБЕТ-АСОЦІЙОВАНИХ ОСТЕОАРТРИТІВ

Орленко В. Л.

Резюме. Вивчалися рівні деяких гормонів (інсуліну, лептину, остеокальцину, кортизолу, с-пептиду) у хворих з діабет-асоційованими остеоартритами. Встановлено, що для хворих на ЦД обох типів характерна висока частота ураження суглобів, у групі пацієнтів з ЦД 1 типу артропатія виявлена у 70,0 % хворих, у групі пацієнтів з ЦД 2 типу – у 69,4 %. Найбільш значущими гормонами, які впливають на розвиток діабетичної артропатії виявились інсулін та лептин. Встановлено їх вірогідне підвищення у хворих з артропатією при обох типах ЦД та зростання їх рівня в залежності від тяжкості ураження суглобів. У хворих на ЦД 2 типу з артропатіями виявлено зниження рівня С-пептиду, а у хворих на ЦД 1 типу з ураженнями суглобів був підвищений остеокальцин, що свідчило про порушення ремоделювання субхондральної кісткової тканини.

Ключові слова: цукровий діабет, діабетична артропатія, суглоби, хондроцити, інсулін, лептин, остеокальцин.

ГОРМОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ДИАБЕТ-АССОЦИИРОВАННЫХ ОСТЕОАРТРИТОВ

Орленко В. Л.

Резюме. Изучались уровни некоторых гормонов (инсулина, лептина, остеокальцина, кортизола, с-пептида) у больных с диабет-ассоциированными остеоартритами. Установлено, что для больных СД обоих типов характерна высокая частота поражения суставов, в группе пациентов с СД 1 типа артропатия обнаружена у 70,0% больных, в группе пациентов с СД 2 типа – у 69,4%. Наиболее значимыми гормонами, которые влияют на развитие диабетической артропатии оказались инсулин и лептин. Установлено их достоверное повышение у больных с артропатией при обоих типах СД и рост их уровня в зависимости от тяжести поражения суставов. У больных СД 2 типа с артропатиями выявлено снижение уровня С-пептида, а у больных СД 1 типа с поражениями суставов был повышен остеокальцин, что свидетельствовало о нарушении ремоделирования субхондральной костной ткани.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая артропатия, суставы, хондроциты, инсулин, лептин, остеокальцин.

HORMONAL CHARACTERISTICS OF DIABETES-ASSOCIATED OSTEOARTHRITIS

Orlenko V. L.

Abstract. Joint damage in patients with diabetes mellitus (DM) is a common complication and is associated, first of all, with metabolic disorders due to an imbalance of various hormones and cytokines. *The aim* of our work was to study the level of insulin, leptin, osteocalcin, c-peptide, cortisol in patients with diabetes-associated osteoarthritis.

Object and methods. The study involved 89 patients who were divided into groups by type of diabetes, the presence and severity of diabetic arthropathy. The content of insulin and leptin, osteocalcin, c-peptide, cortisol in blood serum was determined by enzyme immunoassay. *Results.* Among the patients examined, diabetic arthropathy was diagnosed in more than 70%. Patients with diabetic arthropathy significantly increased levels of insulin (with type 1 diabetes by 38.5%, with type 2 diabetes by 55.6%) and leptin (with type 1 diabetes by 43.8%, with type 2 diabetes by 53, 7%), the level of osteocalcin (only with type 1 diabetes by 53.9%), the c-peptide is reduced in patients with type 2 diabetes by 15%. There is a direct correlation between the severity of joint damage and the level of insulin and leptin. The severity of arthropathy in patients with type 2 diabetes is directly correlated with insulin resistance. In patients with diabetes-associated osteoarthritis with type 1 diabetes, the level of osteocalcin is increased, for the detection of arthropathy with type 1 diabetes with an increase in insulin levels increase by 3.8 times, with an increase in leptin by 1.3 times, in patients with type 2 diabetes – by 2.6 and 1.2 times, respectively. For this sample, it has been established that the development of arthropathy does not depend on gender and type of diabetes.

Conclusions. In the pathogenesis of joint damage in patients with types 1 and 2 diabetes, hormonal dysregulation takes place. The most significant changes were identified for leptin and insulin in both types of diabetes. Thus, an increase in insulin and leptin levels can serve as a marker for the presence and progression of arthropathy in patients with diabetes mellitus. An increase in osteocalcin indicates a violation of remodeling of subchondral bone tissue in patients with type 1 diabetes.

Key words: diabetes mellitus, diabetic arthropathy, joints, chondrocytes, insulin, leptin, osteocalcin.

Рецензент – проф. Бобирьова Л. Є.
Стаття надійшла 04.05.2020 року

DOI 10.29254/2077-4214-2020-2-156-143-148

УДК 617.75-036:617.7-007.681-089.844:611.08

Петренко О. В., Яковець А. І.

ОЦІНКА ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ЗОРОВОГО АНАЛІЗАТОРА ПІСЛЯ КЛІТИННОЇ ТЕРАПІЇ ГЛАУКОМИ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика (м. Київ)

dr.antonina.yakovets@gmail.com

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Робота виконана в рамках НДР кафедри офтальмології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика «Клінічне та експериментальне обґрунтування діагностики, лікування та профілактики рефракційних, дистрофічних, травматичних і запальних захворювань органу зору» (№ державної реєстрації 0116U002821).

Вступ. Глаукома – одна з головних причин незворотної сліпоти, слабкозорості та інвалідності по зору в усіх країнах світу [1]. Незважаючи на успіхи сучасних методів діагностики та лікування поширеність захворювання глаукомою не зменшується. За результатами епідеміологічних досліджень кількість людей у віці 40-80 років з діагнозом глаукома в усьому світі становить 64,3 млн. По прогнозам в 2020 році очікується збільшення пацієнтів з глаукомою до 76,0 млн., та до 111,8 млн. в 2040 р. [2].

В Україні статистика захворюваності також невтішна, оскільки щорічно виявляється понад 25 тисяч нових випадків захворювання на глаукому. За останнє десятиліття (2000-2010 рр.) поширеність глаукоми серед дорослого населення України зросла більше ніж на 40% [3] та в 2017 році склала 612,7 на 100 000 населення серед осіб віком 18 років і старше [4].

Сьогодні глаукому трактують як хронічне, мультифакторне нейродегенеративне захворювання, в процесі якого виникає загибель гангліонарних клітин сітківки та розвивається прогресуюча оптична нейропатія [5,6]. Дотепер питання патогенезу глаукомної оптичної нейропатії (ГОН) залишаються не до кінця з'ясованими. А збільшення відсотку населення з високим ступенем інвалідності по зору від глаукоми свідчить про актуальність діагностики та лікування цієї категорії хворих [7].

Одним з важливих напрямків в розробці нових ефективних методів лікування глаукоми є клітинна терапія з використанням стовбурових клітин. Відомо, що сучасною наукою активно проводяться дослідження застосування клітинної терапії в лікуванні експериментальної глаукоми, які показують позитивний ефект, проте результати суперечливі і не систематизовані [8-11]. У нашому дослідженні ми зупинилися на застосуванні мультипотентних стовбурових клітинах-похідних нервового гребня (мСК-ПНГ) в лі-

куванні ГОН, які здатні до самовідновлення і мультилінійної диференціації [12].

Важливим аспектом в діагностиці ГОН є використання нейрофізіологічних методів дослідження, що допомагають виявляти зміни функціонального стану зорового аналізатора та проводити моніторинг динаміки даного захворювання [13-15].

Одним із таких методів, за допомогою якого можна відстежувати порушення передачі імпульсів в сітківці, демієлінізації нервових волокон на різних рівнях зорового шляху, що характерно для ГОН, є визначення зорових викликаних потенціалів [16-18].

Мета дослідження – оцінити зміни функціонального стану зорового аналізатора після клітинної терапії адреналінової моделі глаукоми за допомогою зорових викликаних потенціалів.

Об'єкт і методи дослідження. Дослідження проведено на 50 дорослих щурах лінії Wistar, самці. У експерименті було використано п'ять груп тварин (n=10 у кожній групі), а саме: група 0 – інтактні тварини, група 1 – тварини з моделлю глаукоми без введення мСК-ПНГ; група 2 – тварини з моделлю глаукоми та внутрішньовенним введенням мСК-ПНГ; група 3 – тварини з моделлю глаукоми та парабальбарним введенням мСК-ПНГ; група 4 – тварини з моделлю глаукоми та ретробальбарним введенням мСК-ПНГ.

Моделювання глаукоми проводили шляхом внутрішньочеревного введення 0,18% розчину адреналіну гідротартрату в дозі, починаючи з 10 мкг, доводячи до 15 мкг на 100 г маси. Було проведено 20 ін'єкцій за 6 тижнів, через кожні 5 ін'єкцій доза введенного адреналіну збільшувалась [19].

При проведенні експерименту дотримувались загальних етичних вимог до використання лабораторних тварин у медичних і біологічних експериментах в Україні, а саме Закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006), загальних етичних принципів експериментів на тваринах (Перший Національний конгрес з біоетики, 2001), а також Етичного кодексу вченого України (Національна академія наук України, 2009).

мСК-ПНГ отримували з волосяного фолікула відрізок і культивували за оригінальною методикою [20]. Щурячі мСК-ПНГ були охарактеризовані за допомогою імунофлуоресцентного аналізу. Трансплантацію мСК-ПНГ здійснювали наступними способами: вну-