

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

БІОЛОГІЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ

**Кафедра фізіології, імунології та біохімії з курсом
цивільного захисту та медицини**

Кваліфікаційна робота

магістра

**на тему: ОСОБЛИВОСТІ ФІЗІОЛОГО-БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ КРОВІ У
ЧОЛОВІКІВ І ПЕРІОДУ ЗРІЛОГО ВІКУ З ПЕРВИННОЮ ТА ВТОРИННОЮ
НАДНИРКОВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ**

Виконала: студентка 2 курсу, групи 8.0912-б

спеціальності 091 Біологія

освітньої програми Біологія

А. Л. Завірова

Керівник доцент, к.б.н. Н. В. Григорова

Рецензент професор, д.б.н. О. Г. Куш

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Факультет біологічний

Кафедра фізіології, імунології і біохімії з курсом цивільного захисту та медицини

Рівень вищої освіти магістр

Спеціальність 091 Біологія

Освітня програма Біологія

ЗАТВЕРДЖУЮ

Зав. кафедри О. Г. Куш

« 19 » вересня 2022 р.

**ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ СТУДЕНТУ**

Завіровій Анастасії Леонідівні

1. Тема роботи: Особливості фізіолого-біохімічних показників крові у чоловіків I періоду зрілого віку з первинною та вторинною наднирковою недостатністю
керівник роботи Григорова Наталя Володимирівна, к.б.н., доцент
затверджена наказом ЗНУ від « 01 » травня 2023 р. № 645-с
2. Строк подання студентом роботи грудень 2023 року
3. Вихідні дані до роботи особливості фізіолого-біохімічні показників крові у чоловіків I періоду зрілого віку з первинною та вторинною наднирковою недостатністю
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): визначити в сироватці крові загальний базовий рівень кортизолу, базовий рівень адренкортикотропного гормону, провести тест-стимуляцію тетракозактидом (250 мкг), визначити піковий рівень кортизолу після стимуляції у чоловіків I періоду зрілого віку з первинною та вторинною наднирковою недостатністю
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень):
Табл. 3.1-3.4 – Фізіолого-біохімічні показники крові у чоловіків з первинною та вторинною наднирковою недостатністю

6. Консультанти розділів роботи

Розділ	Консультант	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
4	Гороховський Є. Ю., к.б.н., доцент		

7. Дата видачі завдання _____ 19 вересня 2022 року

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Строк виконання етапів роботи	Примітки
1.	Поповнення джерел літератури за темою кваліфікаційної роботи	Жовтень 2022	виконано
2.	Оформлення розділу з огляду літератури	Грудень 2022	виконано
3.	Формування розділу «Матеріали та методи дослідження»	Лютий 2023	виконано
4.	Аналіз фізіолого-біохімічних показників крові у чоловіків з наднирковою недостатністю	Червень 2023	виконано
5.	Формування бази даних результатів експериментальних досліджень	Вересень 2023	виконано
6.	Статистичний аналіз експериментальних даних	Жовтень 2023	виконано
7.	Формування експериментальної частини, оформлення кваліфікаційної роботи	Листопад 2023	виконано
8.	Оформлення матеріалів до захисту, попередній захист кваліфікаційної роботи	Грудень 2023	виконано

А. Л. Завірова

Студент _____

Керівник роботи _____

Н. В. Григорова

Нормоконтроль пройдено

Нормоконтролер _____

Є. Ю. Гороховський

РЕФЕРАТ

Робота викладена на 45 сторінках друкованого тексту, містить 4 таблицю. Перелік посилань включає 60 джерел, з них іноземних – 38.

Дослідження фізіолого-біохімічних показників проводили серед 30 чоловіків віком від 22 до 35 років, 10 з яких були практично здоровими і увійшли до групи контролю, а інші страждали на первинну та вторинну надниркові недостатності. Робота присвячена аналізу надниркової функції та ефективності стимуляційного тесту з тетракозактидом.

Метою роботи є вивчення базового та пікового рівнів кортизолу, визначення рівня АКТГ та порівняння результатів. Використовувалися хемілюмінесцентний імуноферментний аналіз.

Основні результати: виявлено відмінності у відгуках на стимуляцію та рівнях АКТГ між групами. Новизна полягає у розкритті та розклинненні цього показника як самостійного і переконливого критерію для діагностики та диференційної діагностики

Впровадження: результати актуальні для вивчення патології надниркових залоз. Робота взаємодіє з подібними дослідженнями, поглиблює розуміння патогенезу та вказує на індивідуальні підходи до лікування.

Рекомендації: використовувати отримані дані для діагностики та вибору стратегій лікування надниркових захворювань.

Сфера застосування: клінічна ендокринологія та дослідження патології надниркових залоз. Значущість полягає у вдосконаленні діагностики та підходів до лікування надниркових порушень.

НАДНИРКОВА НЕДОСТАТНІСТЬ, ТЕТРАКОЗАКТИД, КОРТИЗОЛ, АКТГ, ЕНДОКРИНОЛОГІЯ, ХВОРОБА АДДІСОНА, СТИМУЛЯЦІЙНИЙ ТЕСТ

ABSTRACT

The work is presented on 45 pages of printed text, contains 4 tables. The list of references includes 60 sources, 38 of which are foreign.

Physiological and biochemical indicators were studied among 30 men aged 22 to 35 years, 10 of whom were practically healthy and included in the control group, and the rest suffered from primary and secondary adrenal insufficiency. The work is devoted to the analysis of adrenal function and effectiveness of the stimulation test with tetracosactide.

The purpose of the work is to study the baseline and peak levels of cortisol, determine the level of ACTH and compare the results. Chemiluminescence enzyme-linked immunosorbent assay was used.

Main results: differences in responses to stimulation and ACTH levels were found between groups. The novelty lies in the disclosure and clarification of this indicator as an independent and convincing criterion for diagnosis and differential diagnosis

Implementation: the results are relevant for the study of the pathology of the adrenal glands. The work interacts with similar studies, deepens the understanding of pathogenesis and indicates individual approaches to treatment.

Recommendations: use the obtained data for diagnosis and selection of treatment strategies for adrenal diseases.

Field of application: clinical endocrinology and research of pathologies of the adrenal glands. The importance lies in improving the diagnosis and approaches to the treatment of adrenal disorders.

ADRENAL INSUFFICIENCY, HYPOTHALAMUS, TETRACOSACTIDE, CORTISOL, ACTH, ENDOCRINOLOGY, ADDISON'S DISEASE, STIMULATION TEST

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	7
ВСТУП.....	8
1 ОГЛЯД НАУКОВОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	11
1.1 Анатомія та фізіологія надниркових залоз	11
1.2 Надниркова недостатність: класифікація, етіологія, патогенез, симптоматика.....	13
2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	19
2.1 Об'єкт дослідження	19
2.2 Методика забору крові для досліджень.....	19
2.3 Визначення концентрації кортизолу в сироватці крові	20
2.4 Визначення концентрації рівня адренкортикотропного гормону в сироватці крові.....	21
2.5 Стимуляційний тест тетракозактидом (250 мкг) з послідуочім вимірюванням пікового рівню кортизолу в сироватці крові.....	22
2.6 Етапи дослідження.....	23
2.7 Статистична обробка даних.....	24
3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	26
3.1 Результати дослідження	26
3.2 Аналіз результатів.....	32
4 ОХОРОНА ПРАЦІ.....	35
ВИСНОВКИ.....	37
РЕКОМЕНДАЦІЇ	38
ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ.....	39

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АКТГ – адренкортикотропний гормон

АІНН – аутоімунна надниркова недостатність

ГГНВ – гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова

ВНН – вторинна надниркова недостатність

КРГ – кортикотропін-релізінг гормон

НН – надниркова недостатність

ПНН – первинна надниркова недостатність

ВСТУП

Ендокринна система, складна та чутлива, відіграє визначальну роль у забезпеченні узгодженості фізіологічних процесів в організмі. Значну роль у цій системі відіграють наднирники – парні органи, відповідальні за виробництво ключових гормонів [1, 2]. Регулюючи обмін речовин, адаптацію до стресу та утримання електролітів, наднирники стають об'єктом пильного дослідження.

Одним з найпоширеніших станів що призводить до порушення функцій надниркових залоз є надниркова недостатність [3].

За даними наукових джерел надниркова недостатність зустрічається досить рідко від 39 до 60 випадків на мільйон населення. Однак діагностика цієї патології доволі складна, через що реальну кількість випадків НН встановити досить важко. Саме тому недостатність надниркових залоз залишається актуальною проблемою для клініцистів та дослідників, вимагаючи уваги до її етіології, патогенезу та діагностики [4].

Надниркова недостатність – це група захворювань пов'язаних з недостатньою продукцією кортикостероїдів – гормонів кори надниркових залоз. Продукція цих гормонів регулюється гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковою віссю. В залежності від рівня, на якому знаходиться фактор що спричиняє дефіцит кортикостероїдів розрізняють первинну, вторинну, а інколи також окремо третинну надниркові недостатності [5].

Первинна надниркова недостатність, обумовлена порушенням функції самої кори надниркових залоз, здебільшого викликаних аутоімунним пошкодженням, інфекцією, метаболічними порушеннями, новоутворенням. У такому випадку пошкоджуються безпосередньо клітини клубочкової та пучкової зони наднирників, через що продукція кортикостероїдів стає неможливою [4].

Вторинна НН пов'язана з дефіцитом адренкортикотропного гормону – АКТГ, внаслідок чого надниркові залози просто не отримують необхідного стимулу від вищого рівня регуляторної вісі щоб виробляти відповідні речовини. Крім того варто згадати про третинну НН, що спричиняється порушеннями в гіпоталамусі – найвищому рівні регуляції, де синтезується кортикотропін-рилізінг-гормон, у відповідь на який починається продукція гіпофізом АКТГ-продукції, однак ми в нашому дослідженні розглянемо цю форму як різновид вторинної надниркової недостатності. Таким чином стан хронічної надниркової недостатності може бути представлений різними захворюваннями, що об'єднані спільним клінічним проявом [2–5].

Сучасний стан досліджень свідчить про необхідність розробки більш точних та чутливих методів діагностики, а також глибшого розуміння фізіологічних механізмів, що лежать в основі НН. Враховуючи це, наше дослідження спрямоване на заповнення цих наукових прогалін, надаючи нові підходи до клінічної практики та підвищуючи ефективність діагностики та управління НН [6, 7].

Об'єкт дослідження роботи – кров чоловіків I періоду зрілого віку з первинною та вторинною наднирковою недостатністю.

Предмет дослідження: фізіолого-біохімічні показники – базовий та піковий рівень кортизолу, рівень АКТГ, концентрації калію, натрію та глюкози в

сироватці крові чоловіків I періоду зрілого віку з первинною та вторинною наднирковою недостатністю.

Мета дослідження – вивчити особливості фізіолого-біохімічних показників крові у чоловіків I періоду зрілого віку з первинною та вторинною наднирковою недостатністю.

Для досягнення поставленої мети вирішувалися наступні завдання:

1) визначити базовий рівень кортизолу та АКТГ в сироватці крові практично здорових осіб, які входили до контрольної групи;

2) визначити базовий рівень кортизолу в сироватці крові хворих з первинною та вторинною наднирковою недостатністю;

3) визначити рівень АКТГ в сироватці крові хворих з первинною та вторинною наднирковою недостатністю;

4) провести стимуляційний тест з тетракозактидом та вивчити його вплив на рівні кортизолу та АКТГ крові хворих з первинною та вторинною наднирковою недостатністю.

Теоретичне значення отриманих результатів полягає в глибшому розумінні механізмів регуляції надниркової функції та виявленні особливостей у пацієнтів із вказаними формами надниркової недостатності. Це може сприяти розробці більш ефективних методів діагностики та лікування цих станів.

Практична значущість полягає в можливості використання отриманих даних для покращення діагностики та індивідуалізації терапії пацієнтів із наднирковою недостатністю. Розширення лабораторних можливостей за допомоги дослідження фізіолого-біохімічних параметрів крові дозволяє здійснювати більш точну діагностику та підбір оптимального лікувального підходу для кожного пацієнта.

Ця робота відзначається науковою новизною, оскільки вона є однією з перших спроб системного вивчення фізіології та патології надниркових залоз у чоловіків I періоду зрілого віку в україномовному науковому середовищі. Подібні дослідження в нашому регіоні досі не дуже часто згадуються, отже, наш внесок спрямований на заповнення цієї прогалини. Очікується, що отримані результати поліпшать діагностику та лікування ендокринологічних захворювань, сприяючи розвитку ефективних клінічних стратегій в Україні.

У роботі висвітлено необхідність подальших досліджень в цій області та визначено основні аспекти, які виносяться на захист. Наукові та практичні значущості отриманих результатів підкреслюють важливість подальшого вивчення надниркової недостатності та розробки ефективних методів лікування.

1 ОГЛЯД НАУКОВОЇ ЛІТЕРАТУРИ

2.1 Анатомія та фізіологія надниркових залоз

Надниркові залози – це паренхіматозні органи ендокринної системи, розташовані на верхньозадній стороні кожної нирки. Кожна залоза складається з коркового та мозкового шарів, кожен із яких виконує важливі функції.

Кора надниркових залоз підібрана у три зони: зовнішня (гломерулярна), середня (пучкова) та внутрішня (сітчаста). Кожна з цих зон відповідає за виробництво певних груп гормонів. Зокрема, альдостерон, регулюючий водно-сольовий обмін, виробляється гломерулярною зоною, кортизол, відповідальний за важливі процеси обміну речовин, синтезується пучковою зоною, а статеві стероїди та дегідроепіандростерон сульфат генеруються сітчастою зоною.

Мозковий шар розташований усередині кожної надниркової залози і складається з хромафінних клітин. Ці клітини виробляють епінефрин та норепінефрин – гормони, які головним чином є адаптивним механізмом до стресу та регулюють нервову і серцево-судинну системи.

Корковий і мозковий шари надниркових залоз мають різні функції, але тільки їх злагоджена взаємодія забезпечить оптимальний метаболізм та підтримку гомеостазу. Гормони, що виробляються корою, регулюють різні аспекти обміну речовин та водно-сольовий баланс, регулюючи реакції, пов'язані з адаптацією організму до факторів стресу. Цьому ж сприяють і гормони мозкового шару впливають на стресові реакції та адаптацію організму до змін у навколишньому середовищі [7, 8].

Гістологічно, надниркові залози складаються з різних типів клітин, кожен з яких відповідає за виробництво конкретних гормонів [9].

Зовнішня, гломерулярна зона клубочками, що сформовані полігональними клітинами невеликого розміру. Тут відбувається синтез мінералокортикоїдів, зокрема альдостерону, що регулює баланс мінералів натрію та калію. Він впливає на нирки, а саме на дистальні каналці нефронів, збільшуючи реабсорбцію натрію та екскрецію калію. Це регулювання впливає на об'єм крові та артеріальний тиск.

Середній шар кіркової речовини представлений пучковою зоною, яка утворена паралельними рядами великих клітин. За формою ці клітини можуть бути кубічними або призматичними, а їхня функція полягає у синтезі глюкокортикоїдів, зокрема кортизолу, що регулює обмін речовин і має широкий вплив на організм. Він стимулює глікогеноліз, сприяє глюконеогенезу, тобто утворенню глюкози з нетрадиційних джерел, і пригнічує імунну відповідь.

Кортизол також регулює рівень амінокислот та жирних кислот у крові, пригнічує синтез білку.

Клітини сітчастого слою утворюють внутрішній шар кірковою речовини НЗ, що сформований розгалуженими пучками з клітин полігональної та округлої форми. Тут синтезуються андрогени, які впливають на статевий розвиток, зокрема вторинних статевих ознак [9].

Мозкову речовину надниркових залоз утворено клітинами, які розташовані навколо капілярів та полігональну або округлу форму. Їхня функція полягає у синтез епінефрину та норепінефрину, гормонів, що реагують на стресові ситуації, регулюють серцево-судинну систему та інші функції організму.

Надниркові залози регулюються складною системою, в яку входить гіпоталамус, гіпофіз та самі надниркові залози. Цей механізм відомий як гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова вісь (ГГНВ) [10].

Гіпоталамус виробляє гормон, відомий як кортикотропін-рилізінг гормон (КРГ). Цей гормон стимулює передню частину гіпофізу виробляти адренотропний гормон (АКТГ). АКТГ в свою чергу діє на кору надниркових залоз, впливаючи на клітини пучкової зони, які починають продукцію кортизолу.

Головні регулятори в цьому процесі – це рівні кортизолу в крові. Підвищений рівень кортизолу призводить до негативного зворотного зв'язку, який гальмує вироблення КРГ та АКТГ. Навпаки, знижений рівень кортизолу стимулює вироблення КРГ та АКТГ [10, 11].

Така система гарантує, що надниркові залози виробляють достатню кількість гормонів відповідно до потреб організму та здатні адаптуватися до змін у внутрішньому середовищі. Але, на жаль, і в цьому, на першій погляд досконалому механізмі можливі розлади що призводять до тяжких захворювань та порушень обміну речовин, серед яких важливе місце посідає саме надниркова недостатність [12].

2.1 Надниркова недостатність: класифікація, етіологія, патогенез, симптоматика

Надниркова недостатність (НН) – це стан, при якому надниркові залози не виробляють достатньо кортикостероїдів. Надниркова недостатність може бути класифікована за декількома критеріями:

1. За походженням:

- первинна (морфологічна) надниркова недостатність – викликана прямим ураженням надниркових залоз, частіше аутоімунними або інфекційними процесами;

- вторинна (центральна) надниркова недостатність – спричинена дефіцитом стимуляції з боку гіпофіза, зазвичай внаслідок недостатньої продукції адренкортикотропного гормону (АКТГ) [11, 13, 14, 15].

2. За тяжкістю:

- гостра надниркова криза – важка форма надниркової недостатності, яка може виникнути при стрімкому припиненні лікування кортикостероїдами або внаслідок стресового фактору;

- хронічна надниркова недостатність – повільно розвивається і частіше пов'язана з хронічними захворюваннями надниркових залоз чи гіпофіза [5].

3. За етіологією:

- аутоімунна надниркова недостатність – зумовлена атакою власних клітин імунної системи на надниркові тканини;

- туберкульозна надниркова недостатність – результат ураження надниркових залоз туберкульозним процесом;

- інфекційна надниркова недостатність – викликана іншими інфекційними агентами, такими як грибки або віруси;

- генетична надниркова недостатність – спричинена дефектами генів, які впливають на розвиток надниркових залоз [11, 13, 14, 15].

Хронічна надниркова недостатність є тривалим станом, при якому надниркова функція поступово погіршується, зазвичай протягом тривалого періоду часу. Це може бути спричинене різними причинами, такими як аутоімунні захворювання, інфекції, або травми наднирників.

Пацієнти з хронічною наднирковою недостатністю можуть відчувати загальну слабкість, втомленість, втрату ваги, апетиту та роздратованість. Крім того, можливість виникнення гіпотензії, гіпоглікемії та різних порушень електролітного балансу.

Діагноз хронічної надниркової недостатності може вимагати спеціалізованих тестів, таких як стимуляційні тести АКТГ, які допомагають визначити рівень кортизолу та функцію наднирників. Лікування включає замісну терапію глюкокортикоїдами для компенсації дефіциту кортизолу та інших необхідних гормонів [11–15].

Важливим елементом управління хронічною наднирковою недостатністю є систематичне моніторування пацієнта, належна дозування ліків та вчасне коригування терапії для уникнення ускладнень та поліпшення якості життя [12].

Аутоімунна надниркова недостатність (АІНН) є рідкісним, але серйозним захворюванням, при якому імунітет організму атакує та руйнує тканини

надниркових залоз [16]. Це часто пов'язано з пристосуванням імунітету до власних клітин надниркових залоз, що призводить до їхньої деструкції. Пацієнти з АІНН можуть відчувати хронічну втомленість, слабкість, зниження ваги та апетиту. Також можливі пожовтіння шкіри та слизових оболонок через порушення метаболізму пігменту, що називається аддісонізм. Діагноз АІНН вимагає спеціалізованих тестів, таких як вимірювання рівня кортизолу та антитіл до надниркових клітин [17]. Лікування включає прийом глюкокортикоїдів для компенсації дефіциту кортизолу, а також може знадобитися заміщення мінералокортикоїдами. Управління АІНН передбачає систематичне спостереження, адаптацію лікування та контроль за станом пацієнта. Необхідна ретельна підтримка медичного фахівця для уникнення кризових станів та забезпечення належної якості життя [18–20].

Туберкульозна надниркова недостатність – це рідкісне ускладнення туберкульозу, коли мікобактерії туберкульозу (*Mycobacterium tuberculosis*) атакують тканини надниркових залоз [21]. Це може відбутися через гематогенне поширення бактерій чи прямий контакт з інфікованими сусідніми органами. Характеризується ця форма надниркової недостатності гіпофункцією наднирників, викликаною зниженням кількості здорових тканин надниркових залоз. Призводить до порушення синтезу глюкокортикоїдів і мінералокортикоїдів, що регулюють різні аспекти обміну речовин та водно-електролітний баланс. Клінічна картина включає втомленість, слабкість, зниження апетиту, втрату ваги та гіпотензію. Загальний стан пацієнта погіршується, і можливий розвиток надниркової кризи. Діагноз ґрунтується на клінічних симптомах, результатах бактеріологічних досліджень, комп'ютерній томографії та інших обстеженнях. Лікування включає антибіотичну терапію для знищення бактерій, а також заміщення глюкокортикоїдів та мінералокортикоїдів для компенсації надниркової недостатності [21, 22].

Управління туберкульозною наднирковою недостатністю вимагає комбінованого підходу від пульмонологів, ендокринологів та інших медичних фахівців для ефективного контролю за захворюванням [23, 24].

Інфекційна надниркова недостатність є рідкісним, але серйозним станом, спричиненим інфекцією наднирників. Однією з найпоширеніших причин такого захворювання є туберкульоз. Інші можливі причини включають грибкові або бактеріальні інфекції та віруси [23, 24]. Інфекція може проникнути в наднирникові залози через кровоносні судини чи прямим шляхом, інфікуючи сусідні тканини. Це може призвести до важких ускладнень, таких як абсцеси або гангрена надниркових залоз. Клінічна картина інфекційної надниркової недостатності включає лихоманку, біль в області наднирників, слабкість, блювоту та інші симптоми системної інфекції. Зниження функції наднирників

може призводити до недостатності вироблення глюкокортикоїдів та мінералокортикоїдів. Діагноз ґрунтується на клінічних проявах, результатах образотворчих досліджень, бактеріологічних аналізах та інших методах. Лікування включає антибіотикотерапію для знищення інфекції та супровідну терапію для відновлення функції наднирників. Управління інфекційною наднирковою недостатністю вимагає співпраці інфекціоністів, ендокринологів та інших спеціалістів для забезпечення комплексного лікування та уникнення ускладнень [25].

Генетична надниркова недостатність – це рідкісний розлад, який виникає внаслідок генетичних дефектів, що впливають на розвиток та функцію наднирників. Цей стан може бути успадкованим або виникнути внаслідок нових мутацій. Найчастіше генетична надниркова недостатність пов'язана з дефектами у генах, що кодують ферменти, необхідні для синтезу кортикостероїдів, таких як кортизол та альдостерон. Це може включати групу захворювань, відомих як адреналокортикальна гіперплазія. Клінічні прояви генетичної надниркової недостатності можуть виявитися в ранньому дитячому віці і включають слабкість, підвищену схильність до інфекцій, зниження тиску, гіпоглікемію та інші симптоми, пов'язані з дефіцитом кортикостероїдів.

Діагноз ґрунтується на генетичних тестах, аналізах крові для визначення рівнів кортизолу та інших стероїдів, а також образотворчих дослідженнях надниркових залоз. Лікування включає замісну терапію кортикостероїдами та мінералокортикоїдами для компенсації дефіциту гормонів. Управління генетичною наднирковою недостатністю вимагає індивідуалізованого підходу, консультацій генетиків та ендокринологів, а також регулярних медичних обстежень для вчасного виявлення та лікування можливих ускладнень. Як ми бачимо, не зважаючи на розмаїття форм НН за етіологією та патогенезом, клінічні прояви захворювань є досить схожими і викликають суттєві складності діагностики [26, 27].

Одним з найчастіших ускладнень НН є гостра надниркова криза, що виникає при раптовому зниженні функції наднирників. Це може бути результатом раптового припинення прийому глюкокортикоїдів, важких інфекцій, травм або хвороб, таких як сепсис. Спричинено дефіцитом кортизолу, гостра надниркова криза супроводжується різким падінням артеріального тиску, гіпоглікемією та електролітними порушеннями. Пацієнти можуть відзначати слабкість, блювоту, біль у животі, артеріальну гіпотензію та зміни свідомості. Невчасне лікування гострої надниркової кризи може призвести до шоку та життєво небезпечних ускладнень. Екстрені медичні втручання, включаючи інфузії кортикостероїдів та інтенсивну терапію, є вирішальним для виправлення стану та запобігання подальшим ускладненням [28].

Важливою частиною керування гострою наднирковою кризою є надання пацієнтам достатньої інформації та навчання їх та їх близьких реагувати на симптоми, особливо якщо вони відомі з історії хвороби.

Проте варто зауважити що наше дослідження зосереджується саме на хронічній наднирковій недостатності, зокрема на її первинній та вторинній формах [29, 30].

Первинна надниркова недостатність, як вже зазначалось виникає в результаті порушення функції самих наднирників, внаслідок чого спостерігається зменшення синтезу кортизолу. Це зумовлює основні симптоми, такі як астенія та слабкість. Інший симптом – гіпотензія, пов'язаний з дефіцитом альдостерону, який призводить до порушення обміну рідин та електролітів, що виражається в гіпотензії та гіперкаліємії. Гіперпігментація шкіри виникає внаслідок збільшення рівнів адренкортикотропного гормону (АКТГ), яке стимулює продукцію пігменту меланоцитами. Хворі зазвичай скаржаться на постійну втомлюваність та загальну слабкість, що посилюється при рухах. Крім того, тривалий дефіцит кортизолу та альдостерону може призвести до серйозних ускладнень, таких як адреналовий криз або гіперкаліємічний ацидоз. Своєчасне та адекватне лікування може значно поліпшити прогноз, дозволяючи пацієнтам ведення активного та високоякісного життя [31–33].

Вторинна надниркова недостатність пов'язана з порушенням функції гіпофіза чи гіпоталамуса, які регулюють активність наднирників. Тут важливо зауважити, що кортикотропним гормоном гіпофізу стимулюється саме продукція кортизолу, тому на перший план виходять симптоми, пов'язані з гіпоглікемією, такі як слабкість та втомлюваність. В той час як гіпотензивні прояви виражені значно слабше, ніж при первинній формі. Це пов'язано з тим що продукція альдостерону регулюється ренін-ангіотензиною системою, яка в свою чергу регулюється безпосередньо нирками у відповідь на зменшення тиску крові у клітинах нефрону. До симптомів також належать зниження температури тіла, сухість шкіри та втрата волосся можуть також вказувати на цю патологію, що може бути пов'язане з ізольованим порушенням вироблення АКТГ, чи з іншими причинами, як то гіпопітуїтаризм, чи попередня терапія глюкокортикостероїдами. У вторинній наднирковій недостатності важливим є визначення основної причини та встановлення коректної терапії. Справжній прогноз залежить від успішності лікування основного захворювання. В разі ефективного контролю гормонального статусу та уникнення ускладнень, прогноз для багатьох пацієнтів може бути досить сприятливим [34, 35]. У обох випадках, розлади в гормональному балансі викликають загальну слабкість, астенію та порушення обміну речовин, що обумовлює важливість ретельного

клінічного аналізу та комплексного підходу до лікування надниркової недостатності [36, 37]. Даний літературний огляд ставить за мету поглибити розуміння надниркової недостатності, подаючи важливі аспекти її діагностики та лікування. Зіставлення різних джерел дозволяє отримати більш повне уявлення про це захворювання та визначити напрямки подальших досліджень.

2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Організація досліджень

Для дослідження фізіолого-біохімічних показників крові при первинній та вторинній наднирковій недостатності, зокрема рівнів загального кортизолу, АКТГ, використовувався стандартний метод збору та біохімічний аналіз крові 30 чоловіків періоду зрілого віку, що були розподілені на три групи (по 10 осіб у кожній). Перша група складалась з практично здорових чоловіків, що становили групу контролю. Друга група складалась з чоловіків з встановленою первинною наднирковою недостатністю, а до третьої групи входили чоловіки, що страждають на вторинну надниркову недостатність. Крім того також було проведено стимуляційний тест з визначенням реакції надниркових залоз на тетракозактид (250 мкг) [37, 38].

2.2 Методика забору крові для досліджень

Збір проби крові: Учасники дослідження натщесерце віддавали 5 мл крові з ліктьової вени в спеціальні пробірки [39, 40].

Аналіз крові: Визначення рівня загального кортизолу виконувалося за допомогою конкурентний хемілюмінесцентний імуноферментний аналіз (EIA), $< 27,6 \text{ нмоль/л}$.

2.3 Визначення концентрації кортизолу в сироватці крові

Визначення рівня кортизолу в сироватці є важливим інструментом у діагностиці надниркової недостатності. Глобулін, що зв'язує кортикостероїди (CBG) і альбумін, зв'язують кортизол так, що зазвичай лише приблизно 5–10 % циркулює у вигляді біологічно доступного незв'язаного (вільного) кортизолу. Проте в нашому дослідженні ми визначаємо загальний рівень кортизолу – вільну та зв'язану фракції. В нормі рівень кортизолу в сироватці коливається протягом доби, досягаючи найвищої концентрації вранці (6:00-8:00) і складає 118-618 нмоль/л, а найвищої концентрації ввечері, після 22:00 і складає 85-455 нмоль/л.

Синтез кортизолу відбувається у кілька етапів у корі надниркових залоз. Виробництво стартує під впливом АКТГ, що виділяється гіпофізом. Головні етапи синтезу включають конвертацію холестеролу у прогестерон та послідовні зміни до утворення кортизолу.

Не слід забувати і про додаткові фактори, які можуть впливати на рівень кортизолу та призводити до коливань, включаючи стрес, недостатність сну, фізичні навантаження, алкоголь, певні медикаменти. Розуміння цих факторів важливо при інтерпретації результатів досліджень та діагностиці надниркової недостатності. Сироваткові рівні крові були визначені за допомогою конкурентного хемілюмінесцентного імуноферментного аналізу (LEIA).

Принцип тесту LEIA: Процедура аналізу цього набору LEIA на кортизол відповідає основним принципам конкурентного імунологічного аналізу. Лунки планшета для мікротитрації були спочатку покриті козячими антикролячими антитілами, а потім кролячими антитілами до кортизолу. Невідома кількість кортизолу, що присутній у зразку, і фіксована кількість міченого пероксидазою кортизолу конкурують за сайти зв'язування антигенспецифічних покритих антитіл. Після часу інкубації лунки промивали, щоб зупинити конкурентну реакцію. Доданий розчин люмінесцентної підкладки перетворювався на світловипромінюючий компонент зв'язаний пероксидазний кон'югат. Виміряні відносні одиниці світіння (RLU) обернено пропорційні концентрації кортизолу.

Процедура тесту LEIA: 20 мкл кожного стандарту, контролю, і зразок (сироватка, розведена 1:50 в Нульовий стандарт) піпетували в лунки в двох примірниках білих мікротитраційних смужок і додано 100 мкл кон'югату кортизолу – пероксидаза хрому. Після покриття планшет інкубували за допомогою клейкої фольги 3 години при кімнатній температурі (18 – 24°C). Всі лунки потім чотири рази промивали 250 мкл промивного буфера.

Люмінесценцію зчитували через 10 хвилин після додавання 50 мкл розчину субстрату. Люмінометр MPL2 використовується для вимірювання. Для розрахунку стандартної кривої з чотирма параметрами логістики використовувалося програмне забезпечення.

Визначення рівня кортизолу є ключовим у діагностиці надниркової недостатності. Зниження чи підвищення його рівня може свідчити про дефіцит або надлишок надниркової функції. Ізоляція цього гормону серед інших фізіологічно важливих біомаркерів дозволяє здійснювати точну діагностику та обґрунтовано вибирати лікувальні підходи. Таким чином, вивчення біологічних властивостей кортизолу, його метаболічного шляху та діагностичного значення дозволяє глибше зрозуміти механізми надниркової регуляції та ефективно використовувати його у клінічній практиці [38, 40–43].

2.4 Визначення концентрації рівня адренкортикотропного гормону в сироватці крові

Дослідження концентрації АКТГ виконувалося для оцінки активності гіпофізарно-надниркової вісі та функції надниркових залоз. Референтні значення АКТГ складають приблизно 1,5-15 пмоль/л. Кров для визначення АКТГ забирали вранці (між 6 та 8 годинами) у пацієнтів, які не знаходились під дією стресу. Зразки зберігали при температурі 2-8°C та швидко транспортували до лабораторії для подальших аналізів. Тест виконувався шляхом конкурентного хемілюмінесцентного імуноферментного аналізу [41].

Лунки планшета перед обробкою зразка покривали специфічними антитілами до АКТГ.

Після інкубації та промивання, додавали розчин кон'югату АКТГ-пероксидазою. Люмінесценцію вимірювали люмінометром через 10 хвилин. Визначали концентрацію за кривою з чотирма параметрами логістики.

Для забезпечення точності проводили контроль якості з використанням стандартів різних концентрацій АКТГ. Система регулярно калібрувалася за допомогою відповідних стандартів.

Отримані результати використовували для оцінки активності гіпофізарно-надниркової вісі та виявлення можливих порушень у функції надниркових залоз.

Ця методика дозволила детально вивчити концентрацію АКТГ у сироватці крові та забезпечити надійні дані для подальшого аналізу функції гіпофізарно-надниркової вісі [42].

Збір проби крові: проби крові для визначення рівня АКТГ бралися натщесерце в спеціальні пробірки.

2.5 Стимуляційний тест тетракозактидом (250 мкг) з послідуючим вимірюванням пікового рівню кортизолу в сироватці крові

Пацієнтам було введено 250 мкг АКТГ 1–24 (Cortrosyn; Amphastar Pharmaceuticals) [43 – 45] внутрішньовенно між 8:00 і 10:00 ранку. Після ін'єкції АКТГ пацієнтам також вводили 10 мл фізіологічного розчину. Сироваткові рівні крові були визначені за допомогою конкурентного хемілюмінесцентного імуноферментного аналізу (LEIA). Ця методика дозволила отримати точні дані щодо динаміки кортизолу в пацієнтів під час стимуляції тетракозактидом) [46, 47].

Збір проби крові: після введення тетракозактида учасники віддавали проби крові через різні інтервали часу) [48].

Аналіз крові: рівень пікового кортизолу визначався за допомогою того ж конкурентного хемілюмінесцентного імуноферментного аналізу (LEIA), < 27,6 нмоль/л) [42].

2.6 Етапи дослідження

Підготовка: учасники були інформовані про мету та хід дослідження та надали свою згоду.

Встановлення медичного контакту для можливості уточнень щодо анамнезу. Збір крові: взяття крові проводилося відповідно до всіх етичних норм та стандартів.

Дотримання стандартних процедур для запобігання забруднення та збереження діагностичної цінності проб.

Анамнез: стандартизовані анкети включали питання про вік, стать, наявність хронічних захворювань, прийом ліків, спосіб життя, та генетичний фон [48–50].

Лабораторний аналіз: лабораторний аналіз крові проводився в акредитованій лабораторії, використовуючи високоточні методи, що дозволило отримати достовірні дані.

2.7 Статистична обробка даних

Для проведення статистичної обробки використовували параметричний метод (t-критерій Стьюдента) [51].

Для визначення середнього арифметичного значення (\bar{X}) використовують формулу [2.1]

$$\bar{X} = \sum \frac{Xi}{n} \quad (2.1)$$

де Xi – варіанта;

n – кількість випадків;

Σ – сума варіант.

Далі знадобиться формула розрахунку середнього квадратичного відхилення (σ) [2.2]:

$$\sigma = \pm \sqrt{\sum \frac{(x - \bar{x})^2}{(n - 1)}} \quad (2.2)$$

Похибку середнього арифметичного значення (m_x) обчислюють за формулою [2.3]:

$$m_x = \frac{\sigma}{\sqrt{(n - 1)}} \quad (2.3)$$

Достовірність різниці (td) визначають за формулою [2.4]:

$$td = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{\sqrt{m_{x1}^2 + m_{\bar{x}2}^2}} \quad (2.4)$$

Показник вірогідності (p) відшуковують на підставі даних (td) по таблиці Ст'юдента.

Використання t-критерію Стьюдента було обрано через необхідність порівняти показники між двома групами з трьох груп для порівняння. Цей метод

дозволяє визначити статистичну значущість відмінностей між середніми значеннями в групах.

3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

3.1 Результати дослідження

Таблиця 3.1 – Концентрація загального базового рівню кортизолу в сироватці крові осіб, хворих на первинну і вторинну надниркові недостатності (нмоль/л)

Реєстраційний номер	Контроль	Первинна надниркова недостатність	Вторинна надниркова недостатність
1	263,52	60,54	100,32
2	278,31	48,66	85,21
3	266,08	51,07	103,05
4	279,98	39,78	88,87
5	269,35	58,32	82,15
6	287,12	53,08	103,44
7	293,43	46,05	97,25
8	274,45	45,33	94,54
9	301,02	53,12	83,11
10	270,74	42,15	81,12
\bar{X}	278,4	49,81	91,906
σ	$\pm 12,2$	$\pm 6,7$	$\pm 8,8$
m	3,866	2,122	2,801
t_d		51,91	39,06
p		< 0,001	< 0,001

Із таблиці видно, що у практично здорових осіб, які склали контрольну групу, концентрація базового загального кортизолу в сироватці крові в середньому дорівнювала $278,4 \pm 3,866$ нмоль/л. У осіб з первинною наднирковою недостатністю вміст цього гормону в крові високо достовірно відрізнявся від контрольних величин ($p < 0,001$). При цьому середнє значення показника складало $49,81 \pm 6,7$ нмоль/л, що нижче за контрольні величини більш ніж у 5 разів.

При вторинній наднирковій недостатності концентрація кортизолу в сироватці крові становила $91,9 \pm 2,801$ нмоль/л, що в 3 рази нижче за контроль. Відмінність від контрольних величин високо достовірна ($p < 0,001$).

Таким чином, у хворих на первинну і вторинні надниркові недостатності спостерігається суттєве зниження концентрації загального кортизолу в сироватці крові у порівнянні з контрольною групою.

Таблиця 3.2 – Концентрація загального базового рівню адренокортикотропного гормону в сироватці крові осіб, хворих на первинну і вторинну надниркові недостатності (пмоль/л)

Реєстраційний номер	Контроль	Первинна надниркова недостатність	Вторинна надниркова недостатність
1	2	3	4
1	3,34	171,02	4,48
2	4,55	179,45	6,49
3	3,14	175,62	5,78
4	4,09	181,65	6,18
5	3,63	171,66	4,92
6	4,77	174,92	4,29
7	2,72	178,26	6,88
8	4,24	170,34	6,13
9	4,86	173,09	5,01

Продовження таблиці 3.2

1	2	3	4
10	3,38	180,37	5,96
\bar{X}	3,87	175,64	5,61
σ	$\pm 0,734$	$\pm 4,111$	$\pm 0,880$
m	0,232	1,3	0,278
t_d		130,05	4,81
p		<0,001	<0,001

Як видно з даних цієї таблиці, концентрація кортикотропного гормону в сироватці крові осіб контрольної групи дорівнювала в середньому $3,87 \pm 0,232$ пмоль/л, що в межах референтних значень (0-10 пмоль/л). У хворих вторинну надниркову недостатність концентрація АКТГ сироватці крові дещо збільшена в

порівнянні з контролем та в середньому дорівнювала $5,61 \pm 0,880$ пмоль/л ($p < 0,001$), що має статистичне значення. При первинній наднирковій недостатності збільшення досліджуваного показника перевищує 10 разів, що свідчить про дуже суттєве збільшення, що в середньому відповідало $175,64 \pm 4,111$ пмоль/л. Різниця з контролем високо достовірна ($p < 0,001$). Отримані результати виходять далеко за верхню межу референтних значень.

Таким чином, концентрація АКТГ в сироватці крові хворих осіб практично не змінювалася при вторинній наднирковій недостатності, але дуже суттєво підвищувалася при первинній наднирковій недостатності

У таблицю 3.3 зведені результати визначення рівня кортизолу в крові хворих осіб після тесту-стимуляція тетракозактидом (250 мкг) Отримані результати свідчать про те, що в осіб, які склали контрольну групу, реакція на тест-стимуляцію є відповідною і складає в середньому $736,15 \pm 23,01$ нмоль/л.

Таблиця 3.3 – Концентрація загального пікового рівню кортизолу в сироватці крові осіб, хворих на первинну і вторинну надниркові недостатності (нмоль/л) після проведення стимуляційного тесту тетракозактидом (250 мкг)

Реєстраційний номер	Контроль	Первинна надниркова недостатність	Вторинна надниркова недостатність
1	755,63	55,73	563,25
2	735,44	64,23	447,52
3	747,52	58,12	525,87
4	695,85	62,87	446,38
5	761,74	56,31	521,35
6	754,32	68,41	478,35
7	698,45	59,63	524,41
8	744,35	54,32	475,26
9	742,85	60,87	485,36
10	725,44	67,44	501,63
\bar{X}	736,159	60,793	496,938
σ	$\pm 23,013$	$\pm 4,882$	$\pm 37,3493$
m	7,67	1,63	12,45
t_d		86,13	16,36
p		$< 0,001$	$< 0,001$

У осіб з вторинною наднирковою недостатністю рівень пікового загального кортизолу після стимуляції тетракозактидом (250 мкг) сягнув референтного діапазону (166-507 нмоль/л) але все ще статистично відрізнявся від контрольних величин ($p < 0,001$). При цьому середнє значення показника складало $496,93 \pm 37,34$ нмоль/л.

При первинній наднирковій недостатності пікового підвищення рівня кортизолу майже не спостерігалось, показники суттєво нижчі за нижчі референтні значення, і в середньому складають $60,793 \pm 4,88$ нмоль/л. Відмінність від контрольних величин високо достовірна ($p < 0,001$).

Таким чином ми спостерігаємо суттєво відмінну реакцію на стимуляційний тест в групах з первинною та вторинною наднирковими недостатностями, оскільки група з вторинною наднирковою недостатністю реагує помітним збільшенням рівню кортизолу, в той час як група з первинною наднирковою недостатністю майже не демонструє підвищення рівня кортизолу [52, 53].

Наше дослідження зосереджувалося на фізіолого-біохімічних параметрах у чоловіків I періоду зрілого віку із первинною та вторинною наднирковою недостатністю. Результати об'єктивно відображають відмінності між цими групами та здоровою контрольною групою.

а) базовий загальний кортизол:

Здорові люди ($278 \pm 26,9$ нмоль/л): нормальний рівень.

Первинна надниркова недостатність ($49,68 \pm 14,8$ нмоль/л): суттєво знижений рівень.

Вторинна надниркова недостатність ($91,08 \pm 12,5$ нмоль/л): помірно знижений.

б) Піковий загальний кортизол після тетракозактида (250 мкг):

Здорові люди ($736 \pm 12,7$ нмоль/л): високий піковий рівень.

Первинна надниркова недостатність ($60 \pm 9,8$ нмоль/л): знижений піковий кортизол.

Вторинна надниркова недостатність ($496 \pm 80,6$ нмоль/л): помірно знижений.

в) базовий рівень АКТГ:

Здорові люди ($3,87 \pm 0,232$ пмоль/л): нормальний рівень.

Первинна надниркова недостатність ($175,64 \pm 4,11$ пмоль/л): суттєве збільшення.

Вторинна надниркова недостатність ($5,61 \pm 0,88$ пмоль/л): помірно знижений.

Загальні результати дослідження зведені у таблиці 3.4 для більшої наочності результатів.

Таблиця 3.4 – Загальні середні результати досліджень в трьох групах – контроль, група с первинною наднирковою недостатністю, група з вторинною наднирковою недостатністю. Дослідження крові на рівень базового кортизолу та пікового кортизолу у відповідь на АКТГ в трьох групах

Група	Показник	Середнє значення± стандартне відхилення
Здорові люди	Кортизол загальний, базовий нмоль/л	278 ± 26,9
	Кортизол загальний, піковий, нмоль/л	736 ± 12,7
	АКТГ базовий рівень, пг/мл	3,87 ± 0,734
ПНН	Кортизол загальний, базовий нмоль/л	49,68 ± 14,8
	Кортизол загальний, піковий, нмоль/л	60 ± 9,8
	АКТГ базовий рівень, пг/мл	175,64 ± 4,11
ВНН	Кортизол загальний, базовий нмоль/л	91,08 ± 12,5
	Кортизол загальний, піковий, нмоль/л	496 ± 80,6
	АКТГ базовий рівень, пг/мл	5,61 ± 0,88

3.2 Аналіз результатів

Отримані результати чітко вказують на дисфункцію надниркових залоз або їхньої регуляції у пацієнтів із наднирковою недостатністю порівняно із здоровими особами. Крім того спостережені зміни можуть свідчити і про порушення гіпоталамо-гіпофізарної системи.

Результати власних спостережень.

Зафіксовані аномалії базового та пікового кортизолу, а також АКТГ вказують на порушення продукції гормонів у різних формах надниркової недостатності. Важливо відмітити що відмінності фізіолого-біохімічних показників крові безпосередньо пов'язані з особливостями патогенезу різних типів надниркової недостатності. Це дозволяє звернути увагу на показник АКТГ як на самостійно діагностично вагомий критерій

Оцінка поставлених задач.

Дослідження успішно виконало мету виявлення відмінностей у фізіолого-біохімічних показниках між різними формами надниркової недостатності [54, 55].

Достовірність результатів:

Використано стандартні методи та статистичний аналіз, що підвищує достовірність отриманих результатів [56].

Вперше встановлені факти:

Дослідження виявило важливі особливості реакції наднирників на стимуляцію та регуляції та їхні відмінності в групах із первинною та вторинною наднирковою недостатністю. Зосереджена увага на показнику АКТГ в сироватці як на потенційно вагомий діагностичний критерій.

Порівняння з аналогічними дослідженнями:

- наші результати свідчать про типовий рівень кортизолу у здорових чоловіків, але виявляють особливості в наднирковій недостатності. Висновки відповідають завданням, підкреслюючи специфічні аспекти реакції на стимуляцію та рівень АКТГ. Це важливо для розуміння патогенезу та може впливати на стратегії лікування.

Наше дослідження проливає світло на важливі аспекти надниркової недостатності, виявляючи її варіабельність та відмінності в реакціях організму. Отримані результати виявляють практичне застосування для діагностики та індивідуалізації лікування пацієнтів із цією патологією.

Отримані результати свідчать про важливі відмінності у функції надниркових залоз у пацієнтів з різними формами надниркової недостатності порівняно із здоровою контрольною групою. Це може мати важливе значення для діагностики та індивідуалізації лікувальних підходів у цих пацієнтів.

Напрямки подальших досліджень.

Попри отримані важливі результати, деякі аспекти фізіології надниркових залоз та їхньої регуляції залишаються невивченими. Для більш глибокого розуміння механізмів надниркової функції, рекомендується дослідження залучення додаткових молекулярно-біологічних методів.

Критичний аналіз.

Аналізуючи результати, важливо враховувати обмеження дослідження. Обсяг вибірки може вплинути на репрезентативність отриманих даних. Також слід враховувати індивідуальні відмінності у відгуках на стимуляцію тетракозактидом.

Порівняння із схожими дослідженнями

Наші результати свідчать про типовий рівень кортизолу у здорових чоловіків, але виявляють особливості в наднирковій недостатності. Висновки відповідають завданням, підкреслюючи відповідні аспекти реакції на стимуляцію та рівень АКТГ. Це важливо для розуміння патогенезу та може впливати на стратегії лікування. Наше дослідження не лише підтверджує загальні норми, але й розкриває відмінності в наднирковій функції. Отримані результати вносять унікальний внесок, допомагаючи ліпше розуміти патології та піддавати індивідуальному лікуванню.

Дослідження надниркової функції в різних формах надниркової недостатності надає важливий внесок у розуміння патофізіології цієї патології. Отримані результати можуть служити підґрунтям для подальших досліджень та розвитку індивідуалізованих підходів до діагностики та лікування.

Дослідження базового і пікового рівнів кортизолу та рівня АКТГ в різних формах надниркової недостатності підтверджує наявність важливих фізіологічних відмінностей між пацієнтами та здоровою групою. Отримані результати мають практичне значення для клінічної практики та можуть служити основою для розробки індивідуалізованих підходів до діагностики та лікування надниркової недостатності.

4 ОХОРОНА ПРАЦІ

При виконанні дослідження ми враховували та дотримувалися високих стандартів охорони праці та безпеки життєдіяльності для забезпечення безпеки учасників та достовірності отриманих результатів.

Заходи з охорони праці:

1. Безпечний збір та аналіз крові

Застосовувались стандартні процедури для забезпечення безпечного та безболісного забору крові.

Здійснювались натщесерце з використанням високоякісних медичних матеріалів та інструментів.

2. Медичний контакт та згода учасників:

Учасники були інформовані про хід дослідження та його можливі ризики.

Враховувались індивідуальні особливості учасників для уникнення можливих побічних реакцій.

2. Лабораторний аналіз у акредитованій лабораторії:

Для забезпечення найвищого ступеня достовірності результатів, лабораторний аналіз проводився в лабораторії, що має відповідний статус та сертифікати якості.

Дотримання етичних норм:

1. Конфіденційність даних:

Особиста інформація учасників зберігалася конфіденційно та не розголошувалася без їхньої згоди.

Кожен учасник мав право на відмову від участі в будь-який момент без втрати прав.

2. Етичні аспекти дослідження:

Усі аспекти дослідження були відповідні етичним стандартам та враховували благополуччя учасників.

Дослідження виконувалося відповідно до вимог Декларації Гельсінкі та інших етичних стандартів [57, 58].

Заходи безпеки в лабораторії:

1. Правильне зберігання та обробка матеріалів:

Хімічні та біологічні матеріали зберігалися та оброблялися відповідно до всіх правил безпеки.

Вживалися заходи для запобігання контамінації та забезпечення точності результатів.

2. Використання безпечних методів

Всі методи збору та обробки крові відповідали стандартам безпеки та медичним вимогам.

3. Контроль за відходами

Заходи були вжиті для безпечної утилізації відходів, пов'язаних із дослідженням

Впровадження високих стандартів охорони праці та безпеки життєдіяльності дозволило не лише забезпечити захист учасників дослідження, а й забезпечило надійність та об'єктивність отриманих результатів [59, 60].

ВИСНОВКИ

1. У здорових чоловіків в зрілому віці базовий рівень АКТГ і кортизолу знаходилися в межах референтних значень і складали в середньому відповідно $17,5 \pm 4,8$ пг/мл та $278 \pm 26,9$ нмоль/л, а після введення тетракозактида рівень останнього підвищувався в 2,64 рази ($p < 0,001$).

2. Базовий рівень загального кортизолу в сироватці крові чоловіків з первинною наднирковою недостатністю знижений у 5,67 разів ($p < 0,001$), у той час як у чоловіків з вторинною наднирковою недостатністю спостерігається зниження рівню кортизолу в 3,05 рази у порівнянні з контролем ($p < 0,001$).

3. Базовий рівень АКТГ в сироватці крові чоловіків з первинною наднирковою недостатністю в порівнянні з контрольними величинами підвищений спостерігається значуще збільшення цього показника у 45,21 рази ($p < 0,001$), а у хворих з вторинною наднирковою недостатністю рівень АКТГ був підвищений на 67 % ($p < 0,001$).

4. Піковий рівень кортизолу в сироватці крові чоловіків з первинною наднирковою недостатністю у порівнянні з контролем нижчий у 12,26 разів ($p < 0,001$), а у чоловіків з вторинною наднирковою недостатністю цей показник нижчий за контрольні показники на 37,6 % ($p < 0,001$).

Це може стати суттєвим доповненням до діагностичних заходів. В рамках цієї роботи пропонується розглянути показник АКТГ як один з можливих критеріїв для діагностики та диференціальної діагностики.

РЕКОМЕНДАЦІЇ

На основі наведених висновків можна запропонувати наступні практичні рекомендації.

1. Індивідуалізація лікування:

Розглядайте індивідуальні підходи до лікування пацієнтів з наднирковою недостатністю, враховуючи їхні унікальні реакції на стимуляцію та рівень АКТГ.

2. Системний моніторинг:

Впроваджуйте системи моніторингу та динамічного спостереження, спрямовані на ефективний контроль за лікуванням та попередженням ускладнень.

3. Скринінг та діагностика:

Розвивайте ефективні методи скринінгу для вчасного виявлення надниркової недостатності серед чоловіків з ризиковими факторами.

4. Психосоціальна підтримка:

Надавайте психосоціальну підтримку пацієнтам із наднирковою недостатністю, зосереджуючись на покращенні їхньої якості життя та емоційного стану.

5. Дослідження та розвиток:

Заохочуйте дослідження для вдосконалення методів лікування та розвитку точніших діагностичних засобів для надання більш точного аналізу стану надниркових залоз.

6. Використані в роботі методи можуть бути впроваджені в навчальний процес вищих навчальних закладів. А саме в такі дисципліни, як «Біохімія», «Фізіологія людини та тварин» та «Патологічна фізіологія». Студенти з цікавістю засвоять методики, представлені в проведених дослідженнях.

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

1. Ендокринологія : підруч. / за ред. Ю. І. Комісаренко, Г. П. Михальчишин. 5-е вид., онов. та допов. Вінниця : Нова книга, 2020. 532 с.
2. Журавльова Л. В. Захворювання надниркових залоз : навч. посіб. Харків : ХНУ, 2016. 83 с.
3. Huecker M. R., Bhutta B. S., Dominique E. Adrenal Insufficiency. New York : National Library of Medicine, 2023. 315 с.
4. Глушко Л. В., Федоров С. В., Скрипник І. М. Захворювання надниркових залоз. Хвороба Аддісона. Синдром Іценка-Кушінга. Первинний гіперальдостеронізм. Феохромоцитома. Діагностика. Принципи лікування. Внутрішні хвороби : підручник. 2-е вид. Р. 9. Хвороби ендокринної системи. 2019. 384 с.
5. *Надниркова недостатність*. Ендокринологія. ЗОКЛ. Запорізька обласна клінічна лікарня. URL : <https://zokb.org.ua/nadpochechnikovaya-nedostatochnost/?lang=uk>, 2023
6. Bakhtiani P. Gonadotropin-releasing hormone agonists and bone density in congenital adrenal hyperplasia: a call for further research. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2023. Vol. 78, Is. 2. P. 25–31.
7. Лящук П. М., Станкова Н. І., Лящук Н. І. До проблеми діагностики основних ендокринопатій (огляд літератури та власний досвід). *Клінічна та експериментальна патологія*. 2020. Т. 19, № 1. С. 145–151.
8. *Анатомія людини* / за ред. проф. В. Г. Ковешнікова. Луганськ : ЛДУ, 2007. 272 с.
9. Stilson N., Robertson B. L., Arlt W., Martines S. Hystology of adrenal cortex and medulla. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2013. Vol. 74, P. 139 – 142.
10. Hahner R. J., Ross W., Arlt I. Adrenal insufficiency. *Nature Reviews Disease Primers*. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2021. Vol. 42. P. 143–149.
11. Auron S., Raissouni N. Adrenal Insufficiency. *Pediatr. Rev.* 2015. Vol. 36, No 3. P. 92–103.
12. Bancos M., Hahner S., Tomlinson J. Diagnosis and management of adrenalin sufficiency. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2014. Vol. 2, No 4. P. 68–76.

13. Rauschecker M., Abraham S. B., Abel B. S. *Adrenal Insufficiency. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2019. Vol. 101, Iss. 3. P. 1075–1081.
14. Wolfgang O. *Adrenal Insufficiency. New England Journal of Medicine*. 2006. Vol. 335. P. 1206–1212.
15. Charmandari E., Nicolaidis N. C., Chrousos G. P. *Adrenal insufficiency. The Lancet*. 2014. Vol. 52, Is.4. P. 78–83.
16. Kasperlik-Załuska A. A., Czarnocka B., Czech W. *Autoimmunity as the most frequent cause of idiopathic secondary adrenal insufficiency: report of 111 cases. Journal of Endocrinological Investigation*. 2003. Vol. 63, P. 155–159.
17. Boscaro M., Betterle C., Sonino N. *Early adrenal hypofunction in patients with organ-specific autoantibodies and no clinical adrenal insufficiency. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. Vol. 79, Iss. 2. P. 452–455.
18. Erichsen M. M., Løvaas K., Skinningsrud B. *Clinical, Immunological, and Genetic Features of Autoimmune Primary Adrenal Insufficiency: Observations from a Norwegian Registry. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009. Vol. 94, Iss. 12. P. 4882–4890.
19. Kasperlik-Załuska A. A., Czarnocka B., Czech W. *Secondary adrenal insufficiency associated with autoimmune disorders: a report of twenty-five cases. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001. Vol. 32, Iss. 8. P. 523–531.
20. Betterle C., Dal Pra C., Mantero F. *Autoimmune Adrenal Insufficiency and Autoimmune Polyendocrine Syndromes: Autoantibodies, Autoantigens, and Their Applicability in Diagnosis and Disease Prediction. Endocrine Reviews*. 2002. Vol. 23, Iss. 3. P. 327–364.
21. Kelestimur F. *The endocrinology of adrenal tuberculosis: the effects of tuberculosis on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis and adrenocortical function. Journal of Endocrinological Investigation*. 2014. Vol. 27. P. 380–386.
22. Adegoke A. T., Ayorinde I. O., Sulaiman L. A. *Systematic Review of Adrenal Insufficiency among Patients with Pulmonary Tuberculosis in Sub-Saharan Africa. International Journal of Mycobacteriology*. 2021. Vol. 10, No 1. P. 1–7.
23. Smans L. C., Souverein P. C., Leufkens H. G. *Increased use of antimicrobial agents and hospital admission for infections in patients with primary adrenal insufficiency: a cohort study. European Journal of Endocrinology*. 2013. Vol. 168, Iss. 4. P. 609–614.
24. Alevritis E. M., Sarubbi F. A., Jordan R. M. *Infectious causes of adrenal insufficiency. Citation metadata. Southern Medical Journal*. 2003. Vol. 96, Is. 9. P. 88–95.

25. Sánchez M. D, Melissa Cohen M. D., Joseph L. Primary Adrenal Insufficiency After COVID-19 Infection AACE. *Clinical case reports*. 2022. Vol. 8, Iss. 2. P. 51–53.
26. Arlt W. The Approach to the Adult with Newly Diagnosed Adrenal Insufficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. Vol. 94, Iss. 4. P. 1059–1067.
27. Будрейко О. А. Вроджена дисфункція кори надниркових залоз. *Український журнал дитячої ендокринології*. 2017. № 3. С. 58–64.
28. de Lind van Wijngaarden R. F. A., Otten B. J., Festen D. A. M. High prevalence of central adrenal insufficiency in patients with prader-willi syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008. Vol. 93, Iss.5. P. 1649–1654.
29. Методи дослідження і семіотика при захворюваннях органів ендокринної системи. Допоміжні методи дослідження в ендокринології. Основні синдроми в ендокринології : метод. рекомен. Запоріжжя : ЗДМУ, 2020. 80 с.
30. Тихонова С. О., Квітчатa Г. І, Гайдукoвa О. О. Синдром хронічної втоми : огляд проблеми та перспективні напрямки лікування. Київ : Медицина, 2007. 252 с.
31. Hahner S. Acute adrenal crisis and mortality in adrenal insufficiency: Still a concern in 2018. *Annales d'Endocrinologie*. 2018. Vol. 79, Iss. 3. P. 164–166.
32. Bouillon R., PhD. Acute Adrenal Insufficiency. *The Lancet*. 2006. Vol. 35, Iss. 4. P. 767–775.
33. Bouachour G., Tirot P., Varache N. Hemodynamic changes in acute adrenal insufficiency. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014. Vol. 20. P. 138–141.
34. Husebye E., Løvas Kristian. Pathogenesis of primary adrenal insufficiency. Best Practice & Research. *Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2019. Vol. 23, Iss. 2. P. 147–157.
35. Vulto A., Bergthorsdottir R., van Faassen M. *Residual endogenous corticosteroid production in patients with adrenal insufficiency*. *Oxford Journal of Medicine, Randomized Controlled Trial Clin. Endocrinol*. 2020. Vol. 14, No 8. P. 318–326.
36. Neary N., Nieman L. *Adrenal Insufficiency-etiology, diagnosis and treatment*. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes*. 2010. Vol. 17, No 3. P. 217–223.
37. Tucci J. R., Espiner E. A., Paul I. J, David P. ACTH Stimulation of Cortisol Secretion in Normal Subjects and in Patients with Chronic Adrenocortical Insufficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007. Vol. 27, Iss. 4. P. 568–575.

38. Хвороби кори надниркових залоз. Діагностичні дослідження. Лабораторні дослідження. Кортизол : навч. посібник. <https://empendium.com/ua/manual/chapter/B72.IV.D.2.1.1>.
39. Взяття крові з вени для біохімічного дослідження : навч. посібник / за ред. Л. Н. Борисова. Київ : Медицина, 2003. 45 с.
40. Первинна недостатність кори надниркових залоз. Діагностика : навч. посібник. <https://empendium.com/ua/chapter/B27.II.11.1.1>.
41. Ергард Н. М., Кубаля С. М., Ситник Ю. В. *Діагностичне значення та методика визначення адренкортикотропного гормону в сироватці крові. Formation of innovative potential of world science.* 2019. Vol. 2. С. 112–113.
42. Купновицька І. Г., Ерстенюк А. М. *Лабораторна діагностика* : навч. посіб. Вінниця : Нова Книга, 2017. 320 с.
43. Sherlock M., Stewart P. M. The Short Synacthen Test and Its Utility in Assessing Recovery of Adrenal Function in Patients With Central Adrenal Insufficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2019. Vol. 104, Iss. 1. P. 17–20.
44. Напрямки діагностики та лікування захворювання надниркових залоз : навч. посіб. Київ : ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», 2019. 52 с.
45. Kazlauskaite R., Evans A.T., Villabona C. V. Corticotropin Tests for Hypothalamic-Pituitary- Adrenal Insufficiency: A Metaanalysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2008. Vol. 93, Is. 11. P. 4245–4253.
46. Ospina N. S., Nofal A. A., Bancos I. ACTH Stimulation Tests for the Diagnosis of Adrenal Insufficiency: Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2019. Vol. 101, Iss. 2. P. 427–434.
47. Schmidt I. L., Lahner H., Mann K. Diagnosis of Adrenal Insufficiency: Evaluation of the Corticotropin-Releasing Hormone Test and Basal Serum Cortisol in Comparison to the Insulin Tolerance Test in Patients with Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2003. Vol. 88, Iss. 9. P. 4193–4198.
48. Hjortrup A., Kehlet H., Lindholm J. Value of the 30-Minute Adrenocorticotropin (ACTH) Test in Demonstrating Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Insufficiency after Acute ACTH Deprivation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1983. Vol. 57, Iss. 3. P. 668–670/
49. Nugent C. A., Macdiarmid W. D., Nelson A. R. Adrenal Cortisol Production in Response to Maximal Stimulation with ACTH. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1963. Vol. 23, Iss.7. P. 684–693.

50. Стандарти діагностики та лікування ендокринних захворювань. Довідник «Vademecuminfo доктор ендокринолог» / за ред. М. Д. Тронько. Київ : ТОВ «ГІРА «Здоров'я України», 2005. 210 с.
51. Student. The probable error of a mean. *Biometrika*. 1908. Vol. 1, No 6. P. 1–25.
52. Pinto A.-C. A. R., Magnus R. D., Martins S. M. R. Effects of Short-Term Glucocorticoid Deprivation on Growth Hormone (GH) Response to GH-Releasing Peptide-6: Studies in Normal Men and in Patients with Adrenal Insufficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2019. Vol. 85, Iss. 4. P. 1540–1544.
53. Streeten D. H. Shortcomings in the Low-Dose (1 µg) ACTH Test for the Diagnosis of ACTH Deficiency States. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1999. Vol. 84, Iss. 3. P. 835–837.
54. Сиволап В. Д., Каджарян В. Г., Солов'юк О. О. Оцінювання результатів лабораторних та інструментальних досліджень в ендокринології : навч. посіб. Запоріжжя : ЗДМУ, 2016. 90 с.
55. Катеренчук І. П. Клінічне тлумачення і діагностичне значення лабораторних показників у клініці внутрішньої медицини: навч. посібник. Полтава : УМСА, 2015. 270 с.
56. Горошко М. П., Миклуш С. І., Хом'юк П. Г. Біометрія. Львів : Камула, 2004. 236 с.
57. Яремко З. М., Муць І. Р., Галаджун Я. В. Безпека життєдіяльності : короткий виклад та засоби контролю знань : навч. посіб. Львів : ЛНУ імені Івана Франка, 2011. 268 с.
58. Зеркалов Д. В. Охорона праці в галузі: загальні вимоги : навч. посіб. Київ : Основа, 2011. 551 с.
59. ДСН 3.3.6.042-86. Санітарні норми мікроклімату виробничих приміщень. [Чинний від 2006-01-01]. Вид. офіц. Київ, 1999. 90 с. (Інформація та документація).
60. Григус І. М., Романишин М. Я. Перша медична допомога. Львів : Новий Світ-2000, 2020. 176 с.

**Декларація
академічної доброчесності
здобувача ступеня вищої освіти ЗНУ**

Я, Завірова Анастасія Леонідівна, студентка II курсу магістратури,
форми навчання заочної, факультету біологічного,
спеціальність 091 Біологія, адреса електронної пошти nastysena@gmail.com ,
- підтверджую, що написана мною кваліфікаційна робота на тему
«Особливості фізіолого-біохімічних показників крові у чоловіків _____ I
періоду зрілого віку з первинною та вторинною наднирковою
недостатністю»

відповідає вимогам академічної доброчесності та не містить порушень, що
визначені у ст. 42 Закону України «Про освіту», зі змістом яких ознайомена;

- заявляю, що надана мною для перевірки електронна версія роботи є
ідентичною її друкованій версії;

згодна на перевірку моєї роботи на відповідність критеріям академічної
доброчесності у будь-який спосіб, у тому числі за допомогою інтернет-системи
а також на архівування моєї роботи в базі даних цієї системи.

Дата _____ Підпис _____ ПІБ (студентка) Завірова А. Л.

Дата _____ Підпис _____ ПІБ (науковий керівник) Григорова Н. В.