

DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-2.103

# Удосконалені методи діагностики, прогнозування та корекції ендокринопатій (раку щитоподібної залози та цукрового діабету)\*

М.Д. Тронько,  
Г.В. Зелінська,  
Г.А. Замотаєва,  
М.С. Черська,  
Ю.М. Божок,  
Т.М. Кучменко,  
Г.М. Кулініченко,  
Г.Я. Устименко

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

**Резюме.** У статті узагальнено та проаналізовано матеріал, присвячений комплексному науковому дослідженню цитологічних, ультразвукових, імунологічних і кардіологічних аспектів папілярного раку щитоподібної залози (ПРЩЗ) та цукрового діабету (ЦД), на основі чого удосконалено підходи до прогнозування, діагностики й корекції ендокринопатій. **Мета дослідження** — розробка точних методів передопераційної діагностики та прогнозування радіюдрезистентності (РЙР) ПРЩЗ для вибору адекватної терапії на підставі проведення цитологічних, імуноцитохімічних і комп'ютерно-морфометричних досліджень пунктів новоутворень ЩЗ; оцінка гематологічних та імунологічних наслідків радіюдтерапії (РЙТ); визначення лікувально-профілактичних заходів для корекції гіперпроліферативних процесів репродуктивної сфери (ГПРС) у хворих на рак ЩЗ (РЩЗ) та розвитку кардіоваскулярних порушень у хворих на ЦД. **Об'єкт:** цитологічні характеристики ПРЩЗ та його метастазів, ехографічні ознаки уражень серцево-судинної системи, матки та молочних залоз, стан імунної та кровотворної систем хворих на РЩЗ у процесі терапії радіоактивним йодом (РЙ). **Матеріал та методи:** ультразвукові, цитологічні, імуноцитохімічні, статистичні, комп'ютерно-морфометричні, імунологічні, протокової цитометрії, радіонуклідні та лабораторні. **Результати.** Встановлено цитоморфологічні особливості ПРЩЗ та його метастазів, асоційовані з радіюдрезистентністю (РЙР), розроблено програмне забезпечення для обробки цифрових мікрофотографій пунктів, проведена оцінка ризиків розвитку ГПРС у жінок, які пройшли лікування з приводу РЩЗ в довгостроковому спостереженні. Досліджені короткострокові та віддалені ефекти РЙТ на показники вродженого й адаптивного імунітету у хворих на РЩЗ, встановлені основні чинники, що визначають та моделюють ступінь імуногематологічних наслідків РЙТ. Виявлено зростання ризиків розвитку ГПРС в залежності від кількості курсів, кумулятивної дози радіоактивного йоду (РЙ) та супресивної терапії. Вста-

\* Стаття підготовлена за результатами виконання науково-дослідної роботи «Удосконалення методів діагностики, прогнозування та корекції ендокринопатій (раку щитоподібної залози та цукрового діабету)» ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (№ державної реєстрації: 0120U100645).

## Прикладні дослідження

новлено взаємозв'язки показників церебральної, кардіальної, системної гемодинаміки та варіативного ритму серця (ВРС) у хворих на компенсований і декомпенсований ЦД 2-го типу (ЦД2) і церебральний атеросклероз (ЦА) різних стадій, у тому числі ускладненими розвитком інсульту. Розроблено підхід до прогнозування прогресування розвитку ішемічного інсульту на підставі визначення показників структурно-функціонального стану серця, церебральних судин і ВРС у пацієнтів із ЦА та ЦД2. **Висновки.** Розроблено методи передопераційної діагностики РЙР ПРЩЗ. Створено програмне забезпечення для диференційної цитологічної діагностики пухлин ЩЗ. Встановлені основні чинники, що визначають та моделюють ступінь імуногематологічних наслідків РЙТ. Визначено лікувально-профілактичні заходи для корекції ГПРС у хворих на РЩЗ і корекції кардіоваскулярних порушень у хворих на ЦД.

**Ключові слова:** метастази, молочні залози, радіоїодрезистентність, радіоїодтерапія, тиреоїдний рак, цитологічна діагностика, щитоподібна залоза, цукровий діабет, церебральний атеросклероз.

## УДОСКОНАЛЕНІ МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ, ПРОГНОЗУВАННЯ ТА КОРЕКЦІЇ РАКУ ЩЗ

### Огляд літератури

Наслідком аварії на Чорнобильській атомній електростанції для населення було різке зростання захворюваності на РЩЗ, особливо серед підлітків віком до 18 років, які проживали в Україні, Білорусі та Росії в 1986 році [1, 2]. Більшість випадків диференційованого РЩЗ демонструють відмінний прогноз із виживанням більш ніж 95% пацієнтів протягом 20 років спостереження завдяки проведенню тиреоїдектомії та радіоїодтерапії, заснованої на унікальній здатності тиреоїдних клітин до акумуляції РЙ. Впровадження в клінічну практику методів ультразвукового дослідження та тонкогोलкової аспіраційної пункційної біопсії (ТАПБ) з цитологічним дослідженням сприяло виявленню пухлин (особливо мікрокарцином) на доклінічній стадії. Процедура біопсії не зберігає структуру тканин новоутворення, тому методологія такої діагностики відрізняється від гістологічної та спирається, головним чином, на визначення певних цитоморфологічних чи імуноцитохімічних маркерів у клітинах фолікулярного епітелію.

Досі не вирішене питання точної передопераційної диференційної діагностики між аденомами та карциномами за відсутністю стандартних морфологічних ознак. Тому

актуальною є розробка якісно нових методів комп'ютерної морфометрії, які дозволять провести оцінку стану поверхні тиреоцитів карцином ЩЗ, що буде сприяти значному підвищенню точності передопераційної діагностики ПРЩЗ та їх метастазів.

Ключовим моментом успішного лікування диференційованого РЩЗ та його метастазів є використання РЙТ або терапії за допомогою <sup>131</sup>I-специфічного високоефективного таргетного методу лікування, заснованого на унікальній здатності клітин ЩЗ до накопичення РЙ [1-3]. Але, у низці випадків (від 4 до 20%), у пацієнтів із диференційованою тиреоїдною карциномою, на тлі проведеної тиреоїдектомії та РЙТ, розвиваються радіоїодрезистентні метастази (РЙРМ), клітини яких втрачають здатність до акумуляції РЙ, тому РЙТ для них стає неефективною [3-6]. 5-річне безрецидивне виживання хворих із радіоїодрезистентною хворобою становить 66%, а 10-річне — не перевищує 10%; середня тривалість життя пацієнтів із РЙР РЩЗ знижується на 2,5-3,5 роки від моменту встановлення діагнозу [6-9].

При пізньому виявленні метастазів показники виживання хворих на РЩЗ суттєво погіршуються. Тому актуальними залишаються питання прогнозування, своєчасної діагностики та лікування РЙРМ ПРЩЗ. На всіх етапах лікування пацієнтів із високодиференційованим РЩЗ необхідно враховувати вірогідність розвитку резистентності до РЙТ з метою вчасної корекції терапевтичної програми. Не

знайдено літературних даних щодо дослідження цитоморфологічних особливостей РЙРМ, тканин РЩЗ і їх первинних метастазів у пацієнтів із розвитком РЙР порівняно з ПР із позитивною відповіддю на РЙТ, що може бути елементом раннього прогнозування РЙР. Перспективними маркерами передопераційного прогнозування поведінки РЩЗ можуть бути деякі цитологічні та імуноцитохімічні фактори. За даними низки досліджень, тиреоїдна пероксидаза (ТПО) використовується не тільки як цитологічний маркер малігнізації новоутворень ЩЗ, а і як прогностичний чинник клінічної поведінки пухлин [10-12].

Проблема збереження репродуктивного потенціалу в жінок, лікованих із приводу РЩЗ, є надзвичайно актуальним питанням сучасної тиреоїдології, адже в останні десятиріччя у всьому світі наростає тенденція до реалізації материнства пізніше, використовуючи оптимальний репродуктивний період для кар'єрного росту та соціальної активності. Високодиференційована карцинома ЩЗ при радикальному лікуванні має сприятливий прогноз і дає змогу жінкам підтримувати репродуктивну функцію в такому ж віковому діапазоні, як і в жінок без РЩЗ [13-15]. Таким чином, збереження якості життя цієї когорти пацієнток виступає на перший план при довгостроковому спостереженні.

Порушення метаболізму естрогенів і значне коливання тиреоїдного гомеостазу на фоні лікування є вірогідними факторами ризику розвитку ГПРС. У хворих на РЩЗ, які отримали РЙТ, не відмічено зниження фертильності та генетичних дефектів у потомків; водночас доза на гонади при РЙТ не перевищує 2 сГр, що набагато нижче, ніж при комп'ютерній томографії абдомінальної області. Серед встановлених факторів ризику розвитку РЩЗ після Чорнобильської катастрофи (вплив іонізуючого випромінювання, доброякісна патологія ЩЗ в анамнезі, недостатність йоду, жіноча стать, соматичні генні мутації *RAS*, *BRAF<sup>V600E</sup>*, структурні перебудови генів *RET/PTC*, *NTRK1*, *PPAR $\gamma$*  і *PTEN* [16, 17]), актуальними залишаються дослідження ролі дисбалансу естрогенів та прогестерону, а також експресії чутливих до них рецепторів.

Так, за даними досліджень, у ракових клітинах ЩЗ виявлена підвищена кількість

естрогенових  $\alpha$ -рецепторів та знижена кількість естрогенових  $\beta$ -рецепторів [18, 19]. При дослідженні зразків крові та тканини ЩЗ після тиреоїдектомії (ТЕ) внаслідок РЩЗ було виявлено гіперестрогенемію та підвищену експресію естрогенових та прогестеронових рецепторів. У тканинах РЩЗ було виявлено експресію естрогенових рецепторів типу  $\alpha$  і прогестеронових рецепторів у 66,5% і 75,8% відповідно, що значною мірою корелювало з розміром пухлини; наявність локальних метастазів і генна мутація *BRAF<sup>V600E</sup>* спостерігалась у групі естроген/прогестерон позитивних пухлин, що було індикатором агресивності пухлин [20, 21]. Вплив естрогену *in vitro* підвищує метастатичні властивості як нормальних, так і злоякісних тканин ЩЗ, впливаючи на експресію молекул  $\beta$ -катеніну, E-кадгеріну, віментину і матриксних металопротеїназ, що беруть участь у клітинній адгезії, міграції та інвазії [22]. Ріст-стимулювальний ефект естрогену на тиреоцити реалізується класичним геномним шляхом через ядерні естрогенові рецептори, а також швидким негеномним шляхом через мембрано-асоційовані естрогенові рецептори за участі мітоген-активованої протеїнкінази та фосфатидилінозитол-3-кінази, які відіграють провідну роль у тиреоїдному туморогенезі. Порушення метаболізму естрогенів у жінок із РЩЗ можуть виступати одним із факторів розвитку ГПРС, зокрема естрогенозалежних раків [22-24].

Однією з найактуальніших проблем сучасної гінекології, займаючи в структурі гінекологічної захворюваності третє місце, є генітальний ендометріоз, патогенез якого розглядається як хронічний багатофакторний прогресуючий та рецидивуючий гіперпроліферативний патологічний процес з ознаками автономного росту гетеротопій та порушенням біологічної активності клітин ектопічного ендометрія [25]. Опосередковану роль у розвитку ендометріюїдних гетеротопій відводять дисфункції ЩЗ. За даними літератури обговорюється багато факторів розвитку дифузного фіброаденоматозу молочних залоз (ДФАМ), а провідним чинником вважається стан гіперестрогенії, який часто провокують дисфункційні маткові кровотечі, ановуляторна неплідність, міоми матки, ендометріоз, фолікулярні кісти та ін.

## Прикладні дослідження

Водночас важливу роль відіграє не тільки концентрація гормонів у плазмі крові, але й стан рецепторів статевих стероїдів у тканині молочної залози. Прямої кореляції між вмістом статевих стероїдів у сироватці крові, станом ендометрію та молочних залоз у жінок репродуктивного віку не відмічено. Результати наших попередніх досліджень та дані літератури вказують, що стан гіпертиреозу своєю чергою стимулює розвиток проліферації в органах-мішенях. Таким чином, жінки, які отримують супресивну терапію препаратами левотироксину, входять до групи підвищеного ризику розвитку генітального ендометріозу, гіперплазії ендометрія, міоми матки та ДФAM із вузловим компонентом [26].

Стан імунної системи належить до факторів, що значною мірою впливають на перебіг та прогноз хвороб ЩЗ, зокрема раку. До того ж, відомо, що клітини імунної системи є надзвичайно радіочутливими, а деякі типи лімфоцитів є найбільш ранніми індикаторами радіаційного ураження [27]. Клінічні спостереження свідчать, що променева терапія часто спричиняє лімфоїдне спороження, тяжкість якого залежить від дози і типу опромінення, шляхів введення та анатомічного розподілення ізотопу в організмі, локалізації пухлини. Стійкий імунодефіцит (кінцева патогенетична стадія змін в імунній системі) визначається, як правило, після великих доз зовнішнього опромінення. За умов терапії радіонуклідами частіше виявляють різною мірою виражену кількісну і/або функціональну недостатність тих чи інших субпопуляцій клітин і порушення продукції гуморальних чинників. Зміни в системі імунітету можуть реалізуватись на рівні організму у вигляді соматичної патології — захворювань травної, нервової, серцево-судинної, дихальної систем, автоімунних та інфекційних хвороб.

До недавнього часу існувала думка, що через високу органотропність  $^{131}\text{I}$  його радіаційний вплив на організм у цілому незначний. Дослідження останніх років змінили уявлення про повну безпеку проведення РЙТ. Згідно з розрахунками, у тому числі з використанням біологічних методів дозиметрії, встановлено, що середні еквівалентні дози опромінення клітин кісткового мозку і периферичної крові при введенні терапевтичних доз  $^{131}\text{I}$  складають від

0,32 до 0,54 Гр [28, 29]. З кожним наступним курсом відбувається акумуляція поглинутих доз, які за 6-7 ін'єкцій  $^{131}\text{I}$  можуть досягати від 3,0 до 3,5 Гр [30]. Істотні порушення в структурі ДНК, зміни генної експресії та транскрипції впливають на клітинні сигнальні шляхи, що, цілком імовірно, може призвести до функціональної неповноцінності клітин імунної системи та інтерфазної загибелі (апоптозу) частини радіочутливих субпопуляцій лімфоцитів [31].

З'ясувати характер імунологічних порушень за умов лікування радіоактивним йодом хворих РЩЗ необхідно для прогнозування характеру віддалених наслідків та розробки в разі необхідності адекватної тактики супровідної терапії.

Попередніми дослідженнями ми встановили, що у хворих на РЩЗ РЙТ призводить до порушень у системі імунітету, ступінь та тривалість яких залежить від одержаної кумулятивної активності радіоїоду, наявності метастазів, віку пацієнтів тощо [32-35].

На наш погляд, основними факторами, що спричиняють імунологічні розлади після радіоїодтерапії, можуть бути:

- безпосередній вплив іонізуючого опромінення на лімфоцити, клітини-попередники імуноцитів та інші клітини, що залучені до імунної відповіді. Радіоїод впливає, як на резидентні клітини в регіонарних лімфовузлах, так і на рециркулюючі лімфоцити, які у складі периферичної крові проходять через поля опромінення. Загальновідомо, що лімфоцити є найбільш радіочутливими соматичними клітинами організму і гинуть в інтерфазі в результаті апоптозу за відносно невеликих поглинутих доз. Радіочутливість різних типів імунологічних клітин варіює в широкому діапазоні і значною мірою залежить від їх функціонального стану під час дії опромінення;
- надходження в циркуляцію великої кількості антигенів ЩЗ після деструкції тиреоцитів радіоактивним йодом;
- запалення, що виникає в опроміненій тканині, викликає продукцію великої кількості медіаторів, хемокінів і молекул адгезії, результатом яких є рекрутування лейкоцитів у вогнища запалення, підвищення проникності судин та інфільтрація опроміненої тканини.

## Результати власних досліджень

Вперше розроблено ефективні методи передопераційного прогнозування агресивної поведінки та РЙР ПРЩЗ шляхом виявлення в пункційному матеріалі первинних пухлин та їх метастазів комплексу цитологічних та імуноцитохімічних ознак (фенотипової гетерогенності епітелію, ТПО, цитокератину №17 і тиреоглобуліну) [36]. Вперше запропоновано використання визначення експресії ТПО та S-епітеліоцитів у матеріалі ТАПБ ПРЩЗ із метою передопераційного прогнозування поведінки ПРЩЗ у післяопераційний період та розвитку РЙР.

Доведено зворотний кореляційний зв'язок між вмістом епітеліальних клітин із позитивною імуноцитохімічною реакцією до ТПО в пунктатах ПРЩЗ та частотою їх післяопераційного метастазування ( $p < 0,05$ ) як за визначенням гама-кореляції ( $r = -0,489362$ ), так і за методом Спірмена ( $r = -0,344788$ ) [37]. Показано, що коли вміст ТПО-позитивних тиреоцитів не перевищує 25% клітин пунктату ПРЩЗ, не виключено його післяопераційне метастазування та поява РЙРМ. Високий відсоток цих клітин у пунктатах ПРЩЗ (>50%) дозволяє прогнозувати їх сприятливу поведінку без розвитку післяопераційних метастазів.

Доведена різниця між частотою післяопераційного прогнозування в залежності від наявності особливих S-епітеліоцитів у пунктатах ПРЩЗ. Визначення експресії ТПО та S-епітеліоцитів у пункційному матеріалі ПРЩЗ може бути використано для прогнозування їх післяопераційного метастазування та РЙР [36, 37].

Для прогнозування РЙР післяопераційних метастазів рекомендовано імуноцитохімічне визначення ТПО, наявності фенотипової гетерогенності епітелію та кістозної дегенерації. За відсутністю ТПО, наявності кістозної дегенерації та наявності S-клітин прогнозується РЙР метастазу та неефективність радіоїодтерапії. За наявності ТПО у понад 75% тиреоцитів та відсутності фенотипової гетерогенності прогнозується успішне лікування РЙ. Цитологічні дослідження проведені на пункційному матеріалі, отриманому від 251 пацієнта з застосуванням сучасних імуноцитохімічних методів із використанням моноклональних

антитіл до ТПО, тиреоглобуліну, цитокератину №17. Контрольна група порівняння представлена 162 пацієнтами, які мали позитивний ефект у результаті лікування метастазів  $^{131}\text{I}$  [38, 39].

Комплекс запропонованих нами цитологічних та імуноцитохімічних ознак (фенотипова гетерогенність епітелію, ТПО, цитокератин №17 і тиреоглобулін) виявляють у пункційному передопераційному матеріалі, тобто на ранньому етапі, ще до хірургічного втручання, коли є можливість корегувати план операції. На відміну, виявлення NIS-антигену проводять на серійних парафінових зрізах (через 7-10 днів). Виконання запропонованих нами досліджень займає 4 години та є дешевшим методом. Відомо, що радіоїодтерапія ефективна лише для 80% пацієнтів із NIS-позитивною тканиною ЩЗ. Водночас, за нашим методом, радіоїодтерапія ефективна для 100% пацієнтів з експресією ТПО >75% клітин пунктату, відсутністю ЦК17 та однорідною популяцією клітин. Радіоїодтерапія неефективна та пухлина радіоїодрезистентна в 50-70% пацієнтів за відсутності NIS. Відповідно до нашого методу, радіоїодтерапія неефективна та пухлина радіоїодрезистентна в 90% пацієнтів за відсутності ТПО, тиреоглобуліну та наявності цитокератину №17, та фенотипової гетерогенності епітелію [37, 39, 40].

Проведено порівняльний аналіз частоти некротичних змін, оксифільних змін і фолікулярних структур (ФС) у гістологічному та пункційному матеріалі первинних ПРЩЗ дослідної групи пацієнтів – із появою РЙРМ та контрольної – із позитивним ефектом РЙТ, а також аналіз частоти ФС, оксифільних і кістозних змін у матеріалі первинних та РЙРМ. Показано, що частота ФС у гістологічних висновках ПРЩЗ пацієнтів із позитивним ефектом РЙТ вірогідно вища, ніж у пацієнтів із розвитком РЙРМ, що демонструє асоціацію розвитку РЙР із втратою фолікулярної будови ПРЩЗ ( $p = 0,001$  за критерієм  $\chi^2$ ,  $p < 0,05$ ). Частота ФС у гістологічному та пункційному матеріалі первинних регіонарних метастазів пацієнтів із позитивним ефектом РЙТ вірогідно вища, ніж у пацієнтів із РЙРМ ( $p = 0,017$ ,  $p < 0,05$ ). Частота некротичних змін у гістологічному матеріалі ПРЩЗ пацієнтів із позитивним ефектом РЙТ вірогідно нижча,

## Прикладні дослідження

ніж у пацієнтів із розвитком РЙРМ ( $p=0,027$ ,  $p<0,05$ ). Частота оксифільних змін у матеріалі первинних метастазів пацієнтів із розвитком РЙРМ та в матеріалі РЙРМ вірогідно вища, ніж у пацієнтів із позитивним ефектом РЙТ ( $p=0,03$ ,  $p<0,05$ ), що демонструє асоціацію цієї цитоморфологічної ознаки з розвитком РЙРМ ПРЩЗ.

Доведено, що кістозні зміни зустрічаються вірогідно частіше в пункційному та гістологічному матеріалі РЙРМ, ніж у первинних метастазах пацієнтів контрольної та дослідної груп ( $p<0,05$ ). Запропоновано використання наявності оксифільних та кістозних змін у пункційному матеріалі метастазів ПРЩЗ в якості цитологічних прогностичних факторів РЙР, які легко визначаються в пунктатах та визначення яких не потребує додаткових інвазивних втручань. Наявність ФС у матеріалі первинних ПРЩЗ та їх метастазів може бути прогностичним фактором ефективної РЙТ [40, 41].

Таким чином, ми пропонуємо швидкий, економічно вигідний та ефективний спосіб прогнозування агресивної поведінки та РЙР пухлин ЩЗ на основі комплексного виявлення цитологічних та імуноцитохімічних ознак у пункційному матеріалі ПРЩЗ та його метастазів. Можливість отримати в мінімальні строки дані щодо цитологічного та імуноцитохімічного профілю пухлин ЩЗ, на основі чого можливо визначення адекватного лікування та уникнення зайвих курсів радіоїодтерапії, є особливо важливим в умовах воєнного стану.

Мету наступної частини нашого дослідження становила оцінка ризиків розвитку гіперпроліферативної патології репродуктивної системи в жінок, які перенесли ПКЩЗ, при довгостроковому спостереженні [42]. Основну когорту становили жінки віком  $36,7\pm 6,1$  року, середній вік жінок із контрольної групи —  $36,1\pm 0,6$  року. Всім пацієнткам з основної когорти було діагностовано ПРЩЗ і проведено ТЕ в період із 1994 по 2018 рік, середній вік ТЕ  $27,7\pm 8,2$  року. РЙТ отримало 89,7% пацієнток (кількість курсів: min — 1, max — 26). Оцінювання антропометричних показників вірогідної різниці між показниками індекса маси тіла (ІМТ) не зафіксувало: середні рівні ІМТ становили  $24,7\pm 4,6$  кг/м<sup>2</sup> та  $25,3\pm 4,0$  кг/м<sup>2</sup> у групах I та II відповідно ( $p<0,05$ ). Згідно з

отриманими нами даними, при аналізі гормональних показників ознаки недостатності лютеїнової фази менструального циклу було виявлено в 69 (62,7%) обстежених.

У 25,9% пацієнток аденоміоз було діагностовано до встановлення діагнозу РЩЗ, а 38% випадків аденоміозу діагностовано після ТЕ ( $p<0,05$ ). Частота виявлення аденоміозу розподілялась рівномірно впродовж усього терміну спостереження, проте спостерігалось підвищення ризиків розвитку даної патології зі збільшенням часового проміжку від моменту ТЕ. Так, у пацієнток основної групи через 5-10 років із моменту ТЕ ризику аденоміозу підвищені у 2,3 раза (OR=2,3, 95% CI=1,02-5,10), а в пацієнток основної групи через 10 і більше років із моменту ТЕ — у 5,3 раза (OR=5,3, 95% CI=2,29-12,05). Ризики гіперплазії ендометрію (ГЕ) значно підвищені в перші п'ять років після ТЕ (OR=6,0, 95% CI=1,41-25,53), а саме в перший рік лікування (78,6% всіх випадків ГЕ); впродовж подальшого терміну спостереження вірогідного підвищення ризиків ГЕ виявлено не було.

За даними патогістологічного дослідження матеріалу, отриманого в результаті оперативного лікування ГЕ, у 79% діагностовано ГЕ без атипії, у 21% — ГЕ з атипією. Ризики аденоміозу підвищувались зі збільшенням кількості курсів РЙТ і отриманої кумулятивної дози <sup>131</sup>I: у пацієнток, які отримали два курси РЙТ — у 5 разів порівняно з контрольною групою (OR=5,33, 95% CI=1,64-17,32), а в пацієнток, які отримали 3 і більше курсів РЙТ — у 8 разів (OR=8,0, 95% CI=2,17-29,55). Цікаво, що пацієнтки, які отримали 1 курс РЙТ, мали в 5 разів підвищені ризики розвитку ГЕ (OR=5,27, 95% CI=1,43-19,44), але зі збільшенням кількості курсів РЙТ і кумулятивної дози <sup>131</sup>I вірогідного підвищення ризиків не виявлено. Вірогідного впливу кількості курсів РЙТ або кумулятивної дози <sup>131</sup>I на ризики розвитку лейоміоми матки та поліпів ендометрію виявлено не було. Жінки, яким рівень ТТГ підтримували в межах  $<0,1$  мкМОд/л, мали майже в 7 разів підвищені ризики розвитку ГЕ (OR=6,8, 95% CI 1,40-33,28); ризик аденоміозу був підвищеним у всіх жінок, яким підтримували стан гіпертиреозу (OR=3,6, 95% CI 1,34-9,89 та OR=2,5, 95% CI 1,27-4,95 для пацієнток із рівнем ТТГ  $<0,1$  мкМОд/л та  $0,1-0,4$  мкМОд/л

відповідно). Вірогідного впливу супресивної терапії на ризики розвитку лейоміоми матки та поліпів ендометрію виявлено не було. Таким чином, порушення фізіологічної секреції тиреоїдних гормонів, які є модуляторами дії естрогенів на клітинному рівні, зумовлює дисгормональний стан із розвитком гіперпластичних процесів ендометрію.

Згідно досліджень, ГЕ буває у 2,3 раза частіше в жінок із порушенням функції ЩЗ, а частота рецидивів гіперплазії може залежати від тривалості тиреоїдної дисфункції [43]. Ризики ГЕ підвищенні в перші п'ять років після ТЕ і залежать від ступеня ТТГ-супресії. Для оцінки гормонального статусу та стану рецепторного апарату еутопічного ендометрію в пацієнток з аденоміозом, які перенесли ПРЦЗ, до дослідження було включено 63 жінки: I група — 31 пацієнтка зі встановленим діагнозом ПРЦЗ та комбінованим лікуванням; середня тривалість періоду після ТЕ становила  $8,64 \pm 7,09$  року; II група — 32 пацієнтки з необтяженим тиреоїдним анамнезом. Згідно з результатами морфологічного оцінювання 30 біоптатів еутопічного ендометрію, високий рівень експресії естрогенових рецепторів типу  $\alpha$  (ER- $\alpha$ ) клітинами залозистого епітелію значно частіше спостерігався в жінок I групи порівняно з II групою (80% проти 50%,  $p < 0,05$ ) у 50% зразків пацієнток I та II груп зафіксовано високий рівень експресії ER- $\alpha$  стромальними клітинами, однак виявлено значно більшу кількість імунопозитивних клітин у зразках пацієнток I групи. Виражену експресію прогестеронових рецепторів (ПГР) зафіксовано в ендометрії пацієнток обох груп. У жінок I групи високий рівень експресії реєстрували значно частіше (90% і 75% у групах I та II відповідно,  $p < 0,05$ ), клітини ендометріальної строми експресували ПГР у 100% випадків. Вірогідно більшу кількість імунопозитивних клітин було виявлено в стромальному епітелії пацієнток I групи ( $96,0 \pm 8,4\%$  і  $84,9 \pm 12,6\%$ , у групах I та II відповідно,  $p < 0,05$ ).

Подальше імуногістохімічне дослідження проводили на 20 біоптатах: 10 зразків — пацієнтки I групи та 10 зразків — пацієнтки II групи. Ці дослідження еутопічного ендометрію продемонстрували підвищений рівень експресії ER- $\alpha$  клітинами залозистого епітелію у 80% випадків I групи та в 50% випадків II групи

( $p < 0,05$ ) і клітинами ендометріальної строми в 50% зразків еутопічного ендометрію пацієнток I та II груп. У 20% випадків I групи та в 50% випадків II групи було зафіксовано слабкий рівень експресії ER- $\alpha$  залозистими клітинами, однак кількість імунопозитивних клітин була значно більшою в ендометрії пацієнток II групи: 7 (3,7%) і 29 (8,2%) відповідно в групах I та II. Низький рівень експресії ER- $\alpha$  клітинами ендометріальної строми було зафіксовано в 30% випадків I групи та у 25% випадків II групи (28 (22,5%) і 45 (35,4%) відповідно в групах I та II,  $p < 0,05$ ). Виражена експресія ПГР спостерігалася в ендометрії пацієнток обох груп. Кількість імунопозитивних клітин залозистого епітелію істотно не відрізнялась, однак у жінок I групи високий рівень експресії реєструвався значно частіше (90% і 75% у групах I та II відповідно,  $p < 0,05$ ), тоді як клітини ендометріальної строми експресували ПГР у 100% випадків; вірогідно більшою була кількість імунопозитивних клітин у стромальному епітелії пацієнток I групи. Слабкий рівень експресії ПГР зафіксовано у 12,5% зразків еутопічного ендометрію пацієнток II групи, середня кількість імунопозитивних клітин становила 70,0%. Згідно з результатами нашого імуногістохімічного дослідження, високий рівень експресії ПГР залозистими клітинами значно частіше фіксувався в пацієнток із РЦЗ в анамнезі порівняно з контролем, а стромальні клітини експресували ПГР у 100% випадків, що може свідчити про високу чутливість еутопічного ендометрію в пацієнток із аденоміозом і ПКЦЗ в анамнезі до дії прогестерону.

Проведений аналіз структури молочних залоз виявив зміни в 64 (58%) жінок, зокрема: у 57 (51%) випадках — ДФМ із переважанням аденозного компонента, у 17 (15,4%) — ДФМ із кістозним компонентом, у 10 випадках (9%) діагностовано ДФМ у поєднанні з фіброаденомами, у 2 випадках (1,8%) — фіброліпому, у 4 випадках (3,6%) — ДФМ із переважанням фіброзного компонента, у 3 випадках (2,7%) — ДФМ з аденокарциномою [44]. У 30 (27,2%) жінок мала місце поєднана патологія. 7 (6,3%) жінок були оперовані (аденокарциноми та листовидні фіброаденоми). У жінок контрольної групи зміни в молочних залозах виявлено в 3,7 раза рідше порівняно з основною групою, а саме в 14 випадках (15,6%), зокрема ДФМ

## Прикладні дослідження

із переважанням аденозного компонента — у 10 випадках (11,1%), ДФАМ із кістозним компонентом — у 4 випадках (4,4%) і ДФАМ із фіброаденомами — у 3 випадках (3,3%).

Серед вивчених механізмів впливу на процеси проліферації в дольках молочних залоз провідна роль належить підвищеному вмісту пролактину і порушенню ритму його секреції. Надлишок естрогенів сприяє мітотичному ефекту в епітелії молочної залози, стимулює розвиток стромы, посилює кровопостачання молочної залози, стимулює розвиток ектазії протоків і формування кіст. У розвитку гіперпластичних процесів матки та яєчників значна роль відводиться стресовому фактору, яким, у випадку лікування РЩЗ, є ТЕ, РЙТ і гіпотиреоз, а потім гіпертиреоз на тлі супресивної терапії препаратами левотироксину. За даними літератури, патологічні зміни в молочних залозах розповсюджені серед жінок з ендометріїдними гетеропатіями (76%). При ретроцервікальній формі вони виникають у 92,3% жінок, при ендометріомах — у 88,9% жінок і при аденоміозі — у 82,3% жінок. У таких жінок розвиток вузлових форм ДФАМ коливається від 29,6 до 38,5% випадків.

Таким чином, ГПРС — це єдиний генералізований процес у репродуктивній сфері. Слід зазначити, що тривала супресивна терапія препаратами левотироксину може ускладнюватись медикаментозним тиреотоксикозом, що погіршує стан хворих із супутньою патологією, тому при її проведенні слід враховувати прогностичні фактори та вік пацієнтки. У жінок із групи низького і середнього ризику можливого рецидиву РЩЗ, які перебувають у стані стійкої ремісії, можна обмежитись замісною гормонотерапією з цільовим значенням ТТГ 0,5-1,0 мкМОд/мл при умові, що рівень тиреоглобуліну не перевищує 2, а адренкортикотропний гормон — у межах норми [43]. Враховуючи дані клінічних, лабораторних та інструментальних обстежень, пацієнткам призначали гормонозамісну терапію прогестинами, внаслідок чого в них відмічено позитивну динаміку: зменшення проявів ДФАМ, заміщення кіст МЗ жировою тканиною, відсутність збільшення об'єму фіброаденом, покращення самопочуття, зниження частоти ГЕ і функціональних кіст яєчників, а також відсутність росту лейоміом.

Отримані нами дані свідчать про те, що в жінок віком до 45 років після ТЕ та РЙТ з приводу РЩЗ підвищені ризики розвитку ГЕ, особливо в перший рік після ТЕ, а також ризики розвитку та прогресування аденоміозу, які зростають зі збільшенням часового проміжку з моменту ТЕ; крім того, виявлено взаємозв'язок подальшої терапії та ризику розвитку цих патологій [43, 44]. Останнім часом з'являється все більше досліджень, які демонструють наявність взаємозв'язку між диференційованим РЩЗ та ГПРС у жінок, зокрема ендометріозом та аденоміозом [21, 45].

Таким чином, встановлені ризики розвитку ГПРС в залежності від кількості курсів, кумулятивної дози РЙ і супресивної терапії та запропоновані методи корекції гормональних порушень у жінок із РЩЗ.

Визнано, що основними чинниками імунологічних розладів у хворих на РЩЗ після РЙТ можуть бути:

- безпосередній вплив іонізуючого опромінення на лімфоцити, клітини-попередники імуніцитів та інші клітини, що залучені до імунної відповіді;
- запалення, що виникає в опроміненіх тканинах (непрямий ефект).

Важливою частиною дослідження було проведення довгострокового моніторингу імунологічних показників у хворих на РЩЗ після лікування РЙ. Досліджували лейкоцитарний склад крові, маркери неспецифічного запалення (прозапальні цитокіни: ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ІЛ-8 і циркулюючі імунні комплекси (ЦІК)) та регуляторні чинники (ІЛ-10 і регуляторні Т-клітини). Отримані результати порівнювали між групами хворих на РЩЗ, розподілених залежно від наявності віддалених метастазів.

Визначення лейкоцитарного складу периферичної крові показало, що вже на 6-ту добу після приймання РЙ у хворих спостерігаються зміни вмісту лейкоцитів, які досягають максимуму через один місяць після РЙТ і тривають принаймні протягом трьох місяців. Порівняно з вихідними показниками (визначали за добу перед прийманням РЙ) вірогідно збільшувалася відносна кількість сегментоядерних нейтрофілів і моноцитів, вірогідно знижувався абсолютний вміст еозинофілів, відносна й абсолютна кількість базофілів і лімфоцитів. Через три місяці вірогідними залишалися зміни

кількості паличкоядерних і сегментоядерних нейтрофілів, базофілів і лімфоцитів. На 6-й місяць досліджень лейкоцитарний склад крові відновлювався майже в усіх хворих. Наявність віддалених метастазів суттєво не впливала на ступінь гематологічних змін, проте у хворих із метастатичними ураженнями легенів після введення терапевтичних активностей радіоїоду спостерігався ширший спектр порушень лейкоцитарного складу крові й вони тривали довше за часом.

Виявлені зміни лейкограми хворих відбуваються, вочевидь, внаслідок променевого навантаження на клітини, обумовленого, головним чином,  $\beta$ -опроміненням  $^{131}\text{I}$ , що циркулює в крові. РІЙ впливає як на резидентні клітини в регіонарних лімфовузлах, так і на рециркулюючі лімфоцити, які у складі периферичної крові проходять через поля опромінення. Розподіл РІЙ в організмі хворого і, відповідно, доза опромінення периферичної крові, кровотворної тканини кісткового мозку і лімфоїдних органів залежить не тільки від введеної активності радіофармпрепарату, а й від багатьох інших факторів, насамперед, маси залишкової тканини ЩЗ та наявності віддалених метастазів. Пацієнти з метастатичними ураженнями легенів отримують додаткове опромінення лімфоцитів крові внаслідок циркуляції в осередках гіперфіксації РІЙ в тиреоїдних залишках та метастазах. Імовірно, все це і є причиною більш тривалих за часом порушень лейкоцитарного складу крові у хворих за наявності віддалених метастазів.

Визначення цитокінового профілю у хворих на диференційований РЩЗ до проведення РІТ виявило суттєве збільшення рівня прозапальних цитокінів (ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6 і ІЛ-8) та ЦІК. Підвищений вміст ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$  та ЦІК у периферичній крові хворих був асоційованим більшою мірою за наявності віддалених метастазів, і, на нашу думку, ці показники можуть бути використані як додаткові маркери прогресії захворювання. Також встановлено, що вміст ІЛ-10 у хворих із легеневидами метастазами перевищував контрольні показники майже в 4 рази, у той час, як у хворих без віддалених метастазів, попри те, що середні значення ІЛ-10 були на 60% вищі за показники донорів, різниця виявилася вірогідно не значущою. Дисбаланс цитокінової регуляції може

впливати на регуляторну дезорганізацію імунної системи, зменшуючи диференціювання та активність цитотоксичних лімфоцитів і опосередковано впливаючи на протипухлинний імунітет.

Встановлено, що терапія РІЙ стимулює продукцію медіаторів запалення і прозапальних цитокінів. Максимальне збільшення вмісту ФНП- $\alpha$  спостерігається в ранні строки після опромінення. Пік продукції прозапальних інтерлейкінів (ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6 та ІЛ-8) та ЦІК припадає на місяць після приймання РІЙ. Показники повертаються до вихідних значень (напередодні РІТ) протягом шести місяців після РІТ. У певної частини хворих (11-15%) збільшений вміст прозапальних цитокінів зберігається протягом усього терміну дослідження. Детальний аналіз показав, що у 20% пацієнтів без віддалених метастазів та у 26% за їх наявності рівень ІК у сироватці крові після введення РІЙ майже не змінювався та знаходився в межах контрольних значень.

Це може бути обумовлене тим, що при недостатній активізації компонентів комплементу імунні комплекси слабо формуються або, утворившись, відкладаються на стінках судин або тканин і, таким чином, не поступають у кровообіг. Вірогідне збільшення вмісту ЦІК після РІТ (на 15-20%) виявлене нами в 33% хворих із віддаленими метастазами та у 24% із регіонарними. Крім того, відзначено, що приблизно в третини хворих обох груп протягом всього періоду обстеження (до та після РІТ) показники вмісту ЦІК були  $>100$  умов. од., що перевищує показники здорових донорів на 60-70%.

Підвищення продукції ФНП, ІК та прозапальних інтерлейкінів, (зокрема ІЛ-1, ІЛ-6 та ІЛ-8) після РІТ, вочевидь, є реакцією на руйнування тиреоїдної тканини й/або метастатичних осередків, спричинене РІЙ, та надходження в циркуляцію великої кількості антигенів ЩЗ, які активують різні ланки системи імунітету. Крім того, запалення, що виникає в опроміненіх тканинах, стимулює продукцію медіаторів, хемокінів і молекул адгезії, результатом яких є рекрутування лейкоцитів у вогнища запалення, підвищення проникності судин та інфільтрація опроміненіх тканин. Прозапальні цитокіни відповідальні як за розвиток запалення, так і за регенерацію тканин. Тому суттєве значення має питання терміну

## Прикладні дослідження

збереження надмірної продукції прозапальних цитокінів, оскільки за умов тривалого підвищення вмісту цих інтерлейкінів у циркуляції слід очікувати негативних наслідків їх впливу на імунну систему і клінічний стан хворого.

Характер імунологічної відповіді, її результат та наслідки значною мірою залежать від співвідношення прозапальних чинників та факторів, що його гальмують. Проведено дослідження факторів, що регулюють імунологічні реакції, визначають ступінь та адекватність імунологічних процесів.

ІЛ-10 є ключовим у групі протизапальних цитокінів, які регулюють запальний процес, обмежують пошкодження здорових тканин, забезпечуючи баланс між необхідним та патологічним запаленням [46]. Встановлено, що у хворих на РЩЗ із віддаленими метастазами вміст протизапального ІЛ-10 у периферичній крові перевищує показники здорових донорів майже в 4 рази; у групі пацієнтів без віддалених метастазів середні показники вище норми, але різниця не є вірогідно значущою.

У ранні строки (5-7-а доба) після РЙТ змін вмісту ІЛ-10 не виявлено. Збільшення його секреції у хворих обох груп спостерігається через місяць — у період максимальної продукції прозапальних цитокінів. У кінці терміну спостереження (6 місяців) у більшості хворих показники повертаються до вихідних значень. Разом із тим, у 21% хворих із віддаленими метастазами та в 6% пацієнтів без метастазів вміст ІЛ-10 залишається високим. Виявлене нами збільшення продукції протизапального ІЛ-10 вочевидь є реакцією на гіперцитокінемію (переважно прозапальними інтерлейкінами та хемокінами), яка відбувається в ранні строки після опромінення. На нашу думку, несприятливим фактором є не стільки збільшення експресії ІЛ-10 на піку розвитку запальної реакції, скільки його тривале підвищення у віддалені часові терміни, оскільки показана їх участь у патогенезі радіаційно-індукованих побічних ефектів, зокрема фіброзі тканин [47, 48].

У рамках виконання роботи нами також були проведені спеціальні дослідження щодо визначення субпопуляції регуляторних Т-клітин у периферичній крові хворих на РЩЗ. Біологічна функція цих клітин полягає в запобіганні автоімунним процесам і регуляції імунної відповіді. Негативною стороною

супресорних властивостей Treg є допомога малігнізованим клітинам уникнути імунологічного нагляду.

Встановлено, що пік змін кількості регуляторних Т-клітин визначається через один місяць після РЙТ в обох обстежених групах хворих; за наявності метастазів у легені вірогідне збільшення кількості регуляторних Т-клітин лімфоцитів периферичної крові спостерігається в більш ранні строки обстеження (вже на 6-й день після введення <sup>131</sup>I). Вірогідна зміна показника в більш ранній строк після РЙТ, на наш погляд, може бути пов'язана з особливостями опромінення клітин крові. За наявності дифузних легеневи метастазів диференційованого РЩЗ із залученням більшої частини паренхіми внесок променевого навантаження на клітини крові, яке відбувається під час їх циркуляції в малому крузі кровообігу, у сумарну поглинуту дозу на кров може бути досить значним. Осередки гіперфіксації РЙ, обумовлені віддаленими метастазами, також можуть збільшувати променеве навантаження внаслідок гама-опромінення.

Таким чином, проведені нами дослідження кількості регуляторних Т-клітин лімфоцитів периферичної крові хворих на РЩЗ за умов РЙТ показали, що наявність легеневи метастазів є важливим чинником, що істотно впливає на результат дії опромінення на організм.

## УДОСКОНАЛЕНІ МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ, ПРОГНОЗУВАННЯ ТА КОРЕКЦІЇ ЦД

### Огляд літератури

Попередніми дослідженнями виявлені зміни серця за типом розвитку електричної нестабільності міокарда у складі зі змінами вегетативної регуляції та ендотеліальною дисфункцією, встановлено метаболічні порушення — електролітні і ліпідні зміни, які можуть бути підставою для розвитку раннього атеросклерозу, формування артеріальної гіпертензії та кардіоміопатії у хворих молодого працездатного віку, що диктує необхідність коригувальної терапії та розробки профілактичних заходів [49-52].

ЦД2 належить до хронічних прогресуючих захворювань, які можуть виникнути в

будь-якому віці, тривати впродовж усього життя, із розвитком ускладнень призводити до зниження якості життя, втрати працездатності, вкорочення тривалості життя від 10 до 30% і збільшення смертності у 2-3 рази. Основною причиною інвалідизації та смерті хворих на ЦД2 є серцево-судинні захворювання, у розвитку яких провідну роль відіграє прискорений атеросклероз [53, 54].

Патогенез атеросклерозу є досить складним. Доведено, що вплив гіперглікемії на процеси атерогенезу відбувається внаслідок розвитку генералізованої дисфункції ендотелію, оксидативного стресу та наростання концентрації кінцевих глікованих продуктів обміну, тому ЦД2 є вагомим чинником ризику виникнення та прогресування серцево-судинних захворювань [55, 56].

Питання щодо взаємозв'язків атеросклеротичного процесу, зокрема порушень ліпідного обміну, оксидативного стресу, комплексу інтима-медіа і біології теломер, наразі остаточно не вирішено. Попри наявність низки досліджень, у літературі недостатньо висвітлено проблему взаємозв'язку показників церебральної, кардіальної, системної гемодинаміки та ВРС у хворих на компенсований і декомпенсований ЦД2 і ЦА різних стадій, у тому числі ускладненими розвитком інсульту. Немає й чіткого уявлення про вікові, статеві та півкульні особливості структурно-функціонального стану серця, екстра- та інтракраніальних артерій, мозкового кровообігу та порушень вегетативної регуляції у хворих із ЦА залежно від перенесеного інсульту та наявності ЦД2 [57-58].

Також не розроблено підхід до прогнозування прогресування розвитку ішемічного інсульту на підставі визначення показників структурно-функціонального стану серця, церебральних судин і ВРС у пацієнтів із ЦА та ЦД2; не встановлено зв'язків між структурно-функціональним станом серця, екстра- та інтракраніальних артерій, системною та мозковою гемодинамікою та ВРС залежно від довжини теломер й активності теломерази у хворих із ЦА 1-3-ї стадій і ЦД2; не вивчено взаємозв'язки довжини теломер і активності теломерази, маркерів оксидативного стресу в таких хворих. Невідомо і про зв'язки між довжиною теломер і когнітивними функціями та не виявлено предиктори когнітивних

порушень, не розроблено алгоритми впливу різних варіантів терапії на клінічний перебіг захворювання, структурно-функціональний стан серцево-судинної системи та особливості вегетативної нервової системи в цих пацієнтів. Невирішеність наведених проблем зумовила мету та завдання цього дослідження. Отримані результати допоможуть лікарям різних фахів у виборі адекватних методів лікування та профілактики кардіоваскулярних ускладнень ЦД2.

### Результати власних досліджень

Уперше виконано комплексне дослідження структурно-функціонального стану серця, екстра- та інтракраніальних артерій, системної та мозкової гемодинаміки, ВРС, особливостей довжини теломер й активності теломерази, маркерів оксидативного стресу, а також оцінено когнітивний статус у хворих із ЦА 1-3-ї стадій залежно від наявності порушень вуглеводного обміну різного ступеня [59, 60]. Встановлено, що для хворих на некомпенсований ЦД2 із ЦА 1-2-ї стадій порівняно з хворими на компенсований ЦД2 характерні більш суттєві потовщення стінок лівого шлуночка і збільшення міжшлуночкової перетинки, задньої стінки лівого шлуночка й маси міокарда лівого шлуночка, а також зниження фракції викиду й ударного об'єму на тлі пригнічення симпатопарасимпатичного балансу та гіперсимпатикотонії за відсутності значущих відмінностей у церебральній гемодинаміці. Доведено, що ЦА 3-ї стадії у хворих на ЦД2 супроводжується значним зниженням показників антиоксидативного захисту та розвитком атерогенної дисліпідемії на тлі скорочення довжини теломер і нижчого рівня фізичної активності порівняно з пацієнтами із ЦА 3 стадії без ЦД [61-63].

На підставі багатофакторного кореляційно-регресійного аналізу виявлено зв'язок довжини теломер із ліпідами низької щільності, фракцією викиду і характеристиками діастолічної функції лівого шлуночка в пацієнтів із ЦД2, а також активності теломерази з індексом атерогенності та індексом загальної напруги вегетативної регуляції ритму серця [64-66]. Встановлено, що в пацієнтів із предіабетом і ЦА 1-3-ї стадій порівняно з пацієнтами без ЦД був втричі меншим рівень

## Прикладні дослідження

фізичної активності, а порівняно з пацієнтами із ЦД2 — частіше зустрічалися з потовщенням комплексу інтіма-медіа, гіперсимпатикотонією (підвищення НЧ) на тлі низької нейрогуморальної активності вегетативної нервової системи й нижчого рівня ситуативної тривоги. Визначені відмінності дають підставу говорити про провідну роль атерогенезу, вегетативної нервової системи й фізичної активності у хворих на ЦД2 похилого віку із ЦА 1-3-ї стадій у розвитку кардіocereбральних ускладнень.

Доведено, що для хворих на ЦД2 із ЦА з помірними когнітивними порушеннями характерними є короткі теломери, більш виражена ситуативна тривога та потовщення комплексу інтіма-медіа сонних артерій; для пацієнтів із легкими когнітивними порушеннями — довші теломери, висока особистісна тривожність і вищий рівень освіти. Науково обґрунтовано необхідність визначення структурно-функціонального стану серця та судин, маркерів оксидативного стресу, ліпідограми та нейропсихологічного тестування з метою прогнозування розвитку порушення кардіocereбральних взаємозв'язків у хворих на ЦД2 із ЦА 1-3-ї стадій. Доведено доцільність та ефективність застосування антиоксидантів, ноотропів і нейропротекторів у комплексному лікуванні хворих на ЦД2 із ЦА 1-3-ї стадій [62, 67, 68].

**Висновки**

1. У результаті проведеної роботи встановлено цитоморфологічні особливості ПРЩЗ та їх метастазів, асоційовані з РЙР, розроблено програмне забезпечення для диференційної цитологічної діагностики пухлин ЩЗ, встановлені основні чинники, що визначають та моделюють ступінь імуно-гематологічних наслідків РЙТ. Виявлено зростання ризиків розвитку ГПРС у залежності від кількості курсів, кумулятивної дози РЙ та супресивної терапії. Розроблено підхід до прогнозування прогресування розвитку ішемічного інсульту на підставі визначення показників структурно-функціонального стану серця, церебральних судин і ВРС у пацієнтів із ЦА та ЦД2.
2. Жінки репродуктивного віку після ТЕ з приводу ПРЩЗ мають підвищені ризики розвитку аденоміозу і ГЕ. Враховуючи збереження експресії до прогестерону на тлі відносної гіпопрогестеронемії, можна припустити ефективність гестагенів у лікуванні аденоміозу в жінок із ПРЩЗ.
3. Результати оцінювання гормонального гомеостазу й рецепторного апарату еутопічного ендометрію жінок з аденоміозом та ПРЩЗ в анамнезі продемонстрували поєднання вірогідно нижчого рівня прогестерону в сироватці периферичної крові з високим рівнем експресії естрогенових і прогестеронових рецепторів, що, ймовірно, впливає на процеси проліферації та апоптозу клітин еутопічного ендометрію та подальшої інвазії ендометріюїдних гетеротопій.
4. Запропоновано використання наявності оксифільних та кістозних змін у пункційному матеріалі метастазів ПРЩЗ в якості цитологічних прогностичних факторів РЙР ПРЩЗ, які легко визначаються в пунктатах та визначення яких не потребує додаткових інвазійних втручань. Наявність фолікулярних структур у матеріалі первинних ПРЩЗ та їх метастазів може бути прогностичним фактором ефективної РЙТ.
5. Доведено зворотний кореляційний зв'язок між вмістом епітеліальних клітин із позитивною імунцитохімічною реакцією до ТПО в пункційному матеріалі первинних ПРЩЗ та частотою їх післяопераційного метастазування. Показано, що коли вміст ТПО-позитивних клітин не перевищує 25% тиреоцитів пунктату первинного ПРЩЗ, не виключено його післяопераційне метастазування та поява РЙРМ. Високий відсоток ТПО-позитивних епітеліоцитів у пунктатах ПРЩЗ (>50%) дозволяє прогнозувати їх сприятливу поведінку без розвитку післяопераційних метастазів.
6. Доведена різниця між частотою післяопераційного прогнозування в залежності від наявності особливих S-епітеліоцитів у пунктатах первинних ПРЩЗ. Визначення експресії ТПО та наявності S-клітин у пункційному матеріалі первинних ПРЩЗ може бути використано для прогнозування їх післяопераційного метастазування та РЙР.
7. Виявлені зміни лейкоцитарного складу периферичної крові у хворих на РЩЗ після РЙТ, досліджена їх тривалість.

8. Встановлено підвищення концентрації прозапальних цитокінів (ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6 і ІЛ-8) та ЦІК у крові хворих на РЩЗ. Виявлена кореляція між вмістом ФНП- $\alpha$  та ІЛ-1 $\beta$  і поширеністю пухлинного процесу. Доведено, що РЙТ призводить до вірогідного зростання вмісту ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ІЛ-8 і ЦІК у крові хворих на РЩЗ, пік якого спостерігається через місяць після приймання РЙ. За наявності віддалених метастазів ступінь підвищення вмісту прозапальних цитокінів після РЙТ вірогідно більший.
9. Доведено, що введення терапевтичних активностей РЙ призводить до змін концентрації регуляторних Т-клітин та протизапального ІЛ-10 у хворих на тиреоїдний рак. Зважаючи на роль ІЛ-10 у патогенезі фіброзів, визначення його вмісту може мати прогностичну цінність при оцінці можливих радіаційно-індукованих побічних ефектів.
10. Доцільно проводити комплексне дослідження хворих на ЦД2 на різних стадіях ЦА, а саме застосовувати ехокардіографію, ультразвукове дослідження судин голови та шиї, проводити аналіз ВРС і визначати довжину теломер, активність теломерази та маркери оксидативного стресу. Розуміння особливостей кардіocereбральних відносин у хворих на ЦД2 дозволить поліпшити якість і об'єктивність їх діагностики й лікування, а також запобігти кардіоваскулярним ускладненням.
11. Рекомендовано звертати увагу на встановлені чинники прогресування ЦА 1-3-ї стадій у хворих із порушеннями вуглеводного обміну залежно від рівня глікованого гемоглобіну, а саме: потовщення комплексу інтима-медіа, порушення стану вегетативної нервової системи (гіперсимпатикотонія й зниження вагосимпатичного балансу) на тлі підвищення рівня ситуативної тривоги та низького рівня фізичної активності (<3 км на день).
12. Доведений позитивний вплив цитиколіну на клініко-неврологічний стан, нейропсихологічні функції, церебральний кровообіг і ВРС серця дає підставу рекомендувати включення цього препарату в схему комплексного лікування хворих із ЦА 1-2-ї стадій і ЦД2 в дозі 500 мг 2 рази на день впродовж 3-х місяців.
13. Визначений коригувальний вплив кверцетину на нейропсихологічні функції, церебральний кровообіг і ВРС серця дає підставу рекомендувати застосування препарату в системі реабілітації хворих, які перенесли ішемічний інсульт, у тому числі пацієнтів із ЦД2, у дозі 0,5 г на добу протягом 10 днів. Встановлений позитивний вплив амінофенілмасляної кислоти на нейропсихологічні функції, церебральний кровообіг і ВРС дозволяє рекомендувати цей препарат для включення в схеми комплексного лікування пацієнтів із ЦД2 і ЦА 1-2-ї стадій у дозі 250 мг 2 рази на день протягом одного місяця.
14. Розроблено ефективний алгоритм автоматизованого аналізу структури хроматину на цифрових зображеннях ядер тиреоцитів із цитологічних мазків матеріалу тонкогілкових пункційних біопсій, що дає можливість ідентифікувати та кількісно аналізувати структури, як глибокого хроматину ядер епітеліальних клітин вузлових зобів, так і пилоподібного хроматину ядер тиреоцитів папілярних карцином. Запропоновано проводити елімінацію артефактів на цифрових зображеннях, співрозмірних з дрібними часточками ядерного хроматину і викликаних тепловим шумом пікселів сенсора фотокамери, за допомогою функції «Live Stack» програми SharpCap 2.8.2378. Для автоматизації процесу аналізу структури хроматину ядер клітин створено 2 макроси для програми ImageJ 1.52a – «MacroChromatine 2-2000» та «MacroChromatine 2002-20000».

### Список використаної літератури

1. Drozd VM, Branovan I, Shiglik N, Biko J, Reiners C. Thyroid cancer induction: nitrates as independent risk factors or risk modulators after radiation exposure, with a focus on the Chernobyl accident. *Eur Thyroid J.* 2018 Mar;7(2):67-74. doi: 10.1159/000485971.
2. Тронько МД, Богданова ТІ, Шпак В. Рак щитоподібної залози в Україні в 1986-2014 роках. В: Базика ДА, Тронько МД, Антіпкін ЮХ, Сердюк АМ, Сушко ВО, редактори. Тридцять років Чорнобильської катастрофи: радіологічні та медичні наслідки: Національна доповідь України. Київ: ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України»; 2016. 82-9 (Tronko MD, Bogdanova TI, Shpak V. Thyroid cancer in Ukraine in 1986-2014 years. In: Bazyka DA, Tronko MD, Antypkin YuH, Serdyk AM, Sushko VO, editors. Thirty years of the Chernobyl disaster: radiological and medical consequences: national report of Ukraine. Kyiv: SI «National Research Center for Radiation Medicine of the NAMS of Ukraine»; 2016. 82-9. Ukrainian).
3. Gild ML, Topliss DJ, Learoyd D, Parnis F, Tie J, Hughes B, et al. Clinical guidance for radioiodine refractory differentiated thyroid

## Прикладні дослідження

- cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018 Apr;88(4):529-37. doi: 10.1111/cen.13508.
4. Capdevila J, Galofré JC, Grande E, Zafón Llopis C, Ramón Y Cajal Asensio T, Navarro González E, et al. Consensus on the management of advanced radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer on behalf of the Spanish Society of Endocrinology Thyroid Cancer Working Group (GTSEEN) and Spanish Rare Cancer Working Group (GETHI). *Clin Transl Oncol*. 2017 Mar;19(3):279-87. doi: 10.1007/s12094-016-1554-5.
  5. Fugazzola L, Elisei R, Fuhrer D, Jarzab B, Leboulleux S, Newbold K, et al. 2019 European Thyroid Association guidelines for the treatment and follow-up of advanced radioiodine-refractory thyroid cancer. *Eur Thyroid J*. 2019 Oct;8(5):227-45. doi: 10.1159/000502229.
  6. Worden F. Treatment strategies for radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2014 Nov;6(6):267-79. doi: 10.1177/1758834014548188.
  7. Deandreis D, Al Ghuzlan A, Leboulleux S, Lacroix L, Garsi JP, Talbot M, et al. Do histological, immunohistochemical, and metabolic (radioiodine and fluorodeoxyglucose uptakes) patterns of metastatic thyroid cancer correlate with patient outcome? *Endocr Relat Cancer*. 2011 Jan 13;18(1):159-69. doi: 10.1677/ERC-10-0233.
  8. Wassermann J, Bernier MO, Spano JP, Lepoutre-Lussey C, Buffet C, Simon JM, et al. Outcomes and prognostic factors in radioiodine refractory differentiated thyroid carcinomas. *Oncologist*. 2016 Jan;21(1):50-8. doi: 10.1634/theoncologist.2015-0107.
  9. Aashiq M, Silverman DA, Na'ara S, Takahashi H, Amit M. Radioiodine-refractory thyroid cancer: molecular basis of redifferentiation therapies, management, and novel therapies. *Cancers (Basel)*. 2019 Sep 17;11(9):1382. doi: 10.3390/cancers11091382.
  10. Yang X, Li J, Li X, Liang Z, Gao W, Liang J, et al. TERT promoter mutation predicts radioiodine-refractory character in distant metastatic differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med*. 2017 Feb;58(2):258-65. doi: 10.2967/jnumed.116.180240.
  11. de Micco C, Savchenko V, Giorgi R, Sebag F, Henry JF. Utility of malignancy markers in fine-needle aspiration cytology of thyroid nodules: comparison of Hector Battifora mesothelial antigen-1, thyroid peroxidase and dipeptidyl aminopeptidase IV. *Br J Cancer*. 2008 Feb 26;98(4):818-23. doi: 10.1038/sj.bjc.6604194.
  12. Pulcrano M, Boukheris H, Talbot M, Caillou B, Dupuy C, Virion A, et al. Poorly differentiated follicular thyroid carcinoma: prognostic factors and relevance of histological classification. *Thyroid*. 2007 Jul;17(7):639-46. doi: 10.1089/thy.2007.0029.
  13. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2016 Jan;26(1):1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020.
  14. Schneider DF, Chen H. New developments in the diagnosis and treatment of thyroid cancer. *CA Cancer J Clin*. 2013 Nov-Dec;63(6):374-94. doi: 10.3322/caac.21195.
  15. Хомінська ЗБ. Відновлення репродуктивного здоров'я у жінок фертильного віку після радикального лікування раку щитоподібної залози. Вісник наукових досліджень. 2006;(2):122-4 (Khominska ZB. Restoration of reproductive health in women of childbearing age after radical treatment of thyroid cancer. *Bulletin of scientific research*. 2006;(2):122-4. Ukrainian).
  16. Greco A, Borrello MG, Miranda C, Degl'Innocenti D, Pierotti MA. Molecular pathology of differentiated thyroid cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2009 Oct;53(5):440-53.
  17. Vannucchi G, De Leo S, Perrino M, Rossi S, Tosi D, Cirello V, et al. Impact of estrogen and progesterone receptor expression on the clinical and molecular features of papillary thyroid cancer. *Eur J Endocrinol*. 2015 Jul;173(1):29-36. doi: 10.1530/EJE-15-0054.
  18. Di Vito M, De Santis E, Perrone GA, Mari E, Giordano MC, De Antoni E, et al. Overexpression of estrogen receptor- $\alpha$  in human papillary thyroid carcinomas studied by laser-capture microdissection and molecular biology. *Cancer Sci*. 2011 Oct;102(10):1921-7. doi: 10.1111/j.1349-7006.2011.02017.
  19. Donnez J, Stratopoulou CA, Dolmans MM. Uterine adenomyosis: from disease pathogenesis to a new medical approach using GnRH antagonists. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Sep 22;18(19):9941. doi: 10.3390/ijerph18199941.
  20. Aghajanova L, Lindeberg M, Carlsson IB, Stavreus-Evers A, Zhang P, Scott JE, et al. Receptors for thyroid-stimulating hormone and thyroid hormones in human ovarian tissue. *Reprod Biomed Online*. 2009 Mar;18(3):337-47. doi: 10.1016/s1472-6483(10)60091-0.
  21. Hay ID, Gonzalez-Losada T, Reinalda MS, Honetschlager JA, Richards ML, Thompson GB. Long-term outcome in 215 children and adolescents with papillary thyroid cancer treated during 1940 through 2008. *World J Surg*. 2010 Jun;34(6):1192-202. doi: 10.1007/s00268-009-0364-0.
  22. Saavalainen L, Lassus H, But A, Tiitinen A, Härkki P, Gissler M, et al. A Nationwide Cohort Study on the risk of non-gynecological cancers in women with surgically verified endometriosis. *Int J Cancer*. 2018 Dec 1;143(11):2725-31. doi: 10.1002/ijc.31721.
  23. Derwahl M, Nicula D. Estrogen and its role in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2014 Oct;21(5):T273-83. doi: 10.1530/ERC-14-0053.
  24. Gandini S, Lazzeroni M, Peccatori FA, Bendinelli B, Saieva C, Palli D, et al. The risk of extra-ovarian malignancies among women with endometriosis: A systematic literature review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019 Feb;134:72-81. doi: 10.1016/j.critrevonc.2018.12.009.
  25. Tatarchuk TF, Solsky YA. *Endocrine gynecology (clinical essays)*. Kyiv: Testament; 2003. 300 p. Russian.
  26. Кучменко ТМ. Стан гіпофізарно-яєчникової системи у жінок фертильного віку після тиреоїдектомії та радіоїодотерапії з приводу раку щитоподібної залози [дисертація ... канд. мед. наук]. Київ: Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України; 2008. 20 с. (Kuchmenko TM. The state of the pituitary-ovarian system in women of childbearing age after thyroidectomy and radioiodine therapy for thyroid cancer [dissertation]. Kyiv: V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine; 2008. 20 p. Ukrainian).
  27. Flidner TM, Graessle D, Paulsen C, Reimers K. Structure and function of bone marrow hemopoiesis: mechanisms of response to ionizing radiation exposure. *Cancer Biother Radiopharm*. 2002 Aug;17(4):405-26. doi: 10.1089/108497802760363204.
  28. M'Kacher R, Legal JD, Schlumberger M, Voisin P, Aubert B, Gaillard N, et al. Biological dosimetry in patients treated with iodine-131 for differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med*. 1996 Nov;37(11):1860-4.
  29. Watanabe N, Kanegane H, Kinuya S, Shuke N, Yokoyama K, Kato H, et al. The radiotoxicity of  $^{131}\text{I}$  therapy of thyroid cancer: assessment by micronucleus assay of B lymphocytes. *J Nucl Med*. 2004 Apr;45(4):608-11.
  30. Silberstein EB. Radioiodine: the classic theranostic agent. *Semin Nucl Med*. 2012 May;42(3):164-70. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2011.12.002.
  31. Dainiak N. Hematologic consequences of exposure to ionizing radiation. *Exp Hematol*. 2002 Jun;30(6):513-28. doi: 10.1016/s0301-472x(02)00802-0.
  32. Vrnđić OB, Radivojević SD, Jovanović MD, Djukić SM, Teodorović LC, Simonović ST. Oxidative stress in patients with differentiated thyroid cancer: early effects of radioiodine therapy. *Indian J Biochem Biophys*. 2014 Jun;51(3):223-9.
  33. Замотаєва ГА, Джу́жа ДО, Степура НМ, Гулеватий СВ, Тронько МД. Стан імунної системи хворих на рак щитоподібної залози з метастазами в легені після лікування радіоїодом. Український радіологічний журнал. 2011;19(3):279-81 (Zamotayeva GA, Dzhuzha DO, Stepura NM, Gulevaty SV, Tronko MD. The state of immune system in thyroid cancer with metastases to the lungs after radioiodine therapy. *Ukrainian Journal of Radiology*. 2011;19(3):279-81. Ukrainian).
  34. Замотаєва ГА, Фільчаков ФВ, Степура НМ, Шуміліна КС, Гулеватий СВ, Кукушкіна СМ та ін. Вплив радіоїодотерапії на імуннофенотип лімфоцитів периферичної крові хворих на рак щитоподібної залози різного віку. Український радіологічний журнал. 2015;23(2):131-4 (Zamotayeva GA, Filchakov FV, Stepura NM, Shumilina KS, Gulevaty SV, Kukushkina SM, et al. Influence of radioiodine therapy on the immunophenotype of peripheral blood lymphocytes of patients with thyroid cancer of different age. *Ukrainian Journal of Radiology*. 2015;23(2):131-4. Ukrainian).
  35. Степура НМ, Замотаєва ГА. Вміст циркулюючих імунних комплексів у хворих на рак щитовидної залози різного віку з легеневими метастазами в процесі радіоїодотерапії. Український радіологічний журнал. 2016;24(2):41-4 (Stepura NM, Zamotayeva GA.

- Content of circulating immune complexes in patients with thyroid cancer of allages with metastases to lungs in the course of radioiodine therapy. *Ukrainian Journal of Radiology*. 2016;24(2):41-4. Ukrainian).
36. Зелінська Г.В. Сучасні уявлення про клініко-біологічні особливості радіоїодрезистентних метастазів папілярного раку щитоподібної залози, чинники їх виникнення та методи прогнозування. *Онкологія*. 2020;22(3-4):1-9 (Zelinska GV. Current ideas about the clinical and biological features of radioiodine-refractory metastases of papillary thyroid cancer, the mechanisms driving their development, and prediction methods. *Oncology*. 2020;22(3-4):1-9. Ukrainian). doi: 10.32471/oncology.2663-7928.t-22-3-2020-g.9057.
  37. Тронько МД, Зелінська ГВ, Божок ЮМ, Кваченюк АН, Гулеватий СВ, Кулініченко ГМ та ін. Цитологічні чинники прогнозу післяопераційного метастазування та радіоїодрезистентності папілярного раку щитоподібної залози. *Ендокринологія*. 2021;26(4):326-35 (Tronko MD, Zelinska HV, Bozhok YuM, Kvachenyuk AM, Gulevatyi SV, Kulinichenko HM, et al. Cytological factors for prognosis of postoperative metastases and radioiodine resistance of papillary thyroid cancer. *Endokrynologia*. 2021;26(4):326-35. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2021.26-4.326.
  38. Zelinskaya A, Kvachenyuk A, Kulinichenko G, Moroz V. Cytological characteristics of postoperative metastases of papillary thyroid cancer during the development of secondary radioiodine refractoriness. *Eureka: Life Science*. 2020;(1):3-10. doi: 10.21303/2504-5695.2020.001117.
  39. Зелінська ГВ, Коваленко АС, Остафійчук МВ, Кваченюк АМ, Устименко ГЯ, Кулініченко ГМ та ін. Цитоморфологічні особливості папілярного раку щитоподібної залози з розвитком радіоїодрезистентних метастазів. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2021;29(3):76-88 (Zelinskaya GV, Kovalenko AE, Ostafiichuk MV, Kvachenyuk AM, Ustymenko GYA, Kulynychenko GM, et al. Cytomorphological features of papillary thyroid carcinomas with the development of radioiodine-resistance. *Ukrainian Journal of Radiology and Oncology*. 2021;29(3):76-88. Ukrainian). doi: 10.46879/ukroj.3.2021.76-88.
  40. Воскобойник ЛГ. Молекулярно-генетичні аспекти розвитку папілярних карцином щитоподібної залози (огляд літератури та власних досліджень). *Журнал АМН України*. 2010;16(4):605-29 (Voskoboynik LG. Molecular-genetic aspects of the development of papillary carcinomas of thyroid disease (an overview of literary and vlastnyh doslidzhen). *Journal of the AMS of Ukraine*. 2010;16(4):605-29. Ukrainian).
  41. Остафійчук МВ, Коваленко АС, Зелінська ГВ, Тарашченко ЮМ. Хірургічне лікування радіоїодрезистентних метастазів високодиференційованої тиреоїдної карциноми в лімфатичні вузли шиї. *Ендокринологія*. 2022;27(2):114-23 (Ostafiichuk MV, Kovalenko AY, Zelinska HV, Tarashchenko YuM. Surgical treatment of radioiodine-resistant metastases of well-differentiated thyroid carcinoma in the lymph nodes of the neck. *Endokrynologia*. 2022;27(2):114-23. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466/2022.27-2.114.
  42. Guenego A, Mesrine S, Dartois L, Leenhardt L, Clavel-Chapelon F, Kvaskoff M, et al. Relation between hysterectomy, oophorectomy and the risk of incident differentiated thyroid cancer: The E3N cohort. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019 Feb;90(2):360-8. doi: 10.1111/cen.13899.
  43. Кваченюк АМ, Кучменко ТМ, Божок ЮМ, Зелінська АВ, Шелковой ЕА. Дисгормональні стани репродуктивної системи в жінок після тиреоїдектомії та радіоїодотерапії з приводу диференційованої карциноми щитоподібної залози. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2017;13(3):167-71 (Kvachenyuk AM, Kuchmenko TM, Bozhok YuM, Zelinskaya AV, Shelkovoy YeA. Dyshormonal states of the reproductive system in women after thyroidectomy and radioiodine therapy for differentiated thyroid carcinoma. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2017;13(3):167-71. Ukrainian). doi: 10.22141/2224-0721.13.3.2017.104114.
  44. Danylova A, Tatarchuk T, Kalugina L, Kuchmenko T. Hyperproliferative pathology of the reproductive system among female thyroid cancer survivors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2022;270:e33. doi: 10.1016/j.ejogrb.2021.11.132.
  45. Stefkovich ML, Arao Y, Hamilton KJ, Korach KS. Experimental models for evaluating non-genomic estrogen signaling. *Steroids*. 2018 May;133:34-7. doi: 10.1016/j.steroids.2017.11.001.
  46. Peñaloza HF, Noguera LP, Riedel CA, Bueno SM. Expanding the current knowledge about the role of interleukin-10 to major concerning bacteria. *Front Microbiol*. 2018 Sep 18;9:2047. doi: 10.3389/fmicb.2018.02047.
  47. Lierova A, Jelicova M, Nemcova M, Proksova M, Pejchal J, Zarybnicka L, et al. Cytokines and radiation-induced pulmonary injuries. *J Radiat Res*. 2018 Nov 1;59(6):709-53. doi: 10.1093/jrr/ry067.
  48. Linard C, Ropenga A, Vozenin-Brotons MC, Chapel A, Mathe D. Abdominal irradiation increases inflammatory cytokine expression and activates NF-kappaB in rat ileal muscularis layer. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2003 Sep;285(3):G556-65. doi: 10.1152/ajpgi.00094.2003.
  49. Кондратюк ВС, Егорова МС. Особливості структурнофункціонального стану серця у пацієнтів на різних стадіях церебрального атеросклерозу. *Східноукраїнський медичний журнал*. 2019;7(2):126-35 (Kondratyuk VE, Yehorova MS. Peculiarities of the structural and functional state of the heart in patients at different stages of cerebral atherosclerosis. *Eastern Ukrainian Med J* 2019;7(2):126-35. Ukrainian). doi: 10.21272/eumj.2019;7(2):126-135.
  50. Kondratyuk VE, Egorova MS, Kononenko EA. The relationship between rhythm variability and the structural and functional state of the heart in patients with cerebral atherosclerosis. *Family medicine*. 2019;(3):74-80. Russian.
  51. Kondratyuk VE, Kuznetsova SM, Egorova MS. Features of heart rate variability analysis in patients with cerebral atherosclerosis 1-3 degrees. *Cardiology: from science to practice*. 2019;(2):23-36. Russian.
  52. Egorova MS, Kondratyuk VE, Kuznetsova SM, Komissarova OS. Atherosclerosis and the structural and functional state of vessels of the carotid and vertebrobasilar basins. *Family medicine*. 2019;(4):83-9. Russian.
  53. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001;414:813-20.
  54. Tronko ND, Kondratiuk VE, Cherska MS, Gurianov VG. Predicting the development of ischemic stroke in patients with cerebral atherosclerosis and diabetes mellitus. *Clinical and Preventive Medicine*. 2020;3(13):77-85. Russian. doi: 0.31612/2616-4868.3(13).2020.09.
  55. Zyuzina ZhV. The role of type 2 diabetes mellitus in the development of coronary atherosclerosis in people of working age: a clinical genetic study. *Literature review*. *Kremlin Medicine Journal*. 2019;(1):75-86. Russian. doi: 10.26269/twm7-dz04.
  56. Карачентцев ЮІ, Дунаєва ІІ. Цукровий діабет 2 типу та ішемічна хвороба серця. *Навчальний посібник для лікарів-ендокринологів, сімейних лікарів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів закладів (факультетів) післядипломної освіти*. Харків: Водний спектр Джі-Емі-Пі; 2017. 124 с. (Karachentsev YuI, Dunayeva IP. Type 2 diabetes and coronary heart disease. Study guide for endocrinologists, family doctors, interns, doctors-students of institutions (faculties) of postgraduate education. *Kharkiv: G-Emi-Pi water spectrum*; 2017. 124 c. Ukrainian).
  57. Kargin MV. The course of cerebral stroke: neurological, vegetative and hemodynamic changes in the acute period [dissertation]. *Chelyabinsk*; 2000. 24 c. Russian.
  58. Kuznetsova SM, Cherska MS, Komissarova OS. Antioxidants multimodal influence on a heart and a brain functional condition in elderly with cerebral atherosclerosis and diabetes type 2. *Health of Society*. 2019;8(6):237-43. Russian. doi: 10.22141/2306-2436.8.6.2019.198396.
  59. Yehorova MS, Krasniukov DS, Gurianov VG, Kondratiuk VYe, Kuharskiy VM. The correlation between telomere length, telomerase activity, and oxidative stress markers in patients with cerebral atherosclerosis and type 2 diabetes mellitus. *Clinical and Preventive Medicine*. 2019;3-4(9-10):117-27. Russian. doi: 10.31612/2616-4868.4(10).2019.06.
  60. Черська МС, Онищук ЛВ. Особливості показників спекл-трекінг ехокардіографії в пацієнтів з ендокринними захворюваннями. *Ендокринологія*. 2022;27(3):236-42 (Cherska MS, Onyshchuk LV. Features of speckle tracking echocardiography in patients with endocrine diseases. *Endokrynologia*. 2022;27(3):236-42. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2022.27-3.236.
  61. Черська МС, Кухарчук ХМ, Гайова ОА. Оксидативний стрес у пацієнтів із високим серцево-судинним ризиком. *Ендокринологія*. 2021;26(3):287-97 (Cherska MS, Kukharchuk KhM,

## Прикладні дослідження

- Haiova OA. Oxidative stress in patients with high cardiovascular risk. *Endokrynologia*. 2021;26(3):287-97. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2021.26-3.287.
62. Черська МС, Погурельська ОП, Василюк МА. Місце омега-3 в корекції когнітивних розладів. *Практикуючий лікар*. 2021;10(4):45-7 (Cherska MS, Pogurelska OP, Vasylets MA. The place of omega-3 in the treatment of cognitive disorders. *The Praktitioner*. 2021;10(4):45-7. Ukrainian).
63. Cherska M, Kondratiuk V. Cardiocerebral relationships and telomere length at different stages of cerebral atherosclerosis: myth or fact? *The Scientific Heritage*. 2020;47(2):60-7. Russian.
64. Cherska MS, Kondratiuk VE, Kukharskyi VM, Krasniukov DS, Guryanov VG. Association of telomere shortening with the state of the autonomic nervous and antioxidant systems in elderly patients with cerebral atherosclerosis and type 2 diabetes. *Endokrynologia*. 2020;25(2):110-8. Russian. doi: 10.31793/1680-1466.2020.25-2.110.
65. Yehorova MS, Krasniukov DS, Hurianov VH, Kondratiuk VYe. Study of the diagnostic significance of telomere length in patients with cerebral atherosclerosis. *Zaporozhye Medical Journal*. 2020;22(3):297-302. Russian. doi: 10.14739/2310-1210.2020.3.204885.
66. Cherska MS, Krasniukov DS, Guryanov VG, Kukharskyi VM, Tronko ND, Kondratiuk VE, et al. Telomere length, telomerase activity and oxidative stress in elderly with chronic cerebrovascular diseases. *Problems of Endocrine Pathology*. 2020;72(2):81-8. doi: 10.21856/j-PEP.2020.2.10.
67. Тронко МД, Черська МС, Гайова ОА, Кухарчук ХМ, Гур'янов ВГ, Аметова ГМ. Ефективність застосування амінофенілмасляної кислоти в лікуванні хронічної судинної патології головного мозку в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу. *Ендокринологія*. 2021;26(1):5-20 (Tronko MD, Cherska MS, Gayova OA, Kuharchuk KhM, Guryanov VG, Ametova GM. The effectiveness of the use of aminophenylbutyric acid in the treatment of chronic vascular pathology of the brain in patients with type 2 diabetes. *Endokrynologia*. 2021;26(1):5-20. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2021.26-1.5.
68. Kuznetsova SM, Cherska MS. Clinical aspects of the use of neuroprotectors in patients with chronic cerebrovascular diseases and diabetes mellitus. *The Scientific Heritage*. 2020;54(2):60-8. Russian.

## Список скорочень

**ВРС** – варіативний ритм серця  
**ГЕ** – гіперплазія ендометрію  
**ГПРС** – гіперпроліферативні процеси репродуктивної сфери  
**ДФАМ** – дифузний фіброаденоматоз молочних залоз  
**ЕР-α** – естрогеновий рецептор типу α  
**ІЛ** – інтерлейкіни  
**ПРЦЗ** – папілярний рак щитоподібної залози  
**ПГР** – прогестеронові рецептори  
**РЙ** – радіоактивний йод  
**РЙТ** – радіоїодтерапія  
**РЙР** – радіоїодрезистентність  
**РЙРМ** – радіоїодрезистентні метастази  
**РЩЗ** – рак щитоподібної залози  
**ТПО** – тиреоїдна пероксидаза  
**ТТГ** – тиреотропний гормон  
**ТЕ** – тиреоїдектомія  
**ФНП-α** – фактор некрозу пухлин-альфа  
**ФС** – фолікулярні структури  
**ЦА** – церебральний атеросклероз  
**ЦД** – цукровий діабет  
**ЦД2** – цукровий діабет 2-го типу  
**ЦІК** – циркулюючі імунні комплекси  
**ЩЗ** – щитоподібна залоза

## Advanced methods of diagnosis, prognosis and correction of endocrinopathies (thyroid cancer and diabetes mellitus)

**M.D. Tronko, H.V. Zelinska, H.A. Zamotayeva, M.S. Cherska, Yu.M. Bozhok, T.M. Kuchmenko, H.M. Kulinichenko, H.Ya. Ustymenko**

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

**Abstract.** The article summarizes and analyzes the material devoted to complex scientific research of cytological, ultrasound, immunological, cardiological aspects of papillary thyroid cancer (PTC) and diabetes mellitus (DM), based on which approaches to forecasting, diagnosis and correction of endocrinopathies have been improved.

**The aim** — development of accurate methods for preoperative diagnosis and prognosis of radioiodine-resistance of the PTC for the selection of adequate therapy based on cytological, immunocytochemical, computer-morphometric studies of FNA-smears neoplasms of the thyroid gland; assessment of hematological and immunological consequences of radioiodine-therapy; determination of therapeutic and preventive measures for the correction of hyperproliferative processes of the reproductive sphere in patients with thyroid cancer, and the development of cardiovascular disorders in patients with DM.

**Object:** cytological characteristics of PTC and its metastases, echographic signs of lesions of the cardiovascular system, uterus and mammary glands, the state of the immune and hematopoietic systems of patients with thyroid cancer during therapy with radioactive iodine.

**Material and methods:** ultrasound, cytological, immunocytochemical, statistical, computer-morphometric, immunological, flow cytometry, radionuclide, laboratory. **Results.** Cytomorphological features of PTC and their metastases associated with radioiodine resistance were established, software was developed for processing digital photomicrographs of punctates, and the risk of developing hyperproliferative processes of the reproductive sphere was assessed in women who underwent treatment for thyroid cancer in a long-term follow-up. The short-term and long-term effects of radioiodine therapy on indicators of innate and adaptive immunity in patients with thyroid cancer were studied, the main factors determining and modeling the degree of immuno-hematological consequences of radioiodine therapy were established. An increase in the risk of developing hyperproliferative processes of the reproductive sphere depending on the courses number, the cumulative dose of radioiodine and suppressive therapy was revealed. The correlation of cerebral, cardiac, systemic hemodynamics and variable heart rhythm in patients with compensated and decompensated type 2 diabetes and cerebral atherosclerosis of various stages, including those complicated by the development of a stroke, was established. An approach to predicting the progression of the development of an ischemic stroke based on the determination of indicators of the structural and functional state of the heart, cerebral vessels and variable heart rhythm in patients with cerebral atherosclerosis and type 2 diabetes has been developed. **Methods** of preoperative diagnosis of radioiodine resistance of PTC have been de-

veloped. Software for differential cytological diagnosis of thyroid tumors has been created. The main factors determining and modeling the degree of immuno-hematological consequences of radioiodine therapy are established. Therapeutic and preventive measures for the correction of hyperproliferative processes of the reproductive sphere in patients with thyroid cancer and the correction of cardiovascular disorders in patients with DM have been determined.

**Keywords:** metastases, mammary glands, radioiodine resistance, radioiodine therapy, thyroid cancer, cytological diagnosis, thyroid gland, diabetes mellitus, cerebral atherosclerosis.

**Для цитування:** Тронько МД, Зелінська ГВ, Замотаєва ГА, Черська МС, Божок ЮМ, Кучменко ТМ, Кулініченко ГМ, Устименко ГЯ. Удосконалені методи діагностики, прогнозування та корекції ендокринопатій (раку щитоподібної залози та цукрового діабету). Ендокринологія. 2023;28(2):103-119. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-2.103.

**Адреса для листування:** Зелінська Ганна Володимирівна, ann.zelinskaya@ukr.net; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

**Відомості про авторів:** Тронько Микола Дмитрович, д-р мед. наук, проф., чл.-кор. НАН України, акад. НАМН України, завідувач відділу фундаментальної та прикладної ендокринології, директор Інституту, ORCID: 0000-0001-7421-0981; Зелінська Ганна Володимирівна, д-р біол. наук, старший науковий співробітник лабораторії функціональної та ультразвукової діагностики, ORCID: 0000-0002-4320-6901; Замотаєва Галина Анатоліївна, канд. біол. наук, старш. наук. співроб., головний науковий співробітник відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0002-2298-0105; Черська Марія Сергіївна, д-р мед. наук, завідувачка консультативно-діагностичного відділення, ORCID: 0000-0002-3689-2683; Божок Юрій Михайлович, д-р біол. наук, провідний науковий співробітник лабораторії функціональної та ультразвукової діагностики, ORCID: 0000-0003-0017-9787; Кучменко Тетяна Михайлівна, канд. мед. наук, старший науковий співробітник лабораторії функціональної та ультразвукової діагностики, ORCID: 0000-0001-8197-4437; Кулініченко Галина Миколаївна, цитолог лабораторії функціональної та ультразвукової діагностики, ORCID: 0000-0002-1878-3969; Устименко Ганна Яківна, цитолог лабораторії функціональної та ультразвукової діагностики, ORCID: 0000-0001-9220-7612.

**Особистий внесок:** Тронько М.Д. — обговорення отриманих результатів, участь у написанні статті; Зелінська Г.В. — ідея, дизайн дослідження, проведення цитологічних та імуноцитохімічних досліджень, аналіз і інтерпретація отриманих результатів, написання статті; Замотаєва Г.А. — ідея, дизайн дослідження, проведення імунологічних досліджень, аналіз і інтерпретація отриманих результатів, написання статті; Черська М.С. — проведення досліджень, аналіз і інтерпретація отриманих результатів; Божок Ю.М. — проведення комп'ютерно-морфометричних досліджень, обговорення результатів, написання статті; Кулініченко Г.М. — проведення імуноцитохімічних досліджень, участь у написанні статті; Устименко Г.Я. — проведення цитологічних досліджень, інтерпретація отриманих результатів, написання статті.

**Фінансування:** стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування НАМН України за планом науково-дослідної роботи «Удосконалення методів діагностики, прогнозування та корекції

ендокринопатій (раку щитоподібної залози та цукрового діабету)» ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (№ державної реєстрації: 0120U100645).

**Декларація з етики:** автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

**Стаття:** надійшла до редакції 13.03.2023 р.; перероблена 08.05.2023 р.; прийнята до друку 14.06.2023 р.; надрукована 30.06.2023 р.

**For citation:** Tronko MD, Zelinska HV, Zamotayeva HA, Cherska MS, Bozhok YuM, Kuchmenko TM, Kulinichenko HM, Ustymenko HYa. Advanced methods of diagnosis, prognosis and correction of endocrinopathies (thyroid cancer and diabetes mellitus). Endokrynologia. 2023;28(2):103-119. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-2.103.

**Correspondence address:** Zelinska Hanna Volodymyrivna, ann.zelinskaya@ukr.net; State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Vyshgorodska Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

**Information about the authors:** Tronko Mykola Dmytrovych, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Corresponding Member of NAS of Ukraine, Acad. of NAMS of Ukraine, Head of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, Director of the Institute, ORCID: 0000-0001-7421-0981; Zelinska Hanna Volodymyrivna, Dr. Sci. (Biology), Senior Researcher of Functional and Ultrasound Diagnostic Laboratory, ORCID: 0000-0001-7421-0981; Zamotayeva Halyna Anatoliyivna, Cand. Sci. (Biology), Senior Research Fellow, Chief Researcher of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, ORCID: 0000-0002-2298-0105; Cherska Mariya Serhiyivna, Dr. Sci. (Medicine), Head of Consultative and Diagnostic Department, ORCID: 0000-0002-3689-2683; Bozhok Yuriy Mykhaylovych, Dr. Sci. (Biology), Lead Researcher of Functional and Ultrasound Diagnostic Laboratory, ORCID: 0000-0003-0017-9787; Kuchmenko Tetiana Mykhaylivna, Senior Researcher of Functional and Ultrasound Diagnostic Laboratory, ORCID: 0000-0001-8197-4437; Kulinichenko Halyna Mykolayivna, Cytologist of the Laboratory of Functional and Ultrasound Diagnostic, ORCID: 0000-0002-1878-3969; Ustymenko Hanna Yakyivna, Cytologist of Laboratory of Functional and Ultrasound Diagnostic, ORCID: 0000-0001-9220-7612.

**Personal contribution:** Tronko M.D. — discussion of the results obtained, writing an article; Zelinska H.V. — concept and design of research, data collection, cytological and immunocytochemical researches, analysis and interpretation of the results, writing an article; Zamotayeva H.A. — concept and design of research, data collection, immunological researches, analysis and interpretation of the results, writing an article; Cherska M.S. — analysis and interpretation of the results, writing an article; Bozhok Yu.M. — computer morphometric research; Kuchmenko T.M. — ultrasonic research, discussion of the results obtained, writing an article; Kulinichenko H.M. — immunocytochemical research, writing an article; Ustymenko H.Ya. — cytological research, discussion of the results obtained.

**Funding:** the article was prepared within the budget funding of the NAMS of Ukraine according to the plan of research work «Improvement of methods of diagnosis, forecasting and correction of endocrinopathies (thyroid cancer and diabetes)» of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine» (№ state registration: 0120U100645).

**Declaration of ethics:** the authors have declared no conflicts of interest or financial obligations.

**Article:** received March 13, 2023; revised May 08, 2023; accepted June 14, 2023; published June 30, 2023.