

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

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

# Ендокринологія

## ENDOKRYNOLOGIA

УДК 612.43/.45:616.43/.45-06-08-084-089.87:616.379-008.64-036.22-053.2.7:312.2:002

**2019**

TOM 24, № 1  
VOLUME 24, No. 1

Науково-практичний медичний журнал  
Scientific medical journal

Заснований у квітні 1996 р.  
Founded in April 1996

Виходить 4 рази на рік

INDEX  COPERNICUS  
INTERNATIONAL



OAJI   
.net

ICI  JOURNALS  
MASTER LIST

Загальнодержавна реферативна база даних «Україніка наукова»

УРЖ «Джерело»

Київ  
Kyiv

---

© ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», 2019  
© Видавничий дім Медкнига, 2019

# Ендокринологія

ENDOKRYNOLOGIA

2019

Том 24, № 1

Volume 24, No. 1

DOI: 10.31793/1680-1466.2018.23-4

Засновник: Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»  
State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Свідоцтво про державну реєстрацію КВ № 14099-3070 ПР від 17.06.2008  
Наказом МОН України від 07.10.2015 р. № 1021 журнал внесено до  
Переліку наукових фахових видань України (медичні та біологічні науки)

## РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

ТРОНЬКО М.Д. [ головний редактор ]  
КВАЧЕНЮК А.М., СОКОЛОВА Л.К. [ заступники головного редактора з клінічної ендокринології ]  
МИКОША О.С. [ заступник головного редактора з експериментальної ендокринології ]  
ГИРЯВЕНКО О.Я. [ відповідальний секретар ]  
Богданова Т.І., Большова О.В., Караченцев Ю.І., Коваленко А.Є., Ковзун О.І.,  
Корпачев В.В., Кравченко В.І., Лучицький Є.В., Маньковський Б.М., Науменко В.Г., Орленко В.Л.,  
Полторак В.В., Пушкарєв В.М., Резніков О.Г., Томас Дж. (Велика Британія), Ямашіта С. (Японія)

## РЕДАКЦІЙНА РАДА:

Боцюрко В.І. (Івано-Франківськ), Вендзилович Ю.М. (Львів), Власенко М.В. (Вінниця),  
Войнілович В.О. (Чернігів), Кирилюк М.Л. (Київ), Мельниченко Г.О. (Російська Федерація),  
Спринчук Н.А. (Київ), Ткач С.М. (Київ), Хатч М. (США), Шестакова М.В. (Російська Федерація)

## АДРЕСА РЕДАКЦІЇ:

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»,  
вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна  
тел.: (044) 430-36-94, факс: (044) 428-19-96  
E-mail: giryavenkoelena@gmail.com

Повнотекстову версію журналу представлено на сайті <http://www.endokrynologia.com.ua>  
Електронні копії опублікованих статей передаються до Національної бібліотеки  
ім. В.В. Вернадського для вільного доступу в режимі on-line

Затверджено до друку вченою радою ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин  
ім. В.П. Комісаренка НАМН України» від 26.02.2019 (протокол № 6)

*Редакція не завжди поділяє думки авторів статей. Відповідальність за достовірність, добір та викладення фактів у статтях несуть автори.  
Правову відповідальність за розміщення, зміст, достовірність та графічне відтворення рекламно-інформаційних матеріалів про лікарські засоби чи пристрої  
несе виробник, дистриб'ютор або інша структура, яка надала відповідні матеріали.  
Передрук та інше відтворення в будь-якій формі в цілому або частково статей, ілюстрацій та інших матеріалів дозволено тільки з попередньої  
письмовою згодою редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищено.*

Видавець: Видавничий дім Медкнига, [www.medkniga.kiev.ua](http://www.medkniga.kiev.ua)  
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи в державний реєстр видавців видавничої продукції ДК №3066 від 20.12.2007

Керівник проекту — О.П. Влас, тел. (066) 785-11-56  
Відділ маркетингу — Т.Г. Овчаренко, тел. (066) 753-81-78, (067) 847-85-05  
Адреса: вул. Западиська, 5, м. Київ, 04123, Україна  
Тел.: (044) 587-81-07

Підписано до друку 28.02.2019 р. Наклад 4000 прим.

Обсяг до 12 ум. др. арк., 24 обл.-вид. арк.

© ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», 2019  
© Видавничий дім Медкнига, 2019

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 5 Expression of protein kinase p70S6K in leukocytes of patients with cancer and diabetes mellitus  
*Vatseba T.S., Sokolova L.K., Pushkarev V.V., Kovzun O.I., Pushkarev V.M., Tronko M.D.*
- 9 Рівень прозапальних цитокінів у сироватці крові хворих на цукровий діабет 1-го та 2-го типів із діабетичними артропатіями  
*Орленко В.Л.*
- 17 Вплив етіологічних і соціальних чинників на розвиток і перебіг синдрому діабетичної стопи  
*Крушинська З.Г., Юзвенко Т.Ю., Марченко О.В.*
- 24 Радіонуклідна діагностика гемодинамічних порушень у чоловіків із цукровим діабетом 2-го типу  
*Зубкова Г.А., Лучицький В.Є.*
- 29 Роль генетичного дослідження мутацій гена гормону росту в діагностиці синдрому біологічно неактивного гормону росту в дітей  
*Спринчук Н.А., Большова О.В., Досенко В.Є.*
- 35 Цитологічні особливості багаторазово метастазуючих тиреоїдних папілярних карцином  
*Зелінська Г.В.*
- 41 Вплив метіоніну на морфологічні зміни щитоподібної залози щурів  
*Янко Р.В.*
- 46 Наукометричний аналіз публікаційної активності науковців ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» за даними наукометричної бази даних Google Scholar  
*Тронько М.Д., Пастер І.П.*

## ORIGINAL PAPERS

- 5 Експресія протеїнкінази p70S6K у лейкоцитах хворих на рак і цукровий діабет  
*Вацеба Т.С., Соколова Л.К., Пушкар'єв В.В., Ковзун О.І., Пушкар'єв В.М., Тронько М.Д.*
- 9 Level of proinflammatory cytokines in serum of patients with diabetes mellitus type 1 and type 2 with diabetic arthropathy  
*Orlenko V.L.*
- 17 The influence of etiological and social factors on the development and course of diabetic foot syndrome  
*Krushinskaya Z., Yuzvenko T.Yu., Marchenko A.V.*
- 24 Radionuclide diagnostic of hemodynamic disturbances in males with metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus  
*Zubkova G.A., Luchitsky V.Ye.*
- 29 The role of the genetic study of growth hormone genetic mutations for diagnosing syndrome of biologically inactive growth hormone in children  
*Sprinchuk N.A., Bolshova O.V., Dosenko V.Ye.*
- 35 The cytological features of thyrocytes of recurrent thyroid papillary carcinomas with repeated metastasis  
*Zelinskaya A.V.*
- 41 The effect of methionine on the morphological changes of the thyroid gland of rats  
*Yanko R.V.*
- 46 A scientometric analysis of the publication activity of scientists in State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl. Acad. Med. Sci. of Ukraine» based on data from a scientometric database of Google Scholar  
*Tronko M.D., Pasteur I.P.*

## Зміст/ Table of contents

**ОГЛЯДИ**

- 53 Молекулярно-генетичні механізми патогенезу злоякісних пухлин щитоподібної залози (огляд літератури та власні дані, частина 1)

*Гуда Б.Б., Пушкар'єв В.М., Коваленко А.Є., Пушкар'єв В.В., Ковзун О.І., Тронько М.Д.*

**ЛЕКЦІЇ**

- 66 Тиреотоксический зоб — история хирургического лечения (сообщение 2)

*Рыбаков С.И.*

**АКТУАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ**

- 81 Результати роботи ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» за 2018 рік

*Тронько М.Д., Ковзун О.І., Сологуб Н.В., Гончар І.В., Пастер І.П.*

- 93 Сучасні можливості запобігання впливу препаратів біотину на хід лабораторних досліджень

*Резніченко В.М., Бобрик М.І.*

- 96 До 75-річчя з дня народження Миколи Дмитровича Тронька

- 99 Ювілей академіка Олега Васильовича Коркушка

- 101 До уваги читачів

**REVIEWS**

- 53 Molecular genetic mechanisms of the pathogenesis of thyroid malignant tumors (review of literature and own data, part 1)

*Guda B.B., Pushkarev V.M., Kovalenko A.E., Pushkarev V.V., Kovzun O.I., Tronko M.D.*

**LECTURE**

- 66 Thyrotoxic goitre – the record of surgical treatment (message 2)

*Ryibakov S.I.*

**ACTUAL INFORMATION**

- 81 Results of the work of the SI «V.P. Komisarenko Institute of endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine»

*Tronko M.D., Kovzun O.I., Sologub N.V., Gonchar I.V., Pasteur I.P.*

- 93 Contemporary possibilities of preventing the influence of biotin preparations on the course of laboratory studies

*Reznichenko V.M., Bobryk M.I.*

- 96 To the 75th anniversary of the birth of Nikolai Dmitrievich Tronko

- 99 Anniversary of Academician Oleg Vasilyevich Korkushka

- 101 Attention to readers

# Expression of protein kinase p70S6K in leukocytes of patients with cancer and diabetes mellitus

T.S. Vatseba<sup>1</sup>,  
L.K. Sokolova<sup>2</sup>,  
V.V. Pushkarev<sup>2</sup>,  
O.I. Kovzun<sup>2</sup>,  
V.M. Pushkarev<sup>2</sup>,  
M.D. Tronko<sup>2</sup>

<sup>1</sup> SHEI «Ivano-Frankivsk National Medical University», Ivano-Frankivsk

<sup>2</sup> SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine», Kyiv

**Abstract. Aim** — to study the expression of p70S6K in leukocytes of patients with cancer and diabetes.

**Material and methods.** P70S6K expression was determined using immune-enzyme analysis. **Results.** It has been shown that in the leukocytes of patients with cancer and type 2 diabetes, the amount of protein kinase increases, indicating an increase in the expression of p70S6K, which plays an important role in the formation of insulin resistance and tumor progression. However, in the leukocytes of patients with both cancer and diabetes, the amount of p70S6K is significantly reduced compared with the leukocytes of patients with cancer or diabetes. **Conclusion.** Possible mechanisms and the significance of p70S6K expression in leukocytes are discussed.

**Keywords:** type 2 diabetes, cancer, leukocytes, p70S6K, mTORC1.

The evolutionary conserved kinases of ribosomal S6 protein belong to the family of AGC kinases (PKA, PKG and PKC) and play an important role in regulation of cell growth and the metabolism [1]. S6K kinases are mTOR pathway effectors, and accumulated evidence suggests that activation of the mTOR/S6K axis stimulates protein synthesis and cell growth [2]. The mTORC1 (mammalian target of rapamycin complex 1) protein kinase controls cell growth

and homeostasis, including protein synthesis, lipogenesis, glucose metabolism, autophagy, biogenesis of lysosomes, proliferation and survival, in response to environmental signals such as levels of amino acids, glucose, energy, oxygen and growth factors [3]. The main substrate of mTORC1 is protein kinase p70S6K, which controls protein synthesis and ribosomal biogenesis. The deregulation of the PI3K/Akt/mTOR/p70S6K cascade leads to serious diseases such as cancer, obesity and type 2 diabetes (T2D) [2].

The leukocytes include several types of cells that play a significant role in the development

\* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. E-mail: pushkarev.vm@gmail.com

© T.S. Vatseba, L.K. Sokolova, V.V. Pushkarev, O.I. Kovzun, V.M. Pushkarev, M.D. Tronko

## Оригінальні дослідження

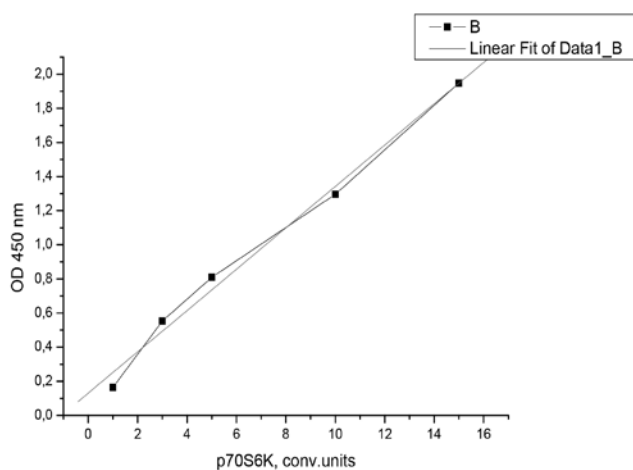
of pathological conditions such as diabetes and cancer [4-6]. The pathway PI3K/Akt is involved in the activation of macrophages and lymphocytes, secretion of cytokines, initiation of inflammatory processes and immune surveillance failure [7].

The aim of the work was to determine the expression of the endpoint of the PI3K/Akt/mTORC1/p70S6K cascade in leukocytes of patients with type 2 diabetes and cancer.

### Material and methods

The study was conducted in the diabetology department of the Institute. All patients signed informed consent to conduct further diagnostic and research study. Immediately after collection, the blood was layered on histopaque 1077 (Sigma, USA), centrifuged at 500 g (RT) for 15 min in the 15 ml conical Falcon™ tubes, the leukocytes collected were washed in PBS and frozen at  $-80^{\circ}\text{C}$  until use. For determination of p70S6K1 amounts ELISA kits 85-86053 (Invitrogen, USA) were used. The studies were carried out in triplets. The cells were lysed in the extraction buffer with inhibitors of proteases and phosphatases from the kit. The protein concentration in the lysate was determined using BCA protein assay kit (Novagen, USA). The measurements were carried out on a microplate reader (Bio-tek Instruments, USA) at a wavelength of 450 nm.

The calibration curve (fig. 1) shows satisfactory agreement of the experimental curve with the theoretical and insignificant scatter of data.



**Fig. 1.** Calibration curve for determination of p70S6K1 amount.

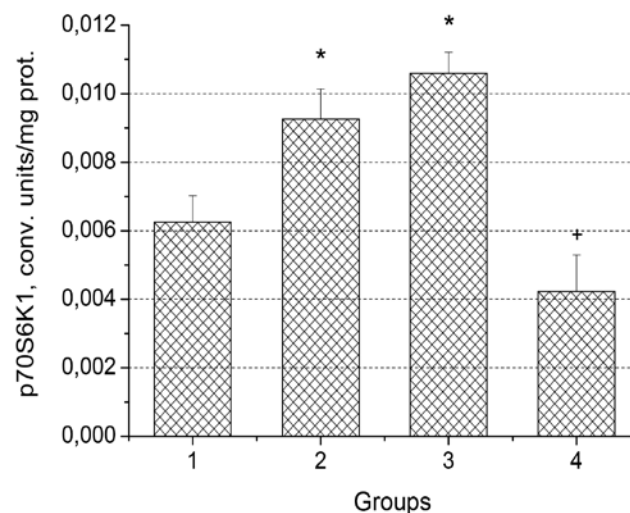
The results of the study are presented as  $M \pm SD$ ,  $n=6-15$ . To compare the data groups, Student's *t*-test was used. Values of  $p \leq 0.05$  were considered as significant.

### Results and discussion

The following groups were investigated: 1 — control group ( $n=6$ ) — healthy people, representative by age; 2 — patients with T2D ( $n=12$ ); 3 — cancer patients ( $n=15$ ); 4 — patients with both cancer and T2D ( $n=7$ ). Patients with T2D used combined treatment with insulin and metformin. Patients with diabetes (groups 2 and 4) have HbA1c level — 7.4-9.2%. Most of the patients of groups 3 and 4 have uterine, breast and bowel cancers.

The amount of p70S6K1 increases in leukocytes of patients with T2D (fig. 2) almost one and a half times, indicating an increase in the expression of kinase or its stability. Increasing of the p70S6K level in patients with T2D, apart from changes due to the disease, is probably determined by the ratio of metformin and insulin effects that were taken by patients. The final result of the interaction of these drugs and the signaling mechanisms induced by them, obviously, is the enhancement of the expression of p70S6K.

It is known that in tissues of patients with T2D the activity of mTORC1 and its substrate —



**Fig. 2.** Amount of p70S6K1 in leukocytes of patients with cancer and diabetes: 1 — control ( $n=6$ ); 2 — patients with type 2 diabetes ( $n=12$ ); 3 — cancer patients ( $n=15$ ); 4 — patients with both diabetes and cancer ( $n=7$ );  $M \pm SD$ ; \* — the difference from the control group is significant,  $p < 0.05$ ; + — the difference from the groups 2 and 3 is significant,  $p < 0.05$ .

protein kinases p70S6K is elevated, resulting in phosphorylation of IRS-1 (on S307 and other amino acid residues), insufficiency of the insulin signaling pathway, and, as a consequence, insulin resistance [8]. Obviously due to the disease there are more profound changes in the cells – at the level of transcription, as evidenced by an increase in not only activity but also the amount of p70S6K.

An even greater gain (169.5%) of the p70S6K expression was observed in leukocytes of cancer patients (fig. 2.3). Hyperactivation mTORC1 and p70S6K are often observed in sporadic cancers. The acceleration of the translation caused by aberrant activation of these kinases leads to an increase in the cells size and proliferation – two common signs of cancer, and the search for inhibitors of mTORC1 is considered a promising direction for the treatment of cancer [9]. From this point of view, an increase in the amount of p70S6K in leukocytes is of considerable interest, since it can serve as additional diagnostic marker of the disease.

It is well known that there is a relationship between diabetes (especially T2D) and cancer. Hyperinsulinemia enhances the expression of insulin and IGF receptors that causes cumulative mitogenic effect. Hyperglycemia gives the cancerous cells an excess of glucose [10]. Thus, it was expected that in the leukocytes from group of patients with both cancer and diabetes one would observe an additive effect on the expression of p70S6K. Therefore, somewhat unexpected was the decrease of p70S6K amount to 67.6% of the control level (fig. 2.4). Consequently, in patients of the latter group, the expression of p70S6K in leukocytes may be depressed, as compared to the groups of patients with diabetes (fig. 2.2) and cancer (fig. 2.3). Probable explanation for such suppression may be competition for common signaling mechanisms. Antagonistic interaction between the two main cascades controlling proliferative processes – PI3K/Akt and MAPK is also not excluded. It was shown that the MAPK/ERK signaling pathway also affects mTORC1/p70S6K [9] and an excess of insulin with T2D stimulates proliferative processes and malignant transformation through the cascade Ras/MAPK/ERK1/2 [10].

Another mechanism that can regulate the amount of p70S6K is its proteolytic cleavage by

caspase-3 at Asp393 [11], and changes in protein kinase content may be due to altered stability of the protein.

The leukocytes include monocytes/macrophages (up to 11% of the total amount of leukocytes) and lymphocytes (up to 40%) involved in the processes of cellular and humoral immunity. PI3K/Akt/mTOR/p70S6K is a signaling cascade that largely determines the functioning of these blood cells in diabetes and malignant neoplasm [4-7].

p70S6K promotes several broad cellular processes: protein synthesis, cell growth/size, cell survival, cell cycle and cell motility gene transcription, adipocyte differentiation, synaptic plasticity and regulates DNA damage response. Also p70S6K regulates two transcription factors CREMt and ER $\alpha$  [11].

mTOR/p70S6K signaling is involved in the pathogenesis of type 2 diabetes. Obese rats have high levels of mTOR and p70S6K and reduced IRS1 expression, which are reverted by rapamycin treatment [11].

Deregulated signaling via p70S6K has been linked to various types of cancer. Many of the molecules signaling upstream of p70S6K have been shown to be either mutated or overexpressed in tumors, leading to p70S6K activation [11]. For example, p70S6K1 is significantly upregulated in cervical and gastric cancers. Furthermore, p70S6K plays an important role in metastasis formation by regulating cyclin D1, PDCD4, FAK, E-cadherin,  $\beta$ -catenin and tissue transglutaminase 2, which are essential for cell attachment, survival, invasion and metastasis in cancer. Also it contributes to tumor growth and angiogenesis through hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  and vascular endothelial growth factor expression [12].

Thus, changes in the amount of p70S6K in leukocytes may indicate a systemic and profound effect of pathological processes on the level of control of transcription in blood cells, which may be important for the evaluation of disease progression and the effectiveness of the drugs.

## References

1. Hong S, Zhao B, Lombard DB, Fingar DC, Inoki K. Cross-talk between sirtuin and mammalian target of rapamycin complex 1 (mTORC1) signaling in the regulation of S6 kinase 1 (S6K1) phosphorylation. *J Biol Chem*. 2014;289(19):13132-41.

## Оригінальні дослідження

- Tavares MR, Pavan IC, Amaral CL, Meneguello L, Luchessi AD, Simabuco FM. The S6K protein family in health and disease. *Life Sci*. 2015;131:1-10.
- Yang J, Nishihara R, Zhang X, Ogino S, Qian ZR. Energy sensing pathways: Bridging type 2 diabetes and colorectal cancer? *J Diabetes Complications*. 2017;31(7):1228-36.
- de Oliveira CE, Oda JM, Losi Guembarovski R, de Oliveira KB, Ariza CB, Neto JS. CC chemokine receptor 5: the interface of host immunity and cancer. *Dis Markers*. 2014;2014:126954.
- Senovilla L, Vacchelli E, Galon J, Adjemian S, Eggermont A, Fridman WH, et al. Trial watch: Prognostic and predictive value of the immune infiltrate in cancer. *Oncoimmunology*. 2012;1(8):1323-43.
- Tronko ND, Pushkarev VM, Sokolova LK, Pushkarev VV, Kovzun OI. Molecular mechanisms of pathogenesis of diabetes and its complications. K.: Publishing house Medkniga, 2018. 264 p. (In Russian).
- Dituri F, Mazzocca A, Giannelli G, Antonaci S. PI3K functions in cancer progression, anticancer immunity and immune evasion by tumors. *Clin Dev Immunol*. 2011;2011:947858.
- Pushkarev VM, Sokolova LK, Pushkarev VV, Tronko MD. The role of AMPK and mTOR in the development of insulin resistance and type 2 diabetes. The mechanism of metformin action (literature review). *Probl Endocrin Pathol*. 2016;3:77-90. (In Russian).
- Kim LC, Cook RS, Chen J. mTORC1 and mTORC2 in cancer and the tumor microenvironment. *Oncogene*. 2017;36(16):2191-201.
- Pushkarev VM, Sokolova LK, Pushkarev VV, Tronko MD. Biochemical mechanisms connecting diabetes and cancer. Effects of methormine. *Endokrynologia*. 2018;23(2):167-79. (In Russian).
- Bahrami-B F, Ataie-Kachoei P, Pourgholami MH, Morris DL. p70 Ribosomal protein S6 kinase (Rps6kb1): an update. *J Clin Pathol*. 2014;67(12):1019-25.
- Akar U, Ozpolat B, Mehta K, Lopez-Berestein G, Zhang D, Ueno NT, et al. Targeting p70S6K prevented lung metastasis in a breast cancer xenograft model. *Mol Cancer Ther*. 2010;9:1180-7.

(Надійшла до редакції 06.02.2019 р.)

## Експресія протеїнкінази p70S6K у лейкоцитах хворих на рак і цукровий діабет

**Т.С. Вацеба, Л.К. Соколова, В.В. Пушкарєв, О.І. Ковзун, В.М. Пушкарєв, М.Д. Тронько**

<sup>1</sup>ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», м. Івано-Франківськ

<sup>2</sup>ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ

**Резюме. Мета** — вивчити експресію p70S6K у лейкоцитах хворих на рак і цукровий діабет. **Матеріал і методи.** Експресію

p70S6K визначали методом імуноферментного аналізу. **Результати.** Показано, що в лейкоцитах хворих на рак і цукровий діабет 2-го типу кількість протеїнкінази зростає, що свідчить про посилення експресії p70S6K, яка відіграє важливу роль у формуванні інсулінорезистентності та прогресії пухлин. Проте в лейкоцитах хворих і на рак, і на цукровий діабет кількість p70S6K є істотно нижчою порівняно з такою в лейкоцитах хворих на рак або цукровий діабет. **Висновки.** Обговорюються можливі механізми та значення зміни експресії p70S6K у лейкоцитах.

**Ключові слова:** цукровий діабет 2-го типу, рак, лейкоцити, p70S6K, mTORC1.

## Экспрессия протеинкиназы p70S6K в лейкоцитах больных раком и сахарным диабетом

**Т.С. Вацеба<sup>1</sup>, Л.К. Соколова<sup>2</sup>, В.В. Пушкарєв<sup>2</sup>, Е.И. Ковзун<sup>2</sup>, В.М. Пушкарєв<sup>2</sup>, Н.Д. Тронько<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>ВГНУ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», г. Ивано-Франковск

<sup>2</sup>ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев

**Резюме. Цель** — изучение экспрессии p70S6K в лейкоцитах больных раком и сахарным диабетом. **Материал и методы.** Экспрессию p70S6K определяли методом иммуноферментного анализа. **Результаты.** Показано, что в лейкоцитах больных раком и сахарным диабетом 2-го типа количество протеинкиназы возрастает, что свидетельствует об усилении экспрессии p70S6K, которая играет важную роль в формировании инсулинорезистентности и прогрессии опухолей. Однако в лейкоцитах больных и раком, и сахарным диабетом количество p70S6K существенно снижено по сравнению с таковым в лейкоцитах больных раком или диабетом. **Выводы.** Обсуждаются возможные механизмы и значение изменения экспрессии p70S6K в лейкоцитах.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, рак, лейкоциты, p70S6K, mTORC1.



DOI: 10.31793/1680-1466.2019.24-1.9

# Рівень прозапальних цитокінів у сироватці крові хворих на цукровий діабет 1-го та 2-го типів із діабетичними артропатіями

В.Л. Орленко

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

**Резюме.** Ураження суглобів за цукрового діабету (ЦД) є поширеним ускладненням і пов'язано з виникненням дегенеративно-дистрофічних змін у навколосуглобових структурах. **Мета роботи** — вивчити рівень прозапальних цитокінів у хворих із діабетичною артропатією та їх можливий вплив на розвиток цього ускладнення. **Матеріал і методи.** Обстежено 1178 пацієнтів, яких розподілили на групи залежно від типу діабету, наявності та ступеня діабетичної артропатії. Рівні цитокінів у сироватці крові визначали імуноферментним методом. **Результати.** У пацієнтів із діабетичною артропатією вірогідно підвищено рівні ЧНП- $\alpha$  (за ЦД1 — на 44,5%, за ЦД2 — на 42,9%). Виявлено прямий кореляційний зв'язок між ступенем ураження суглобів і рівнями ЧНП- $\alpha$  та ІЛ-6. Для ІЛ-1, S ІЛ-6R таких зв'язків не виявлено. **Висновки.** Ризик розвитку артропатії за ЦД1 зі збільшенням рівня ЧНП- $\alpha$  збільшується в 1,7 раза, зі збільшенням показника ІЛ-6 — в 1,5 раза, за ЦД2 — в 1,8 раза та 1,3 раза відповідно. ЧНП- $\alpha$  та ІЛ-6 можуть бути маркерами наявності та прогресування артропатії у хворих на цукровий діабет.

**Ключові слова:** цукровий діабет, діабетична артропатія, суглоби, хондроцити, цитокіни.

Цукровий діабет (ЦД) наразі залишається однією з найважливіших медико-соціальних проблем сучасності у зв'язку з прогресуючим підвищенням захворюваності та інвалідиза-

\* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

© В.Л. Орленко

ції зі щорічним накопиченням його тяжких ускладнених форм. Сьогодні в Україні зареєстровано понад 1 млн хворих на ЦД. Фахівці вважають, що цей показник є лише «верхівкою айсберга», реальна кількість таких хворих перевищує 3-4 млн. Оскільки кількість хворих на ЦД кожні 10-15 років подвоюється, можна

VERTE ►

## Оригінальні дослідження

говорити про глобальну епідемію цього захворювання [1]. Зі збільшенням тривалості життя хворих на ЦД на перший план виступає нова, надзвичайно важлива проблема — наростання тяжкості пізніх ускладнень захворювання з ураженням практично всіх органів і систем. Не є виключенням і ураження кістково-суглобової системи в пацієнтів із ЦД, поширеність якого, за даними різних авторів, становить від 10% до 77,8% [2-4], причому ураження суглобів виявляється в 58% хворих на ЦД 1-го типу (ЦД1) та у 24% хворих на ЦД 2-го типу (ЦД2). Проте проведено лише фрагментарні дослідження з питань розвитку, клініки та діагностики діабетичних артропатій.

Ураження суглобів у хворих на ЦД пов'язано з виникненням дегенеративно-дистрофічних змін у навколосуглобових структурах, судинах і кісткових тканинах [5]. На тлі ЦД закладаються біохімічні передумови формування клінічної картини ураження суглобів [6].

Єдиним енергетичним субстратом для хондроцитів на тлі виключно анаеробного метаболізму є глюкоза, вміст якої в хондроцитах значно нижчий, ніж у синовіальній рідині та плазмі. Доправлення глюкози в хондроцити здійснюється білками-транспортерами GLUT1 і GLUT3 без участі інсуліну [7]. Недостатнє надходження глюкози до хондроцитів, у тому числі за ЦД, призводить до зниження інтенсивності синтетичних процесів і первинної дегенерації хрящової тканини. Водночас хронічна гіперглікемія за ЦД2 неминує веде до підвищення концентрації глюкози в синовіальній рідині, зв'язках і капсулі суглоба, що зумовлює прояви остеоартрозу через активацію поліолового шляху метаболізму глюкози та неферментативного глікування білків [8, 9]. Формування кінцевих продуктів глікування (AGEs), у свою чергу, стимулює хондроцити та синовіюцити виробляти продегенеративні (деструктивні) та прозапальні медіатори й змінювати якість субхондральної кісткової тканини [10]. Нейротоксичність гіперглікемії призводить до нервово-м'язової недостатності, що також обтяжує ураження суглобів, призводячи до дестабілізації суглоба та поглиблення дегенеративно-дистрофічних змін у ньому [11].

Для діабетичних артропатій характерно синовіальне запалення, коли виявляється

збільшення експресії прозапальних медіаторів і катаболізму матриксу суглобового хряща. Синовійт активує сенсорні нервові волокна, викликає біль і нейрогенне запалення [12, 13]. Тобто, формується хронічне запальне захворювання, де переважну роль відіграє дисбаланс цитокінів (інтерлейкінів (ІЛ) -1, -6, -17, чинника некрозу пухлин  $\alpha$  (ЧНП- $\alpha$ )). За цих умов хондроцити експресують рецептори для ІЛ-1, що підвищує їх чутливість до цього цитокіну [14]. Роль ІЛ-1 полягає в його впливі на плазміноген, що сприяє перетворенню останнього на активний плазмін, який, у свою чергу, переводить неактивні про-металопротеази в активну форму, посилюючи деградацію позаклітинного матриксу. Катаболічна дія ІЛ-1 проявляється в його здатності стимулювати вироблення хондроцитами та синовіоцитами оксиду азоту (NO), який ушкоджує позаклітинний матрикс. Крім того, NO, знижуючи концентрацію антагоніста рецептора ІЛ-1, сам активує ІЛ-1 і впливає на апоптоз хондроцитів. ІЛ-1 $\beta$  підвищує екскрецію кальцію, активує остеобласти, що призводить до зниження інтенсивності формування кісткової тканини. Зменшення під його впливом концентрації остеокальцину провокує руйнування субхондральної кістки [15, 16]. Також спостерігається гіперекспресія ферменту циклооксигенази-2, який індукує синтез простагландинів, що беруть участь у розвитку запалення. Є підстави вважати, що прозапальні цитокіни можуть продукуватися хондроцитами або клітинами навколишніх тканин навіть за відсутності явного запалення, причому саме ЦД ініціює підвищення активності цих цитокінів [17]. Так, експресію ІЛ-1 і ЧНП- $\alpha$  відзначено в субхондральній кістці, хрящі та синовіальній оболонці суглобів без клінічних ознак запалення. Відомо, що ЧНП- $\alpha$  має рецептори на хондроцитах, є активатором запалення та тканинного пошкодження за захворювань суглобів, стимулює синтез простагландинів, чинника активації тромбоцитів, супероксидних радикалів, металопротеаз, індукує синтез інших прозапальних цитокінів (ІЛ-1, -6, -8 тощо). ЧНП- $\alpha$  стимулює проліферацію фібробластів і гальмує синтез колагену та протеогліканів. Описані механізми впливу ЧНП- $\alpha$  на компоненти гомеостазу, запалення й опорно-рухового апарату можуть підтримувати дегенера-

тивні та запальні процеси в суглобах [15, 17]. В осіб похилого віку з ожирінням і болем у колінних суглобах за спроби зниження маси тіла виявлено зниження вмісту розчинного рецептора ЧНП- $\alpha$  паралельно з втратою маси тіла [18].

У хворих із патологією суглобів на тлі ЦД також встановлено високий вміст ІЛ-6, надто на тлі ожиріння. Встановлено, що ІЛ-6 впливає на резорбцію кісткової тканини, вивільнення матриксних металопротеаз, гальмує синтез протеогліканів і колагену хондроцитами [18].

Отже, прозапальні цитокіни порушують гомеостаз позаклітинного матриксу суглобового хряща, провокують збільшення вмісту супероксидних радикалів, синтезу металопротеаз і гальмування синтезу їх інгібіторів, що в кінцевому результаті призводить до дегенерації хряща та розвитку запально-дегенеративних процесів у суглобах на тлі ЦД. У патогенезі ураження суглобів задіяно широке коло медіаторів запалення, вплив яких поширюється не лише на хрящ, але й на синовіальну оболонку, субхондральну кістку, зв'язковий апарат, призводячи до розвитку синовіту, періоститу, тендиніту.

Метою даного дослідження було вивчення рівнів ЧНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\alpha$ , рецепторів до S ІЛ-6R у хворих із діабетичною артропатією та їх можливого впливу на розвиток цього ускладнення.

## Матеріал і методи

У дослідженні взяли участь 118 пацієнтів (39 чоловіків і 79 жінок), які перебували на лікуванні в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Із них у 61 пацієнта діагностовано ЦД1 (23 чоловіки та 38 жінок), у 57 — ЦД2 (16 чоловіків і 41 жінка). Жінки переважали в обох групах ( $p < 0,05$ ), проте відмінності між групами із ЦД за статтю були несуттєвими ( $\chi^2 = 1,2$ ;  $p = 0,26$ ).

У таблиці 1 наведено характеристики вибірки за віком, тривалістю ЦД та індексом маси тіла (ІМТ). Середні вік та ІМТ пацієнтів із ЦД1 були значуще нижчими, ніж у хворих на ЦД2, зокрема ІМТ на 23,0% ( $t = 13,2$ ;  $p = 0,001$ ). Тривалість ЦД була більшою в пацієнтів із

**Таблиця 1.** Характеристика вибірки обстежених пацієнтів

| Групи              | n (%)  | Вік                         |          |     | Тривалість ЦД              |          |     | ІМТ                         |          |     |
|--------------------|--------|-----------------------------|----------|-----|----------------------------|----------|-----|-----------------------------|----------|-----|
|                    |        | М                           | $\sigma$ | m   | М                          | $\sigma$ | m   | М                           | $\sigma$ | m   |
| ЦД1                | 61     | 39,2                        | 11,0     | 1,4 | 19,4                       | 10,2     | 1,3 | 25,6                        | 3,1      | 0,4 |
| Чоловіки           | 23     | 40,5                        | 11,4     | 2,4 | 19,2                       | 8,4      | 1,8 | 26,1                        | 1,8      | 0,4 |
|                    | (37,7) |                             |          |     |                            |          |     |                             |          |     |
| Жінки              | 38     | 38,4                        | 10,9     | 1,8 | 19,5                       | 11,2     | 1,8 | 25,4                        | 3,7      | 0,6 |
|                    | (62,3) |                             |          |     |                            |          |     |                             |          |     |
| ЦД2                | 57     | 63,6                        | 9,1      | 1,2 | 15,7                       | 7,0      | 0,9 | 33,3                        | 3,6      | 0,5 |
| Чоловіки           | 16     | 62,8                        | 13,2     | 3,3 | 15,9                       | 8,5      | 2,1 | 32,7                        | 2,1      | 0,5 |
|                    | (28,1) |                             |          |     |                            |          |     |                             |          |     |
| Жінки              | 41     | 64,0                        | 7,1      | 1,1 | 15,7                       | 6,5      | 1,0 | 33,5                        | 4,0      | 0,6 |
|                    | (71,9) |                             |          |     |                            |          |     |                             |          |     |
| Обидві групи       | 118    | 51,0                        | 15,9     | 1,5 | 17,6                       | 9,0      | 0,8 | 29,3                        | 5,1      | 0,5 |
| Статистика         |        |                             |          |     |                            |          |     |                             |          |     |
| Тип ЦД             |        | $t = 13,2$ ;<br>$p = 0,001$ |          |     | $t = 2,3$ ;<br>$p = 0,023$ |          |     | $t = 12,4$ ;<br>$p = 0,001$ |          |     |
| ЦД1 чоловіки/жінки |        | $t = 0,7$ ;<br>$p = 0,471$  |          |     | $t = 0,10$ ; $p = 0,918$   |          |     | $t = 0,9$ ;<br>$p = 0,325$  |          |     |
| ЦД2 чоловіки/жінки |        | $t = 0,4$ ;<br>$p = 0,723$  |          |     | $t = 0,09$ ; $p = 0,928$   |          |     | $t = 1,0$ ;<br>$p = 0,322$  |          |     |

ЦД1 на 19,0% ( $t = 2,3$ ;  $p = 0,023$ ). Відмінностей за статевим складом не виявлено ( $p > 0,3$ ).

Артропатію виявлено в 90 (77,2%) пацієнтів, у решти 28 (22,8%) хворих на ЦД це ускладнення було відсутнє.

Наявність і ступінь діабетичної артропатії оцінювали за методикою А. Rosenbloom [19], ступінь нефропатії — за класифікацією С.Ф. Mogenson (1992), ретинопатії — за класифікацією Е. Kohner, М. Porta.

Вміст глюкози в крові визначали глюкозооксидазним методом. Нормальними значеннями вважали 3,3-5,5 ммоль/л. Ступінь компенсації вуглеводного обміну оцінювали за рівнем глікованого гемоглобіну (HbA1c), який визначали калориметричним методом із тіобарбітуровою кислотою. Компенсацію ЦД реєстрували за рівня HbA1c до 7%. У комплекс досліджень також входили традиційні клінічні тести (біохімічний аналіз крові, загальний аналіз крові, сечі, визначення добової протеїнурії, К, Са загального та іонізованого, глікемічний профіль). Функцію нирок оцінювали за ШКФ за формулою СКД EPI. Вміст ІЛ-6, ЧНП- $\alpha$ , ІЛ-1 і рецепторів до S ІЛ-6R у сироватці крові визначали імуноферментним методом (ELISA) за допомогою набору реагентів Diaclone (Франція) та планшетного імуноферментного аналізатора Stat fax 3200 (США).

## Оригінальні дослідження

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою методів варіаційної статистики стандартного пакета для статистичних підрахунків Statistica 5.0 Microsoft Office Excel 2003. Наведено середні величини (М), середнє квадратичне відхилення (SD), стандартні помилки середньої величини (m). Для порівняння середніх абсолютних величин у різних групах застосовували t-критерій Стюдента. Різницю вважали вірогідною за  $p \leq 0,05$ . Для аналізу також використано кореляційний, дисперсійний однофакторний, множинний регресійний аналізи, дискримінантну статистику.

## Результати та їх обговорення

У табл. 2 наведено розподіл пацієнтів за типом ЦД, статтю та наявністю артропатії. Частота артропатії практично не різнилася залежно від типу ЦД ( $t=0,23$ ;  $p>0,1$ ). У даній вибірці не підтвердився висновок про вищі шанси розвитку артропатії в жінок із ЦД2, ніж у чоловіків ( $OR=2,91$ ;  $DI=0,80-10,68$ ,  $p=0,106$ ). За ЦД1 шанси на розвиток артропатії в чоловіків і жінок також виявилися рівними ( $OR=1,14$ ;  $DI=0,34-3,75$ ,  $p=0,833$ ).

У групі із ЦД1 ураження нирок мали 35 пацієнтів, у групі із ЦД2 – 38. У табл. 3 наведено

частоту артропатії серед обстежених залежно від наявності ураження нирок. Взаємозв'язок ураження нирок і розвитку артропатії підтверджено лише для пацієнтів із ЦД2. Шанси на розвиток артропатії в пацієнтів із ЦД2 та ураженням нирок виявилися вищими в 5,2 раза, ніж у пацієнтів без цього ускладнення ( $OR=5,17$ ;  $DI=1,32-20,22$ ,  $p=0,018$ ). Для пацієнтів із ЦД1 ці шанси були рівними ( $OR=0,31$ ;  $DI=0,06-1,61$ ,  $p=0,163$ ).

У групі із ЦД2 рівень глюкози в крові натще та ШКФ були вірогідно нижчими, ніж у групі із ЦД1 (табл. 4). Вміст білка в сечі був вищим

**Таблиця 3.** Розподіл пацієнтів за типом ЦД і частота артропатії залежно від наявності ураження нирок

| Група                                   | Ураження нирок | п/ % | Артропатія |           |
|-----------------------------------------|----------------|------|------------|-----------|
|                                         |                |      | відсутня   | наявна    |
| ЦД1<br>( $\chi^2=2,09$ ;<br>$p=0,148$ ) | відсутнє       | п    | 2          | 13        |
|                                         |                | %    | 13,3±8,8   | 86,7±8,8  |
|                                         | наявне         | п    | 11         | 22        |
|                                         |                | %    | 33,3±8,2   | 66,7±8,2  |
|                                         | загалом        | п    | 13         | 35        |
|                                         |                | %    | 72,9±6,4   | 72,9±6,4  |
| ЦД2<br>( $\chi^2=3,92$ ;<br>$p=0,048$ ) | відсутнє       | п    | 7          | 6         |
|                                         |                | %    | 53,8±13,8  | 46,2±13,8 |
|                                         | наявне         | п    | 7          | 31        |
|                                         |                | %    | 18,4±6,3   | 81,6±6,3  |
|                                         | загалом        | п    | 13         | 38        |
|                                         |                | %    | 25,5±6,1   | 74,5±6,1  |

**Таблиця 2.** Розподіл пацієнтів за типом ЦД, статтю та наявністю артропатії

| Група                                            | Стать    | п/ % | Артропатія |           |
|--------------------------------------------------|----------|------|------------|-----------|
|                                                  |          |      | відсутня   | наявна    |
| ЦД1<br>( $\chi^2=0,05$ ;<br>$p=0,833$ )          | чоловіки | п    | 6          | 17        |
|                                                  |          | %    | 26,1±9,2   | 73,9±9,2  |
|                                                  | жінки    | п    | 9          | 29        |
|                                                  |          | %    | 23,7±6,9   | 76,3±6,9  |
|                                                  | загалом  | п    | 15         | 46        |
|                                                  |          | %    | 24,6±5,5   | 75,4±5,5  |
| ЦД2<br>( $\chi^2=2,73$ ;<br>$p=0,099$ )          | чоловіки | п    | 6          | 10        |
|                                                  |          | %    | 37,5±12,1  | 62,5±12,1 |
|                                                  | жінки    | п    | 7          | 34        |
|                                                  |          | %    | 17,1±5,9   | 82,9±5,9  |
|                                                  | загалом  | п    | 13         | 44        |
|                                                  |          | %    | 22,8±5,6   | 77,2±5,6  |
| Обидві групи<br>( $\chi^2=1,59$ ;<br>$p=0,207$ ) | чоловіки | п    | 12         | 27        |
|                                                  |          | %    | 30,8±7,4   | 69,2±7,4  |
|                                                  | жінки    | п    | 16         | 63        |
|                                                  |          | %    | 20,3±4,5   | 79,8±4,5  |
|                                                  | загалом  | п    | 28         | 90        |
|                                                  |          | %    | 23,7±3,9   | 76,3±3,9  |

**Таблиця 4.** Лабораторні показники в обстежених залежно від типу ЦД (t-test)

| Показник                    | ЦД1    |      | ЦД2   |       |      |       | t   | p     |
|-----------------------------|--------|------|-------|-------|------|-------|-----|-------|
|                             | М      | М    | σ     | М     | М    | Σ     |     |       |
| НbA1c, %                    | 8,40   | 0,20 | 1,59  | 8,24  | 0,15 | 1,15  | 0,6 | 0,531 |
| Глікемія натще, ммоль/л     | 9,89   | 0,51 | 3,98  | 8,03  | 0,28 | 2,11  | 3,2 | 0,002 |
| Глікемія після їжі, ммоль/л | 11,44  | 0,59 | 4,62  | 10,39 | 0,41 | 3,06  | 1,5 | 0,149 |
| Холестерин, ммоль/л         | 5,46   | 0,16 | 1,24  | 5,85  | 0,23 | 1,72  | 1,4 | 0,169 |
| Креатинін, ммоль/л          | 93,56  | 3,69 | 28,85 | 97,56 | 3,81 | 28,75 | 0,8 | 0,452 |
| ШКФ, мл/хв                  | 107,57 | 6,57 | 51,31 | 90,62 | 5,43 | 40,98 | 2,0 | 0,049 |
| Білок у сечі, г/л           | 0,08   | 0,02 | 0,13  | 0,15  | 0,03 | 0,25  | 2,0 | 0,047 |
| Кальцій, ммоль/л            | 2,29   | 0,07 | 0,56  | 2,16  | 0,03 | 0,25  | 1,6 | 0,115 |
| Калій, ммоль/л              | 4,45   | 0,06 | 0,37  | 4,41  | 0,05 | 0,31  | 0,5 | 0,644 |
| Загальний білок, г/л        | 69,25  | 0,82 | 6,42  | 69,58 | 0,60 | 4,54  | 0,3 | 0,749 |

у пацієнтів із ЦД2. За іншими лабораторними показниками статистичних відмінностей не виявлено.

Порівняння середніх лабораторних показників у пацієнтів з артропатією та без неї залежно від типу ЦД виявило підвищення ШКФ у пацієнтів із ЦД1 та артропатією. За іншими показниками статистичних відмінностей не визначено. Підвищення ШКФ може свідчити про компенсаторну реакцію нирок на початкових стадіях розвитку нефропатії, а, як відомо, артропатія є пізнім ускладненням ЦД і частіше розвивається у хворих на ЦД на тлі інших ускладнень.

Проведення двофакторного дисперсійного аналізу з чинниками «ЦД» і «стать» не виявило відмінностей у середніх рівнях цитокінів (табл. 5).

За допомогою логіт-регресійного аналізу встановлено, що за ЦД і наявності артропатії рівні ЧНП- $\alpha$  та ІЛ-6 були вірогідно вищими, ніж за відсутності артропатії.

Результати логіт-регресійного аналізу із залежною змінною ЧНП- $\alpha$  і наявністю/відсутністю артропатії як незалежною змінною були вірогідними як для групи із ЦД1 ( $\chi^2=27,2$ ;  $p<0,001$ ), так і для групи із ЦД2 ( $\chi^2=26,8$ ;  $p<0,001$ ). Чутливість моделі для групи із ЦД1 становила 53,3%, специфічність — 93,0%, відповідні показники для групи із ЦД2 — 76,9% і 90,5%.

Шанси на виявлення артропатії з підвищенням рівня ЧНП- $\alpha$  за ЦД1 зростали в 1,7 раза (OR=1,70; ДІ 1,19-2,44), за ЦД2 — в 1,8 раза (OR=1,78; ДІ 1,21-2,61).

Результати логіт-регресійного аналізу із залежною змінною ІЛ-6 і наявністю/відсутністю артропатії як незалежної змінної були також вірогідними як для групи із ЦД1 ( $\chi^2=23,2$ ;  $p<0,001$ ), так і для групи із ЦД2 ( $\chi^2=29,6$ ;

$p<0,001$ ). Чутливість моделі для групи із ЦД1 становила 70,0%, специфічність — 90,6%. Відповідні показники для групи із ЦД2 — 92,3% і 86,2%.

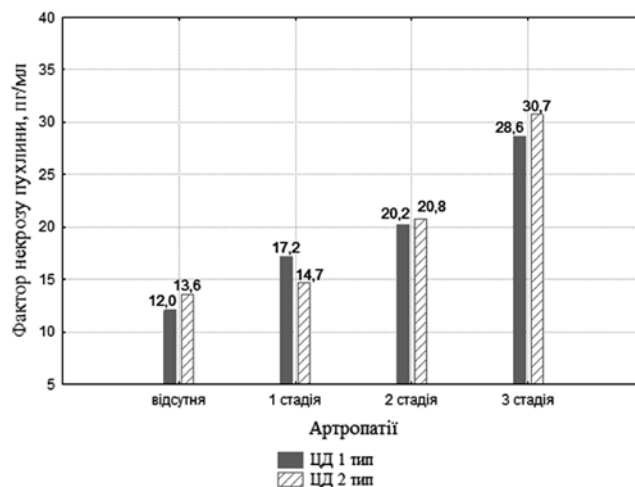
Шанси на виявлення артропатії з підвищенням рівня ІЛ-6 за ЦД1 зростали в 1,5 раза (OR=1,47; ДІ 1,08-1,98), за ЦД2 — в 1,3 раза (OR=1,34; ДІ 1,03-1,74).

Вірогідних результатів логіт-регресійного аналізу з показниками ІЛ-1, ІЛ-6R як незалежними змінними та наявністю/відсутністю артропатії як незалежною змінною отримати не вдалося ( $p>0,2$ ).

Встановлено різницю середнього рівня ЧНП- $\alpha$  залежно від стадії артропатії ( $F=37,3$ ;  $p<0,001$ ; **рис. 1, табл. 6**).

У пацієнтів із ЦД1 середній рівень ЧНП- $\alpha$  за наявності артропатії був вищим на 44,5%, ніж за її відсутності ( $t=5,2$ ;  $p<0,001$ ), за ЦД2 — на 42,9% ( $t=7,2$ ;  $p<0,001$ ).

За ЦД1 встановлено різницю в показниках ЧНП- $\alpha$  в пацієнтів без артропатії та з артропатією 1-ї стадії ( $t=3,1$ ;  $p<0,01$ ), 2-ї та 3-ї стадій



**Рис. 1.** Показники ЧНП- $\alpha$  (пг/мл) залежно від типу ЦД і стадії артропатії.

**Таблиця 5.** Показники цитокінів (пг/мл) в обстежених залежно від типу ЦД і статі (двофакторний дисперсійний аналіз)

| Група    | ЧНП- $\alpha$ |      |          |     | ІЛ-6 |       |          |     | ІЛ-1 $\alpha$ |       |          |     | S ІЛ-6R |       |          |      |
|----------|---------------|------|----------|-----|------|-------|----------|-----|---------------|-------|----------|-----|---------|-------|----------|------|
|          | n             | M    | $\sigma$ | M   | n    | M     | $\Sigma$ | m   | n             | M     | $\sigma$ | m   | n       | M     | $\sigma$ | m    |
| ЦД1      | 60            | 20,2 | 12,4     | 1,6 | 60   | 23,8  | 19,7     | 2,5 | 20            | 12,0  | 3,3      | 0,7 | 20      | 323,7 | 68,9     | 15,4 |
| чоловіки | 23            | 19,7 | 10,2     | 2,1 | 23   | 26,0  | 18,4     | 3,8 | 6             | 11,6  | 2,8      | 1,1 | 6       | 344,5 | 89,4     | 36,5 |
| жінки    | 37            | 20,5 | 13,7     | 2,3 | 37   | 22,5  | 20,5     | 3,4 | 14            | 12,2  | 3,6      | 1,0 | 14      | 314,8 | 59,8     | 16,0 |
| ЦД2      | 55            | 24,5 | 17,4     | 2,3 | 55   | 28,6  | 25,2     | 3,4 | 18            | 11,3  | 3,0      | 0,7 | 18      | 358,7 | 64,4     | 15,2 |
| чоловіки | 16            | 23,9 | 23,0     | 5,8 | 16   | 27,3  | 30,2     | 7,5 | 5             | 10,3  | 1,8      | 0,8 | 5       | 373,6 | 79,4     | 35,5 |
| жінки    | 39            | 24,7 | 14,9     | 2,4 | 39   | 29,2  | 23,2     | 3,7 | 13            | 11,7  | 3,3      | 0,9 | 13      | 353,0 | 60,4     | 16,8 |
| F        | 0,00          |      |          |     |      | 0,36  |          |     |               | 0,11  |          |     |         | 0,04  |          |      |
| 3        | 1,00          |      |          |     |      | 0,549 |          |     |               | 0,747 |          |     |         | 0,852 |          |      |

## Оригінальні дослідження

**Таблиця 6.** Рівень ЧНП- $\alpha$  (пг/мл) у хворих із різними стадіями артропатій

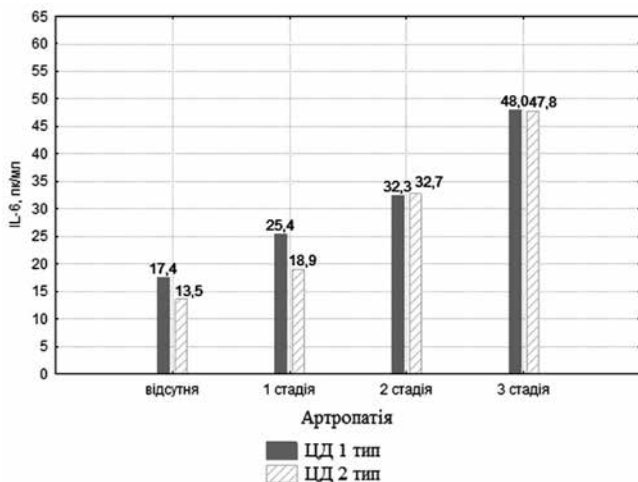
| Група | N  | Артропатія | M     | M    | -95,00% | +95,00% |
|-------|----|------------|-------|------|---------|---------|
| ЦД1   | 15 | відсутня   | 12,05 | 1,61 | 8,85    | 15,24   |
|       | 12 | 1-а стадія | 17,16 | 1,80 | 13,59   | 20,73   |
|       | 19 | 2-а стадія | 20,21 | 1,43 | 17,37   | 23,05   |
|       | 12 | 3-я стадія | 28,63 | 1,80 | 25,05   | 32,20   |
| ЦД2   | 13 | відсутня   | 13,59 | 1,73 | 10,16   | 17,02   |
|       | 7  | 1-а стадія | 14,70 | 2,36 | 10,02   | 19,38   |
|       | 18 | 2-а стадія | 20,78 | 1,47 | 17,86   | 23,69   |
|       | 17 | 3-я стадія | 30,72 | 1,51 | 27,72   | 33,72   |

( $t=2,4$ ;  $p<0,05$ ). Між рівнями ЧНП- $\alpha$  за артропатії 1-ї та 2-ї стадій вірогідної різниці не виявлено ( $t=1,7$ ;  $p=0,10$ ).

За ЦД2 встановлено відмінності середніх показників ЧНП- $\alpha$  в пацієнтів з артропатією 1-ї та 2-ї стадій ( $t=3,6$ ;  $p<0,01$ ) та з артропатією 2-ї та 3-ї стадій ( $t=4,4$ ;  $p<0,001$ ). Між рівнями ЧНП- $\alpha$  за відсутності артропатії та за артропатії 1-ї стадії вірогідних відмінностей не виявлено ( $t=0,96$ ;  $p=0,36$ ).

Встановлено відмінності середнього рівня показника ІЛ-6 залежно від стадії артропатії ( $F=28,2$ ;  $p<0,001$ ) (рис. 2).

У пацієнтів із ЦД1 середній рівень ІЛ-6 (табл. 7) за наявності артропатії був більшим на 52,1%, ніж за її відсутності ( $t=5,6$ ;  $p<0,001$ ), у хворих на ЦД2 – на 64,4% ( $t=7,3$ ;  $p<0,001$ ). За ЦД1 встановлено різницю середніх показників ІЛ-6 у пацієнтів без артропатії та з її 1-ю стадією ( $t=3,4$ ;  $p<0,05$ ) та з артропатією 1-ї та 3-ї стадій ( $t=2,8$ ;  $p<0,05$ ). Між рівнями ІЛ-6 у хворих з артропатією 1-ї та 2-ї стадій, а також 2-ї та 3-ї стадій вірогідних відмінностей не виявлено ( $t=1,8$ ;  $p=0,07$  і  $t=1,9$ ;  $p=0,08$ ).

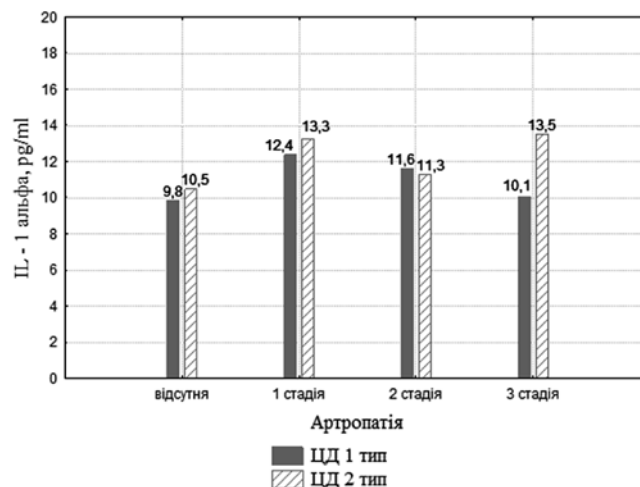
**Рис. 2.** Рівень ІЛ-6 залежно від типу ЦД і стадії артропатії (пг/мл).

За ЦД2 виявлено різницю в показниках ІЛ-6 у пацієнтів без артропатії та з її 1-ю стадією ( $t=2,6$ ;  $p<0,05$ ), з 1-ю та 2-ю стадіями ( $t=3,9$ ;  $p<0,01$ ) і з 2-ю та 3-ю стадіями ( $t=3,4$ ;  $p<0,01$ ).

Для показників ІЛ-1 та S ІЛ-6R різниці залежно від стадії артропатії не виявлено ( $p>0,4$ ; рис. 3, 4, табл. 8, 9).

**Таблиця 7.** Рівень ІЛ-6 у хворих із різними стадіями артропатій

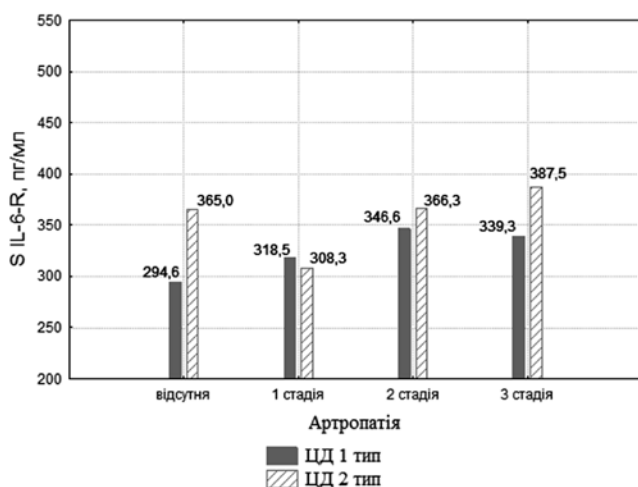
| ЦД  | n  | Артропатія | Середнє | Стандартна похибка | -95,00 % | +95,00 % |
|-----|----|------------|---------|--------------------|----------|----------|
| 1-й | 10 | відсутня   | 17,44   | 3,95               | 9,57     | 25,31    |
|     | 6  | 1-а стадія | 25,43   | 5,10               | 15,27    | 35,60    |
|     | 15 | 2-а стадія | 32,33   | 3,23               | 25,90    | 38,76    |
|     | 11 | 3-я стадія | 47,98   | 3,77               | 40,47    | 55,48    |
| 2-й | 13 | відсутня   | 13,54   | 3,47               | 6,64     | 20,45    |
|     | 4  | 1-а стадія | 18,93   | 6,25               | 6,48     | 31,37    |
|     | 11 | 2-а стадія | 32,73   | 3,77               | 25,22    | 40,23    |
|     | 14 | 3-я стадія | 47,76   | 3,34               | 41,10    | 54,41    |

**Рис. 3.** Рівень ІЛ-1 залежно від типу ЦД і стадії артропатії (пг/мл).**Таблиця 8.** Рівень ІЛ-1 у хворих на ЦД з артропатією різних стадій

| Тип ЦД | n | Артропатія | Середнє | Стандартна похибка | -95,00 % | +95,00 % |
|--------|---|------------|---------|--------------------|----------|----------|
| 1-й    | 5 | відсутня   | 13,57   | 1,50               | 10,52    | 16,62    |
|        | 6 | 1-а стадія | 12,37   | 1,37               | 9,58     | 15,15    |
|        | 5 | 2-а стадія | 11,62   | 1,50               | 8,57     | 14,67    |
|        | 4 | 3-я стадія | 10,06   | 1,67               | 6,65     | 13,47    |
| 2-й    | 5 | відсутня   | 10,47   | 1,50               | 7,42     | 13,52    |
|        | 3 | 1-а стадія | 13,27   | 1,93               | 9,33     | 17,21    |
|        | 9 | 2-а стадія | 11,30   | 1,12               | 9,03     | 13,58    |
|        | 3 | 3-я стадія | 13,53   | 1,93               | 9,59     | 17,47    |

**Таблиця 9.** Рівень S ІЛ-6R у хворих з артропатією різних стадій

| Тип ЦД | N | Артропатія | Середнє | Стандартна похибка | -95,00 % | +95,00 % |
|--------|---|------------|---------|--------------------|----------|----------|
| 1-й    | 5 | відсутня   | 294,6   | 30,8               | 231,6    | 357,6    |
|        | 6 | 1-а стадія | 318,5   | 28,2               | 261,0    | 376,0    |
|        | 5 | 2-а стадія | 346,6   | 30,8               | 283,6    | 409,6    |
|        | 4 | 3-я стадія | 339,3   | 34,5               | 268,8    | 409,7    |
| 2-й    | 4 | відсутня   | 365,0   | 34,5               | 294,6    | 435,4    |
|        | 3 | 1-а стадія | 308,3   | 39,8               | 227,0    | 389,7    |
|        | 9 | 2-а стадія | 366,3   | 23,0               | 319,4    | 413,3    |
|        | 2 | 3-я стадія | 387,5   | 48,8               | 287,9    | 487,1    |

**Рис. 4.** Рівень S ІЛ-6R залежно від типу ЦД і стадії артропатії (пг/мл).

Отже, за отриманими даними можна вважати, що основними прозапальними цитокинами, які можуть бути маркерами наявності та прогресування артропатії у хворих на цукровий діабет, є ЧНП- $\alpha$  та ІЛ-6.

## Висновки

1. Ризик розвитку артропатії є рівним для жінок і чоловіків, хворих на ЦД1 і ЦД2.
2. Показник ШКФ збільшено в пацієнтів із ЦД1 та артропатією, що може свідчити про компенсаторну реакцію нирок на початкових стадіях розвитку нефропатії. Ризик розвитку артропатії для пацієнтів із ЦД1 не залежить від наявності ураження нирок, а серед хворих на ЦД2 він у 5,2 раза вищий для пацієнтів із цим ускладненням.
3. У пацієнтів із ЦД1 рівень ЧНП- $\alpha$  з артропатією вищий на 44,5%, ніж за її відсутності, у хворих на ЦД2 — на 42,9%. Ризик розвитку артропатії зі збільшенням показника ЧНП- $\alpha$  на тлі ЦД1 зростає в 1,7 раза, за ЦД2 — в 1,8 раза.

4. У пацієнтів із ЦД1 рівень ІЛ-6 з артропатією є вищим на 52,1%, ніж за її відсутності, у хворих на ЦД2 — на 64,4%. Ризик розвитку артропатії зі збільшенням показника ІЛ-6 за ЦД1 зростає в 1,5 раза, за ЦД2 — в 1,3 раза.

## Список використаної літератури

1. Shikhman AR, Brinson DC, Valbracht J, Lotz MK. Cytokine regulation of facilitated glucose transport in human articular chondrocytes. *J Immunol*. 2001 Dec; 67(12):7001-8.
2. Shikhman AR, Brinson DC, Lotz MK. Distinct pathways regulate facilitated glucose transport in human articular chondrocytes during anabolic and catabolic responses. *AJP Endocrinology and Metabolism*. 2004 Jul;286(6):980-5.
3. Garessus ED, Mutsert R, Visser AW, Rosendaal FR, Kloppenburg M. No association between impaired glucose metabolism and osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016 Sep;24(9):1541-7.
4. Frey N, Hügle T, Jick SS, Meier CR, Spoendlin J. Type II diabetes mellitus and incident osteoarthritis of the hand: a population-based case-control analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016 Sep; 24(9):1535-40.
5. Frey N, Hügle T, Jick SS, Meier CR, Spoendlin J. Hyperlipidaemia and incident osteoarthritis of the hand: a population-based case-control study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017 Jul;25(7):1040-5.
6. Courties A, Sellam J. Osteoarthritis and type 2 diabetes mellitus: what are the links? *Diabetes Research and Clinical Practice*. Elsevier's 2016, <10.1016/j.diabres.2016.10.021>. <hal01396521>
7. Magnusson K, Hagen KB, Osterås N, Nordsletten L, Natvig B, Haugen IK. Diabetes is associated with increased hand pain in erosive hand osteoarthritis: data from a population-based study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 Feb; 67(2):187-95.
8. Rasheed Z, Akhtar N, Haqqi TM. Advanced glycation end products induce the expression of interleukin-6 and interleukin-8 by receptor for advanced glycation end product-mediated activation of mitogen-activated protein kinases and nuclear factor- $\kappa$ B in human osteoarthritis chondrocytes. *Rheumatology*. 2011 May; 50(5):838-51.
9. Goldring MB. Osteoarthritis and cartilage: the role of cytokines. *Curr Rheumatol Rep*. 2000 Dec;2(6):459-65.
10. Kapoor M, Martel-Pelletier J, Lajeunesse D, Pelletier JP, Fahmi H. Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2011 Jan;7(1):33-42.
11. Goldring MB, Berenbaum F. The regulation of chondrocyte function by proinflammatory mediators: prostaglandins and nitric oxide. *Clin Orthop Relat Res*. 2004 Oct; (427 Suppl): S37-46.
12. Berenbaum F. Diabetes-induced osteoarthritis: from a new paradigm to a new phenotype. *Ann Rheum Dis*. 2011 Aug; 70(8):1354-6.
13. Majjad A, Errahali Y, Toufik H, Djossou YH, Ghassem MA, Kasouati J and Maghraoui AEL. Musculoskeletal Disorders in Patients with Diabetes Mellitus: A Cross-Sectional Study. *International Journal of Rheumatology*, Volume 2018, Article ID3839872, 6 pages <https://doi.org/10.1155/2018/3839872>
14. Cho N, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, Malanda B. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018 Apr;138:271-281.
15. Mabey T, Honsawek S. Cytokines as biochemical markers for knee osteoarthritis. *World J Orthop*. 2015 Jan;6(1):95-105.
16. Orlowsky EW, Kraus VB. The Role of Innate Immunity in Osteoarthritis: When Our First Line of Defense Goes On the Offensive. *The Journal of Rheumatology*. 2015 Mar;42 (3):363-71.
17. King KB, Rosenthal AK. The adverse effects of diabetes on osteoarthritis: update on clinical evidence and molecular mechanisms. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2015 Mar;23:841-850.
18. Larkin ME, Barrie A, Braffett BH, Cleary PA, Diminick L, Harth J, et al. Musculoskeletal complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2014 Jul;37(7):1863-9.
19. Rosenbloom A. Periarticular Hand Joint Limitation Syndromes in Diabetes. *Endocrine Practice*. 2014 June; 20(8):1-14.

(Надійшло до редакції 06.02.2019 р.)

VERTE

## Оригінальні дослідження

## Уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных сахарным диабетом 1-го и 2-го типов с диабетической артропатией

**В.Л. Орленко**

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

**Резюме.** Поражение суставов у больных сахарным диабетом (СД) является распространенным осложнением и связано с возникновением дегенеративно-дистрофических изменений в околосуставных структурах. **Цель работы** — изучить уровень провоспалительных цитокинов у больных с диабетической артропатией и их возможное влияние на развитие этого осложнения. **Материал и методы.** Обследованы 118 пациентов, которых разделили на группы по типу диабета, наличию и степени диабетической артропатии. Уровни цитокинов в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом. **Результаты.** У пациентов с диабетической артропатией достоверно повышены уровни ФНО- $\alpha$  (при СД1 — на 44,5%, при СД2 — на 42,9%) и ИЛ-6 (при СД1 — на 52,1%, при СД2 — на 64,4%). Выявлена прямая корреляционная связь между степенью поражения суставов и уровнями ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6. Для ИЛ-1, S ИЛ-6R такой связи не выявили. **Выводы.** Риск развития артропатии при СД1 с повышением уровня ФНО- $\alpha$  возрастает в 1,7 раза, с повышением показателя ИЛ-6 — в 1,5 раза, при СД2 — в 1,8 раза и 1,3 раза соответственно. ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 могут быть маркерами наличия и прогрессирования артропатии у больных сахарным диабетом.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, диабетическая артропатия, суставы, хондроциты, цитокины.

## Level of proinflammatory cytokines in serum of patients with diabetes mellitus type 1 and type 2 with diabetic arthropathy

**V.L. Orlenko**

SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism NAMS of Ukraine»

**Abstract.** Joint damage in patients with diabetes mellitus (DM) is a common complication and is associated with the appearance of intraperitoneal-dystopic changes in the periosteal structures. **The aim** of our work was to study the level of proinflammatory cytokines in patients with diabetic arthropathy and to investigate their possible effect on the development of this complication. **Material and methods.** 118 patients were examined, which were divided into groups by type of diabetes, the presence and severity of diabetic arthropathy. The content of IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-6 and receptors to S IL-6R in serum was determined by immunoassay. **Results.** In patients with diabetic arthropathy, levels of TNF- $\alpha$  (with type 1 diabetes 44.5%, type 2 diabetes 42.9%) and IL-6 (with type 1 diabetes 52.1%, with diabetes 2 types by 64.4%) significantly increased. There is a direct correlation between the severity of joint damage and the level of TNF- $\alpha$  and IL-6. For IL-1, receptors for S IL-6R have not been detected. **Conclusions.** The chances of detecting arthropathy with type 1 diabetes with increasing TNF levels increase by 1.7 times, with an increase in IL-6 by 1.5 times. For type 2 diabetes, it is 1.8 and 1.3 times, respectively. Thus, TNF- $\alpha$  and IL-6 may be markers of the presence and progression of arthropathy in patients with diabetes mellitus

**Keywords:** diabetes mellitus, diabetic arthropathy, joints, chondrocytes, cytokines.



DOI: 10.31793/1680-1466.2019.24-1.17

# Вплив етіологічних і соціальних чинників на розвиток і перебіг синдрому діабетичної стопи

**З.Г. Крушинська,  
Т.Ю. Юзвенко,  
О.В. Марченко**

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України

**Резюме. Мета дослідження:** визначити вплив етіологічних і соціальних чинників на розвиток і перебіг синдрому діабетичної стопи (СДС).

**Матеріал і методи.** У дослідженні взяли участь 2264 хворих на цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) (1186 чоловіків, 1078 жінок), які перебували на стаціонарному лікуванні в Українському науково-практичному центрі ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України протягом останніх 5 років. Пацієнтів розподілили на 2 групи: I — хворі на ЦД2 із СДС (n=705, 448 чоловіків, 257 жінок), II (контрольна) — хворі на ЦД2 без СДС (n=1559, 738 чоловіків, 821 жінка). Досліджено вік, соціальний статус, тривалість захворювання, наявність ожиріння, ускладнень ЦД2 і супутньої серцево-судинної патології, структуру оперативних втручань, лікувальну тактику, рівень глікованого гемоглобіну, а також взаємозв'язок між ними. Використано методи статистичної обробки та ретроспективного аналізу.

**Результати.** Середній вік хворих на ЦД2 I групи був більшим за показник хворих II групи, а середній вік жінок в обох групах перевищував такий чоловіків. Більшість пацієнтів в обох групах мала вік 50-69 років. Частка хворих на ЦД2 із числа соціально незахищених верств населення в I групі становила 81,4% проти 70,0% у II групі, а частка жінок із цієї категорії в обох групах була більшою, ніж чоловіків. Середня тривалість ЦД2 була більшою в I групі та в жінок. Більшість хворих I групи мали тривалість ЦД2 6-10 (29,9%) і 11-15 років (23,8%), у II групі — 1-5 (28,4%) і 6-10 років (28,8%). Середній індекс маси тіла (ІМТ) в обох групах відповідав ожирінню 1-го ступеня. Частка хворих з ожирінням у I групі — 45,8%, у II — 54,2%, із морбідним ожирінням — 5,1% і 8,3% відповідно. Показники частоти діабетичної ангіопатії нижніх кінцівок, діабетичної ретинопатії, інфаркту міокарда та інсульту становили 39,6%, 65,1%, 18,4%, 12,2% та 24,0%, 56,3%, 8,8%, 7,2% у I і II групах відповідно. Частота СДС у чоловіків (37,8%) в 1,6 раза була вищою, ніж у жінок (23,8%), а діабетичної полінейропатії — навпаки, у чоловіків. У I групі частота атеросклерозу судин нижніх кінцівок становила 47,1% проти 20,2% у II групі, тромбозу вен нижніх кінцівок — 4,6% проти 2,1%, гіпертонічної хвороби — 81,7% проти 77,4%. Частки хворих на монотерапії інсулінами (18,7%), комбінованій терапії препаратами інсуліну та пероральними цукрознижувальними препаратами (ПЦЗП) (34,6%) і загалом на інсулінотерапії (53,3%) були більшими в I групі (у II групі — 11,0%, 26,7%

\* Адреса для листування (Correspondence): Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Кловський узвіз, 13-А, м. Київ, 02000, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

## Оригінальні дослідження

і 37,7% відповідно) за рахунок зменшення частки хворих на монотерапії та загалом на терапії ПЦЗП (у I групі — 45,2% і 79,9%, у II групі — 59,9% і 86,7% відповідно). Середній рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) практично не різнився (у I групі —  $8,90 \pm 1,96\%$ , у II —  $9,09 \pm 2,10\%$ ). У жінок обох груп середній рівень HbA1c (у I групі —  $9,23 \pm 2,02\%$ , у II —  $9,30 \pm 2,05\%$ ) і питома вага хворих на ЦД у стадії декомпенсації (у I групі — 69,8%, у II — 69,4%) були більшими, ніж у чоловіків (8,7% і 8,9%, 60,6% і 59,9% відповідно). Наявність серцево-судинних ускладнень ЦД2 і супутньої патології вплинула на структуру оперативних втручань на серці і судинах. Частка хворих, яким проведено оперативні втручання на серці і судинах, у I групі була в 5,7 раза більшою, ніж у II (23,3% проти 4,1%). Понад 40% (у I групі — 44,1%, у II — 40,6%) становили діагностичні інтервенційні втручання.

**Висновки.** На розвиток СДС впливають вік, соціальний статус пацієнта, тривалість ЦД2, наявність діабетичної ангіопатії та атеросклерозу судин нижніх кінцівок, а на його перебіг — прогресування діабетичної ангіопатії нижніх кінцівок, атеросклерозу судин і тромбозу вен нижніх кінцівок, наявність гіпертонічної хвороби, інфаркт міокарда та інсульту. На розвиток та перебіг СДС не справляють суттєвого впливу наявність у хворого на ЦД2 ожиріння та дисліпідемії. Частота СДС у чоловіків (37,5%) в 1,6 раза перебільшує показник у жінок (24,0%). Соціальний статус пацієнтів, наявність серцево-судинних ускладнень ЦД2 і супутньої патології негативно позначаються на можливості проведення, адекватності та ефективності лікування ЦД і супутньої патології, а також пацієнтів (збільшення частки хворих на інсулінотерапії з 37,7% до 53,3% за рахунок зменшення частки хворих на терапії ПЦЗП із 86,7% до 79,9%), частоту оперативних втручань на серці і судинах (збільшення частки хворих, яким проведено операції, із 4,1% до 23,3%).

**Ключові слова:** цукровий діабет, синдром діабетичної стопи.

## Вступ

Актуальність теми зумовлено епідемією цукрового діабету (ЦД2) у світі, прогнози розвитку якої не встигають за реальністю [1]. Поруч зі збільшенням кількості хворих на ЦД істотно зростає кількість хворих з ускладненнями, зокрема із синдромом діабетичної стопи (СДС). Якщо ще 8 років тому, за даними Міжнародної діабетичної федерації (IDF), щохвилини виконувалися ампутації нижніх кінцівок у хворих на ЦД, то зараз такі ампутації проводяться що 20 секунд [2]. На жаль, дослідження з приводу СДС [5] носять популяційний та вузький характер з акцентом на ті або інші симптоми, клінічні прояви або лабораторні характеристики, не відображають впливу тих або інших чинників на розвиток та перебіг СДС, не дають повної картини ускладнень ЦД, що впливають на рівень працездатності, інвалідності та смертності пацієнтів [6].

## Матеріал і методи

У дослідженні взяли участь 2 264 хворих на ЦД2 (1 186 чоловіків, 1 078 жінок), які перебували на стаціонарному лікуванні в Україн-

ському науково-практичному центрі ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України протягом останніх 5 років. Пацієнтів розподілили на 2 групи: у I групу увійшли хворі на ЦД2 із СДС ( $n=705$ , 448 чоловіків, 257 жінок), у II (контрольну) — хворі на ЦД2 без СДС ( $n=1\,559$ , 738 чоловіків, 821 жінка).

Вивчено особливості розвитку та перебігу СДС у хворих на ЦД2 з урахуванням медичних і соціальних чинників (вік, соціальний статус, тривалість ЦД2, наявність ожиріння, ускладнень ЦД2 і супутньої серцево-судинної патології, структура оперативних втручань, тип терапії, рівень глікованого гемоглобіну) та взаємозв'язок між ними.

Використано методи статистичної обробки та ретроспективного аналізу.

## Результати та їх обговорення

Середній вік хворих на ЦД2 першої групи перевищував відповідний показник у другій групі (табл. 1), а середній вік жінок в обох групах був більшим за такий чоловіків. Найбільшу кількість в обох групах становили пацієнти старших вікових груп: від 50 до 59 років і від 60 до 69 років.

**Таблиця 1.** Розподіл обстежених за віком і статтю, n (%)

| Вікова група | Перша група    |                  |               | Друга група     |                  |               |
|--------------|----------------|------------------|---------------|-----------------|------------------|---------------|
|              | усього (n=705) | чоловіки (n=448) | жінки (n=257) | усього (n=1559) | чоловіки (n=738) | жінки (n=821) |
| M±m, роки    | 62,72±9,51     | 61,16±9,36       | 65,44±9,18    | 58,37±11,00     | 55,01±11,17      | 61,40±9,88    |
| до 40        | 9 (1,3)        | 7 (1,6)          | 2 (0,8)       | 89 (5,7)        | 65 (8,8)         | 24 (2,9)      |
| 40-49        | 52 (7,4)       | 43 (9,6)         | 9 (3,5)       | 214 (13,7)      | 158 (21,4)       | 56 (6,8)      |
| 50-59        | 193 (27,4)     | 138 (30,8)       | 55 (21,4)     | 479 (30,7)      | 244 (33,1)       | 235 (28,6)    |
| 60-69        | 284 (40,3)     | 184 (41,1)       | 100 (38,9)    | 574 (36,8)      | 211 (28,6)       | 363 (44,2)    |
| 70-79        | 155 (22,0)     | 72 (16,1)        | 83 (32,3)     | 178 (11,4)      | 53 (7,2)         | 125 (15,2)    |
| 80 і більше  | 12 (1,7)       | 4 (0,9)          | 8 (3,1)       | 25 (1,6)        | 7 (0,9)          | 18 (2,2)      |

Відносна кількість хворих на ЦД2 із числа соціально незахищених верств населення (пенсіонери, інваліди, непрацюючі), тобто пацієнтів, для яких обмежено можливості проведення адекватної комплексної терапії ЦД і супутньої патології, у першій групі становила 81,4% проти 70,0% у другій групі. Причому частка жінок із цієї категорії хворих в обох групах була вищою, ніж чоловіків (табл. 2).

Середня тривалість захворювання на ЦД2 у 1,5 раза була вищою в першій групі, в обох групах цей показник був вищим у жінок. Найбільша кількість хворих у першій групі належала до старших вікових груп — від 6 до 10 років і від 11 до 15 років, у другій групі цей показник був більшим у вікових групах від 1 до 5 років і від 6 до 10 років (табл. 3). Звертає увагу у 2,5 раза більша частка чоловіків із СДС (4,9% проти 2,0% серед жінок), яким діагнози ЦД2 і СДС було встановлено після звернення по медичну допомогу у зв'язку з ураженням нижніх кінцівок різного характеру.

**Таблиця 2.** Соціальний статус обстежених, n (%)

| Соціальна категорія  | Перша група    |                  |               | Друга група     |                  |               |
|----------------------|----------------|------------------|---------------|-----------------|------------------|---------------|
|                      | усього (n=705) | чоловіки (n=448) | жінки (n=257) | усього (n=1559) | чоловіки (n=738) | жінки (n=821) |
| Соціально незахищені | 574 (81,4)     | 355 (79,2)       | 219 (85,2)    | 1091 (70,0)     | 431 (58,4)       | 660 (80,4)    |
| - пенсіонери         | 388 (67,6)     | 214 (60,3)       | 174 (79,5)    | 746 (68,4)      | 211 (49,0)       | 535 (81,1)    |
| - інваліди           | 98 (17,1)      | 66 (18,6)        | 32 (14,6)     | 70 (6,4)        | 24 (5,6)         | 46 (7,0)      |
| - непрацюючі         | 88 (15,3)      | 75 (21,1)        | 13 (5,9)      | 275 (25,2)      | 196 (45,4)       | 79 (11,9)     |
| Працюючі             | 131 (18,6)     | 93 (20,8)        | 38 (14,8)     | 468 (30,0)      | 307 (41,6)       | 161 (19,6)    |

Середній індекс маси тіла (ІМТ) в обох групах відповідав показнику ожиріння 1-го ступеня (табл. 4). Частка хворих з ожирінням у першій групі (45,8%) була меншою, ніж у другій (54,2%), за рахунок високого показника в жінок другої групи та більшою в 1,5 раза за кількість хворих із морбідним ожирінням (8,3% проти 5,1% у першій групі).

Частота діабетичної ангіопатії нижніх кінцівок, діабетичної ретинопатії, інфаркту міокарда та інсульту в першій групі перевищувала відповідні показники в другій групі (табл. 5). Частота СДС серед чоловіків виявилася в 1,6 раза більшою, ніж серед жінок. Показники поширеності діабетичної полінейропатії в обох групах були практично однаковими, натомість більшими

**Таблиця 3.** Розподіл обстежених за тривалістю цукрового діабету 2-го типу, n (%)

| Тривалість ЦД2   | Категорії хворих |                  |               |                 |                  |               |
|------------------|------------------|------------------|---------------|-----------------|------------------|---------------|
|                  | перша група      |                  |               | друга група     |                  |               |
|                  | усього (n=705)   | чоловіки (n=448) | жінки (n=257) | усього (n=1559) | чоловіки (n=738) | жінки (n=821) |
| M±m, роки        | 12,48±7,74       | 11,68±7,44       | 13,88±8,05    | 8,69±7,43       | 7,64±6,73        | 9,64±7,90     |
| Уперше виявлений | 27 (3,9)         | 22 (4,9)         | 5 (2,0)       | 178 (11,4)      | 100 (13,5)       | 78 (9,6)      |
| 1-5              | 93 (13,4)        | 66 (14,7)        | 27 (10,7)     | 442 (28,4)      | 240 (32,3)       | 202 (24,8)    |
| 6-10             | 207 (29,9)       | 136 (30,9)       | 71 (28,2)     | 449 (28,8)      | 215 (29,0)       | 234 (28,7)    |
| 11-15            | 165 (23,8)       | 103 (23,0)       | 62 (24,6)     | 249 (16,0)      | 103 (13,9)       | 146 (17,9)    |
| 16-20            | 124 (17,9)       | 70 (15,9)        | 54 (21,4)     | 157 (10,1)      | 58 (7,8)         | 99 (12,1)     |
| >20              | 76 (11,0)        | 43 (9,8)         | 33 (13,1)     | 82 (5,3)        | 26 (3,5)         | 56 (6,9)      |

**Таблиця 4.** Розподіл обстежених за індексом маси тіла, n (%)

| ІМТ, кг/м² | перша група    |                  |               | друга група     |                  |               |
|------------|----------------|------------------|---------------|-----------------|------------------|---------------|
|            | усього (n=705) | чоловіки (n=448) | жінки (n=257) | усього (n=1559) | чоловіки (n=738) | жінки (n=821) |
| M±m        | 30,06±5,52     | 27,27±10,18      | 29,90±5,94    | 31,35±5,93      | 30,55±5,40       | 32,07±6,30    |
| <15        | 0              | 0                | 0             | 1 (0,1)         | 1 (0,1)          | 0             |
| 15,1-21,99 | 10 (1,6)       | 6 (1,5)          | 4 (1,8)       | 16 (1,1)        | 4 (0,6)          | 12 (1,6)      |
| 20-24,99   | 95 (15,6)      | 56 (14,4)        | 39 (17,8)     | 162 (11,4)      | 87 (12,9)        | 75 (10,1)     |
| 25-29,99   | 225 (36,9)     | 149 (38,2)       | 76 (34,7)     | 472 (33,2)      | 257 (38,0)       | 215 (28,9)    |
| 30-34,99   | 175 (28,7)     | 118 (30,3)       | 57 (26,0)     | 436 (30,7)      | 204 (30,2)       | 232 (31,2)    |
| 35-39,99   | 73 (12,0)      | 44 (11,3)        | 29 (13,2)     | 215 (15,1)      | 87 (12,9)        | 128 (17,2)    |
| ≥40        | 31 (5,1)       | 17 (4,4)         | 14 (6,4)      | 118 (8,3)       | 36 (5,3)         | 82 (11,0)     |
| Ожиріння   | 279 (45,8)     | 179 (45,9)       | 100 (45,7)    | 769 (54,2)      | 327 (48,4)       | 442 (59,4)    |

## Оригінальні дослідження

для чоловіків порівняно з жінками. Діабетичну енцефалопатію діагностували частіше серед жінок, ніж серед чоловіків, незалежно від наявності СДС. Щодо діабетичної нефропатії слід зазначити, що в першій групі її частота була дещо вищою.

У першій групі понад ніж удвічі більше було пацієнтів з атеросклерозом судин нижніх кінцівок і тромбозом вен нижніх кінцівок, а також на 4,3% більше хворих на ЦД2 із гіпертонічною хворобою (табл. 6). Показники поширеності атеросклерозу судин голови та шиї практично не різнилися.

Отже, можна припустити, що незадовільний соціальний статус пацієнтів, а також наявність ускладнень ЦД і супутньої серцево-судинної патології негативно позначаються на можливості

проведення, адекватності та ефективності лікування таких пацієнтів.

Аналіз лікувальної тактики засвідчив більші частки хворих на монотерапії інсулінами, комбінованій терапії препаратами інсуліну та пероральними цукрознижувальними препаратами (ПЦЗП) і загалом на інсулінотерапії в першій групі, ніж у другій, за рахунок зменшення частки хворих на монотерапії та загалом на терапії ПЦЗП (табл. 7).

Середні показники глікованого гемоглобіну (HbA1c) були практично на одному рівні в обох групах, хоча в жінок він був дещо більшим (табл. 8). Також серед жінок обох груп питома вага хворих на ЦД2 в стадії декомпенсації була вищою, ніж серед чоловіків.

**Таблиця 5.** Поширеність ускладнень цукрового діабету серед обстежених, n (%)

| Ускладнення ЦД        | Перша група       |                     |                  | Друга група        |                     |                  |
|-----------------------|-------------------|---------------------|------------------|--------------------|---------------------|------------------|
|                       | усього<br>(n=705) | чоловіки<br>(n=448) | жінки<br>(n=257) | усього<br>(n=1559) | чоловіки<br>(n=738) | жінки<br>(n=821) |
| Ретинопатія           | 459 (65,1)        | 289 (64,5)          | 170 (66,1)       | 878 (56,3)         | 375 (50,8)          | 503 (61,3)       |
| Полінейропатія        | 539 (76,5)        | 359 (80,1)          | 180 (70,0)       | 1143 (73,3)        | 596 (80,8)          | 547 (66,6)       |
| Ангіопатія н/кінцівок | 279 (39,6)        | 175 (39,1)          | 104 (40,5)       | 374 (24,0)         | 156 (21,1)          | 218 (26,6)       |
| Енцефалопатія         | 186 (26,4)        | 110 (24,5)          | 76 (29,6)        | 368 (23,6)         | 146 (19,8)          | 222 (27,0)       |
| Нефропатія            | 154 (21,8)        | 101 (22,5)          | 53 (20,6)        | 286 (18,3)         | 147 (19,9)          | 139 (16,9)       |
| СДС                   | 705 (31,1)        | 448 (37,8)          | 257 (23,8)       | -                  | -                   | -                |
| Інфаркт міокарда      | 130 (18,4)        | 98 (21,9)           | 32 (12,5)        | 137 (8,8)          | 65 (8,8)            | 72 (8,8)         |
| - повторний           | 10 (7,7)          | 7 (7,1)             | 3 (9,4)          | 4 (2,9)            | 3 (4,6)             | 1 (1,4)          |
| Інсульт:              | 86 (12,2)         | 54 (12,0)           | 32 (12,5)        | 112 (7,2)          | 37 (5,0)            | 75 (9,1)         |
| - повторний           | 16 (18,6)         | 11 (20,4)           | 5 (15,6)         | 13 (11,6)          | 2 (5,4)             | 11 (14,7)        |

**Таблиця 6.** Поширеність супутньої патології серед обстежених, n (%)

| Супутня патологія                        | Перша група       |                     |                  | Друга група        |                     |                  |
|------------------------------------------|-------------------|---------------------|------------------|--------------------|---------------------|------------------|
|                                          | усього<br>(n=705) | чоловіки<br>(n=448) | жінки<br>(n=257) | усього<br>(n=1559) | чоловіки<br>(n=738) | жінки<br>(n=821) |
| Дисліпідемія                             | 164 (23,3)        | 102 (22,8)          | 62 (24,1)        | 380 (24,4)         | 210 (28,5)          | 170 (20,7)       |
| Гіпертонічна хвороба                     | 576 (81,7)        | 360 (80,4)          | 216 (84,0)       | 1207 (77,4)        | 571 (77,4)          | 636 (77,5)       |
| Атеросклероз судин голови та шиї         | 270 (38,3)        | 156 (34,8)          | 114 (44,4)       | 583 (37,4)         | 248 (33,6)          | 335 (40,8)       |
| Атеросклероз судин нижніх кінцівок       | 332 (47,1)        | 208 (46,4)          | 124 (48,2)       | 315 (20,2)         | 155 (21,0)          | 160 (19,5)       |
| Варикозне розширення вен нижніх кінцівок | 77 (10,9)         | 47 (10,5)           | 30 (11,7)        | 238 (15,3)         | 75 (10,2)           | 163 (19,9)       |
| Тромбоз вен нижніх кінцівок              | 31 (4,4)          | 18 (4,0)            | 13 (5,1)         | 32 (2,1)           | 15 (2,0)            | 17 (2,1)         |

**Таблиця 7.** Розподіл обстежених за видом цукрознижувальної терапії, n (%)

| Вид терапії                      | Перша група       |                     |                  | Друга група        |                     |                  |
|----------------------------------|-------------------|---------------------|------------------|--------------------|---------------------|------------------|
|                                  | усього<br>(n=705) | чоловіки<br>(n=448) | жінки<br>(n=257) | усього<br>(n=1559) | чоловіки<br>(n=738) | жінки<br>(n=821) |
| Монотерапія препаратами інсуліну | 132 (18,7)        | 82 (18,3)           | 50 (19,5)        | 171 (11,0)         | 71 (9,6)            | 100 (12,2)       |
| Монотерапія ПЦЗП                 | 319 (45,2)        | 214 (47,8)          | 105 (40,9)       | 934 (59,9)         | 482 (65,3)          | 452 (55,1)       |
| Комбінована терапія              | 244 (34,6)        | 148 (33,0)          | 96 (37,4)        | 417 (26,7)         | 163 (22,1)          | 254 (30,9)       |
| Загалом на інсулінотерапії       | 376 (53,3)        | 230 (51,3)          | 146 (56,8)       | 588 (37,7)         | 234 (31,7)          | 354 (79,7)       |
| Загалом отримують ПЦЗП           | 563 (79,9)        | 362 (80,8)          | 201 (78,2)       | 1351 (86,7)        | 645 (87,4)          | 706 (86,0)       |

**Таблиця 8.** Розподіл обстежених за рівнем глікованого гемоглобіну, n (%)

| Рівень HbA1c | Перша група       |                     |                  | Друга група        |                     |                  |
|--------------|-------------------|---------------------|------------------|--------------------|---------------------|------------------|
|              | усього<br>(n=705) | чоловіки<br>(n=448) | жінки<br>(n=257) | усього<br>(n=1559) | чоловіки<br>(n=738) | жінки<br>(n=821) |
| M±m, %       | 8,90± 1,96        | 8,71± 1,91          | 9,23± 2,02       | 9,09± 2,10         | 8,85± 2,14          | 9,30± 2,05       |
| <7,0         | 129 (19,9)        | 95 (22,8)           | 34 (14,7)        | 247 (16,7)         | 147 (20,9)          | 100 (12,9)       |
| 7,0-8,0      | 105 (16,2)        | 69 (16,6)           | 36 (15,5)        | 273 (18,4)         | 135 (19,2)          | 108 (13,9)       |
| >8,0         | 414 (63,9)        | 252 (60,6)          | 162 (69,8)       | 961 (64,9)         | 421 (59,9)          | 540 (69,4)       |

**Таблиця 9.** Розподіл обстежених за видами оперативних втручань на серці та судинах, n (%)

| Оперативне втручання                           | Перша група       |                     |                  | Друга група        |                     |                  |
|------------------------------------------------|-------------------|---------------------|------------------|--------------------|---------------------|------------------|
|                                                | усього<br>(n=705) | чоловіки<br>(n=448) | жінки<br>(n=257) | усього<br>(n=1559) | чоловіки<br>(n=738) | жінки<br>(n=821) |
| Усього прооперованих                           | 164 (23,3)        | 109 (24,3)          | 55 (21,4)        | 64 (4,1)           | 35 (4,7)            | 29 (3,5)         |
| Коронаровентрикулографія<br>(діагностична)     | 81 (20,9)         | 60 (22,2)           | 21 (17,8)        | 23 (24,7)          | 12 (24,0)           | 11 (25,6)        |
| Стентування                                    | 69 (17,8)         | 50 (18,5)           | 19 (16,1)        | 42 (45,2)          | 21 (42,0)           | 21 (48,8)        |
| Встановлення<br>електрокардіостимулятора       | 0                 | 0                   | 0                | 5 (5,4)            | 1 (2,0)             | 4 (9,3)          |
| Аортокоронарне шунтування                      | 35 (9,0)          | 29 (10,7)           | 6 (5,1)          | 5 (5,4)            | 1 (2,0)             | 4 (9,3)          |
| Мамарокоронарне шунтування                     | 0                 | 0                   | 0                | 8 (8,6%)           | 8 (16,0)            | 0                |
| ангіографія судин н/кінцівок<br>(діагностична) | 90 (23,2)         | 59 (21,9)           | 31 (26,3)        | 3 (3,2)            | 3 (6,0)             | 0                |
| Балонна ангіопластика                          | 113 (29,1)        | 72 (26,7)           | 41 (34,7)        | 7 (7,5)            | 4 (8,0)             | 3 (7,0)          |

Наявність серцево-судинних ускладнень ЦД і супутньої патології вплинуло на структуру оперативних втручань на серці та судинах. Питома вага хворих, яким проведено оперативні втручання на серці та судинах, у першій групі в 5,7 раза була вищою, ніж у другій групі (табл. 9).

Понад 40% (у першій групі — 44,1%, у другій групі — 40,6%) складали діагностичні інтервенційні втручання).

вості проведення, адекватності та ефективності лікування пацієнтів, а також впливають на лікувальну тактику ведення пацієнтів (збільшення частки хворих на інсулінотерапії з 37,7% до 53,3% за рахунок зменшення частки хворих на терапії ПЦЗП із 86,7% до 79,9%), частоту оперативних втручань на серці та судинах (збільшення частки хворих, яким проведено операції, із 4,1% до 23,3%).

## Висновки

1. На розвиток СДС впливають вік, соціальний статус пацієнта, тривалість ЦД, наявність діабетичної ангіопатії та атеросклерозу судин нижніх кінцівок, а на його перебіг — прогресування діабетичної ангіопатії нижніх кінцівок, атеросклерозу судин, наявність тромбозу вен нижніх кінцівок, гіпертонічної хвороби, інфаркту міокарда та інсульту.
2. На розвиток і перебіг СДС не справляють суттєвого впливу наявність у хворого на ЦД ожиріння та дисліпідемії.
3. Частота СДС серед чоловіків (37,5%) в 1,6 раза перевищує таку серед жінок (24,0%).
4. Соціальний статус пацієнтів, наявність серцево-судинних ускладнень ЦД і супутньої патології негативно позначаються на можли-

## Список використаної літератури

1. Anon, 2016. Global Report on Diabetes. World Health Organization. Available at: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf). (accessed May 17, 2016).
2. Skrepnek GH, Mills JL, Armstrong DG. Foot-in-Wallet Disease: Tripped Up by «Cost-Saving» Reductions, Diabetes Care 2014 Sep 1; 37(9):e196-7.
3. Imperatore G, Cadwell BL, Geiss L, Saadinne JB, Williams DE, Ford ES, Thompson TJ, Narayan KV, Gregg EW. Thirty-year Trends in Cardiovascular Risk Factor Levels among US Adults with Diabetes National Health and Nutrition Examination Surveys, 1971-2000. American journal of epidemiology 2004 Sep 15; 160(6):531-9.
4. Woo KY, Botros M, Kuhnke J, et al. Best practices for the management of foot ulcers in people with diabetes. Adv Skin Wound Care 2013; 26(11):512-24.
5. Frykberg RG, Banks J. Management of diabetic foot ulcers: a review. Federal Practitioner 2016; 33(02):16-23.
6. Gorobeiko MB, Sviridov MV. Estimation of factors of reparation in different outcomes of wound healing in cases of diabetic foot syndrome IX meeting of the DFSG (Diabetic Foot Study Group of the EASD) 2010/9:17-19.

(Надійшла до редакції 25.02.2019 р.)

## Оригінальні дослідження

**Влияние этиологических и социальных факторов на развитие и течение синдрома диабетической стопы****З.Г. Крушинская, Т.Ю. Юзвенко, А.В. Марченко**

Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев, Украина

**Резюме. Цель:** определить влияние этиологических и социальных факторов на развитие и течение синдрома диабетической стопы (СДС).**Материал и методы.** В исследовании приняли участие 2264 больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2) (1186 мужчин, 1078 женщин), находившихся на стационарном лечении в Украинском научно-практическом центре эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины в течение последних 5 лет. Пациентов разделили на 2 группы: I — больные СД2 с СДС (n=705, 448 мужчин, 257 женщин), II (контрольная) — больные СД без СДС (n=1559, 738 мужчин, 821 женщина). Исследованы возраст, социальный статус, длительность заболевания, наличие ожирения, осложнений СД и сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, структура оперативных вмешательств, лечебная тактика, уровень гликированного гемоглобина, а также взаимосвязь между ними. Использованы методы статистической обработки и ретроспективного анализа.**Результаты.** Средний возраст больных СД I группы был выше показателя у больных II группы, а средний возраст женщин в обеих группах — выше, чем у мужчин. Большинство пациентов в обеих группах имели возраст 50-69 лет. Доля больных СД из числа социально незащищенных слоев населения в I группе составляла 81,4% против 70,0% во II группе, а доля женщин из этой категории больных в обеих группах была большей. Средняя продолжительность СД была выше в I группе и у женщин. Большинство больных в I группе имели продолжительность СД 6-10 (29,9%) и 11-15 лет (23,8%), во II группе — 1-5 (28,4%) и 6-10 лет (28,8%). Средний индекс массы тела (ИМТ) в обеих группах соответствовал ожирению I-й степени. Доля больных с ожирением в I группе — 45,8%, во II — 54,2%, с морбидным ожирением — 5,1% и 8,3% соответственно. Показатели частоты диабетической ангиопатии нижних конечностей, диабетической ретинопатии, инфаркта миокарда и инсульта составляли в I и II группах 39,6%, 65,1%, 18,4%, 12,2% и 24,0%, 56,3%, 8,8%, 7,2% соответственно. Частота СДС у мужчин (37,8%) в 1,6 раза была большей у женщин (23,8%), а диабетической полинейропатии — наоборот, у мужчин. В I группе частота атеросклероза сосудов нижних конечностей составляла 47,1% против 20,2% во II, тромбоза вен нижних конечностей — 4,6% против 2,1%, гипертонической болезни — 81,7% против 77,4%. Доли больных на монотерапии инсулинами (18,7%), комбинированной терапии препаратами инсулина и пероральных сахароснижающих препаратов (ПЦЗП) (34,6%) и в целом на инсулинотерапии (53,3%) были выше в I группе (во II группе — 11,0%, 26,7% и 37,7% соответственно)за счет уменьшения доли больных на монотерапии и в целом на терапии ПЦЗП (в I группе — 45,2% и 79,9%, во II — 59,9% и 86,7% соответственно). Средний уровень гликированного гемоглобина (HbA1C) практически не различался (в I группе —  $8,90 \pm 1,96\%$ , во II —  $9,09 \pm 2,10\%$ ). У женщин обеих групп средний уровень HbA1c (в I группе —  $9,23 \pm 2,02\%$ , во II —  $9,30 \pm 2,05\%$ ) и удельный вес больных СД в стадии декомпенсации (в I группе — 69,8%, во II — 69,4%) были выше, чем у мужчин (8,7% и 8,9%, 60,6% и 59,9% соответственно). Наличие сердечно-сосудистых осложнений СД и сопутствующей патологии повлияло на структуру оперативных вмешательств на сердце и сосудах. Доля больных, которым проведены оперативные вмешательства на сердце и сосудах, в I группе была в 5,7 раза выше, чем во II (23,3% против 4,1%). Более 40% (в I группе — 44,1%, во II — 40,6%) составляли диагностические интервенционные вмешательства.**Выводы.** На развитие СДС влияют возраст, социальный статус пациента, длительность СД, наличие диабетической ангиопатии и атеросклероза сосудов нижних конечностей, а на его течение — прогрессирование диабетической ангиопатии нижних конечностей, атеросклероза сосудов и наличие тромбоза вен нижних конечностей, гипертонической болезни, инфаркта миокарда и инсульта. На развитие и течение СДС не оказывают существенного влияния наличие у больного СД ожирения и дислипидемии. Частота СДС у мужчин (37,5%) в 1,6 раза выше, чем у женщин (24,0%). Социальный статус пациентов, наличие сердечно-сосудистых осложнений СД и сопутствующей патологии негативно сказываются на возможности проведения, адекватности и эффективности лечения СД и сопутствующей патологии, а также влияют на лечебную тактику ведения пациентов (увеличение доли больных на инсулинотерапии с 37,7% до 53,3% за счет уменьшения доли больных на терапии ПЦЗП с 86,7% до 79,9%), частоту оперативных вмешательств на сердце и сосудах (увеличение доли больных, которым проведены операции, с 4,1% до 23,3%).**Ключевые слова:** сахарный диабет, синдром диабетической стопы.**The influence of etiological and social factors on the development and course of diabetic foot syndrome****Z. Krushinskaya, T.Yu. Yuzvenko, A.V. Marchenko**

Ukrainian Scientific and Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kiev, Ukraine

**Abstract. Objective:** to determine the effect of etiological and social factors on the development and course of diabetic foot syndrome (DFS).

Cardiovascular diseases are the most common pathology in the world, leading to disability of early death. Their development is closely associated with type 2 diabetes (T2DM), the prevalence of which currently has signs of a pandemic. Early diagnosis of vascular

lesions of various organs and systems in men with T2DM makes it possible, under the condition of timely and adequate treatment, to prevent or slow down the development of cardiovascular events: heart attacks, strokes. The goal is to study the state of testicular, renal and cerebral blood flow in men with diabetes mellitus using the radionuclide method.

**Material and methods.** The study involved 2264 patients with T2DM (1186 men, 1078 women) who were hospitalized at the Ukrainian Scientific and Practical Center for Endocrine Surgery, transplantation of endocrine organs and tissues of the Ministry of Health of Ukraine for the last 5 years old. The patients were divided into 2 groups: I — patients with T2DM with DFS (n=705, 448 men, 257 women), II (control) — patients with T2DM without DFS (n=1559, 738 men, 821 women). The age, social status, duration of the disease, the presence of obesity, complications of diabetes and concomitant cardiovascular pathology, the structure of surgical interventions, medical tactics, the level of glycated hemoglobin, as well as the relationship between them were studied. Used methods of statistical processing and retrospective analysis.

**Results.** The average age of patients with diabetes I group was higher than in patients of group II, and the average age of women in both groups was higher than among men. Most patients in both groups were 50-69 years old. The proportion of patients with diabetes among the socially unprotected segments of the population in group I was 81.4% against 70.0% in group II, and the proportion of women from this category of patients in both groups was higher. The average duration of diabetes was higher in the first group and in women. The majority of patients in the I group had the duration of diabetes 6-10 (29.9%) and 11-15 years (23.8%), in the II group — 1-5 (28.4%) and 6-10 years (28.8%). The mean body mass index (BMI) in both groups corresponded to grade 1 obesity. The proportion of patients with obesity in Group I was 45.8%, in Group II it was 54.2%, with morbid obesity it was 5.1% and 8.3%, respectively. The incidence rates of diabetic angiopathy of the lower limbs, diabetic retinopathy, myocardial infarction and stroke in the I and II groups were 39.6%, 65.1%, 18.4%, 12.2% and 24.0%, 56.3%, 8.8%, 7.2%, respectively. The frequency of DFS in men (37.8%) was 1.6 times higher in women (23.8%), and diabetic polyneuropathy, on the contrary, in men. In the I group, the frequency of atherosclerosis of the lower extremities was 47.1% against 20.2% in II, venous thrombosis of the lower extremi-

ties — 4.6% against 2.1%, and hypertension — 81.7% against 77.4%. The shares of patients on insulin monotherapy (18.7%), combination therapy with insulin and oral hypoglycemic drugs (OHD) (34.6%) and insulin therapy in general (53.3%) were higher in group I (group II — 11.0%, 26.7% and 37.7%, respectively) due to a decrease in the proportion of patients on monotherapy and, in general, on therapy for OHD (in group I — 45.2% and 79.9%, in group II — 59.9% and 86.7%, respectively). The average level of glycated hemoglobin (HbA1c) practically did not differ (in group I —  $8.90 \pm 1.96\%$ , in group II —  $9.09 \pm 2.10\%$ ). In women of both groups, the average HbA1c level (in the I group —  $9.23 \pm 2.02\%$ , in the II —  $9.30 \pm 2.05\%$ ) and the proportion of diabetes patients in the decompensation stage (in the I group — 69.8%, in II — 69.4%) were higher than in men (8.7% and 8.9%, 60.6% and 59.9%, respectively). The presence of cardiovascular complications of diabetes and comorbidities affected the structure of surgical interventions on the heart and blood vessels. The proportion of patients who underwent surgery on the heart and blood vessels in the group I was 5.7 times higher than in group II (23.3% vs. 4.1%). More than 40% (in the I group — 44.1%, in the II — 40.6%) were diagnostic intervention interventions.

**Conclusions.** Age, social status of the patient, the duration of diabetes, the presence of diabetic angiopathy and atherosclerosis of the lower extremities, and the course of the disease — the progression of lower extremity diabetic angiopathy, atherosclerosis of the lower extremities, and the presence of venous thrombosis of the lower extremities, hypertension, myocardial infarction and stroke affect the development of DFS. The development and course of DFS do not significantly affect the presence of obesity and dyslipidemia in the patient with diabetes. The frequency of DFS in men (37.5%) is 1.6 times higher than in women (24.0%). The social status of patients, the presence of cardiovascular complications of diabetes and concomitant pathology adversely affect the availability, adequacy and effectiveness of treatment of diabetes and comorbidities, and also affects the therapeutic management of patients (increasing the proportion of patients on insulin therapy from 37.7% to 53.3% due to a decrease in the proportion of patients on the treatment of OHD from 86.7% to 79.9%), the frequency of surgical interventions on the heart and blood vessels (an increase in the proportion of patients who underwent surgery from 4.1% to 23.3%).

**Keywords:** diabetes, diabetic foot syndrome.

Г.А. Зубкова,  
В.Є. Лучицький

# Радіонуклідна діагностика гемодинамічних порушень у чоловіків із цукровим діабетом 2-го типу

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

**Резюме.** Серцево-судинні захворювання є найбільш поширеною у світі патологією та призводять до інвалідації та ранньої смерті. З їх розвитком тісно пов'язано цукровий діабет 2-го типу (ЦД2), поширеність якого наразі досягла масштабів пандемії. Рання діагностика судинних уражень різних органів і систем у чоловіків із ЦД2 дає можливість за умов вчасного та адекватного лікування запобігти або сповільнити розвиток серцево-судинних подій: інфарктів та інсультів. **Мета** — дослідження стану тестикулярного, ниркового та мозкового кровообігу в чоловіків, хворих на ЦД2, із використанням радіонуклідного методу. **Матеріали та методи.** Обстежено 80 чоловіків, хворих на ЦД2, віком від 30 до 65 років. Дослідження стану кровообігу в нижніх кінцівках, нирках, мозковій тканині та яєчках виконували на сцинтиляційній томографічній гамма-камері ГКС-301Т (СКТБ «Оризон»). **Результати.** В обстежених спостерігали однотипні зміни в обох яєчках у вигляді сповільнення кровообігу в судинах великого, середнього та дрібного калібру, а також збільшення часу повного яєчкового кровообігу. На ранніх стадіях нефропатії у хворих на ЦД2 чоловіків уповільнюється кровообіг у капілярах. У хворих на ЦД2 виявлено вірогідне збільшення часу мозкового кровообігу. **Висновок.** У пацієнтів із ЦД2 мікроангіопатія передуює розвитку макроангіопатії та діагностується радіонуклідними методами ще перед появою клінічної симптоматики.

**Ключові слова:** радіонуклідна ангіографія, цукровий діабет 2-го типу, кровообіг, яєчки.

Цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) тісно пов'язано із серцево-судинними захворюваннями [1, 2]. Характерними для ЦД2 є ураження дрібних судин — мікроангіопатії, які є патогенетичними чинниками хронічних

ускладнень. Ранні стадії ангіопатій не завжди діагностуються в ході клінічного та лабораторного обстеження хворих, натомість лише за умов ранньої діагностики та вчасного початку лікування можливо сповільнення їх прогресування [3].

Останніми роками дедалі ширше застосовуються інструментальні та радіологічні

\* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

© Г.А. Зубкова, В.Є. Лучицький



методи (УЗД, МРТ, КТ) для діагностики та контролю ефективності лікування судинної патології різних органів і систем [4]. Водночас методи радіонуклідної діагностики кровобігу досі є недооціненими та маловживаними, хоча відомо, що використання в клінічній практиці сцинтиляційних гамма-камер із комп'ютерною обробкою даних дозволяє значно розширити можливості виявлення ранніх, передклінічних стадій ангіопатій, а також об'єктивно оцінювати ефективність лікування судинних уражень нижніх кінцівок, нирок, печінки, мозку та інших органів у хворих із різною патологією [5].

**Мета** — дослідження стану тестикулярного, ниркового та мозкового кровобігу в чоловіків, хворих на ЦД2, із використанням радіонуклідного методу.

## Матеріали та методи

Обстежено 80 чоловіків із ЦД2 віком від 30 до 65 років, які перебували на стаціонарному лікуванні в клініці ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Контрольну групу становили 12 осіб відповідного віку без ЦД2. Дослідження виконували на сцинтиляційній томографічній гамма-камері ГКС-301Т (СКТБ «Оризок») із низькоенергетичним коліматором загального призначення. Методом радіонуклідної ангіосцинтиграфії визначали стан кровобігу в нижніх кінцівках, нирках, мозковій тканині та яєчках.

## Результати та обговорення

У чоловіків із ЦД2 за наявності мікро-, макроангіопатій нижніх кінцівок спостерігається сповільнення швидкості повного артеріального кровобігу в стопах за рахунок кровобігу в артеріолах і капілярах без істотних змін інших показників ангіограми. Відсутність порушень часу швидкого кровобігу вказує на задовільну прохідність магістральних судин. Це підтверджується даними літератури, що мікроангіопатія передуює розвитку макроангіопатії, нейропатії. Вона поглиблюється з прогресуванням ЦД2 [6, 7].

Аналіз показників ниркової гемодинаміки дозволив виявити суттєве збільшення часу

кровобігу в капілярах нирок ( $5,82 \pm 0,31$  с у хворих на ЦД2 проти  $3,79 \pm 0,23$  с у контрольній групі,  $p < 0,05$ ). Решта досліджених показників не відрізнялися вірогідно від аналогічних контрольної групи. Отримані дані свідчать про уповільнення кровобігу в капілярах у хворих на ЦД2 чоловіків на ранніх стадіях нефропатії. Можна констатувати, що мікроангіопатія розвивається перед клінічними проявами нефропатії та передуює розвитку макроангіопатії [8].

Результати ангіосцинтиграфії яєчок у чоловіків із ЦД2 засвідчили, що підйом та спад агіографічної кривої були більш пологими, а в деяких хворих упродовж 1-ї хвилини спостереження не було виведення радіофармпрепарату (РФП). В обстежених спостерігали однотипні зміни в обох яєчках у вигляді сповільнення кровобігу в судинах великого та середнього калібру (за показником часу швидкого кровобігу — ЧШК), дрібного калібру (за показником часу повільного кровобігу — ЧПК), а також збільшення часу повного яєчкового кровобігу (ЧПЯК) (табл. 1).

Проведені дослідження підтвердили наявність мікро- і макроангіопатій яєчок у хворих на ЦД2 чоловіків зі статевими розладами. Зважаючи на те, що зменшення швидкості кровобігу в органі може призвести до гіпоксії тканини, можна передбачити певну роль ангіопатій у розвитку структурно-функціональних змін яєчок і в подальшому — у патогенезі статевих розладів. Сповільнення кровопостачання в статевих залозах чоловіків негативно впливає на статеву спроможність [9].

Найбільш виражені зміни мікроциркуляції в обстежених пацієнтів спостерігали за тривалості ЦД2 понад 10 років. Натомість вірогідного кореляційного зв'язку між тривалістю

**Таблиця 1.** Показники яєчкового кровобігу в чоловіків із цукровим діабетом 2-го типу та статевими розладами за даними радіонуклідної ангіограми ( $M \pm m$ )

| Група              | ЧПЯК             |                  | ЧШК             |                 | ЧПК             |                 |
|--------------------|------------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|                    | ЛЯ               | ПЯ               | ЛЯ              | ПЯ              | ЛЯ              | ПЯ              |
| Контроль, с (n=12) | $7,00 \pm 0,51$  | $7,14 \pm 0,34$  | $4,35 \pm 0,46$ | $4,35 \pm 0,43$ | $2,65 \pm 0,71$ | $2,84 \pm 0,46$ |
| ЦД2, с (n=33)      | $12,11 \pm 0,98$ | $11,41 \pm 1,40$ | $6,24 \pm 0,54$ | $6,01 \pm 0,55$ | $5,78 \pm 0,58$ | $5,40 \pm 0,78$ |
| p                  | <0,001           | <0,002           | <0,02           | 0,05            | <0,002          | <0,01           |

Примітка: p — вірогідність різниці з контролем; ЛЯ — ліве яєчко; ПЯ — праве яєчко.

## Оригінальні дослідження

захворювання та показниками кровотоку не встановлено. Можливими причинами виявлених змін показників кровотоку можуть бути тяжкість і декомпенсація ЦД.

Серед багатьох чинників порушення кровообігу у хворих на ЦД2 порушення глікемії (гіпер- або гіпоглікемія) посідають одне з провідних місць. Доведено, що більшість серцево-судинних чинників ризику, таких як окислення ліпідів низької щільності, збільшення вмісту тригліцеридів, чинника VII та ендотеліальна дисфункція, є значно більше вираженими на тлі ЦД [10, 11] і безпосередньо залежать від різкого збільшення глікемії. Вважають, що оксидативний стрес є одним з основних патофізіологічних ланцюгів між серцево-судинними захворюваннями та діабетом [12].

В обстежених із ЦД2 виявлено вірогідне збільшення часу мозкового кровотоку та часу капілярного кровотоку, що вказує на уповільнення швидкості мозкового кровотоку переважно за рахунок порушення функціонального стану судин системи мікроциркуляції. Збільшення показника виведення радіонукліда може бути зумовлено як уповільненням відтоку крові, так і порушенням проникності судинної стінки. Середні показники часу кровотоку в судинах великого та середнього калібру та інтенсивності кровотоку не змінювались.

З метою визначення впливу артеріального тиску (АТ) на показники кровотоку, що є надто важливим для мозкового кровообігу, хворих розділили на дві групи. До першої групи

увійшли обстежені з нормальним АТ, до другої групи — пацієнти, в яких АТ перевищував 140/85 мм рт. ст.

У хворих на ЦД2 із нормальним АТ порівняно з даними контрольної групи вірогідно збільшувалися показники часу мозкового кровотоку (ЧМК) і часу капілярного кровотоку (ЧКК), показник виведення радіонукліда (ПВР), і зменшувався показник інтенсивності кровотоку (ПІК) (табл. 2). Відомо, що порушення відтоку крові призводить до підвищення венозного тиску. Отже, у хворих із нормальним АТ уповільнення мозкового кровотоку може бути зумовлено передусім порушенням відтоку крові. У хворих із підвищеним АТ порівняно з даними контрольної групи збільшувався лише показник ЧКК.

Звертає на себе увагу той факт, що показник ПІК, який дозволяє виявити порушення деяких механізмів регуляції мозкового кровотоку, змінювався не односпрямовано у хворих із нормальним і підвищеним АТ.

У чоловіків із ЦД2 і нормальним АТ зміни в кровопостачанні виникали частіше за рахунок порушення функціонального стану дрібних артерій і вен. Водночас наявність артеріальної гіпертензії на тлі ЦД2 є однією з провідних причин змін мозкового кровообігу за рахунок порушення механізмів авторегуляції тону судин.

Кореляційний аналіз зв'язку між АТ і показниками мозкового кровотоку показав, що збільшення АТ у чоловіків із ЦД2 супроводжується збільшенням інтенсивності крово-

**Таблиця 2.** Показники мозкового кровотоку в чоловіків із цукровим діабетом 2-го типу залежно від рівня артеріального тиску ( $M \pm m$ )

| Група                     | ЧМК           |          | ЧШК      |          | ЧКК      |          | ПІК       |           | ПВР       |           |
|---------------------------|---------------|----------|----------|----------|----------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|                           | півкуля мозку |          |          |          |          |          |           |           |           |           |
|                           | п             | л        | п        | л        | п        | л        | п         | л         | п         | л         |
| Контроль, с (n=12)        | 6,9±0,27      | 7,2±0,18 | 5,6±0,21 | 5,8±0,21 | 1,3±0,06 | 1,4±0,25 | 12,4±0,64 | 11,9±0,43 | 37,8±4,62 | 39,5±4,75 |
| ЦД2, АТ норм., с (n=26)   | 8,5±0,28      | 8,9±0,37 | 5,6±0,33 | 5,7±0,34 | 2,9±0,33 | 3,2±0,34 | 9,6±0,38  | 9,3±0,38  | 52,3±4,23 | 54,7±3,28 |
| p                         | <0,001        | <0,001   | >0,5     | >0,5     | <0,001   | <0,001   | <0,001    | <0,001    | <0,02     | <0,02     |
| ЦД2, АТ підвищ., с (n=21) | 7,7±0,30      | 7,3±0,28 | 5,1±0,26 | 4,8±0,31 | 2,7±0,37 | 2,5±0,42 | 14,4±0,67 | 15,1±0,68 | 49,8±6,51 | 48,1±6,14 |
| p                         |               |          |          |          |          |          |           |           |           |           |
| P <sub>1</sub>            |               |          |          |          |          |          |           |           |           |           |
| p                         | >0,05         | >0,5     | >0,5     | >0,05    | <0,001   | <0,05    | >0,5      | >0,05     | >0,5      | >0,5      |
| p <sub>1</sub>            | >0,05         | <0,05    | >0,5     | >0,5     | >0,5     | >0,5     | <0,001    | <0,001    | >0,5      | >0,05     |

Примітка: p — вірогідність різниці з контролем; p<sub>1</sub> — вірогідність різниці з групою ЦД2, АТ норм.; n — права; Л — ліва.

бігу в мозку, що може вказувати на схильність до порушення гематоенцефалічного бар'єру незалежно від початкового АТ [13].

## Висновки

1. На ранніх стадіях нефропатії у хворих на ЦД2 чоловіків уповільнюється кровобіг у капілярах.
2. Проведені дослідження підтвердили наявність мікро- і макроангіопатій яєчок у хворих на ЦД2 чоловіків зі статевими розладами.
3. В обстежених із ЦД2 виявлено вірогідне збільшення часу мозкового кровобігу та часу капілярного кровобігу, що вказує на уповільнення швидкості мозкового кровобігу переважно за рахунок порушення функціонального стану судин системи мікроциркуляції.
4. У хворих на ЦД2 мікроангіопатія передують розвитку макроангіопатії та діагностується радіонуклідними методами ще перед появою клінічної симптоматики.

## Список використаної літератури

1. Тронько МД, Лучицький ЄВ, Паньків ВІ. Ендокринні аспекти метаболічного синдрому: навчальний посібник. Київ — Чернівці. 2005; 185 с. (Tron'ko MD, Luchyts'kyu YE, Pan'kiv VI. Endocrine aspects of metabolic syndrome: a manual. Kyiv — Chernivtsi. 2005; 185 p.).
2. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. Nat Rev Endocrinol. 2018 Feb;14(2):88-98.
3. Guasch-Ferré M, Hruby A, Toledo E, Clish CB, Martínez-González MA, Salas-Salvadó J, Hu FB. Metabolomics in Prediabetes and Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. Diabetes Care. 2016 May;39(5):833-46.
4. Гогін ЕЕ. Основные тенденции совершенствования диагностики и возрастающее значение инвазивных методов исследования. Тер. архив. 2003;4:5-7. (Gogin YeYe. The main trends in the improvement of diagnostics and the increasing importance of invasive research methods. Ter. arkhiv. 2003;4:5-7).
5. Ходарева ЕН, Минхин, СЕ, Фичурин ЗС. Сцинтиграфия почек с каптоприлом в диагностике реноваскулярной гипертензии. Тер. архив. 1992;64(4):33-8. (Khodareva YeN, Minkhin SE, Fichurkin ZS. Renal scintigraphy with captopril in the diagnosis of renovascular hypertension. Ter. arkhiv. 1992;64(4):33-8).
6. Grundy SM. Metabolic syndrome. In: Bonora E, DeFronzo R. (eds). Diabetes complications, comorbidities and related disorders. Endocrinology. Springer, Cham. 2018;71-107.
7. Sarafidis PA, Whaley-Connell A, Sowers JR, Bakris GL. Cardiometabolic syndrome and chronic kidney disease: what is the link? J Cardiometab Syndr. 2006 Winter;1(1):58-65.
8. Шестакова МВ, Дедов ИИ, Мухин НА, Шереметьева ОВ. Метаболические и гемодинамические аспекты диабетической нефропатии. Пробл. эндокринологии. 1993;39(3):55-7. (Shestakova MV, Dedov II, Mukhin NA, Sheremet'yeva OV.

Metabolic and hemodynamic aspects of diabetic nephropathy. Probl. endokrinologii. 1993;39(3):55-7).

9. Montorsi F, Briganti A, Salonia A, Rigatti P, Margonato A, Macchi A, et al. Erectile dysfunction prevalence, time of onset and association with risk factors in 300 consecutive patients with acute chest pain and angiographically documented coronary artery disease. J Eur Urol. 2003;44(3):360-4.
10. Малижев ВО, Анастасій ЛВ, Ларін ОС, Неборацько МВ, Гирявенко ОЯ. Ліпоцитокіни в генезі цукрового діабету 2-го типу. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2005;1(10):3-25. (Malyzhev VO, Anastasiy LV, Larin OS, Neborachko MV, Huryavenko OYa. Lipocytokines in the genesis of type 2 diabetes mellitus. Klinichna endokrynolohiya ta endokrynna khirurgiya. 2005;1(10):3-25).
11. Kong AP, Chan NN, Chan JC. The role of adipocytokines and neurohormonal dysregulation in metabolic syndrome. Curr Diabetes Rev. 2006 Nov;2(4):397-407.
12. Визир ВА, Березин АЕ. Аполипопротеины как маркеры кардиоваскулярного риска. Укр. мед. Часопис. 2008;6(68) XI-XII:53-61. (Vizir VA, Berezin AYe. Apolipoproteins as markers of cardiovascular risk. Ukr. med. Chasopis. 2008;6(68) XI-XII:53-61).
13. McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, Golden SH, Schmidt MI, East HE, et al. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease the atherosclerosis risk communities study. Diabetes Care. 2005 Feb;28(2):385-90.

(Надійшла до редакції 25.02.2019 р.)

## Радионуклидная диагностика гемодинамических нарушений у мужчин с сахарным диабетом 2-го типа

Г.А. Зубкова, В.Е. Лучицкий

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

**Резюме.** Сердечно-сосудистые заболевания являются наиболее распространенной в мире патологией, приводящей к инвалидизации ранней смерти. С их развитием тесно связан диабет 2-го типа (СД2), распространенность которого в настоящее время имеет признаки пандемии. Ранняя диагностика сосудистых поражений различных органов и систем у мужчин с СД2 дает возможность при условии своевременного и адекватного лечения предупредить или замедлить развитие сердечно-сосудистых событий: инфарктов, инсультов. **Цель** — исследование состояния тестикулярного, почечного и мозгового кровотока у мужчин, больных СД2, с использованием радионуклидного метода. **Материалы и методы.** Обследованы 80 мужчин, больных СД2, в возрасте от 30 до 65 лет. Исследования состояния кровотока в нижних конечностях, почках, мозговой ткани и яичках выполняли на сцинтиляционной томографической гамма-камере ГК-301Т (СКТБ «Оризон»). **Результаты.** У обследованных наблюдали однотипные изменения в обоих яичках в виде замедления кровотока в сосудах крупного, среднего и мелкого калибра, а также увеличение времени полного яичкового кровотока. На ранних стадиях нефропатии у больных СД2 мужчин замедляется кровотоков в капиллярах. У больных СД2 выявлено достоверное увеличение времени мозгового кровотока. **Вы-**

## Оригінальні дослідження

**вод.** У больных СД2 микроангиопатия предшествует развитию макроангиопатий и диагностируется радионуклидными методами еще до появления клинической симптоматики.

**Ключевые слова:** радионуклидная ангиография, сахарный диабет 2-го типа, кровоток, яички.

## Radionuclide diagnostic of hemodynamic disturbances in males with metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus

**G.A. Zubkova, V.Ye. Luchytsky**

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, NAMS of Ukraine»

**Abstract.** Cardiovascular diseases are the most common pathology in the world, leading to disability of early death. Their development is closely associated with type 2 diabetes mellitus (T2DM), the prevalence of which currently has signs of a pandemic. Early diagnosis of vascular lesions of various organs and systems in men with T2DM makes it possible, under the condition of timely and

adequate treatment, to prevent or slow down the development of cardiovascular events: heart attacks, strokes. **The goal** is to study the state of testicular, renal and cerebral blood flow in men with diabetes mellitus using the radionuclide method. **Materials and methods.** 80 male patients with T2DM, aged 30 to 65 years, were examined. Investigations of the state of blood flow in the lower extremities, kidneys, brain tissue and testicles were performed on a GCS-301T scintillation tomographic gamma camera (Orizon STTE). **Results.** In the examined, similar changes in both testicles were observed in the form of slowing blood flow in the vessels of large, medium and small caliber, as well as an increase in the time of complete testicular blood flow. In the early stages of nephropathy in patients with diabetes mellitus, the blood flow to the capillaries slows down. A significant increase in cerebral blood flow time was found in patients with T2DM. **Conclusion.** In patients with T2DM, microangiopathy precedes the development of macroangiopathies and is diagnosed by radionuclide methods even before the onset of clinical symptoms.

**Keywords:** radionuclide angiography, type 2 diabetes mellitus, blood flow, testes.

DOI: 10.31793/1680-1466.2019.24-1.29

# Роль генетичного дослідження мутацій гена гормону росту в діагностиці синдрому біологічно неактивного гормону росту в дітей

Н.А. Спринчук<sup>1,2</sup>,  
О.В. Большова<sup>1</sup>,  
В.Є. Досенко<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

<sup>2</sup> НМАПО ім. П.Л. Шупика

<sup>3</sup> ДУ «Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України»

**Резюме. Мета.** Визначити роль генетичного дослідження мутацій гена гормону росту в діагностиці синдрому біологічно неактивного гормону росту (СБНГР) для уточнення його форми та призначення патогенетичного лікування. **Матеріали та методи.** Обстежено 153 дитини (61 дівчинка та 92 хлопчики) віком від 3 до 10 років із відставанням у рості понад мінус 2 SD від фізіологічних показників. Соматотропну функцію досліджували за допомогою фармакологічних проб. Для підтвердження СБНГР проводили чотириденну пробу на чутливість до ГР. У 50 дітей із підтвердженим СБНГР визначали наявність мутації D112G у гені ГР методом полімеразної ланцюгової реакції. **Результати.** У пацієнтів із СБНГР виявлено характерні гормональні порушення — низький рівень інсуліноподібного чинника росту 1 (ІЧР-1) на тлі нормального рівня ГР та індексу маси тіла (ІМТ) не нижче від 50-ї перцентилі для даного віку та статі. За результатами дослідження наявності заміни в гені ГР ( $C^{475} \rightarrow T$ ,  $Asp_{138} \rightarrow Gly$ ) у цілому по групі обстежених із СБНГР не виявлено: генотип усіх пацієнтів — C/C (Asp/Asp). **Висновки.** У дітей України, хворих на СБНГР, генетичне дослідження не виявило мутації D112G у гені ГР. Основними критеріями діагностики СБНГР є нормальний або підвищений рівень ГР і знижений — ІЧР-1, як правило, позитивна реакція на чутливість до ГР, ІМТ понад 50-у перцентиль, відсутність соматичної патології. Для остаточного генетичного підтвердження СБНГР інформативним буде секвенування гена ГР для виявлення порушень його структури в усіх сайтах. **Ключові слова:** синдром біологічно неактивного гормону росту, мутація D112G, секвенування, алгоритм діагностики.

**Вступ.** Розпізнати роль генетичних чинників без медико-генетичного дослідження дуже

\* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. E-mail: sprinchukn@gmail.com

©Н.А. Спринчук, О.В. Большова, В.Є. Досенко

складно, надто коли йдеться про рідкісні патології. Синдром біологічно неактивного гормону росту (СБНГР) — це генетично детерміноване захворювання, що клінічно проявляється з раннього дитинства як ізольована со-

VERTE ►

## Оригінальні дослідження

матотропна недостатність. Останнім часом ця нозологія діагностується дедалі частіше. Пацієнтів із СБНГР уперше описано 1978 року польським педіатром А.А. Kowarski. Він описав дівчинку віком 3,5 року з низькорослістю, яка народилася вчасно з масою тіла 3300 г і довжиною тіла 51 см. У 3 роки і 6 місяців її зріст становив 79,4 см, що становило мінус 3,6 SD (Standart Deviation) від фізіологічної норми. Рентгенологічний вік «відставав» від хронологічного на 1,5 року. Показники гормону росту (ГР) за результатами стимульованих проб були підвищеними, а інсуліноподібного чинника росту 1 (ІЧР-1) — нижчими від референтних значень для даної вікової категорії. На тлі лікування ГР дівчинка прибавила в рості 11 см за рік, на відміну від попередніх 4,5 см. Але молекулярне підґрунтя цього захворювання було розшифровано Y. Takahashi лише 1996 року [1, 2].

Наразі вже відомо понад десять мутацій у гені ГР, які інактивують соматотропний гормон і роблять його біологічно неактивним [3-6]. Але, за даними літератури, найчастішою є гетерозиготна мутація D112G гормону росту, де в його 112-му кодоні гліцин замінено на аспарагін, що вважається класичним гормоночутливим варіантом СБНГР, що його було описано А.А. Kowarski. На тлі приймання такими хворими препаратів рГР відзначається значне підвищення рівня ІЧР-1 із подальшим ростовим ефектом [7].

Інший тип СБНГР (гормонечутливий) трапляється вкрай рідко та зумовлений гетерозиготною місенс-мутацією R77C та їй подібними, які призводять до змін молекули ГР і ще більшою мірою, ніж за гормоночутливого варіанта СБНГР, знижують його біологічну активність. Ці мутації ГР призводять до того, що він проявляє в 6 разів більшу, ніж нормальний соматропін, спорідненість до рецепторного білка, який зв'язується з ГР, і блокує фосфорилювання тирозину в 10 разів активніше, ніж нормальний ГР, унаслідок чого значно знижується рівень ІЧР-1. У пацієнтів з аналогічними мутаціями в гені ГР терапія препаратами рГР не підвищує рівня ІЧР-1 і не справляє ростового ефекту [8, 9].

Складнощі діагностики СБНГР полягають у тому, що разом із затримкою росту та біологічного віку секрецію ГР та інші функції

гіпофіза не порушено, а єдиним гормонально зміненим проявом є значне зниження рівня ІЧР-1, що також характерно для синдрому резистентності до ГР і вимагає проведення диференційної діагностики між цими двома генетично детермінованими захворюваннями [4, 6]. Також ідентичні лабораторні та клінічні прояви мають ідіопатична низькорослість (ІН) і соматична патологія в дітей, яка супроводжується функціональною недостатністю печінки, некомпенсованим станом ниркової патології, будь-якими захворюваннями, що супроводжуються низькою масою тіла. Тому медико-генетичне уточнення іноді буває необхідним для встановлення остаточного діагнозу.

**Мета дослідження** — визначити роль генетичного дослідження мутацій гена гормону росту в діагностиці СБНГР для уточнення його форми та призначення патогенетичного лікування низькорослості.

## Матеріали та методи

У відділенні дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» обстежено 153 дитини (61 дівчинка та 92 хлопчики) віком від 3 до 10 років. Усі діти мали низькорослість і відставання в рості понад мінус 2 SD від фізіологічних показників, кістковий вік (КВ) був зменшений від хронологічного більше ніж на 2 роки.

Перед початком дослідження було отримано інформовану згоду від усіх пацієнтів та їх батьків.

Усім дітям проведено клінічний огляд із визначенням індексу маси тіла (ІМТ) [10]. Визначали базальний і стимульований рівні ГР відповідно до міжнародних протоколів із застосуванням фармакологічних стимуляторів — клонідину та/або інсуліну [11, 12]. Рівні ГР, ІЧР-1, тиреотропного гормону (ТТГ), тироксину вільного ( $T_4$ ) визначали в крові радіоімунним методом за допомогою стандартних наборів IRMA (Immunotech, Чехія). Базальні рівні кортизолу та адренокортикотропного гормону (АКТГ) у плазмі визначали радіоімунним методом із використанням наборів фірми Amersham Radiochemical Centre (Велика Британія).

Для підтвердження СБНГР обов'язково всім хворим проводили чотириденну пробу на чутливість до ГР [13]. Цей тест полягає у введенні рГР у дозі з розрахунку 0,033 мг/кг на добу, підшкірно, протягом 4 днів і визначенні рівнів ІЧР-1 перед першою ін'єкцією рГР (1-й день) і наступного дня по завершенні проби (5-й день). Проба вважається позитивною, якщо рівень ІЧР-1 підвищується у 2 рази і більше.

У 50 дітей із підтвердженим діагнозом СБНГР за клініко-лабораторними критеріями сумісно з ДУ «Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАМН України» проводили медико-генетичне дослідження на наявність мутації D112G у гені ГР. Для проведення даного дослідження виділяли ДНК із лейкоцитів цільної крові з використанням наборів D1Atom DNA Prep (Isogene, Росія). Метод ґрунтується на використанні реагенту з гуанідинізоціанатом, призначеного для лізису клітин, солюбілізації клітинного дебрису, а також для денатурації клітинних нуклеаз. У присутності лізуючого реагенту ДНК активно сорбується на NucleoS<sup>™</sup>-сорбенті, потім легко відмивається від білків і солей спиртовим розчином. Згодом ДНК екстрагують із сорбенту та переносять у стерильні, вільні від ДНК та РНК мікропробірки. Отримана ДНК може безпосередньо використовуватися для проведення полімеразної ланцюгової реакції. Набір дозволяє виділяти зі свіжого біологічного матеріалу високомолекулярну ДНК (40-50 тисяч пар нуклеотидів високої чистоти ( $OD_{260/280\text{ нм}}$  1.6-2.0)). Вихід чистої ДНК зі 100 мкл цільної крові становить 3-5 мкг. У процесі виділення ДНК дотримували рекомендацій виробника комерційного набору.

Контрольну групу становили 10 здорових дітей без відхилення в рості та гормональному статусі, яким проведено аналогічне дослідження на виявлення мутації D112G.

Статистичну обробку результатів виконували з використанням статистичних програм Microsoft Excel і методів варіаційної статистики. Результати наведено у вигляді середніх значень та їх стандартної похибки ( $M \pm m$ ). Вірогідність різниці оцінювали за параметричним критерієм Стюдента ( $t$ ). Різницю вважали вірогідною за  $p < 0,05$ ; за  $0,05 < p < 0,1$  відзначали тенденцію до вірогідності.

## Результати та їх обговорення

Діагноз СБНГР верифіковано на підставі характерних гормональних порушень — низького рівня ІЧР-1 на тлі нормального або підвищеного рівня ГР та ІМТ не нижче від 50-ї перцентилі для різних вікових категорій. Дітей із низьким ІМТ не включали до дослідження.

Оскільки рівень ІЧР-1 може бути зниженим на тлі поганого харчування та некомпенсованих соматичних захворювань [14, 15], в усіх дітей, які увійшли до групи обстежених, включали патологію печінки, шлунково-кишкового тракту, нирок, легенів і серцево-судинної системи. Стан гіпофізарно-тиреоїдної та гіпофізарно-надниркової систем у пацієнтів із СБНГР не був порушеним, що є характерним для СБНГР, який проявляється як ізольована форма недостатності ГР.

Необхідно зауважити, що всі обстежені раніше не отримували препаратів анаболічного ряду та рГР.

На час народження більшість дітей (83,7%) мали пропорційну будову тіла з нормальними показниками зросту та ІМТ. У 26,1% випадків серед хворих із СБНГР виявлено ознаки внутрішньоутробної затримки розвитку, що проявлялося більшим ступенем зниження показників зросту ( $43,94 \pm 1,05$  см), ніж маси тіла ( $2,41 \pm 0,21$  кг), тобто, маса тіла новонародженого відповідала його зросту. У подальшому на тлі різкого відставання в рості, затримки швидкості росту й кісткового дозрівання в дітей зберігалися нормальні пропорції тіла відносно вікових показників.

У діагностиці багатьох синдромів первинного порушення росту й гено-хромосомної патології не останнє місце, а інколи й головне, посідає типовий фенотип хворого. Для всіх обстежених із СБНГР проаналізовано та описано їх фенотип. У більшості пацієнтів (81,7%) спостерігали такі особливі риси обличчя, як виступаюче чоло й сідлоподібний ніс, гіпоплазія нижньої щелепи, у багатьох дітей відзначено відстовбурчені вуха. «Яскравість» проявів фенотипу мала пряму залежність від ступеня гормональних відхилень, надто від недостатності ІЧР-1. Фенотип дітей із СБНГР був подібний до такого хворих з ізольованою соматотропною недостатністю та дітей, які мають низькорослість унаслідок рецепторної нечутливості до ГР [16, 17].

## Оригінальні дослідження

Усім дітям проведено дослідження соматотропної функції та доведено, що вона не була зміненою. Показники викиду СТГ, які вважаються нормальними за викиду понад 10 нг/мл, не різнилися залежно від віку, статі дитини та фармакологічного препарату (клонідин, інсулін), застосованого для стимуляції. Показник максимального викиду СТГ після фармакологічних проб у цілому по групі становив  $18,8 \pm 1,5$  нг/мл, що відповідає нормальній соматотропній функції гіпофіза.

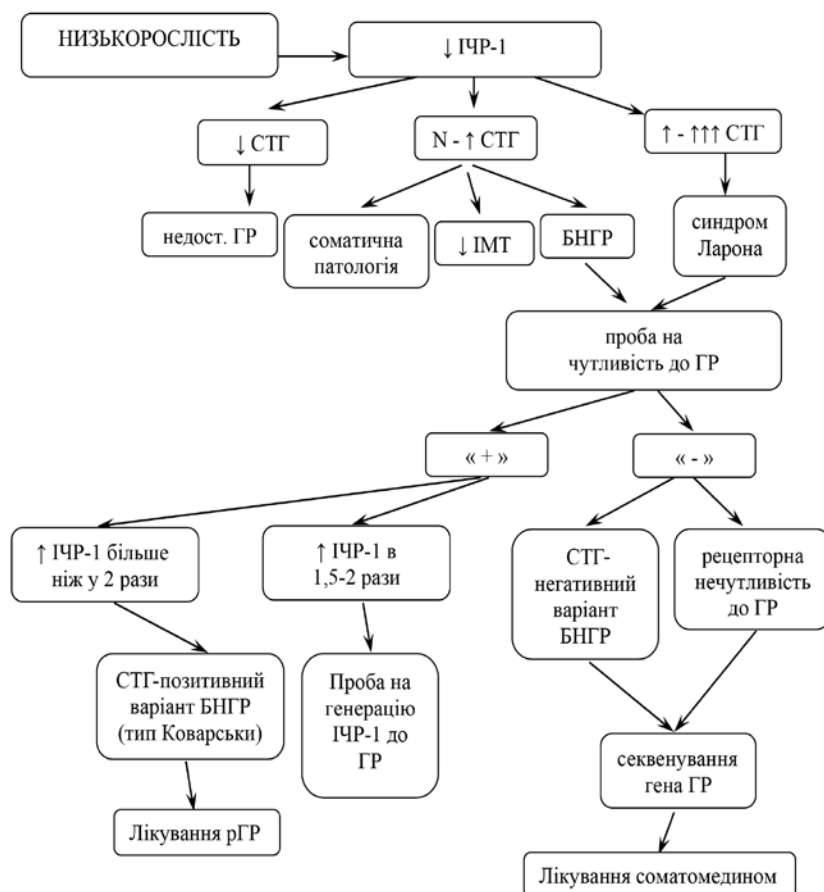
Рівень ІЧР-1 в усіх хворих був значно зниженим. Оскільки референтні показники різняться залежно від віку та стадії статевого дозрівання, пацієнтів розподілили на 3 групи за віком: перша група — від 0 до 4 років, друга — від 5 до 7 років, третя — від 8 до 10 років. Нормальні показники ІЧР-1 для цих груп становлять відповідно 49-171 нг/мл, 76-299 нг/мл і 247-396 нг/мл. До першої групи увійшли 24 хворих, до другої — 56, до третьої — 73 дитини. В усіх пацієнтів початково вміст ІЧР-1 був значно меншим від нижньої межі референтних значень і становив у першій групі  $21,8 \pm 3,9$  нг/мл, у другій —  $61,4 \pm 6,6$  нг/мл, у третій —  $128,7 \pm 14,1$  нг/мл. Після проведення 4-денного тесту на чутливість до ГР вміст ІЧР-1 вірогідно зростає більше ніж у 2-3 рази та досягав нормальних значень відповідної вікової категорії, а саме: у першій групі збільшився до  $59,3 \pm 6,8$  нг/мл, у другій — до  $201,5 \pm 10,4$  нг/мл, у третій — до  $294,2 \pm 18,2$  нг/мл ( $p < 0,01$ ).

Але в 6 хворих підвищення рівня ІЧР-1 більше ніж у 2 рази не відбулося, а в 4 із них відзначено зниження вмісту ІЧР-1. Цих пацієнтів виключили з подальшого дослідження. Діагноз СБНГР (тип Коварськи) у них не підтвердився. Вони можуть мати рідкісну мутацію R77C або їй побідні, тобто форми, нечутливі до лікування рГР, або цілковиту рецепторну нечутливість до ГР (синдром Ларона). Цим дітям було рекомендовано проведення медико-генетичного дослідження гена ГР на наявність

його мутацій для уточнення діагнозу з подальшим призначенням лікування препаратами соматомедину.

Пацієнтам, в яких підвищення рівня ІЧР-1 було більшим ніж у 1,5 раза, але меншим ніж удвічі, рекомендовано проводити тест на генерацію ІЧР-1 до ГР для диференційної діагностики гормононечутливої мутації ГР з ідіопатичною низькорослістю та частковою рецепторною нечутливістю до ГР [18]. Тест проводиться аналогічно пробі на чутливість до ГР із введенням рГР у дозі 0,05 мг/кг/добу.

Для встановлення доцільності проведення генетичного дослідження конкретних мутацій у гені ГР було відібрано 50 пацієнтів із СБНГР, який був діагностований за клінічно-лабораторними показниками. У даної групи пацієнтів для генетичного підтвердження СБНГР досліджували наявність мутації D112G у гені ГР, яка, за даними літератури, має виявлятися найчастіше. За результатами дослідження наявності заміни в 112-му кодоні гена ГР гліци-



**Рис.** Алгоритм діагностики низькорослості зі збереженою функцією соматотропного гормону на тлі зниженого вмісту ІЧР-1.



ну на аспарагін ( $C^{475} \rightarrow T$ ,  $Asp_{138} \rightarrow Gly$ ) у хворих на СБНГР і в практично здорових дітей цю заміну не виявлено в цілому по групі обстежених: генотип усіх пацієнтів — C/C (Asp/Asp).

Оскільки визначення конкретної мутації для підтвердження СБНГР, як показало наше дослідження, не є інформативним, бажано проводити секвенування гена ГР. Але наразі ця методика не виконується в жодній клінічній лабораторії України, а проведення її за кордоном є малодоступним для більшості нашого населення. Тому було розроблено алгоритм діагностики низькорослості у випадках зниженого рівня ІЧР-1, якого ми радимо дотримувати (рис.).

Отже, у дітей України, хворих на СБНГР, генетичне дослідження не виявило мутації D112G у гені ГР, і визначення окремо взятих мутацій у гені ГР не є доцільним. Щороку зростає кількість нових «відкритих» мутацій, тому для остаточного генетичного підтвердження СБНГР найбільш інформативним може бути проведення секвенування гена ГР для виявлення його структурних порушень. Основними критеріями діагностики СБНГР наразі є низькорослість із певним фенотипом пацієнта та характерними лабораторними показниками.

## Висновки

1. У дітей України, хворих на СБНГР, генетичне дослідження не виявило мутації D112G у гені гормону росту.
2. Основними клініко-лабораторними критеріями діагностики СБНГР є низькорослість із певним фенотипом пацієнта та характерними гормональними показниками, такими як: нормальний або підвищений рівень ГР, знижений вміст ІЧР-1, як правило, позитивна чотириденна проба на чутливість до ГР, нормальний ІМТ, відсутність супутньої соматичної патології.
3. Для остаточного генетичного підтвердження СБНГР найбільш інформативним є секвенування гена ГР для виявлення порушень його структури в усіх сайтах.

## Список використаної літератури

1. Kowarski AA, Schneider J, Ben-Galim E, Weldon VV, Daughaday WH. Growth failure with normal serum RIA-GH and low somatomedin activity: somatomedin restoration and growth acceleration after exogenous GH. *J Clin Endocrinol Metab.* 1978 Aug;47(2):461-4.

2. Takahashi Y, Kaji H, Okimura Y, Goji K, Abe H, Chihara K, et al. Short stature caused by a mutant growth hormone. *N Engl J Med.* 1996;334:432-6.
3. Besson A, Salemi S, Deladoey J, Vuissoz J-M, Eble A, Bidlingmaier M, et al. Short stature caused by a biologically inactive mutant growth hormone (GH-C53S). *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 May;90(5):2493-9.
4. Petkovic V, Miletta MC, Boot AM, Losekoot M, Flueck CE, Pandey AV, et al. Short stature in two siblings heterozygous for a novel bioinactive GH mutant (GH-P59S) suggesting that the mutant also affects secretion of the wild-type GH. *Eur J Endocrinol.* 2013 Feb;168(3):35-43.
5. Petkovic V, Eble A, Pandey AV, Betta M, Mella P, Flueck CE, et al. A novel GH-1 gene mutation (GH-P59L) causes partial GH deficiency type II combined with bioinactive GH syndrome. *Growth Horm IGF Res.* 2011;21:160-6.
6. Petkovic V, Besson A, Thevis M, Lochmatter D, Eble A, Flueck CE, Mullis PE. Evaluation of the biological activity of a growth hormone (GH) mutant (R77C) and its impact on GH responsiveness and stature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Aug;92(8):2893-901.
7. Takahashi Y, Shirono H, Arisaka O, Takahashi K, Yagi T, Koga J, et al. Biologically inactive growth hormone caused by an amino acid substitution. *J Clin Invest.* 1997;100:1159-65.
8. Takahashi Y, Chihara K. Short stature by mutant growth hormones. *Growth Horm IFG Res.* 1999 June; Suppl B:37-40; discussion 40-1.
9. Savage MO, Hwa V, David A, Rosenfeld RG, Metherell LA. Genetic defects in the growth hormone-IGF-I axis causing growth hormone insensitivity and impaired linear growth. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2011 Dec;12(2):95.
10. Протоколи надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія» (зміни та доповнення) від 03.02.09 № 55. Київ, 2009. (Protokoly nadannya medychnoyi dopomohy dityam za spetsial'nistyuu «Children's Endocrinology» (zminy ta dopovnennya) vid 03.02.09 № 55. Kyiv, 2009).
11. Протоколи надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія» від 27.04.06 № 254. Київ, 2006. (Protokoly nadannya medychnoyi dopomohy dityam za spetsial'nistyuu «Children's Endocrinology» vid 27.04.06 № 254. Kyiv, 2009).
12. Maghnie M, Labarta JJ, Koledova E, Rohrer TR. Short stature diagnosis and referral. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018 Jan;8:374.
13. Пат. 63324 Україна, МПК G01N33/53 A61B10/00 (2006.01). Спосіб диференційної діагностики синдрому біологічно неактивного гормону росту, тип Коварський, і рецепторної нечутливості до гормону росту в дітей з низькорослістю / Спринчук Н.А., Болшова О.В. (UA); заявник і патентовласник ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин В.П. Комисаренка НАМН України» (UA). № у 2011 01804; заявл. 16.02.2011; опубл. 10.10.2011, Бюл. № 19. (Pat. 63324 Ukraine, MPK G01N33/53 A61B10/00 (2006.01). Method of differential diagnosis of the biologically inactive growth hormone syndrome, type Kowarsky, and receptor insensitivity to the growth hormone in children with short stature / Sprynchuk N.A., Bol'shova O.V. (UA); zayavnyk i patentovlasnyk State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of Natl. Acad. Med. Sci. of Ukraine» (UA). № u 2011 01804; stated 16.02.2011; published 10.10.2011, Bull. № 19).
14. Zelazowska-Rutkowska B, Trusiak M, Bossowski A, Cylwik B. Diagnostic usefulness of insulin-like growth factor 1 and insulin-like growth factor binding protein 3 in children with suspected pituitary dwarfism. *Clin Lab.* 2018 May 1;64(5):759-65.
15. Анцилевич ЛМ, Султанова ЛМ. Скрининговий метод діагностики гіпофізарного нанизма у дітей і підлітків. ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. 2013;1:10-3. (Antsilevich LM, Sultanova LM. Screening method for the diagnosis of pituitary nanism in children and adolescents. ENI Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik. 2013;1:10-3).
16. Gregory LC, Alatzoglou KS, McCabe MJ, Hindmarsh PC, Saldanha JW, Romano N, et al. Partial loss of function of the GHRH receptor leads to mild growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Oct;101(10):3608-15.
17. Moia S, Tessaris D, Einaudi S, deSanctis L, Bona G, Bellone S, et al. Compound heterozygosity for two GHR missense mutations in

## Оригінальні дослідження

a patient affected by Laron Syndrome: a case report. Ital J Pediatr. 2017 Oct 12;43(1):94.

18. Самсон ОЯ, Спринчук НА, Большова ОВ. Актуальні питання діагностики і лікування ідіопатичної низькорослості в дітей. Доповіді НАН України. 2017;4:96-102. (Samson OYa, Sprynchuk NA, Bol'shova OV. Actual problems of diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature. Dopovidi NAN Ukrainy. 2017;4:96-102).

(Надійшла до редакції 04.02.2019 р.)

## Роль генетического исследования мутаций гена гормона роста в диагностике синдрома биологически неактивного гормона роста у детей

Н.А. Спринчук<sup>1,2</sup>, О.В. Большова<sup>1</sup>, В.Е. Досенко<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

<sup>2</sup> НМАПО им. П.Л. Шупика

<sup>3</sup> ГУ «Институт физиологии им. А.А. Богомольца НАН Украины»

**Резюме. Цель.** Определить роль генетического исследования мутаций гена гормона роста в диагностике синдрома биологически неактивного гормона роста (СБНГР) для уточнения его формы и назначения патогенетического лечения. **Материалы и методы.** Обследованы 153 ребенка (61 девочка и 92 мальчика) в возрасте от 3 до 10 лет с отставанием в росте больше чем минус 2 SD от физиологических показателей. Проводили исследование соматотропной функции с помощью фармакологических проб. Для подтверждения СБНГР проводили четырехдневную пробу на чувствительность к ГР. У 50 детей с подтвержденным СБНГР определяли наличие мутации D112G в гене ГР методом полимеразной цепной реакции. **Результаты.** У пациентов с СБНГР обнаружены характерные гормональные нарушения — низкий уровень инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) на фоне нормального уровня ГР и индекса массы тела (ИМТ) не ниже 50-й перцентили для данного возраста и пола. По результатам исследования наличия замены в гене ГР (C<sup>475</sup>→T, Asp<sub>138</sub>→Gly) у больных СБНГР данную замену не выявлено в целом по группе обследованных — генотип всех пациентов — C/C (Asp/Asp). **Выводы.** У детей Украины с СБНГР генетическое исследование не выявило мутации D112G в гене ГР. Основными критериями диагностики СБНГР являются нормальный или повышенный уровень ГР, сниженный показатель ИФР-1, как правило, положительная реакция на чувствительность к ГР, ИМТ выше 50-й перцентили для конкретного возраста и пола, отсутствие соматической патологии. Для окончательного генетического подтверждения СБНГР информативным будет секвенирование гена ГР для выявления нарушений его структуры во всех сайтах.

**Ключевые слова:** синдром биологически неактивного гормона роста, мутация D112G, секвенирование, алгоритм диагностики.

## The role of the genetic study of growth hormone genetic mutations for diagnosing syndrome of biologically inactive growth hormone in children

N.A. Sprinchuk<sup>1,2</sup>, O.V. Bolshova<sup>1</sup>, V.Ye. Dosenko<sup>3</sup>

<sup>1</sup> State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl. Acad. Med. Sci. of Ukraine», Kyiv

<sup>2</sup> The P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv

<sup>3</sup> State Institution «O.O. Bogomolets Institute of Physiology, Natl. Acad. Sci. of Ukraine», Kyiv

**Abstract. Aim.** To determine the role of the genetic study of mutations in growth hormone gene for diagnosing syndrome of biologically inactive growth hormone (GH) to clarify its form and the purpose of pathogenetic treatment. **Materials and methods.** There were examined 153 children (61 girls and 92 boys) aged 3-10 years with growth retardation more than minus 2 SD from physiological parameters. The study of the somatic function was performed using pharmacological tests. A four-day test for sensitivity to GH was performed to confirm the syndrome of biologically inactive GH. In 50 children with confirmed syndrome of biologically inactive GH, the presence of D112G mutation in gene of GH was determined by the method of polymerase chain reaction. **Results.** Characteristic hormonal disorders — low level of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) against the background of normal level of GH were found in patients with syndrome of biologically inactive GH under the body mass index (BMI) not lower than 50 percentile for the given age and gender. The results of the study on the presence of substitution in the GH gene (C<sup>475</sup>→T, Asp<sub>138</sub>→Gly) in patients with the syndrome of biologically inactive GH indicate that a definite substitution has not been detected in the whole group of the examined — the genotype of all genotypic patients C/C (Asp/Asp). **Conclusions.** Genetic study did not detect mutation of D112G in the GH gene of children in Ukraine, patients with syndrome of biologically inactive GH. The main criteria for diagnosing the syndrome of biologically inactive GH is normal or elevated level of GH, decreased IGF-1, as a rule, positive response to sensitivity to GH, BMI more than 50 percentile for a specific age and gender, the absence of somatic pathology. For the final of genetic confirming the syndrome of biologically inactive GH, the gene sequencing will be informative for detecting disorders of its structure in all sites.

**Keywords:** syndrome of biologically inactive growth hormone, D112G mutation, sequencing, diagnostic algorithm.

DOI: 10.31793/1680-1466.2019.24-1.35

# Цитологічні особливості багаторазово метастазуючих тиреоїдних папілярних карцином

Г.В. Зелінська

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

**Резюме. Мета** — комплексне цитологічне та імуноцитохімічне дослідження тиреоцитів пунктів поопераційних регіонарних метастазів папілярних тиреоїдних карцином із багаторазовим метастазуванням і порівняльний аналіз цитологічних характеристик первинних і повторних поопераційних метастазів у кожного пацієнта. **Матеріал і методи.** Цитоморфологічні та імуноцитохімічні дослідження з використанням моноклональних антитіл проти тиреоїдної пероксидази, тиреоглобуліну, антигену Ki-67 проводили на матеріалі тонкогілкових аспіраційних пункційних біопсій 26 метастазів, виявлених у поопераційний період (після проведення тиреоїдектомії та радіоїодтерапії), отриманих від 12 хворих на папілярний тиреоїдний рак із багаторазовим метастазуванням. **Результати.** За результатами дослідження фенотипових характеристик тиреоцитів пунктів метастазів рецидивуючих папілярних карцином щитоподібної залози з повторним метастазуванням виявлено зміни цитологічних та імуноцитохімічних характеристик тиреоцитів у пунктах повторних метастазів порівняно з такими первинних метастазів. Показано вірогідне зниження експресії тиреоїдної пероксидази та тиреоглобуліну та появу фенотипової гетерогенності популяції тиреоцитів (світлі клітини, клітини з макулами, оксифільні клітини) повторних метастазів порівняно з первинними. **Висновок.** У клітинах метастазів рецидивуючих папілярних карцином із повторним метастазуванням виявлено втрату ознак диференціації — вірогідне зниження експресії тиреоїдної пероксидази та тиреоглобуліну та появу фенотипової гетерогенності популяції тиреоцитів.

**Ключові слова:** щитоподібна залоза, папілярна карцинома, тонкогілкова аспіраційна пункційна біопсія, рецидив, радіоїод-рефрактерні метастази, тиреоїдна пероксидаза, тиреоглобулін.

Диференційований рак щитоподібної залози (ЩЗ) у більшості випадків має сприятливий прогноз і безрецидивний перебіг унаслідок проведення стандартної терапії (тиреоїд-

ектомія, супресивна гормональна терапія та радіоїодтерапія) та завдяки патогенетичним особливостям [1]. Але, за даними літератури, у 2-29% випадків через деякий час після тиреоїдектомії та радіоїодтерапії відбувається повторне метастазування папілярного раку [2-4]. Таку вражаючу різницю між показниками

\* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

## Оригінальні дослідження

частоти метастазування, наведеними різними дослідниками, пояснюють демографічними особливостями, різними гістологічними типами врахованих пухлин, різними хірургічними підходами тощо [2-4]. Виділяють три основних типи рецидивів папілярної карциноми ЩЗ: віддалені метастази, локальні рецидиви поза межами лімфатичних вузлів і метастази в лімфатичних вузлах [4]. Існують літературні дані щодо більшої частоти рецидивування таких гістологічних варіантів папілярних карцином ЩЗ, як висококлітинний, стовбчастоклітинний, онкоцитарний [5].

За даними клініки ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», метастазування з утворенням регіонарних метастазів може бути навіть багаторазовим, із трансформацією, врешті-решт, у радіоїод-рефрактерні метастази, які втрачають здатність до накопичення радіоїоду, що унеможливорює успішність радіоїодтерапії. Оскільки багаторазове метастазування папілярного раку ЩЗ є незвичним явищем, актуальним є дослідження клініко-біологічних особливостей таких метастазів, а також фенотипових особливостей популяції їх тиреоцитів із метою виявлення цитологічних змін, які відбуваються в процесі онкогенезу папілярного раку ЩЗ. Тим більше, що літературних даних щодо досліджень цитологічних особливостей метастазів папілярного раку ЩЗ із багаторазовим метастазуванням не знайдено.

**Метою** даного дослідження було проведення комплексних цитологічних й імуноцитохімічних досліджень тиреоцитів пунктів регіонарних метастазів папілярних тиреоїдних карцином із багаторазовим метастазуванням і порівняльного аналізу цитологічних характеристик первинних і повторних поопераційних метастазів у кожного пацієнта.

## Матеріал і методи

Дослідження проводили на матеріалі тонкогोलкових аспіраційних пункційних біопсій (ТАПБ) 26 метастазів папілярних карцином (ПК), виявлених у поопераційний період, отриманих від 12 хворих на папілярний тиреоїдний рак із багаторазовим метастазуванням. Усім пацієнтам було проведено тиреоїдектомію та радіоїодтерапію. Цитологічні дослідження

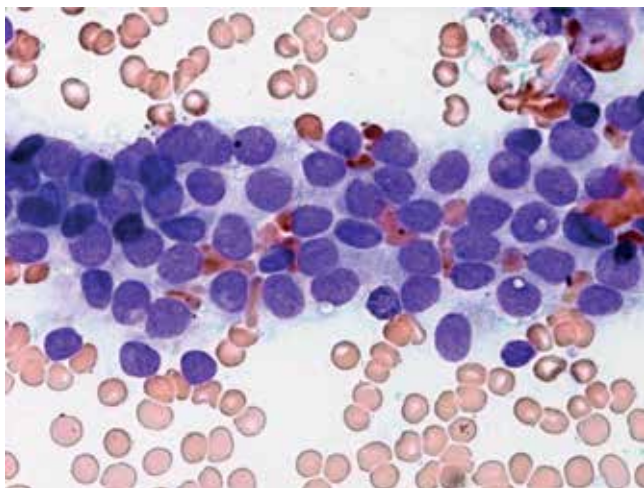
проводили на пунктатах, фіксованих метанолом і забарвлених за Романовським. Імуноцитохімічні дослідження проводили непрямим імунопероксидазним методом із використанням моноклональних антитіл миші проти тиреоглобуліну (DakoCytomation, Данія), тиреоїдної пероксидази (Dako, ТРО-47), антигену Ki-67 (Clone MIB-1, DakoCytomation, Данія). У другому шарі використовували антитіла проти гамма-глобулінів миші, мічені пероксидазою хрому (DakoCytomation, Данія). Після проведення імуноцитохімічної реакції ядра клітин дофарбовували розчином гематоксиліну.

## Результати та їх обговорення

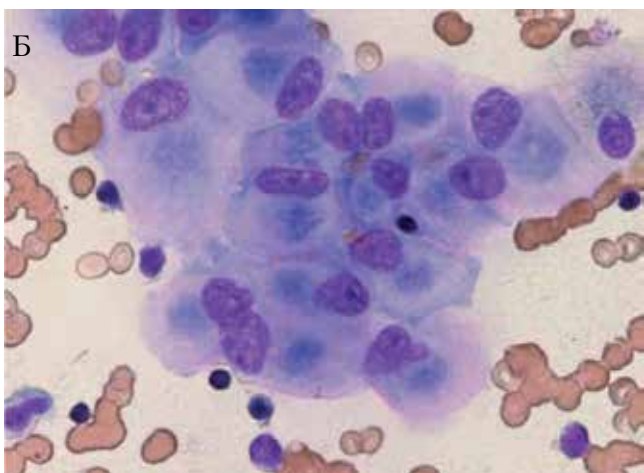
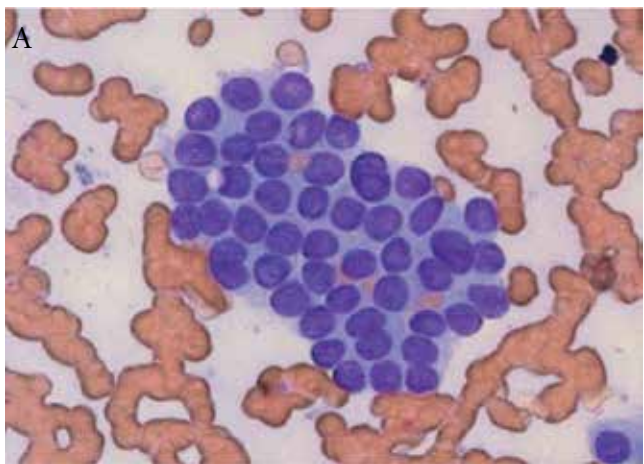
В обстежених із гістологічним діагнозом «папілярна карцинома щитоподібної залози» після проведення тиреоїдектомії та радіоїодтерапії в поопераційний період з'явилися регіонарні метастази. Перший метастаз (М1) було виявлено через 1-5 років після проведення тиреоїдектомії, а повторний (М2) — через 1-4 роки після виявлення та ліквідації першого метастазу. У 50% випадків метастаз М1 був радіоїод-чутливим, тобто накопичував радіоїод. М1 інших хворих і всі М2 були радіоїод-рефрактерними, тобто накопичення в них радіоїоду виявлено не було.

Цитологічні характеристики пунктів метастазів М1 і М2 в пацієнтів із рецидивуючими ПК ЩЗ із повторним метастазуванням різнилися. У пунктатах усіх метастазів М1 і в 10 з 12 метастазів М2 була присутня більш-менш однорідна популяція одноманітних тиреоцитів: невеликого розміру (12-20 мкм), із помірним ядерно-цитоплазматичним співвідношенням, інколи з ознаками проліферації та деякого поліморфізму та без ознак вираженої атипії — ці клітини визначали як тиреоцити 1-го типу (рис. 1).

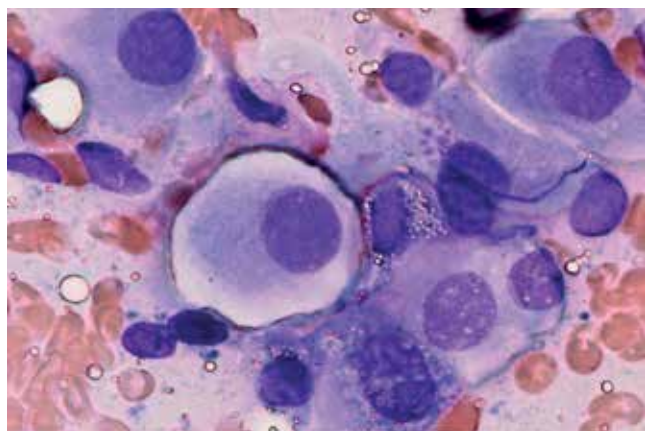
У пунктатах усіх метастазів М2 і в 1 випадку М1 були присутні тиреоцити 2-го типу, які склалися зі збільшених за розмірами (24-48 мкм) поліморфних базofilічних клітин зі зменшеним ядерно-цитоплазматичним співвідношенням. Розташування тиреоцитів у пластах було нерегулярним, серед них траплялися світлі клітини, з вираженим світлозаомленням добре збереженої поверхні. Інколи



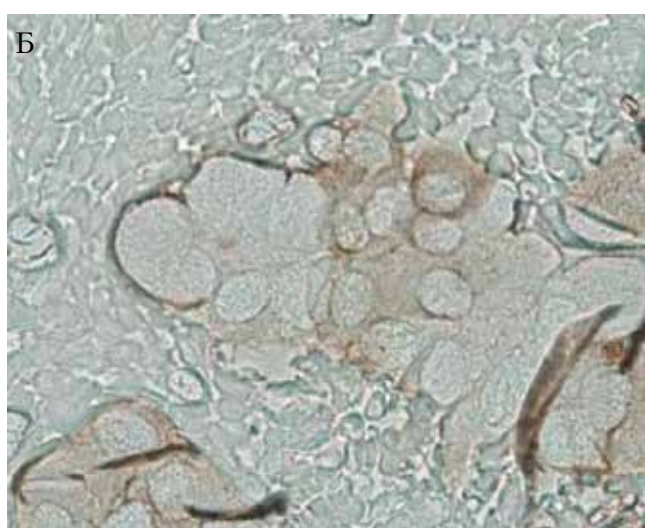
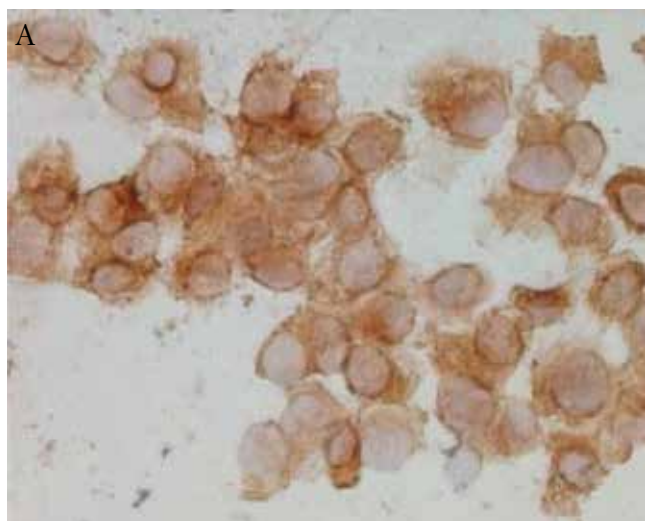
**Рис. 1.** Пунктат радіоїод-чутливого метастазу М1 ПК ЩЗ: цитологічну картину представлено однорідною популяцією тиреоцитів 1-го типу. Забарвлення за Романовським, об.  $\times 40$ .



**Рис. 3.** Пунктати М1 (А) та М2 (Б): тиреоцити 1-го типу в пунктаті метастазу М1 і тиреоцити 2-го типу (із макулою) у М2 ПК ЩЗ.



**Рис. 2.** Пунктат повторного радіоїод-рефрактерного метастазу М2 ПК ЩЗ: тиреоцити 2-го типу, у тому числі світлі клітини. Забарвлення за Романовським, об.  $\times 40$ .



**Рис. 4.** Імуноцитохімічна реакція з антитілами до тиреоглобуліну в тиреоцитах пунктату метастазів М1 (А) та М2 (Б) пацієнта з рецидивуючою ПК ЩЗ. Об.  $\times 40$ , ок.  $\times 3,3$ .



## Оригінальні дослідження

можна було спостерігати клітини з базофільною «макулою», розташовану в цитоплазмі біля ядра (рис. 2).

Порівняння цитологічних характеристик пунктатів метастазів М1 і М2 засвідчило зміну однорідно-клітинної цитологічної картини, характерної для радіоїод-чутливих метастазів (РЙЧМ), на поліморфно-клітинну з наявністю різних типів тиреоцитів і нерегулярних клітинних пластів на тлі кістозної дегенерації, що є характерним для радіоїод-резистентних метастазів (РЙРМ) (рис. 3).

За наявністю тиреоцитів 1-го типу не виявлено значущої різниці між М1 і М2. Водночас за критерієм знаків знайдено вірогідну різницю між М1 і М2 за наявністю тиреоцитів 2-го типу ( $p=0,015861$ ). Дійсно, якщо в пунктатах М1 виявляли лише тиреоцити 1-го типу (лише в 1 випадку знайдено тиреоцити 2-го типу), то в пунктатах М2, навпаки, тиреоцити 2-го типу виявлено в 11 з 12 випадків.

Слід відзначити різку зміну цитології пунктатів метастазів у 2 випадках, коли на відміну від однорідної цитологічної картини пунктату М1 цитологічну картину пунктату М2 було представлено різко атиповими тиреоцитами, які навіть нагадували клітини низькодиференційованої карциноми.

Імуноцитохімічне порівняльне дослідження експресії в пунктатах метастазів антигенів, причетних до акумуляції радіоїоду тиреоцитами, — тиреоїдної пероксидази (ТПО) та тиреоглобуліну (ТГ) — показало, що імуноцитохімічні характеристики радіоїод-чутливих метастазів М1 були подібними — більшість їх тиреоцитів містили ТПО та ТГ, експресія яких зникала або різко знижувалась у пунктатах радіоїод-рефрактерних метастазів М2.

У випадках, коли метастази М1 і М2 були радіоїод-рефрактерними, експресія ТПО була відсутня в обох метастазах або не перевищувала 16% у М1, а в М2 дорівнювала нулю. Якщо

в групі метастазів М1 експресія ТПО не виявлялась у 41,7% випадків, то в групі М2 вона була відсутня в 75% випадків. Не було випадків М2, коли відсоток ТПО-позитивних тиреоцитів перевищував 50%. Водночас у групі метастазів М1 такі випадки становили 6,7%.

Експресія ТГ також різнилася в пунктатах метастазів М1 і М2. Якщо в групі М1 у 66,7% випадків відсоток ТГ-позитивних клітин перевищував 50%, то в групі метастазів М2 частота таких випадків становила лише 33,3%. Отже, виявлено тенденцію до зниження експресії ТГ і ТПО в М2 порівняно з такою в М1 (рис. 4).

Для статистичного порівняння відсотків ТПО та ТГ-позитивних клітин між групами метастазів М1 і М2 використано критерій Вілкоксона для залежних вибірок. Виявлено статистично значущі відмінності між експресією ТПО в групах М1 і М2 ( $p=0,017961$ ). Порівняння груп М1 і М2 за відсотком ТГ-позитивних клітин також виявило вірогідні відмінності між групами ( $p=0,030985$ ). Результати наведено в таблиці.

Оскільки ТПО та ТГ необхідні для захоплення йоду тиреоцитами, їх експресія може прогнозувати успіх лікування метастазу радіоїодом [6]. Слід відзначити тенденцію до збільшення проліферативної активності клітин від М1 до М2. Якщо в групі М1 відсоток Ki-67-позитивних клітин становив 0-5%, то в групі М2 він сягав 11%. За даними літератури, високий вміст Ki-67-позитивних тиреоцитів у гістологічному матеріалі ПК ЩЗ (>4%) є незалежним чинником прогнозу агресії пухлин та їх схильності до рецидивування [7].

Отже, за результатами дослідження фенотипових характеристик популяції тиреоцитів метастазів рецидивуючих ПК ЩЗ із повторним метастазуванням виявлено зміни цитологічних та імуноцитохімічних характеристик тиреоцитів у пунктатах повторних метастазів М2 порівняно з такими первинних метаста-

**Таблиця.** Цитологічні та імуноцитохімічні характеристики регіонарних метастазів рецидивуючих папілярних карцином щитоподібної залози з повторним метастазуванням після тиреоїдектомії та радіоїодтерапії, n (%)

| М        | РЙРМ     | РЙЧМ     | Клітини   |           |            | Клітини, які містять |             |            |            |
|----------|----------|----------|-----------|-----------|------------|----------------------|-------------|------------|------------|
|          |          |          | 1-го типу | 2-го типу | Оксифільні | ТПО<br>0%            | ТПО<br>>50% | ТГ<br><50% | ТГ<br>>50% |
| М1, n=12 | 6 (50,0) | 6 (50,0) | 12 (100)  | 1 (8,3)   | 2 (16,7)   | 5 (41,7)             | 2 (6,7)     | 4 (33,3)   | 8 (66,7)   |
| М2, n=12 | 12 (100) | 0 (0)    | 10 (83,3) | 12 (100)  | 2 (16,7)   | 9 (75,0)             | 0 (0)       | 8 (66,7)   | 4 (33,3)   |

Примітка:  $p=0,017961$  за відсотком ТПО-позитивних клітин між М2 і М1;  $p=0,030985$  за відсотком ТГ-позитивних клітин між М2 і М1 (за критерієм Вілкоксона);  $p=0,015861$  за наявністю тиреоцитів 2-го типу М2 і М1 (за критерієм знаків).

зів M1. Так, у 50% випадків клітини M1 були здатні до накопичення радіоїоду, для них була характерною висока експресія ТПО і ТГ і ознаки клітин високого ступеня диференціювання. Натомість усі M2 втратили здатність до накопичення радіоїоду та характеризувалися низькою експресією ТПО, а частіше її відсутністю (75% випадків) і мозаїчною експресією ТГ (<50% ТГ-позитивних клітин у 66,7% випадків). Цитологічна картина повторних метастазів характеризувалася появою різко атипичних клітин, світлих клітин, оксифільних клітин, що, імовірно, є проявом втрати високого ступеня диференціювання тиреоцитів та їх здатності до накопичення радіоїоду.

Отримані дані збігаються з даними інших авторів, отриманими в порівняльних дослідженнях гістологічного матеріалу первинних карцином та їх РЙРМ. У 37% випадків було відзначено зміни гістологічної структури від первинних пухлин до метастатичних радіоїод-рефрактерних осередків тиреоїдних карцином, причому 70% ПК прогресували в агресивніший гістотип, який було представлено в метастазах, із виявленням гістологічних ознак низькодиференційованої або висококлітинної карциноми. Втрату чутливості пухлини до радіоїоду вважають наслідком зниження диференціювання її клітин. Проявом цього явища є поява елементів низького ступеня диференціювання в метастатичних пухлинах таких пацієнтів [8].

Виявлену в даному дослідженні вірогідну різницю в цитологічних та імуноцитохімічних характеристиках тиреоцитів пунктів метастазів M1 і M2 можна пояснити тим, що через генетичні зміни в популяції тиреоцитів метастазів M1 із часом з'являються клітинні субклони, можливо, поодинокі, серед яких є такі, що втрачають здатність до накопичення радіоїоду, здатні до метастазування та утворення радіоїод-рефрактерних метастазів M2 [9, 10].

## Висновок

У клітинах метастазів рецидивуючих папілярних карцином із повторним метастазуванням виявлено втрату ознак диференціації — вірогідне зниження експресії тиреоїдної пероксидази та тиреоглобуліну, та появу фенотипової гетерогенності популяції тиреоцитів.

## Список використаної літератури

1. Haugen BR, Erik KA, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133.
2. Floros P, Hugely, Grigg R, et al. Recurrent Papillary Thyroid Carcinoma The Internet Journal of Otorhinolaryngology. 2010;13(1):1-5.
3. Ralph P, Tufano RP, Clayman G, Heller K. Management of Recurrent/Persistent Nodal Disease in Patients with Differentiated Thyroid Cancer: A Critical Review of the Risks and Benefits of Surgical Intervention Versus Active Surveillance. *Thyroid*. 2015;1:15-27.
4. Clive Grant. Recurrence of papillary thyroid cancer after optimized surgery. *Gland Surg*. 2015;4(1):52-62.
5. Jian Zhu, Xinli Wang, Xiaoxuan Zhang, et al. Clinicopathological features of recurrent papillary thyroid cancer. *Diagnostic Pathology*. 2015;10(96). DOI: 10.1186/s13000-015-0346-5 PMID: 26168921.
6. Dunn JT, Dunn AD. Update on intrathyroidal iodine metabolism. *Thyroid*. 2001;11(5):407-417.
7. Akira Miyauchi, Takumi Kudo, Mitsuyoshi Hirokawa et al. Ki-67 Labeling Index Is a Predictor of Postoperative Persistent Disease and Cancer Growth and a Prognostic Indicator in Papillary Thyroid Carcinoma. *Eur Thyroid J*. 2013;1:57-64.
8. Ricorde-Filho JC, Ryder MD, Chitale A et al. Mutational Profile of Advanced Primary and Metastatic Radioactive Iodine-Refractory Thyroid Cancers Reveals Distinct Pathogenetic Roles for BRAF, PIK3CA, and AKT1. *Cancer Res*. 2009;69(1):4885-93.
9. Pennec S, Konopka T, Gacquer D. Intratumor heterogeneity and clonal evolution in an aggressive papillary thyroid cancer and matched metastases. *Endocr Relat Cancer*. 2015;22(2): P. 205-216.
10. Ling V, Chambers AF, Harris JF, et al. Dynamic heterogeneity and metastasis. *J Cell Physiol Suppl*. 1984;3:99-103.

(Надійшла до редакції 04.03.2019 р.)

## Цитологические особенности многократно метастазирующих тиреоидных папиллярных карцином

**А.В. Зелинская**

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

**Резюме.** Цель — комплексное цитологическое и иммуноцитохимическое исследование тиреоцитов пунктатов послеоперационных регионарных метастазов папиллярных тиреоидных карцином с многократным метастазированием и сравнительный анализ цитологических характеристик первичных и повторных послеоперационных метастазов у каждого пациента. **Материал и методы.** Цитологические и иммуноцитохимические исследования с использованием моноклональных антител против тиреоидной пероксидазы, тиреоглобулина, антигена Ki-67 проводили на материале тонкоигольных аспирационных пункционных биопсий 26 метастазов, выявленных в послеоперационный период (после проведения тиреоидэктомии и радиоiodотерапии), полученных от 12 пациентов с папиллярным тиреоидным раком с многократным метастазированием. **Результаты.** По результатам исследования фенотипических характеристик тиреоцитов пунктатов метастазов рецидивирующих папиллярных карцином щитовидной железы с повторным метастазированием выявлены изменения цитологиче-

## Оригінальні дослідження

ских и иммуноцитохимических характеристик тиреоцитов в пунктатах повторных метастазов по сравнению с первичными. Показано достоверное снижение экспрессии тиреоидной пероксидазы и тиреоглобулина и появление фенотипической гетерогенности популяции тиреоцитов (светлые клетки, тиреоциты с макулами, оксифильные клетки) повторных метастазов по сравнению с первичными. **Выводы.** В клетках метастазов рецидивирующих папиллярных карцином с повторным метастазированием выявлена утрата признаков дифференциации (достоверное снижение экспрессии тиреоидной пероксидазы и тиреоглобулина, появление фенотипической гетерогенности популяции тиреоцитов).

**Ключевые слова:** щитовидная железа, папиллярная карцинома, тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия, рецидив, радиойод-рефрактерные метастазы, тиреоидная пероксидаза, тиреоглобулин.

### The cytological features of thyrocytes of recurrent thyroid papillary carcinomas with repeated metastasis

**A.V. Zelinskaya**

SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of Academy of Medical Sciences of Ukraine»

**Abstract. Aim.** Is cytomorphological and imunocytochemical studies of thyrocytes of punctates of metastases rec-

urrent papillary carcinomas with repeated metastasis and comparative analysis of cytological characteristics of thyrocytes of primary and repeated postoperative metastases of each patient.

**Material and methods.** Cytomorphological and imunocytochemical studies using monoclonal antibodies against thyroid peroxidase, thyroglobulin and antigen Ki-67 were performed on the material of Fine Needle Aspiration Biopsy of 26 metastases of 12 recurrent papillary carcinomas with repeated metastasis. **Results.** It was shown a statistically significant reduction in the expression of thyroid peroxidase and thyroglobulin and the appearance of phenotypic heterogeneity in the thyroid population (light cells, macular cells, and oxyphilic cells) of repeated metastases compared to primary ones. The change in the phenotypic characteristics of metastases reflected the loss of cell differentiation from primary to secondary metastases and loss of radioiodine sensitivity. **Conclusion.** As a result of cytomorphological and immunocytochemical studies of punctures of recurrent papillary carcinoma metastases with repeated metastases, it has been shown that the phenotypic characteristics of the recurrent metastasis of these thyroid carcinomas show a tendency to loss of differentiation their cells (statistically significant decrease in the expression of thyroid peroxidase and thyroglobulin, and the appearance of phenotypic heterogeneity of thyrocytes' population).

**Keywords:** papillary thyroid carcinoma, fine needle aspiration biopsy, cytological diagnosis, recurrence of papillary cancer, radioiodine-refractory metastases, thyroid peroxidase, thyroglobulin.



DOI: 10.31793/1680-1466.2019.24-1.41

# Вплив метіоніну на морфологічні зміни щитоподібної залози щурів

Р.В. Янко

Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України

**Резюме. Мета** — дослідити вплив сірковмісної амінокислоти метіоніну на морфологічні зміни щитоподібної залози дорослих щурів. **Матеріал і методи.** Дослідження проведено на 24 щурах-самцях лінії Wistar віком 15 місяців. Дослідні щури на доповнення до стандартного раціону щодня перорально отримували метіонін у дозі 250 мг/кг маси тіла. Тривалість експерименту становила 21 добу. Із тканини щитоподібної залози виготовляли гістологічні препарати за стандартною методикою. Морфометрію залози здійснювали на цифрових зображеннях за допомогою комп'ютерної програми Image J. **Результати.** Виявлено, що 21-добове введення метіоніну дорослим щурам приводило до збільшення відносної площі паренхіми залози, зменшення розмірів фолікулів і колоїду, зростання фолікулярно-колоїдного індексу та зниження індексу накопичення колоїду, збільшення чисельності резорбційних вакуолей у колоїді фолікулів, зростання кількості інтерфолікулярних острівців, зменшення відносної площі строми в залозі. **Висновки.** Введення метіоніну (у дозі 250 мг/кг) приводить до появи морфологічних ознак зростання синтетичної активності щитоподібної залози. Це може мати практичний інтерес у плані використання метіоніну для підвищення функції залози.

**Ключові слова:** метіонін, щитоподібна залоза.

Щитоподібна залоза (ЩЗ) регулює всі види обміну речовин, роботу серцево-судинної та нервової систем, фізичний і розумовий розвиток. Якщо в її роботі відбувається збій, це неодмінно позначається на самопочутті та стані організму. За статистикою Всесвітньої організації охорони здоров'я, серед ендокринних захворювань патологія ЩЗ посідає перше місце [1]. В Україні

на частку захворювань ЩЗ припадає 44,8% від усіх ендокринних захворювань. Це зумовлює актуальність пошуку методів, шляхів можливої корекції стану ЩЗ, підвищення (за потреби) її функціональної активності. Одним із методів нормалізації фізіологічних функцій ЩЗ може бути застосування сірковмісних сполук, насамперед метіоніну. Відомо, що сірка є регулятором гормонів ЩЗ, вона контролює перетворення трийодтироніну на тироксин. Коли в організмі достатньо сірки, ЩЗ меншою мірою схильна до

\* Адреса для листування (Correspondence): Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, вул. Богомольця, 4, м. Київ, 01024, Україна.  
E-mail: biolag@ukr.net

## Оригінальні дослідження

зниженого або підвищеного вироблення своїх гормонів [2, 3].

Метіонін — незамінна амінокислота, що входить до складу ферментів і майже всіх тканин. Метіонін добре впливає на стан нирок, знижує токсичність багатьох отруйних речовин і сприяє відновленню функцій печінки, є джерелом неорганічної сірки в організмі, сприяє прискоренню росту. Він є складовою багатьох білків і пептидів, бере участь у синтезі адреналіну, креатину, колагену, нуклеїнових кислот та інших біологічно важливих сполук. Метіонін відіграє роль в активізації дії гормонів, ферментів, вітаміну В<sub>12</sub> тощо. Надходить в організм разом з їжею або лікарськими препаратами. Метаболізм метіоніну залежить від різних регуляторних систем, у тому числі й від дії гормонів [4-9].

Проте, незважаючи на добре вивчену роль метіоніну в організмі, даних щодо його впливу на функціональну активність і морфологічні зміни в ЩЗ бракує, а наявні результати мають неоднозначний характер [10, 11]. Це може бути пов'язано з використанням в експериментах тварин різних видів і віку, відмінностями в дозуванні метіоніну, сезонністю та тривалістю проведення експериментів тощо. Більшість наявних праць присвячено дослідженню впливу дефіциту метіоніну в їжі на синтетичну активність ЩЗ [11, 12]. Яким же буде ефект після додаткового введення метіоніну до стандартного раціону, належало з'ясувати нам.

**Мета роботи** — дослідити вплив метіоніну на морфологічні зміни щитоподібної залози дорослих щурів.

### Матеріал і методи

Дослідження проведено в осінній період року на 24 щурах-самцях лінії Wistar віком 15 місяців. Тварини як контрольної, так і дослідної груп перебували в уніфікованих умовах зі стандартним раціоном. Щури були розділені на 2 групи (по 12 тварин у кожній): I — контрольну та II — дослідну, тварини якої на доповнення до стандартного раціону щодня перорально протягом 21 доби отримували метіонін у дозі 250 мг/кг маси тіла. Така доза метіоніну може розглядатися як профілактична, адже не призводить до суттєвого підвищення його вмісту в організмі та виникнення гомоцистемії, але є достатньою для корекції можливого дефіциту амінокислоти в ор-

ганізмі до значень фізіологічної норми. Щурів декапітували під легким ефірним наркозом. Роботу зі щурами проводили відповідно до принципів Гельсінської декларації 1975 року та її перегляду 1983 року, а також згідно з «Правилами виконання робіт із використанням експериментальних тварин», затвердженими МОЗ України.

Із тканини ЩЗ виготовляли гістологічні препарати за стандартною методикою: фіксували в рідині Буена, зневоднювали в спиртах зростаючої концентрації (від 70° до 96°) та діоксані. Отримані зразки заливали в парафін. Парафінові зрізи завтовшки 5-6 мкм виготовляли на санному мікротомі, забарвлювали гематоксиліном Бемера та еозином. Для візуалізації елементів сполучної тканини застосовували методи двох- та трикольного забарвлення за Ван-Гізоном і Массоном [13]. Із використанням цифрової камери мікропрепарати фотографували на мікроскопі Nicon (Японія). Морфометрію здійснювали за допомогою комп'ютерної програми Image J [14].

На гістологічних зрізах ЩЗ вимірювали площу поперечного перетину фолікулів, колоїду та фолікулярного епітелію; зовнішній і внутрішній діаметри фолікулів; висоту фолікулярного епітелію. Підраховували середню кількість тиреоцитів у фолікулах. Визначали фолікулярно-колоїдний індекс та індекс накопичення колоїду. Із використанням методу накладання точкових морфометричних сіток вираховували відносну площу сполучної тканини, паренхіми залози та визначали стромально-паренхіматозний індекс — відношення відносної площі стромы до відносної площі паренхіми залози. Вимірювали ширину прошарків міжчасткової, міжчасточкової та міжфолікулярної сполучної тканини [15, 16].

Статистичну обробку здійснювали методами варіаційної статистики за допомогою комп'ютерної програми Statistica 6.0. Нормальність розподілу цифрових масивів перевіряли за критерієм Пірсона. За нормального розподілу для оцінки вірогідності різниці між показниками використовували t-критерій Стюдента. Розбіжності вважали вірогідними за  $p < 0,05$ .

### Результати та їх обговорення

ЩЗ щурів після впливу метіоніну мала збережену структуру, з чітким розподілом на центральну та периферичну зони. Фолікули в ЩЗ

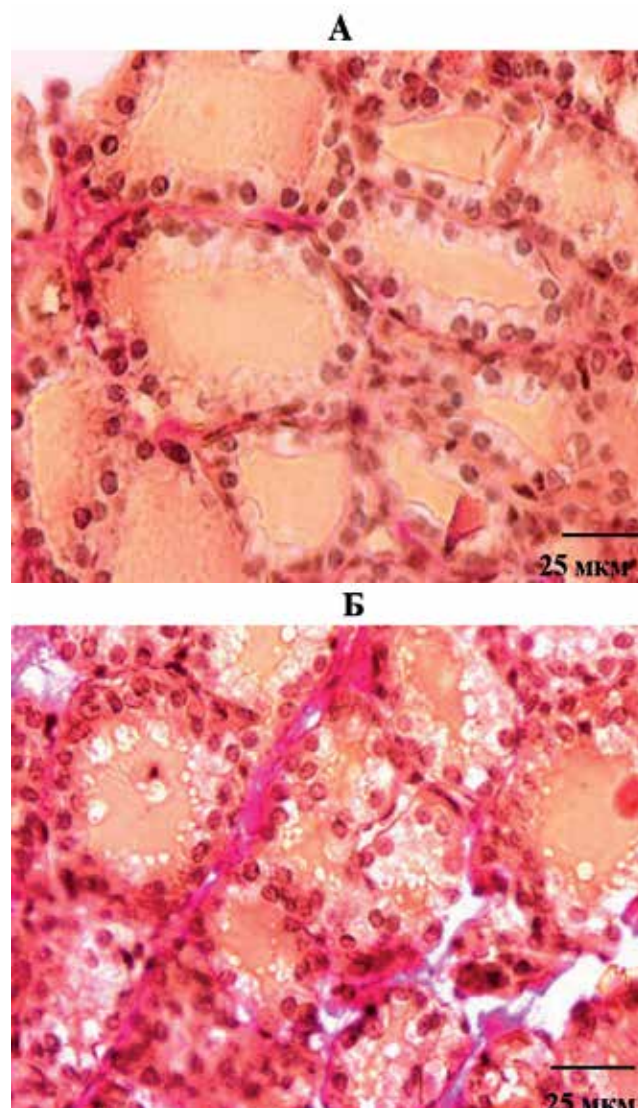
мали овальну та видовжену форму, різну величину. Фолікули дрібного та середнього розміру локалізувалися в центральній частині залози, великого розміру — по периферії. У ЩЗ інтактних тварин колоїд у фолікулах мав рівномірне рожеве забарвлення, помірну або щільну консистенцію з резорбційними вакуолями. Колоїд фолікулів дослідних тварин був помірної щільності, часто пінистим із численними резорбованими вакуолями, що свідчить про вивільнення гормонів (**рис.**).

У тварин, які отримували метіонін, спостерігали вірогідне зростання відносної площі паренхіми ЩЗ на 13% порівняно з контролем. Площа поперечного перетину фолікулів і колоїду в ЩЗ дослідних щурів вірогідно зменшилась на 21% і 40% відповідно, тоді як площа фолікулярного епітелію залишалася без змін. Зовнішній і внутрішній діаметри фолікулів у ЩЗ щурів після введення метіоніну також зменшились на 17% і 28% ( $p < 0,05$ ) відповідно порівняно з контрольними показниками (**табл. 1**). Зниження розмірів фолікулів і колоїду може вказувати на зростання активності ЩЗ, пов'язану насамперед із вивільненням гормонів у кровоносне русло. У малоактивному стані ЩЗ становлять фолікули переважно великого розміру за рахунок депонування гормонів у середині фолікула, збільшення об'єму колоїду [15].

Тиреоцити дослідних щурів мали кубічну та призматичну форму. Висота їх і середня кількість у фолікулі не мали вірогідних відхилень від контрольних показників.

Фолікулярно-колоїдний індекс (відношення площі поперечного перетину фолікулярного епітелію до площі колоїду) у дослідних щурів був вірогідно більшим на 67% за контрольний показник, тоді як індекс накопичення колоїду (відношення внутрішнього діаметра фолікула до подвійної висоти фолікулярного епітелію), навпаки, був меншим на 31% ( $p < 0,05$ ). Зростання фолікулярно-колоїдного індексу та зниження індексу накопичення колоїду свідчить про посилення секреції тиреоїдних гормонів у кровоносне русло [17].

У дослідних щурів спостерігали тенденцію до збільшення кількості інтерфолікулярних острівців, що можна вважати ознакою активації процесів регенерації ЩЗ. Інтерфолікулярні острівці містять малодиференційовані клітини, які можуть бути джерелом для формування нових фолікулів [15].



**Рис.** Мікрофотографія зрізу щитоподібної залози контрольної тварини (А) та щура, який отримував метіонін (Б): забарвлення за методом Ван-Гізона,  $\times 800$ .

**Таблиця 1.** Морфометричні показники стану щитоподібної залози ( $M \pm m$ ,  $n=12$ )

| Показник                             | Контроль        | Дослід            |
|--------------------------------------|-----------------|-------------------|
| Відносна площа паренхіми, %          | $66,9 \pm 2,44$ | $75,7 \pm 0,88^*$ |
| Площа, $\text{мм}^2$                 |                 |                   |
| фолікула                             | $3706 \pm 136$  | $2922 \pm 108^*$  |
| колоїду                              | $1965 \pm 103$  | $1175 \pm 37^*$   |
| фолікулярного епітелію               | $1741 \pm 90$   | $1747 \pm 61$     |
| Діаметр фолікула, $\text{мм}$        |                 |                   |
| зовнішній                            | $66,7 \pm 2,49$ | $55,3 \pm 2,17^*$ |
| внутрішній                           | $44,2 \pm 2,56$ | $31,8 \pm 2,76^*$ |
| Висота тиреоцитів, $\text{мм}$       | $11,3 \pm 0,45$ | $11,8 \pm 0,44$   |
| Кількість тиреоцитів у фолікулі, $n$ | $24,5 \pm 0,98$ | $22,4 \pm 0,69$   |
| Фолікулярно-колоїдний індекс, од.    | $0,89 \pm 0,04$ | $1,49 \pm 0,11^*$ |
| Індекс накопичення колоїду, од.      | $1,96 \pm 0,17$ | $1,35 \pm 0,18^*$ |

*Примітка:* \* — вірогідна різниця з контролем ( $p < 0,05$ ).

## Оригінальні дослідження

До складу сполучнотканинного остову залози входять капсула та строма. В останній розрізняють міжчасткову, міжчасточкову, міжфолікулярну та паравазальну сполучну тканину (СТ). Міжчасткова СТ оточує частку залози ззовні. Міжчасточкова СТ розділяє паренхіму ЩЗ на часточки. До її складу входять тонкі пучки колагенових волокон, які переплітаються в різних напрямках. Міжфолікулярна СТ складається з ретикулярних і колагенових волокон, які вплітаються у фолікулярні оболонки, зв'язуючи фолікули між собою. Паравазальна СТ оточує судини залози. Її представлено переважно еластичними, меншою мірою — колагеновими волокнами [17].

Виявлено, що в тварин після введення метіоніну відносна площа строми в ЩЗ була меншою на 27% ( $p < 0,05$ ) порівняно з контролем. Це привело до вірогідного зниження стромально-паренхіматозного індексу на 35%. Також у ЩЗ дослідних щурів спостерігали вірогідне зниження ширини прошарків міжчасткової, міжчасточкової та міжфолікулярної СТ на 21%, 33% і 25% відповідно порівняно з контрольними показниками (табл. 2). Зміна цих морфометричних показників свідчить про відносне зменшення маси СТ у залозі, що, у свою чергу, поліпшує міжфолікулярний обмін речовин і проникнення гормонів крізь гістогематичний бар'єр у кров.

Наразі серед нечисленних літературних даних не існує однозначного висновку щодо впливу метіоніну на активність ЩЗ. Це, найімовірніше, пояснюється різними умовами проведення експериментів. Одні автори досліджували рівні тиреоїдних гормонів у плазмі курчат, які отримували їжу з нестачею метіоніну. Так, контрольні курчата отримували раціон із 0,5% вмістом метіоніну, а птахи дослідних груп — метіонін-дефіцитні раціони з 0,4%, 0,3% і 0,2% вмістом амінокислоти. Виявлено, що концентрація трийодтироніну в сироватці крові була вищою в усіх дослідних курчат (найбільшою в групі з 0,3% вмістом метіоніну) порівняно з контролем. А концентрація тироксину в сироватці крові, навпаки, була нижчою в усіх дослідних групах (найменшою в групі з 0,2% вмістом метіоніну). Тобто, дефіцит метіоніну по-різному змінює рівні тиреоїдних гормонів у сироватці крові [11]. Показано, що обмежене споживання метіоніну впливає на генерацію гормонів ЩЗ, які пов'язані з біогенезом мітохондрій [10]. В іншій праці ви-

**Таблиця 2.** Морфометричні показники стану сполучної тканини в щитоподібній залозі ( $M \pm m$ ,  $n=12$ )

| Показник                                | Контроль        | Дослід           |
|-----------------------------------------|-----------------|------------------|
| Відносна площа строми, %                | 33,1 $\pm$ 1,95 | 24,3 $\pm$ 0,88* |
| Стромально-паренхіматозний індекс, од.  | 0,49 $\pm$ 0,09 | 0,32 $\pm$ 0,05* |
| Ширина прошарків сполучної тканини, мкм |                 |                  |
| міжчасткова                             | 27,5 $\pm$ 2,35 | 21,8 $\pm$ 1,01* |
| міжчасточкова                           | 12,9 $\pm$ 0,74 | 8,6 $\pm$ 0,46*  |
| міжфолікулярна                          | 1,69 $\pm$ 0,07 | 1,26 $\pm$ 0,06* |

Примітка: \* — вірогідна різниця з контролем ( $p < 0,05$ ).

явлено, що додавання метіоніну до їжі посилює дію тиреоїдних гормонів [18]. Усі ці результати свідчать про різнобічну роль метіоніну (залежно від концентрації його введення) на активність ЩЗ, що потребує подальших досліджень.

## Висновки

1. 21-добове введення метіоніну (у дозі 250 мг/кг) дорослим щурам привело до появи морфометричних ознак підвищення функціональної активності щитоподібної залози — вірогідного збільшення відносної площі паренхіми залози, зменшення розмірів фолікулів і колоїду, зростання фолікулярно-колоїдного індексу та зниження індексу накопичення колоїду, появи численних резорбованих вакуолей у колоїді фолікулів, збільшення чисельності інтерфолікулярних острівців, зменшення відносної площі строми в залозі.
2. Ці дані можуть мати не лише теоретичне значення, але й становити певний практичний інтерес у плані використання метіоніну для підвищення функції щитоподібної залози.

## Список використаної літератури

1. Vanderpump MP. The epidemiology of thyroid disease. Br Med Bull. 2011 Sept;99:39-51. doi: 10.1093/bmb/ldr030.
2. Steff J. Effect of sulfur on thyroid function. Cesk Fysiol. 1959 Apr;8(3):251.
3. Avcı G, Birdane YO, Özdemir M, Kukukurt İ, Eryavuz A. Effects of sulfur supplementation on thyroid hormones in Angora Goats fed with a high nitrate diet. Kocatepe Veterinary Journal. 2018; 11(3):203-7. doi:10.30607/kvj.397352.
4. Chandler TL, White HM. Choline and methionine differentially alter methyl carbon metabolism in bovine neonatal hepatocytes. PLoS One. 2017;12(2):e0171080.
5. Taniguchi K, Shoji H, Solomonow M, Yazdani M, Nakamoto T. Effects of excess methionine on collagen metabolism: a study on newborn rat skin. Biochem Med Metab Biol. 1987;37(1):125-31.
6. Toohey JL. Vitamin B12 and methionine synthesis: a critical review. Is nature's most beautiful cofactor misunderstood? Biofactors. 2006;26(1):45-57.
7. Vuyyuri SB, Hamstra DA, Khanna D, Hamilton CA, Markwart SM, Campbell KC, et al. Evaluation of D-methionine as a novel oral

- radiation protector for prevention of mucositis. Clin Cancer Res. 2008;14(7):2161-70. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1954.
8. Wan J, Ding X, Wang J, Bai S, Peng H, Luo Y, et al. Dietary methionine source and level affect hepatic sulfur amino acid metabolism of broiler breeder hens. Anim Sci J. 2017;88(12):2016-24. doi: 10.1111/asj.12882.
  9. Taniguchi M, Nagao K, Inoue K, Imaizumi K. Cholesterol lowering effect of sulfur-containing amino acids added to a soybean protein diet in rats. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 2008;54(6):448-53.
  10. Zhang J, Wang Y, Guo H, Shi Y, Le G. The effects of methionine restriction on thyroid hormones and mitochondrial changes in skeletal muscle. The FASEB Journal/Published Online. 2017; Abstract Number:794.15.
  11. Carew LB, McMurtry JP, Alster FA. Effects of methionine deficiencies on plasma levels of thyroid hormones, insulin-like growth factors-I and -II, liver and body weights, and feed intake in growing chickens. Poult Sci. 2003;82(12):1932-8.
  12. Yang Y, Zhang J, Wu G, Sun J, Wang Y, Guo H, et al. Dietary methionine restriction regulated energy and protein homeostasis by improving thyroid function in high fat diet mice. Food Funct. 2018 Jul;9(7):3718-31. doi: 10.1039/c8fo00685g.
  13. Данилов РК. Руководство по гистологии. Том II. Санкт-Петербург. СпецЛит. 2011 (Danilov RK. Guide to histology. Volume II. St. Petersburg. SpecLith. 2011).
  14. Никоненко АГ. Введение в количественную гистологию. Киев: Книга-Плюс. 2013. (Nikonenko AG. Introduction to quantitative histology. Kyiv: Kniga-Plus. 2013).
  15. Никишин ДВ. Морфология и методы исследования щитовидной железы: методические рекомендации. Пенза: Инф.-изд. центр ПГУ. 2008. (Nikishin DV. Morphology and methods of thyroid research: methodical recommendations. Penza: Inf. of publ. center PGU. 2008).
  16. Yanko RV. Investigation of the influence of magnesium ions on the morphofunctional state of the thyroid gland of adult rats. Endokrynologia. 2018;23(3):230-34.
  17. Ludwig KS. Structure of the thyroid gland; I. Structure of connective tissue. Acta Anat (Basel). 1952;15(3):300-8.
  18. Arem R. The thyroid solution diet. New-York: Atria books. 2012.

(Надійшла до редакції 06.02.2019 р.)

## Влияние метионина на морфологические изменения щитовидной железы крыс

**Р.В. Янко**

Институт физиологии им. А.А. Богомольца НАН Украины

**Резюме. Цель** — исследовать влияние серосодержащей аминокислоты метионина на морфологические изменения щитовидной железы взрослых крыс. **Материал и методы.** Исследование проведено на 24 крысах-самцах линии Wistar в возрасте 15 месяцев. Подопытные крысы в дополнение к стандартному рациону ежедневно перорально получали метионин в дозе 250 мг/кг массы тела. Продолжительность эксперимента составила 21 сутки. Из ткани щитовидной железы готовили гистологические препараты по стандартной методике. Морфометрию

железы осуществляли на цифровых изображениях с помощью компьютерной программы Image J. **Результаты.** 21-суточное введение метионина взрослым крысам привело к увеличению относительной площади паренхимы железы, уменьшению размеров фолликулов и коллоида, росту фолликулярно-коллоидного индекса и снижению индекса накопления коллоида, увеличению численности резорбированных вакуолей в коллоиде фолликулов, количества интерфолликулярных островков, уменьшению относительной площади стромы в железе.

**Выводы.** Введение метионина (в дозе 250 мг/кг) привело к появлению морфологических признаков роста синтетической активности щитовидной железы. Это может иметь практический интерес в плане использования метионина для повышения функции железы.

**Ключевые слова:** метионин, щитовидная железа.

## The effect of methionine on the morphological changes of the thyroid gland of rats

**R.V. Yanko**

O.O. Bogomoletz Institute of Physiology, Nat. Acad. Sci. of Ukraine

**Abstract. Purpose** — to investigate the effect of sulfuric amino acid methionine on morphological changes of thyroid gland in adult rats. **Material and methods.** The study was conducted on 24 male Wistar rats at the age of 15 months. Experimental rats orally received methionine daily at a dose of 250 mg/kg body weight. Duration of experiment was 21 days. From thyroid tissue preparations were made according to standard histological methods. Gland morphometry was performed on digital images using a computer program Image J. **Results.** It was revealed that the 21 daily influence of methionine to adult rats increased the relative area parenchyma gland, decrease follicles and colloid sizes, growth follicular-colloidal index and reduce colloid accumulation index, increase the number of resorption vacuoles in the colloid follicles, amount interfollicular islets, decrease the relative area of connective tissue in the gland. **Conclusions.** Introduction of methionine (at a dose of 250 mg/kg) has morphological signs of growth of the thyroid gland synthetic activity. This may have a practical interest in using methionine to enhance the function of the gland.

**Keywords:** methionine, thyroid gland.

М.Д. Тронько,  
І.П. Пастер

# Наукометричний аналіз публікаційної активності науковців ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» за даними наукометричної бази даних Google Scholar

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

**Резюме. Мета дослідження** — наукометричний аналіз публікаційної активності науковців ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (далі — Інститут) за даними наукометричної бази даних Google Scholar. **Матеріали та методи.** Метод дослідження — наукометричний аналіз наукових публікацій за даними наукометричної бази даних Google Scholar. Об'єктом дослідження стали всі бібліометричні профілі науковців Інституту на платформі Google Scholar, а предметом дослідження — кількість бібліографічних посилань на всі публікації, h-індекс та i10-індекс за весь період із 2013 року. **Результати.** Особисті бібліометричні профілі створили 27 науковців. Кількість бібліографічних посилань у 3 науковців становить 6484, 4234 і 1304 одиниці, у 4 — від 501 до 1000, у 7 — від 101 до 500 і в 13 науковців — до 100. Один науковець має індекс Гірша 43, 1 — 34, 3 — від 11 до 20, 5 — від 6 до 10 і 17 — від 1 до 5. У 19 науковців є публікації, які мають принаймні 10 бібліографічних посилань. **Висновок.** Останніми декількома роками рівень цитування публікацій науковців залишається стабільним. **Ключові слова:** ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», публікації науковців, наукометрична база даних Google Scholar, наукометричний аналіз.

\* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. E-mail: pasteur@ukr.net

© М.Д. Тронько, І.П. Пастер

На сьогодні Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (далі — Інститут) є науковим, консультативним і лікувальним закладом, що надає допомогу дорослим і дітям із захворюваннями щитоподібної залози, цукровим діабетом та іншою ендокринною патологією.

Також Інститут є провідною в Україні науково-дослідною базою для підготовки аспірантів, клінічних ординаторів, захисту докторських і кандидатських дисертацій за фахом «ендокринологія», підготовки фахівців на курсах стажування та інформації.

Інститут виконує широке коло фундаментальних і прикладних науково-дослідних робіт, результати яких високо цінуються науковими співробітниками і практикуючими лікарями.

Водночас актуальною залишається проблема оцінки наукового добутку кожного співробітника Інституту [1]. Для цього використовують наукометричні показники, які розраховують за допомогою наукометричних баз даних. Кожна така база — це бібліографічна та реферативна база даних з інструментами для відстеження цитованості статей, опублікованих у наукових виданнях, із можливістю індексування посилань, зазначених у пристатейних списках цих публікацій, і розрахунку кількісних показників цих посилань. Завдяки таким базам можна оцінити продуктивність праці вченого та його вплив на світову науку, що опосередковано може свідчити про якість наукових досліджень.

Найвідомішими наукометричними базами є Web of Science, SciVerse Scopus і Google Scholar.

Web of Science є базисом глобального електронного науково-інформаційного середовища Інституту наукової інформації (Information Sciences Institute) США, що сьогодні входить до складу корпорації Thomson Reuters [2]. Бази даних Інституту наукової інформації створювалися насамперед як пошукові, оскільки вони дають змогу проводити багатоаспектний пошук наукової літератури. Статистичні дані, що містяться в цих базах, за своїм обсягом перевершують усі наявні дані подібного роду. На їх підставі стало можливим введення та використання важливих кількісних характеристик розвитку науки.

Загалом Web of Science обробляє до 12 тисяч назв найбільш авторитетних академічних журналів, а також збірників наукових праць і мате-

ріалів конференцій [2]. Наукометричний апарат платформи забезпечує відстеження показників цитованості публікацій у медико-біологічних науках із ретроспективою до 1900 року.

Отже, наразі Web of Science є системою баз даних, що містять бібліографічні описи всіх статей з оброблюваних наукових журналів, а також бібліографічні посилання на інші праці, зазначені в певній статті, та інформацію про всі статті, що посилаються на певну роботу [2].

SciVerse Scopus є складовою частиною інтегрованого науково-інформаційного середовища SciVerse — це реферативна та наукометрична база даних, створена 2004 року видавничою корпорацією Elsevier як продукт-конкурент Web of Science [2]. Оскільки SciVerse Scopus з'явився як результат механічного злиття та часткового доповнення існуючих реферативних баз даних Elsevier, його початковий індекс було сформовано з тих видань, які станом на 2004 рік індексувалися провідними галузевими реферативними базами даних (Inspeс, Compendex, Medline, GeoBase тощо).

Станом на липень 2013 року SciVerse Scopus містила понад 49,3 млн реферативних записів [2]. У тому числі в базі даних проіндексовано 20 тис. назв наукових журналів 5 тис. видавництв, 340 книжкових серій і 5,3 млн праць конференцій. Наукометричний апарат SciVerse Scopus забезпечує отримання показників цитованості наукових праць у виданнях, опублікованих після 1996 року.

Наукометричним показником, прийнятим у SciVerse Scopus, є *h*-індекс (індекс Хірша) [2, 3]. Цей показник запропонував 2005 року американський фізик Х. Хірш для оцінки результативності наукової діяльності вчених як альтернативу імпаکت-фактору — традиційному наукометричному показнику. У підрахунку індексу Хірша враховуються дві кількісні характеристики: кількість публікацій вченого та кількість цитат на праці вченого. Істотною відмінністю індексу Хірша від імпакт-фактора є врахування всіх цитат на працю, незалежно від давності публікації (у підрахунку імпакт-фактора враховується лише цитованість праці протягом двох років після її публікації).

Механізм розрахунку індексу Хірша такий: учений має індекс *h*, якщо *h* із його *N<sub>p</sub>* робіт мають кількість цитувань більшу або рівну *h* кожна, а інші роботи (*N<sub>p</sub>* — *h*) мають кількість



## Оригінальні дослідження

цитувань меншу, ніж  $h$ , кожна [2, 3]. Тобто, учений з індексом  $h$  має  $h$  (або більше) публікацій, кожна з яких процитовано  $h$  (або більше) разів. Отже, якщо перелік праць ученого оформити у вигляді списку, ранжованого за цитованістю (від найбільш до найменш цитованих), індекс  $h$  буде обмежений останньою в списку працею, порядковий номер якої в списку є меншим, ніж кількість її цитувань, або дорівнює кількості цитувань. Індекс Хірша є кількісною характеристикою продуктивності вченого за весь період наукової діяльності. Як і будь-який формальний показник, індекс  $h$  має свої переваги та недоліки.

Світові лідери, які створюють такі бази даних, — корпорації Thomson Reuters і Elsevier — надають необхідний сервіс лише на комерційних засадах, і доступний він обмеженому колу вітчизняних дослідників [2]. Тому вбачається доцільним використання показників некомерційних наукометричних платформ та інструментаріїв паралельно з показниками комерційних баз даних.

Серед вільнодоступних систем наукометричного спрямування насамперед слід відзначити Google Scholar корпорації Google, що сьогодні є лідером пошукових систем Інтернету [2, 4]. Наразі Google щоденно реєструє близько 50 млн пошукових запитів та індексує понад 8 млрд веб-сторінок. Google може знаходити інформацію понад 100 мовами, має найбільшу базу проіндексованих документів і декілька варіантів пошуку.

Google Scholar є науковим сегментом Інтернет-гіганта Google, що поєднує загальнодоступну пошукову та бібліометричну систему [2]. Ця система подібна до Web of Science і SciVerse Scopus, хоча поступається їм за функціональними можливостями. Google Scholar дає можливість користувачам здійснювати пошук публікацій із посиланнями на повнотекстові статті, технічні звіти, препринти, дисертації, книги та інші документи, що вважаються науковими, проте починаючи лише з 1990 року.

Оскільки значна частина результатів пошуку містить посилання на комерційні журнальні статті, користувачі можуть отримати доступ лише до анотацій статей [2]. Крім цього, система індексує і документи, які не пройшли належної експертної оцінки [5].

Результати пошуку впорядковуються насамперед за кількістю цитувань публікації [2].

Google Scholar забезпечує користувачів як даними про індекс цитування документа, раніше доступний лише в комерційних наукометричних платформах, так і списками семантично споріднених матеріалів. За обсягами проіндексованих матеріалів система Google Scholar перевищує Web of Science і SciVerse Scopus.

Для зручного відстежування бібліографічних посилань на свої статті Google Scholar пропонує науковцям створити свій власний профіль у системі [5]. Профіль дозволяє науковцю оперативного дізнаватися, хто цитує його публікації, переглядати графіки цитувань у часі та автоматично розраховувати деякі наукометричні показники.

Загальнодоступність і глибина охоплення проіндексованої наукової інформації привернули до Google Scholar увагу значної кількості дослідників, які розробили спеціалізовані інструментарії для розширення наукометричних функціональних можливостей цієї системи [2]. Одним із них є безкоштовна програма-агрегатор Publish or Perish, яка використовує інформаційні ресурси Google Scholar як первинну базу для визначення та наочного представлення вибраних для аналізу бібліометричних даних [6]. За її допомогою можна здійснювати аналіз публікаційної активності науковців і вагомості періодичних видань. У разі дослідження вагомості періодичного видання ця програма надає інформацію про загальну кількість проіндексованих статей, загальну кількість посилань на них, середню кількість посилань на статтю, загальну та середню кількість праць і цитувань за певний період,  $h$ -індекс журналу ( $h$  — кількість статей, на які є щонайменше  $h$  посилань) тощо.

Системою Google Scholar охоплено практично всі українські наукові часописи, представлені в мережі Інтернет (1,8 тис.) [2]. Як уже зазначалося раніше, корпорації Elsevier і Thomson Reuters проіндексували лише по 18 із них. Також за допомогою цього інструментарію здійснено аналіз публікаційної активності вчених України. Оцінку рейтингу вчених проведено за  $h$ -індексом ( $h$  — кількість статей науковця, на які є посилання в понад  $h$  публікаціях), а в межах одного індексу — за кількістю цитувань. В аналізі враховано прізвища та ініціали вченого українською, російською та англійською мовами.

Показано кореляцію бібліометричних показників учених у системі Google Scholar, яка є безкоштовною, з аналогічними показниками в ко-



мерційних платформах SciVerse Scopus і Web of Science [2]. Водночас слід наголосити, що Google Scholar має значнішу джерельну базу та істотніше географічне, галузеве та мовне покриття.

Важливо усвідомлювати, що будь-яка бібліометрична база — це механічна система, що опрацьовує інформацію зі списків бібліографічних посилань, порівнюючи нові надходження з уже наявними в системі [2]. Оскільки порівняння здійснюються автоматично, бібліографічні списки можуть працювати на наукометричні показники науковців або установ лише тоді, коли вони придатні до машинного розбору [7].

Фахівці відділу бібліометрії та наукометрії служби інформаційно-аналітичного забезпечення Національної бібліотеки України ім. В.І. Вернадського розробили систему «Бібліометрика української науки», призначену для надання суспільству цілісного уявлення про вітчизняне наукове середовище; ця система є національною складовою проекту Ranking of Google Scholar Profiles [8, 9].

Ця система — це аналітична інформація про галузеву, відомчу та регіональну структуру науки України, єдиний реєстр наукових декларацій (бібліометричних профілів) учених і дослідницьких колективів, а також джерельна база для експертного оцінювання результативності наукової діяльності [8, 9]. Інформаційні ресурси системи формуються шляхом опрацювання бібліометричних профілів, створених науковцями на платформі Google Scholar і бібліометричних показників комерційних систем Scopus і Web of Science. Оновлення значень індексів Гірша від Google Scholar здійснюється щомісячно.

**Мета дослідження** — наукометричний аналіз публікаційної активності науковців ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» за даними наукометричної бази даних Google Scholar.

## Матеріали та методи

Метод дослідження — наукометричний аналіз наукових публікацій за даними наукометричної бази даних Google Scholar.

Об'єктом дослідження стали всі бібліометричні профілі науковців Інституту на платформі Google Scholar, а предметом дослідження — кількість бібліографічних посилань на всі публікації, h-індекс (найбільше значення h, за якого h

публікацій мають принаймні h бібліографічних посилань) та i10-індекс (кількість публікацій, які мають принаймні 10 бібліографічних посилань) за весь період і з 2013 року.

## Результати та їх обговорення

На пошуковий запит система «Бібліометрика української науки» Національної бібліотеки України ім. В.І. Вернадського видає інформацію про бібліометричні профілі, створені 13 науковцями Інституту на платформі Google Scholar (дані оновлено 08.10.2018 року) [10]. Ще 14 записів знайдено в результаті ручного пошуку безпосередньо в базі Google Scholar.

Отже, 27 науковців створили свої бібліометричні профілі на платформі Google Scholar (**таблиця**). Кількість бібліографічних посилань у 2 науковців становить 6484 і 4234 одиниці, що в декілька разів перевищує відповідний показник інших співробітників Інституту: в 1 науковця (3,7% від загальної кількості) — 1304 одиниці, у 4 науковців (14,8%) — від 501 до 1000, у 7 науковців (25,9%) — від 101 до 500 і в 13 науковців (48,2%) — до 100.

Аналіз динаміки бібліографічних посилань за останні 7 повних років (2011-2017 роки) показав позитивну динаміку в більшості науковців: у 4 науковців — суттєве зростання, у 2 науковців — значне зростання, у 4 науковців — зростання і в 10 науковців показник залишався майже без змін [4]. На жаль, у 7 науковців визначено дещо негативну динаміку.

Один науковець (3,7% від загальної кількості) має індекс Гірша 43, 1 (3,7%) — 34, 3 (11,1%) — від 11 до 20, 5 (18,5%) — від 6 до 10 і 17 науковців (63,0%) — від 1 до 5 (**таблиця**).

У 19 науковців Інституту (70,3% від загальної кількості) є публікації, які мають принаймні 10 бібліографічних посилань: у 2 науковців цей показник становить 111 і 63, у 3 — від 11 до 20, у 5 — від 6 до 10, у 9 — від 1 до 5 (**таблиця**).

Відомо, що наукометрична база даних — це бібліографічна та реферативна база даних з інструментами для відстеження цитованості статей, опублікованих у наукових виданнях [11]. Проте наявність статті в одній із міжнародних баз ще не є підтвердженням її якості, важливими є ті кількісні показники, які цими системами розраховуються для кожної статті/автора/організації.

## Оригінальні дослідження

**Таблиця.** Розподіл науковців Інституту за даними Google Scholar

| № з/п | ПІБ                    | Бібліографічні посилання | h-індекс | i10-індекс |
|-------|------------------------|--------------------------|----------|------------|
| 1     | Тронько М.Д. *         | 6484 / 2753              | 43 / 29  | 111 / 66   |
| 2     | Богданова Т.І. *       | 4234 / 1870              | 34 / 27  | 63 / 45    |
| 3     | Резніков О.Г. *        | 699 / 177                | 15 / 7   | 20 / 5     |
| 4     | Кравченко В.І. *       | 790 / 371                | 12 / 10  | 14 / 10    |
| 5     | Халангот М.Д.          | 1304 / 875               | 11 / 10  | 13 / 10    |
| 6     | Корпачев В.В.          | 372 / 190                | 9 / 6    | 9 / 3      |
| 7     | Коваленко А.Є.         | 527 / 209                | 9 / 5    | 8 / 3      |
| 8     | Зурнаджи Л.Ю. *        | 442 / 368                | 8 / 8    | 8 / 8      |
| 9     | Пушкарьов В.М. *       | 233 / 123                | 8 / 6    | 7 / 3      |
| 10    | Кваченюк А.М. *        | 602 / 239                | 8 / 5    | 7 / 4      |
| 11    | Попова В.В.            | 116 / 51                 | 7 / 4    | 4 / 1      |
| 12    | Орленко В.Л.           | 188 / 93                 | 6 / 5    | 5 / 2      |
| 13    | Ковзун О.І. *          | 121 / 90                 | 5 / 5    | 3 / 1      |
| 14    | Корпачова-Зінич О.В. * | 87 / 71                  | 5 / 5    | 1 / 1      |
| 15    | Болгарська С.В.        | 98 / 59                  | 5 / 4    | 2 / 2      |
| 16    | Лучицький Є.В.         | 120 / 52                 | 5 / 3    | 1 / 1      |
| 17    | Пастер І.П. *          | 48 / 33                  | 4 / 3    | 1 / 0      |
| 18    | Самсон О.Я.            | 37 / 25                  | 4 / 3    | 1 / 0      |
| 19    | Лучицький В.Є.         | 22 / 14                  | 3 / 2    | 0 / 0      |
| 20    | Божок Ю.М.             | 15 / 3                   | 3 / 1    | 0 / 0      |
| 21    | Тарашенко Ю.М.         | 15 / 12                  | 2 / 2    | 0 / 0      |
| 22    | Соколова Л.К.          | 9 / 8                    | 2 / 2    | 0 / 0      |
| 23    | Прибила О.В. *         | 6 / 6                    | 2 / 2    | 0 / 0      |
| 24    | Тронько К.М.           | 16 / 10                  | 1 / 1    | 1 / 0      |
| 25    | Левчук Н.І. *          | 9 / 8                    | 1 / 1    | 0 / 0      |
| 26    | Спринчук Н.А.          | 5 / 5                    | 1 / 1    | 0 / 0      |
| 27    | Вишневецька О.А. *     | 5 / 4                    | 1 / 1    | 0 / 0      |

*Примітка: список співробітників впорядковано згідно з h-індексом та i10-індексом за весь період / з 2013 року; \* — співробітники згідно з пошуковим запитом системи «Бібліометрика української науки» Національної бібліотеки України ім. В.І. Вернадського [10]; «Бібліографічні посилання» — кількість бібліографічних посилань на всі публікації; «h-індекс» — найбільше значення h, коли h публікацій мають принаймні h бібліографічних посилань; «i10-індекс» — кількість публікацій, які мають принаймні 10 бібліографічних посилань.*

На жаль, наразі широко застосовується оцінка наукового доробку співробітника, колективу або організації за кількістю опублікованих статей, монографій, підручників, отриманих патентів тощо [12]. Тому і наукова діяльність зводиться до написання якомога більшої кількості рукописів, часто низької якості, що надто легко зробити за умов формального рецензування редакціями спеціалізованих видань.

Також керівництвом багатьох вітчизняних університетів впроваджено додаткові фінансові заохочення для авторів публікацій із метою стимулювання росту наукової продуктивності

та відображення її результатів у наукометричних ресурсах [13]. Так, має місце практика преміювання науковців за публікації в закордонних періодичних виданнях, які індексуються базами даних Web of Science, Scopus (Київський університет імені Бориса Грінченка), за публікації у виданнях з імпакт-фактором понад 1 (Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна), відповідно до рівня видання за імпакт-фактором (Сумський державний університет) і відповідно до імпакт-фактора журналу та наукометричної бази даних Scopus (Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича) [14].

Також для участі в різного роду конкурсних відборах (на вакантну посаду, проектів наукових досліджень тощо) серед іншого для кожного виконавця необхідно вказати кількість статей у виданнях, що індексуються в наукометричних базах даних, що свідчить про спробу залучення наукометричних методів у процесі конкурсного відбору [12].

Як приклад, відповідно до наказу ректора Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського» усі наукові та науково-педагогічні працівники університету мали зареєструватися та забезпечити актуалізацію авторських профілів у службі Google Academia (Google Scholar) відповідно до інструкції як додатку до наказу [15].

Інтерпретація наукометричних показників: кількість статей — показник наукової продуктивності, сумарна кількість цитувань та їх зіставлення в межах однієї предметної галузі — показник наукового авторитету або впливовості; нормалізована середня цитованість — показник наукової ефективності [5].

Згідно з наявними в Google Scholar бібліометричними портретами, Інститут у рейтингу відомств та установ України за кількістю науковців, індекс Гірша яких  $\geq 20$ , посідав 46-80-у позицію (2 науковці),  $\geq 30$  — 14-22-у позицію (2 науковці) і  $\geq 40$  — 5-25-у позицію (1 науковець) (дані станом на 31.03.2018 року) [16-18]. На жаль, останнім часом інформацію із цього питання обмежено «Топ-10 установ».

Із технічних причин (відсутність бібліометричного профілю) Інститут відсутній у рейтингу установ і в рейтингу наукових колективів (дані оновлено відповідно 08.10.2018 року і 01.08.2018 року) [19, 20].

Водночас потрібно пам'ятати, що наукометричні дані є лише допоміжними індикаторами в оцінці наукового доробку, а перше правило знаменитого Лейденського маніфесту, який пропонує десять принципів коректного використання наукометрії, вчить, що не можна підміняти експертну оцінку кількісною [13, 21].

Так, 16 грудня 2012 року на щорічній конференції Американського товариства клітинної біології (American Society for Cell Biology) у Сан-Франциско було прийнято Декларацію про оцінювання наукових досліджень (San Francisco Declaration on Research Assessment) [22]. Вона закликає наукову громадськість відмовитися від використання імпакт-факторів для визначення результативності діяльності вчених і дослідницьких колективів, оскільки місія науки — отримання нових знань, а не маніпулювання цифрами.

Незважаючи на деякі переваги експертної оцінки порівняно з наукометричними показниками, основним її недоліком є суб'єктивність [12].

Проте зважене використання наукометричних показників у процесі оцінки наукового доробку співробітника, колективу або організації за кількістю публікацій у виданнях, що індексуються в міжнародних наукометричних базах, теоретично здатне позитивно вплинути на зростання їх наукової продуктивності [13, 21].

## Висновки

1. Двадцять сім науковців ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» створили особисті бібліометричні профілі на базі Google Scholar.
2. Кількість бібліографічних посилань у 3 науковців Інституту становить 6484, 4234 і 1304 одиниці, у 4 науковців — від 501 до 1000, у 7 науковців — від 101 до 500 і в 13 науковців — до 100.
3. Один науковець Інституту має індекс Гірша 43, 1 науковець — 34, 3 науковці — від 11 до 20, 5 науковців — від 6 до 10 і 17 науковців — від 1 до 5.
4. У 19 науковців Інституту є публікації, які мають принаймні 10 бібліографічних посилань.
5. Останніми декількома роками рівень цитування публікацій науковців Інституту залишається стабільним.

## Список використаної літератури

1. Савіна РВ, Волощук ОВ, Коркач ВС, Мельченко ЮВ. Наукометричний аналіз публікаційної активності фахівців ДУ «Інститут громадського здоров'я ім. О.М. Марзеєва НАМН України» у виданнях, що входять до міжнародних баз даних. Довкілля та здоров'я. 2017;(2):68-71. (Savina RV, Voloshchuk OV, Korkach VS, Melchenko YuV. Scientometric analysis of publication activity of the specialists of SI «O.M. Marzeiev Institute for public health, National Academy of Medical Sciences of Ukraine» in the editions including in the international data bases. Environment&Health. 2017;(2):68-71).
2. Костенко ЛІ, Жабін ОІ, Копанєва ЄО, Симоненко ТВ. Наукова періодика України та бібліометричні дослідження. НАН України, Нац. б-ка України ім. В.І. Вернадського, Київ, 2014;212с. (Kostenko LI, Zhabin OI, Kopanyeva EO, Symonenko TV. Scientific periodicals of Ukraine and bibliometric study. NAS of Ukraine, V.I. Vernadsky National Library of Ukraine, Kyiv, 2014;212 p.).
3. Hirsch JE. An index to quantify an individual's scientific research output. Proc Natl Acad Sci USA. 2005 Nov;102(46):16569-72.
4. Google Академія (Google Scholar). <https://scholar.google.com.ua>
5. Назаровець С. Наукометричні ресурси: у допомогу проведення та представлення наукових досліджень (Nazarovets S. Scientometric resources: to help for realization and present scientific research). ekmair.ukma.edu.ua/bitstream/handle/123456789/3015/scientometrics.pdf
6. Harzing.com. Research in International Management. Publish or perish. <https://harzing.com/resources/publish-or-perish>
7. Радченко АІ. Про перший міжнародний семінар «Підготовка наукових журналів до індексування в аналітичних інформаційних системах SCIVERSE SCOPUS та РИНЦ SCIENCE INDEX: проблеми та рішення». Наука України у світовому інформаційному просторі. 2011;5:40-8. (Radchenko AI. About the first international seminar «Preparation of scientific journals for indexing in analytical information systems SCIVERSE SCOPUS and RISC SCIENCE INDEX: problems and solutions». Science of Ukraine in the world of information space. 2011;5:40-8).
8. Національна бібліотека України імені В.І. Вернадського. Бібліометрика української науки. Про проект. (V.I. Vernadsky national library of Ukraine. Bibliometrics of Ukrainian science. About the project). [http://nbuviap.gov.ua/bpnu/index.php?page\\_sites=pro\\_project](http://nbuviap.gov.ua/bpnu/index.php?page_sites=pro_project)
9. Ranking Web of Universities. <http://webometrics.info/en/node/194>
10. Національна бібліотека України імені В.І. Вернадського. Бібліометрика української науки. Пошуковий запит: Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка (V.I. Vernadsky national library of Ukraine. Bibliometrics of Ukrainian science. Search request: V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism). [http://nbuviap.gov.ua/bpnu/index.php?familie=&ustanova=109&gorod=0&vidomstvo=%C2%F1%B3&napryam=0&napryam\\_google=0](http://nbuviap.gov.ua/bpnu/index.php?familie=&ustanova=109&gorod=0&vidomstvo=%C2%F1%B3&napryam=0&napryam_google=0)
11. Єрмаков СС. Проблеми та перспективи публікації статті в українському журналі, що входить до зарубіжної наукометричної бази. Вісник Чернігівського національного педагогічного університету. Серія: Педагогічні науки. Фізичне виховання та спорт. 2013;112(2):104-12. (Iermakov SS. Problems and prospects of Ukrainian publishing an article in a journal that is a foreign scientific metric base. Visnyk Chernihivs'koho natsional'noho pedahohichnoho universytetu. Seriya: Pedahohichni nauky. Fizychnye vykhovannya ta sport. 2013;112(2):104-12).
12. Дзяк ГВ, Потоцкая ОЮ. Российский индекс научного цитирования как оптимальная наукометрическая база для анализа украинской научной периодики. Морфология. 2013;VII(3):127-37. (Dzyak GV, Pototska OYu. Russian index of scientific citation as the optimal scientometric database for the integration of Ukrainian scientific periodicals). Morfolohiya. 2013;VII(3):127-37.
13. Назаровець С. Квартильний підхід до проблеми стимулювання росту наукової продуктивності в університетах. Бібліотечний форум: історія, теорія і практика. 2016;(24):10-2. (Nazarovets S. A quartile approach to the problem of stimulating the growth of scientific productivity in universities. Biblioteknyy forum: istoriya, teoriya i praktyka. 2016;(24):10-2).
14. Назаровець С. Квартильний підхід до проблеми стимулювання публікаційної активності українських науковців (Nazarovets S. A quartile approach to the problem of stimulating the publishing activity of Ukrainian scientists). <https://www.researchgate.net>

- net/publication/284283049\_Kvartilnij\_pidhid\_do\_problemi\_stimuluvannya\_publicacijnoi\_aktivnosti\_ukrainskih\_naukovciv
15. Рейтинги сайтів КІП ім. Ігоря Сікорського. Реєстрація в Google Академії. (Ratings of Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute sites. Registration in Google Academy). <http://webometr.kpi.ua/scholar-registration>
  16. Національна бібліотека України імені В.І. Вернадського. Бібліометрика української науки. Аналітика. Рейтинг відомств і установ за кількістю вчених, індекс Гірша яких  $\geq 20$  (згідно наявних у Google Scholar бібліометричних портретів) (V.I. Vernadsky National Library of Ukraine. Bibliometrics of Ukrainian science. Analytics. The ranking of agencies and institutions by number of scientists, the Hirsch index of which is  $\geq 20$  (according to bibliometric portraits available on Google Scholar)). [http://nbuviap.gov.ua/bpnu/index.php?page\\_sites=top\\_h\\_15&ind=20](http://nbuviap.gov.ua/bpnu/index.php?page_sites=top_h_15&ind=20)
  17. Національна бібліотека України імені В.І. Вернадського. Бібліометрика української науки. Аналітика. Рейтинг відомств і установ за кількістю вчених, індекс Гірша яких  $\geq 30$  (згідно наявних у Google Scholar бібліометричних портретів) (V.I. Vernadsky National Library of Ukraine. Bibliometrics of Ukrainian science. Analytics. The ranking of agencies and institutions by number of scientists, the Hirsch index of which is  $\geq 30$  (according to bibliometric portraits available on Google Scholar)). [http://nbuviap.gov.ua/bpnu/index.php?page\\_sites=top\\_h\\_15&ind=30](http://nbuviap.gov.ua/bpnu/index.php?page_sites=top_h_15&ind=30)
  18. Національна бібліотека України імені В.І. Вернадського. Бібліометрика української науки. Аналітика. Рейтинг відомств і установ за кількістю вчених, індекс Гірша яких  $\geq 40$  (згідно наявних у Google Scholar бібліометричних портретів) (V.I. Vernadsky National Library of Ukraine. Bibliometrics of Ukrainian science. Analytics. The ranking of agencies and institutions by number of scientists, the Hirsch index of which is  $\geq 40$  (according to bibliometric portraits available on Google Scholar)). [http://nbuviap.gov.ua/bpnu/index.php?page\\_sites=top\\_h\\_15&ind=40](http://nbuviap.gov.ua/bpnu/index.php?page_sites=top_h_15&ind=40)
  19. Національна бібліотека України імені В.І. Вернадського. Бібліометрика української науки. Аналітика. Рейтинг університетів і науково-дослідних інститутів (V.I. Vernadsky national library of Ukraine. Bibliometrics of Ukrainian science. Analytics. The rating of universities and research institutes). [http://nbuviap.gov.ua/bpnu/index.php?page\\_sites=ustanovy](http://nbuviap.gov.ua/bpnu/index.php?page_sites=ustanovy)
  20. Національна бібліотека України імені В.І. Вернадського. Бібліометрика української науки. Аналітика. Рейтинг наукових колективів (V.I. Vernadsky National Library of Ukraine. Bibliometrics of Ukrainian science. Analytics. The rating of scientific collectives). [http://nbuviap.gov.ua/bpnu/index.php?page\\_sites=kolektivy](http://nbuviap.gov.ua/bpnu/index.php?page_sites=kolektivy)
  21. Hicks D, Wouters P, Waltman L, de Rijcke S, Rafols I. Bibliometrics: The Leiden Manifesto for research metrics. *Nature*. 2015 Apr;520(7548):429-31.
  22. San Francisco Declaration on Research Assessment. <https://sfidora.org/read/>

(Надійшла до редакції 19.04.2018 р.)

## Наукометрический анализ публикационной активности ученых ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины» по данным наукометрической базы данных Google Scholar

Н.Д. Тронько, И.П. Пастер

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ имени В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

**Резюме.** Проведен наукометрический анализ публикационной активности ученых ГУ «Институт эндокринологии и обмена ве-

ществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины» по данным наукометрической базы данных Google Scholar. Личные библиометрические профили создали 27 ученых. Количество библиографических ссылок у 3 ученых составляет 6484, 4234 и 1304 единицы, у 4 — от 501 до 1000, у 7 — от 101 до 500 и у 13 — до 100. Один ученый имеет индекс Хирша 43, 1 – 34, 3 — от 11 до 20, 5 — от 6 до 10 и 17 — от 1 до 5. У 19 ученых есть публикации, которые имеют по крайней мере 10 библиографических ссылок. В последние несколько лет уровень цитирования публикаций ученых остается стабильным.

**Ключевые слова:** ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», публикации ученых, наукометрическая база данных Google Scholar, наукометрический анализ.

## A scientometric analysis of the publication activity of scientists in State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl. Acad. Med. Sci. of Ukraine» based on data from a scientometric database of Google Scholar

M.D. Tron'ko, I.P. Pasteur

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl. Acad. Med. Sci. of Ukraine»

**Abstract. The aim** of the study was to carry out a scientometric analysis of the publication activity of scientists in SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl. Acad. Med. Sci. of Ukraine» based on data from the scientometric database of Google Scholar. **Material and methods.** Method of study was the scientometric analysis of scientific publications according to the data of Google Scholar scientometric database. All the personal biometric profiles of Institute scientists on the platform of Google Scholar became an object of study. A number of bibliographic references of all the publications, h-index and i10 index for all period and from 2013 year were the subject of study. **Results.** Personal bibliographic profiles were created by 27 scientists. The number of bibliographic references in 3 scientists consists of 6484, 4234 and 1301 units, in 4 scientists — from 501 to 1000, in 7 scientists — from 101 to 500, and in 13 scientists — up to 100. The Hirsch index in one scientist is 43, in one another — 34, in 3 scientists — from 11 to 20, in 5 scientists — from 6 to 10, and in 17 scientists — from 1 to 5. The 19 scientists have publications at least with 10 bibliographic references. **Conclusion.** In the Institute the citation level of the scientific publications remains stable in the last few years.

**Keywords:** V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl. Acad. Med. Sci. of Ukraine, publications of scientists, Google Scholar scientometric database, scientometric analysis.

# Молекулярно-генетичні механізми патогенезу злоякісних пухлин щитоподібної залози (огляд літератури та власні дані, частина 1)

Б.Б. Гуда,  
В.М. Пушкар'юв,  
А.Є. Коваленко,  
В.В. Пушкар'юв,  
О.І. Ковзун,  
М.Д. Тронько

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

**Резюме.** У 1-й частині огляду проаналізовано нові дані наукової літератури щодо молекулярно-генетичних механізмів утворення папілярної та фолікулярної карцином щитоподібної залози. Відзначено роль мутацій і перебудов генів, продукти яких формують МАРК- і PI3K-сигнальні каскади. Аналізуються нещодавно виявлені за допомогою сучасних генетичних методів чинники, що впливають на патогенез папілярної карциноми щитоподібної залози. Особливу увагу приділено доказам впливу іонізуючої радіації на канцерогенез. Обговорюється значущість нових діагностичних і прогностичних маркерів раку щитоподібної залози.

**Ключові слова:** щитоподібна залоза, папілярна та фолікулярна карциноми, онкогени, іонізуюча радіація.

## Вступ

Злоякісні пухлини щитоподібної залози (ЩЗ) становлять близько 3-4% від загального числа пухлин людини [1]. Проте останнім часом у зв'язку з аварією на Чорнобильській АЕС в Україні та радіоактивним забрудненням низ-

ки інших територій кількість пухлин ЩЗ помітно збільшилася, і тенденція до зростання їх частоти зберігається [2, 3]. Приріст становить близько 4% на рік, що зумовлює актуальність вивчення механізмів індукції новоутворень ЩЗ. Зростаючу глобальну захворюваність на диференційовані раки ЩЗ (ДТЦ) тісно пов'язано з поліпшенням соціально-економічного статусу пацієнтів, розширенням доступу до ресурсів охорони здоров'я та вдосконаленням методів

\* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. E-mail: pushkarev.vm@gmail.com

©Б.Б. Гуда, В.М. Пушкар'юв, А.Є. Коваленко, В.В. Пушкар'юв, О.І. Ковзун, М.Д. Тронько

## Огляди

діагностики [1, 4]. Натомість таке гіпердіагностування може пояснити лише близько половини випадків «епідемії» ДТС, інші чинники мають систематично досліджуватись [5].

Одним із найсерйозніших наслідків аварії на Чорнобильській АЕС є суттєве зростання кількості випадків захворювання на рак ЩЗ [6]. Згідно з даними Наукового комітету ООН із дії атомної радіації (НКДАР), це збільшення підтверджено в кількох аналітичних дослідженнях, які показали вірогідний зв'язок між підвищеною захворюваністю на рак ЩЗ і індивідуальними дозами від радіоактивного йоду, викинутого під час аварії. Папілярна карцинома ЩЗ є єдиним типом злоякісного утворення, у патогенезі якого встановлено роль іонізуючої радіації (ІР).

Відповідно до Міжнародної гістологічної класифікації ВООЗ, виділяють такі форми тиреоїдного раку: папілярний (РТС) — до 80%, фолікулярний (ФТС) — близько 10%, низькодиференційований (інсулярний) (РДТС), недиференційований (анapластичний) (АТС) — 2-5%, медулярний (розвивається з нейросекреторних парафолікулярних С-клітин) (МТС) — 5-7% [7]. Крім того, розрізняють проміжні типи карцином, що мають спільні риси з основними типами раку і номенклатура яких часто змінюється [8]. Наведені типи карцином різняться походженням, гістологічною будовою, інвазійними властивостями, шляхами метастазування, прогнозом, а також молекулярно-генетичними характеристиками [9]. ФТС і РТС часто класифікуються як форми ДТС, адже вони зазвичай характеризуються доброякісною клітинною фізіологією, у тому числі здатністю реагувати на тиреотропний гормон (ТТГ), транспортувати йод через натрій-йод симпортер і виробляти тиреоглобулін (ТГ) [10].

Інвазійні пухлини класифікують як карциноми; якщо інвазія є поверхневою та охоплює лише капсулу та обмежену місцеву паренхіму, пухлини позначають як мінімально інвазійні — це рак низького рівня агресивності, який не потребує інтенсивного лікування [11]. Інші пухлини інвазують у судини, де вони можуть поширюватися кров'ю та спричиняти серйозніше захворювання та смерть [12].

Рак ЩЗ є найбільш поширеним і вивченим типом ендокринних пухлин. Виникнення та розвиток цих новоутворень пов'язують із порушенням функції декількох важливих генів: *RET*,

*B-Raf*, *Ras* [13, 14]. Меншою мірою до канцерогенезу в ЩЗ причетні гени, що кодують Met, с-Мус, PTEN, TRK і низку інших білків [15]. Також запропоновано цікаву гіпотезу канцерогенезу в ЩЗ, за якою злоякісні пухлини утворюються із залишків фетальних клітин залози двох типів — стовбурових і тиреобластів [16].

### Папілярна карцинома (РТС)

Канцерогенез ЩЗ пов'язано із соматичними точковими мутаціями в генах *B-Raf* і *Ras*, а також перебудовами генів тирозинкіназ *RET* і *NTRK1* із конститутивною активацією сигнальних шляхів мітоген-активованої протеїнкінази (МАРК) і фосфоінозитид-3-кінази (PI3K) [15, 17]. За рідкісними винятками, ці мутації є взаємовиключними подіями, й існують досить-таки передбачувані зв'язки між онкогенним генотипом і гістопатологічним фенотипом пухлин із *RET*/РТС-перебудовами [18, 19] і точковими мутаціями *B-RAF*, характерними для РТС [13]. На підставі аналізу експресії 16 специфічних генів пухлини були розподілені на 2 підгрупи: *B-Raf*-подібні РТС (BVL-РТС) і *Ras*-подібні РТС (RL-РТС). Для пухлин BVL-РТС, що включають і карциноми з *RET*/РТС-перебудовами, характерною є переважна активація МАРК, тоді як для пухлин RL-РТС — одночасна активація каскадів PI3K/Akt і МАРК [10].

Мутації *Ras* є ознакою фолікулярної неоплазії. Мутації переважно в N-*Ras*, рідше — у H-*Ras* і K-*Ras* знаходять у фолікулярних аденомах, у фолікулярних карциномах та фолікулярних варіантах РТС — FVРТС [20]. Рідше ці пухлини містять мутації в *EIF1AX* [21], мутацію *B-Raf K601E*, перегруповання, пов'язані з *RET*, і перебудову PAX8-PPAR $\gamma$  [20].

Ідентифікація перестановок *RET* або мутацій *B-Raf V600E* та *Ras* не має суттєвого прогностичного значення. Додаткові молекулярні події, такі як мутації в промоторі TERT, мутації *PIK3CA*, незвичайне злиття *STRN-ALK* [22], та профілі мікроРНК, які корелюють з агресивними РТС, а також епігенетична дерегуляція p27 та цикліну D1, фібронектину, CEACAM (Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1 (biliary glycoprotein)), MAGE (Melanoma Antigen Gene) і p53 [23] провокують прогресію агресивнішого фенотипу в пухлинах, які мають одну із загальних провідних мутацій [20, 24].

RET — рецепторну тирозинкіназу (RTK) клітинної мембрани, яка не експресується в нор-

мальних фолікулярних клітинах ЩЗ [18, 19, 25], було ідентифіковано 1985 року, а її перебудови невдовзі було знайдено в РТС [1]. RET функціонує як рецептор для ростових чинників GDNF (glial cell line-derived neurotrophic growth factor) із родини GFL. Ці ростові чинники включають GDNF, Neurturin, Persephin та Artemin. GFL взаємодіє з GPI (glycosylphosphatidylinositol)-зв'язаними корецепторами GFR $\alpha$ , формуючи біпартильний лігандний комплекс [25].

Ген *RET* людини локалізується на довгому плечі хромосоми 10q11.2 і складається з 21 екзона, які охоплюють ділянку 55000 п.о. Він кодує трансмембранний білок, RET. Позаклітинний сегмент RET містить 4 кадгериноподібні домени (CLD1-4), за якими йде домен, що містить цистеїнові залишки, які беруть участь в утворенні внутрішньомолекулярних дисульфідних зв'язків, та один Ca<sup>2+</sup>-зв'язуючий сайт. Білок RET є високоглікованим, що необхідно для його транспортування до клітинної мембрани. Трансмембранний сегмент складається з 22 амінокислот, серед яких S649 і S653 опосередковують внутрішньомолекулярну асоціацію та димеризацію RET, можливо, через формування міжмолекулярних водневих зв'язків [19, 25]. Внутрішньоклітинна частина RET містить примембранний домен (JM) і домен тирозинкінази (TK), розділений на два субдомени вставкою з 27 амінокислот у N-кінцевій і C-кінцевій ділянках. C-кінцева частка містить вставку кінази та петлю активації. Активність кінази RET контролюється цис-інгібуючим механізмом, причому замкнута автоінгібована конформація стабілізується взаємодією між N-кінцевою ділянкою та петлею активації C-кінцевої ділянки. Формування комплексу GFL-GFR $\alpha$ -RET змінює цю конформацію, стимулюючи активність RET-кінази. Фосфорилування RET по тирозинах Y687 (у JM), Y900 і Y905 (активаційна петля), Y981 (ділянка кінази) і Y1015, Y1029 і Y1062 (у C-хвості) залучено до передачі сигналу RET. Ці автофосфорилування відбуваються впорядковано в часі — спочатку фосфорилуються Y1062 (ключове для трансдукції сигналу RET) і Y687, а пізніше — Y900, Y905, Y1015 і Y1029. Нещодавно показано, що RET функціонує як кіназа подвійної специфічності, і автофосфорилування S909 в активаційній петлі стимулює функцію кінази. COOH-кінцевий регіон RET може мати різну довжину внаслідок альтерна-

тивного сплайсингу 3'-кінця, утворюючи три різні ізоформи, що містять 9 (RET9), 43 (RET43) або 51 (RET51) амінокислот. Y1062 функціонує як стикувальний сайт для сигнальних молекул, що містять фосфотирозин-зв'язуючий (PTB) домен. Сюди належать Shc, N-Shc (RAI), Frs2, IRS1/2, DOK1 і DOK4/5, які активують каскади Ras/MAPK та PI3K/Akt. Y1096, специфічний для варіанта сплайсингу RET51, також пов'язано із цими сигнальними каскадами, які опосередковують RET-залежне виживання клітин, проліферацію та міграцію [25]. Y905 розташовано в активаційній петлі RET, і його фосфорилування пов'язано з активацією кінази. Y981 та Y1015 пов'язано з такими сигнальними молекулами, як Src і PLC- $\gamma$  відповідно [19, 25].

Разом з іншими мембранними та ядерними рецепторами RET належить до сімейства так званих «залежних» рецепторів. За відсутності ліганду RET проявляє проапоптотичну активність, яка блокується за умов стимуляції лігандом. Такий проапоптотичний ефект є незалежним від RET-кіназної активності й опосередковується розщепленням цитозольної частини RET каспазою-3, що вивільняє C-кінцевий пептид, здатний викликати загибель клітин. Чи важлива модуляція цієї функції для захворювань, пов'язаних із RET, поки невідомо [26].

Виникнення РТС пов'язують насамперед із хромосомною перебудовою гена *RET*, унаслідок якої промотор і N-кінцевий домен інших генів з'єднуються із C-кінцевим доменом *RET*. Наслідком перебудови є утворення химерних форм рецептора з конститутивно активною ТК. Усі точки розриву для реаранжування розташовано в межах 11-го інтрону гена. Перебудови є характерними лише для РТС і часто спостерігаються в невеликих карциномах, що свідчить на користь їх участі в ранньому канцерогенезі [27, 28]. Таких перебудов зараз налічують близько 20, але найбільш поширеними є *RET*/PTC1 і *RET*/PTC3. Цей тип перебудов асоціюється зі спорадичними та індукованими радіацією РТС, які за морфологічними ознаками належать до класичних РТС, солідних РТС і дифузно-склерозуючого варіанта РТС [10].

*RET*/PTC1 утворюється шляхом парацентричної інверсії довгого плеча хромосоми 10, що призводить до злиття гена тирозинкінази з геном *H4* (*CCDC6*, *D10S170*). *RET*/PTC2 — за рахунок реципрокної транслокації між хромосо-

## Огляди

мами 10 і 17, унаслідок чого ТК-домен гена *RET* опиняється поряд із геном *R1a*, що кодує регуляторну субодиницю cAMP-залежної протеїнкінази А (РКА). *RET*/PTC3 є результатом внутрішньохромосомної перебудови, унаслідок якої відбувається злиття з геном *NCOA4* (*RFG*, *ELE1*). Ці перебудови можливі завдяки тому, що ділянки хромосом, які беруть участь у перебудові, під час інтерфази розташовано поряд, і двониткові розриви, що утворюються під дією опромінення або інших чинників, з'єднуються неправильно. Наслідком цих перебудов є втрата рецептором позаклітинної та трансмембранної частин і перехід такої урізаної форми в цитозоль. Промотор гена з боку 5'-кінця, під контроль якого потрапляє частина гена *RET*, забезпечує експресію химерного гена. Для участі химерного продукту в сигнальних процесах необхідною є димеризація, яка забезпечується наявністю доменів, які походять із N-кінцевого фрагмента гена-партнера, що містить елементи згорнутої спіралі [15]. Наступною стадією активації ТК є автофосфорилування специфічних тирозинових залишків, яке посилює взаємодію рецептора з ефекторними білками. Три ізоформи білків RET (*RET9*, *RET43* і *RET51*), які утворюються внаслідок альтернативного сплайсингу, характеризуються однаковою амінокислотою послідовністю до залишку 1063 і наступної за ним C-кінцевої послідовності [15]. Усі сайти фосфорилування RET є спільними для цих ізоформ і є місцями, що зумовлюють взаємодію із сигнальними білками. Фосфорилування тирозину pY905 забезпечує взаємодію з адапторними білками Grb7 і Grb10, що містять домен SH2; pY1062 — зв'язок із Shc і Frs2; pY1015 сприяє асоціації з фосфоліпазою C із подальшою активацією протеїнкінази C. Фосфорилування pY1062 активує сигнальний каскад Shc-Ras-Raf-МЕК-ERK, який, у свою чергу, стимулює синтез ДНК і поділ клітини [19, 25]. Для з'ясування ролі цих тирозинових залишків у канцерогенезі використали мутанти із заміною тирозину фенілаланіном. Виявилось, що швидкість утворення пухлини зменшується внаслідок кожної з трьох замі: pY905, pY1015, pY1062, але надто помітно внаслідок заміни тирозину pY905. Цей факт підкреслює роль адапторних білків Grb7 і Grb10 у трансформації клітин ЩЗ, але водночас свідчить про важливість усіх трьох сигнальних шляхів. Зокрема, диференціація клітин ЩЗ залежить від локусу

pY1062, на що вказує зниження продукції тиреоїд-специфічних генів — NIS, PAX-8 і тиреоглобуліну в разі мутації. Утім слід зазначити, що жодна із цих мутацій сама по собі не може спричинити утворення пухлини [19, 25].

Важливим відкриттям було виявлення онкогенної мутації T1799A в гені B-типу серин/треонінової протеїнкінази Raf — *B-Raf*. Існують 3 ізоформи Raf — A-Raf, B-Raf і C-Raf. Остання ізоформа експресується в усіх тканинах і є ланкою, що стоїть вище за МЕК/ERK, який опосередковує головним чином проліферативні, антиапоптозні механізми в клітині. B-Raf домінує у фолікулярних клітинах ЩЗ і є найактивнішою серед інших ізоформ щодо зв'язування та фосфорилування МЕК [13, 14].

Активація шляху ERK1/2, як правило, є наслідком мутацій сімейства генів *Ras* і *Raf* або ампліфікації та гіперактивації RTK [29]. Важливо відзначити, що онкогенні мутації *B-Raf* відбуваються набагато частіше, ніж *A-Raf* або *Raf-1*. Для повної активації A-Raf і Raf-1 потребують фосфорилування двох сайтів у межах свого кіназного домену, тоді як B-Raf містить два фосфоміметичних залишки аспарагінової кислоти та конститутивно фосфорильований серин в еквівалентних позиціях. Отже, B-Raf має вищу базальну активність, і потрібна лише одна мутація в межах його кіназного домену, аби «увімкнути» конститутивно високу активність. Такі заміни часто спостерігаються в ERK1/2-залежних пухлинах, найчастіше — це мутації V600E [29]. Мутації *B-Raf* є найбільш поширеними генетичними змінами в дорослих, і знаходять їх приблизно в 60% (29-87%) PTC [20]. Хоча наразі ідентифіковано понад 40 мутацій *B-Raf*, 95% мутацій — заміна тиміну 1799 на аденін. Ця мутація трапляється в спорадичних папілярних карциномах ЩЗ, переважно у відносно агресивних її підтипах, таких як високотітинна PTC. Унаслідок мутації гена *B-Raf* відбувається заміна глютамаму на валін у позиції 600-го залишку білка B-Raf — V600, поряд із сайтом фосфорилування й активації Ser599 [30]. У неактивній формі послідовність G596-V600 в активаційній петлі білка утворює гідрофобний зв'язок із послідовністю G464-V471 у сайті Р-петлі, що зв'язує АТР. У результаті кіназа втрачає здатність зв'язувати субстрат й АТР, що зумовлює її неактивність. Мутація V600 в активаційній петлі білка B-Raf порушує взаємодію цієї петлі



з Р-петлею, що може призводити до конститутивної активації протеїнкінази та всього каскаду, що лежить нижче. Описано також варіант перебудови B-Raf, коли кіназа була практично неактивною, проте фосфорилувала ERK за рахунок гетеродимеризації із C-Raf кіназою [30]. Потрібно відзначити, що мутація *B-Raf* відсутня в доброякісних новоутвореннях ЩЗ, але її знайдено в третині пухлин АТС [10].

У дорослих виявлення мутації *B-Raf* у РТС є незалежним чинником ризику прогресії пухлини та рецидивів, а також зниження реакції на терапію радіоїодом як наслідок індукованого B-Raf гальмування експресії NIS [10].

Мутації в гені *B-Raf* є взаємовиключними щодо інших типів генетичних порушень, що підтверджує їх незалежність в онкогенезі. Оскільки такі мутації спостерігаються лише в РТС і АТС, що розвиваються з РТС, їх можна використовувати як один із маркерів цих новоутворень [14].

Останні рекомендації пропонують більш комплексний набір даних для ідентифікації пацієнтів, які мають низький, середній або високий ризик рецидиву [11]. Серед них перспективними є молекулярні маркери. Більшість дослідників показали, що мутація *B-Raf V600E* не має практичного значення в стратифікації ризику попри той факт, що її пов'язано з більшою ймовірністю рецидиву вузлів, ніж папілярні раки, керовані іншими онкогенами [31].

#### **Фолікулярна карцинома (FTC)**

FTC становить приблизно 5-10% злоякісних пухлин ЩЗ. У дітей трапляється зрідка — до 5% випадків [32]. FTC є агресивнішим за РТС типом раку ЩЗ і характеризується 95% 5-річним виживанням [33]. Для цього типу раку характерною є дерегуляція понад 400 генів. Деякі із цих генів збігаються у FTC і FA, проте є і важливі відмінності, такі як порушення регуляції генів, що беруть участь в ангіогенезі та клітинній міграції [34].

**Мутації *Ras*.** Головними генетичними порушеннями, що призводять до розвитку FTC, є мутації гена *Ras* (40-53%) [10], що активують його, та перебудови генів *PAX8/PPAR $\gamma$* , причому ці порушення є практично взаємовиключними, оскільки лише в 3% випадків трапляються разом [35]. Три типи гена *Ras* — *H-Ras*, *K-Ras* і *N-Ras* кодують невеликий (21 кДа) білок, ГТФази, який розташовується на внутрішній поверхні клітинної мембрани. Він може пере-

бувати в неактивній формі, яка містить ГДФ, і в активній — ГТФ-зв'язаній. Цей білок відіграє найважливішу роль у передачі сигналу від RTK і рецепторів, зв'язаних із G-білками. Характерними для гена *Ras* є точкові мутації по кодонах 12, 13 і 61, що призводить до конститутивної активації сигнальних каскадів, які лежать нижче і забезпечують проліферативні ефекти. А це, у свою чергу, може стати причиною виникнення злоякісних пухлин. У FTC, зокрема, частота точкових соматичних мутацій становить до 52%. Доказами на користь участі *Ras* у канцерогенезі ЩЗ є результати дослідів експресії мутантного по кодону 61 гена *N-Ras* у клітинах ЩЗ трансгенних мишей, у яких розвивалися фолікулярні неоплазми (в 11% — фолікулярні аденоми, у близько 40% — інвазійні фолікулярні карциноми). Виявлено супресор *Ras* — NORE1A (*RasSF5A*). У пухлинах FTC із перебудовами *PAX8/PPAR $\gamma$*  активність цього супресора виявилася пригніченою [36], що побічно підтверджує участь *Ras* у малігнізації тканини ЩЗ.

**Перебудови *PAX8/PPAR $\gamma$* .** *Pax8/PPAR- $\gamma$*  (paired box 8/peroxisome proliferator activated receptor  $\gamma$ ) з'єднаний шляхом перебудови ген, часто внаслідок хромосомної транслокації t(2,3)(q13,25), є відомим рекомбінантним онкогеном у карциномах ЩЗ, який трапляється майже в 60% FTC. Перебудови *PAX8/PPAR $\gamma$*  виявляються в типових FTC та пухлинах із клітин Гюртле (5%), і їх наявність пов'язано з добрим прогнозом [35]. Пухлини, які презентують ці перебудови, зазвичай не містять мутацій *Ras*, що може свідчити про співіснування двох окремих механізмів (перебудови *PAX8/PPAR $\gamma$*  або онкогенної активації *Ras*), що спонукають розвиток FTC. Перебудови *PAX8/PPAR $\gamma$*  виявляються у фолікулярних аденомах (2-10%) та фолікулярному варіанті РТС (FVРТС). Злиття *PAX8/PPAR $\gamma$*  містять приблизно 0-1% РТС [35].

**РІЗК.** Важливу роль у контролі ростових і проліферативних процесів відіграє сигнальний каскад, ядром якого є протеїнкінази РІЗК і Akt, що активуються через RTK [37]. Порушення нормального функціонування цього сигнального шляху часто призводять до виникнення та прогресії різних пухлин, у тому числі й пухлин ЩЗ. РІЗК каталізує приєднання фосфату до інозитольного кільця в 3'-положенні, унаслідок чого можуть утворитися фосфатидилінозитол-3,4-

## Огляди

дифосфат або -3,4,5-трифосфат (PI(3,4)P<sub>2</sub> і PI(3,4,5)P<sub>3</sub>). У відповідь на дію ростових чинників RTK активує PI3K з утворенням на плазматичній мембрані PI(3,4)P<sub>2</sub> і PI(3,4,5)P<sub>3</sub>, що сприяє транслокації на мембрану серин-треонінової протеїнкінази Akt, яка знаходиться нижче за PI3K у сигнальному ланцюгу, і потім фосфорилується та активується фосфоінозитид-залежною протеїнкіназою (PDK). Akt є центральною протеїнкіназою, що фосфорилує багато клітинних субстратів, наслідком чого є активація проліферативних, антиапоптотичних процесів [37]. Однією з найчастіших причин порушення функціонування цього каскаду є посилення активності PIK3CA — каталітичної субодиниці (p110) PI3K, що, відповідно, веде до інтенсифікації фосфорилування субстратів Akt. Таке посилення можливо внаслідок соматичних мутацій у гені *PIK3CA*, як це доведено для низки пухлин людини, таких як гліобластома, рак шлунка та молочної залози. Іншою причиною є ампліфікація *PIK3CA*, характерна для раку яєчників, раку легень і низки інших. Останніми роками активно ведеться пошук сполук, здатних впливати на активність Akt, яка є потенційною мішенню для протиракової терапії ШЗ. Важливим чинником канцерогенезу FTC є мутації, що інактивують пухлинний супресор PTEN, фосфатазу, яка контролює PI3K/Akt-сигнальний каскад [38]. Хоча детальні механізми, що пов'язують порушення функції PTEN із малігнізацією ШЗ, досі не з'ясовано, є дані, що мутації в гені, який кодує цю фосфатазу, призводять до неконтрольованої активації Akt і кіназ, що знаходяться нижче в регуляторному ланцюгу — mTOR і p70S6K. А це, у свою чергу, веде до зниження активності проапоптотичного чинника FOXO3a та каспази-3, зростання експресії цикліну D1 і NF-κB, що в цілому призводить до пригнічення апоптозу та посилення проліферативних процесів [38].

**Інші чинники.** Певну роль у канцерогенезі FTC можуть відігравати ядерні рецептори тиреоїдного гормону — сімейство ліганд-залежних транскрипційних чинників, що беруть участь у регуляції росту, розвитку та диференціювання. Унаслідок альтернативного сплайсингу первинних транскриптів утворюються два продукти — TRα або TRβ. Мутації в гені *TRβ* із досить високим ступенем вірогідності призводять до спонтанних FTC [39].

Пацієнти з FTC характеризуються підвищеним ризиком розвитку метастазів у легенях і кістках, які з'являються раніше та є агресивнішими, ніж у хворих із РТС. Частота їх виникнення становить від 10% до 30% від загальної кількості хворих на FTC. Надекспресія рецепторів епідермального ростового чинника (EGFR) та васкулярного ендотеліального ростового чинника (VEGFR) за наявності FTC є свідченням канцерогенного та метастатичного потенціалу пухлини й корелює з погіршенням прогнозу [40].

### Значення інших онкогенів і чинників у злоякісній трансформації клітин ШЗ

**Met.** Протоонкоген, що кодує рецепторну тирозинкіназу. Рецептор є гетеродимером із мол. масою 190 кДа та складається з α- і β-субодиниць, поєднаних дисульфідними зв'язками. Лігандом, що зв'язується з рецептором, є ростовий чинник гепатоцитів / scatter-фактор (HGF/SF) — гетеродимер, який стимулює проліферацію тиреоцитів. Він характеризується високою спорідненістю до рецептора та був ідентифікований незалежно як ростовий чинник гепатоцитів і як чинник рухливості клітин (SF), що утворюється фібробластами [15]. Онкогенний потенціал Met реалізується через ампліфікацію або надекспресію гена, яка спостерігається приблизно в 70% випадків РТС та АТС, а також у 25% випадків FTC, тоді як у нормальній тканині та в доброякісних пухлинах експресія Met є незначною. Підвищена експресія Met асоціюється з агресивнішою поведінкою пухлини, але не є специфічною для клітин раку ШЗ, вона виявляється також у нейрогенних пухлинах і в гастроінтестинальних карциномах. У клітинах РТС сигнальні механізми RET/PTC1 взаємодіють із Met-онкогеном на транскрипційному та сигнальному рівнях, що, у свою чергу, підсилює транскрипційну активність β-катеніну та визначає неопластичну трансформацію тиреоцитів із вираженим проінвазійним фенотипом. Експресія c-Met може корелювати з поганим прогнозом РТС та утворенням метастазів у лімфатичних вузлах [41].

**Мутації промотора теломеразної зворотної транскриптази.** Соматичні мутації промотора гена теломерази (*TERT*) присутні приблизно в 9% папілярних карцином ШЗ [20]. Ці мутації генерують de novo зв'язуючі мотиви

для сімейства транскрипційних чинників Ets, що призводить до надмірної експресії теломерази. Така експресія, імовірно, призводить до іморталізації, високої ймовірності додаткових онкогенних процесів і прогресії пухлини. Серед пацієнтів із РТС із мутаціями *B-Raf V600E* та *TERT* виживання є значно нижчим, ніж у тих, хто має лише мутації *B-Raf V600E* [42].

Теломери — комплекси нуклеопротейнів, що складаються з декількох коротких нетранскрибованих ДНК-последовностей TTAGGG і білка. Вони захищають кінці хромосом від укорочення в ході поділу клітини за рахунок втрати їх последовності ДНК. Коли довжина теломер досягає критичної точки, клітини перестають ділитися та стають сенесцентними [43]. Загалом активність теломерази є низькою в більшості нормальних тканин і доброякісних пухлин і підвищеною — у злоякісних пухлинах, що пояснює здатність злоякісних клітин до тривалих поділів. Мутації промотора *TERT* описано в різних типах раку ЩЗ. Їх вивчення необхідно для передопераційної діагностики та прогнозу раку ЩЗ відповідно до їх високої поширеності в агресивних типах пухлин [44]. Найпоширенішими є 2 мутації — C288T і C250T — у різних типах раку ЩЗ [45]. Вивчено зв'язок між ними та деякі специфічні клініко-патологічні особливості, а також їх значущість для передопераційної діагностики та прогнозування розвитку раку. Поширеність цих мутацій у різних типах карцином становить 10,0%, із них 86,1% — із мутацією C228T, 12% — із мутацією C250T і 2,1% інших мутацій. Частота мутацій є то більшою, що більшою є агресивність раку, і вона досягає 56,8% в АТС [42, 45].

**с-Мус.** Транскрипційний чинник с-Мус є активатором транскрипції декількох регуляторних генів, що беруть участь у забезпеченні росту та диференціації. Збільшення експресії с-Мус спостерігається в основному в низькодиференційованих пухлинах ЩЗ. Вивченню функції й особливостей експресії гена *с-Мус* останнім часом приділяється значна увага. Для цілої низки злоякісних пухлин інактивація цього гена є необхідною та достатньою умовою зупинки або гальмування росту пухлини [10].

**Сигнальний шлях *RasSF1A/MST1/FOXO3*.** *RasSF1A* (Ras association domain family 1 isoform A) — білок, зв'язаний із мікротрубочками, який регулює активацію шляхів Ras, бере

участь у підтриманні стабільності геному, регулює зупинку клітинного циклу та мітоз [46]. Входить до складу доменної групи родини Ras та активує STE20-подібну протеїнкіназу-1 (MST1, або STK4). Активована MST1 фосфорилує Ser207 чинника транскрипції FOXO3, що порушує його взаємодію з білками 14-3-3 в цитоплазмі та сприяє транслокації FOXO3 до ядра, де він посилює транскрипцію проапоптотичних генів. Отже, шлях *RasSF1/MST1/FOXO3* відіграє важливу роль у пригніченні росту пухлини, сприяючи апоптозу [14].

Гіперметилування промотора *RasSF1A* є звичайним явищем і пов'язано з його «мовчанням» у карциномах ЩЗ, яке виражено, хоча й меншою мірою, навіть у доброякісних FA, а це свідчить, що *RasSF1/MST1/FOXO3* бере участь у ранньому генезі пухлин ЩЗ [47]. Активація цього сигнального шляху сприяє апоптозу в карциномах ЩЗ. Дослідження показали, що *B-Raf V600E*, але не *B-Raf wt*, безпосередньо взаємодіє із С-кінцем MST1 та пригнічує його кіназну активність, унаслідок чого знижується трансактивація FOXO3 незалежно від сигналіну MEK/MAPK. Отже, крім класичного зв'язку з MEK/ERK, негативна регуляція *RasSF1/MST1/FOXO3* є механізмом, який бере участь у *B-Raf V600E*-залежному канцерогенезі ЩЗ [14]. *B-Raf V600E* взаємодіє незалежно з трьома основними шляхами: MEK/ERK, *RasSF1/MST1/FOXO3* і NF-κB, тобто є унікальним і потужним онкогенним механізмом розвитку пухлин ЩЗ.

Активація шляху PI3K/Akt, індукована інактивацією PTEN, також може знижувати активність шляху *RasSF1/MST1/FOXO3* у FTC [38]. Це передбачає Akt-опосередковане фосфорилування членів родини FOXO, що призводить до їх транслокації з ядра до цитоплазми, де вони секвеструються білками 14-3-3, що знижує транскрипцію проапоптотичних генів [14].

**Сигналінг *HIF1α*.** Відомо, що гіпоксія стимулює метаболізм раку, ріст і прогресування пухлини. *HIF1α* є ключовим посередником відповіді на гіпоксію. Він зв'язується з *HIF1β*, формуючи чинник транскрипції *HIF1*, який ініціює експресію генів, пов'язаних із метаболізмом клітин та ангиогенезом у пухлинах. Ангиогенез, який є ключовим етапом у прогресії солідних пухлин, є звичайною реакцією на

## Огляди

внутрішньопухлинну гіпоксію. В ангиогенезі бере участь VEGFA, експресія якого регулюється HIF1. HIF1 $\alpha$  не експресується в нормальній тканині ЩЗ, але експресується в пухлинах, надто в агресивних типах, і це узгоджується з його роллю в прогресії туморогенезу. Онкоген Met, що є ще однією мішенню HIF1, також над-експресується з підвищенням вмісту HIF1 $\alpha$  в пухлинах ЩЗ. HIF1 також регулює каскади PI3K/Akt [48] і MAPK [49], що посилює вплив цих двох шляхів на прогресію пухлин ЩЗ.

**TSHR.** Через активацію тиреотропним гормоном (TSH) рецептор TSH відіграє фундаментальну роль у регуляції проліферації, диференціювання та функціонування ЩЗ [14]. TSHR — рецептор, зв'язаний із G-білками, який ініціює два сигнальні шляхи: G $\alpha$ -опосередкований cAMP-сигналінг і Gq- або G11-опосередкований PLC/ $\beta$ -інозитол-1,4,5-трифосфат/внутрішньоклітинний Ca<sup>2+</sup>-сигналінг. TSH асоціюється з генетичними варіантами, пов'язаними з підвищеним ризиком раку ЩЗ [50]. Отже, спостерігається певна дихотомія щодо ролі системи TSH/TSHR у розвитку раку ЩЗ: вона може супресувати злоякісні перетворення ЩЗ, гальмуючи виникнення раку, але може й підсилювати ріст і прогресування раку ЩЗ, ініційованого онкогенними чинниками.

**Порушення механізму засвоєння йоду.** Унікальною функцією фолікулярних клітин ЩЗ є використання йодиду для синтезу гормонів. Йодид транспортується в клітину за допомогою натрій-йодид симпортера (NIS), який розташований в базальній мембрані. На апікальній мембрані пендрин переносить йодид із клітини в просвіт фолікула залози, де він піддається окисненню за допомогою тиреопероксидази (ТРО) і включається в тирозинові залишки тиреоглобуліну (TG), який потім розщеплюється шляхом протеолізу, утворюючи гормони ЩЗ. Процес регулюється за допомогою TSH-опосередкованої активації TSHR. Це є біологічним підґрунтям для традиційної терапії радіойодом раку ЩЗ, але механізми засвоєння йодиду часто порушуються, надто в прогресуючих пухлинах, що робить лікування радіоактивним йодом неефективним [51].

Аберантна активація шляху MAPK відіграє вирішальну роль у порушенні механізму поглинання йоду. Мутація *B-Raf V600E* пов'язана з втратою можливості поглинання

йоду та відсутністю лікувального ефекту радіоактивного йоду для РТС [51]. Показано, що мутація *B-Raf V600E* превалює (78-95% випадків) у рецидивуючих, радіойод-рефракторних РТС [51], на відміну від меншої поширеності цієї мутації (45% випадків) у первинних РТС [14]. Численні дослідження свідчать про асоціацію мутації *B-Raf V600E* зі зменшенням або відсутністю експресії генів білків, що обробляють йодид: NIS, TSHR, ТРО, TG, рецепторів гормонів ЩЗ (TR) і пендрину в пухлинах ЩЗ [52]. Мутація *B-Raf V600E* прямо пов'язана зі зниженою регуляцією генів, що беруть участь у синтезі гормонів ЩЗ. Індукована експресія *B-Raf V600E* в клітинах ЩЗ порушувала експресію практично всіх цих генів, яка відновлювалась після зупинки експресії *B-Raf V600E* або шляхом пригнічення MAPK-каскаду інгібітором MEK. Так само в клітинах ЩЗ із перебудовою *RET/PTC1* експресія NIS посилювалась після застосування інгібітора MEK. Супресія *B-Raf V600E* в мишачих моделях раку ЩЗ також відновлювала експресію генів, що обробляють йодид ЩЗ, і поглинання радіойоду [14].

**NTRK1.** Перестановки в гені *NTRK1* (нейротропної рецепторної тирозинкінази-1) також можуть стати причиною виникнення РТС, хоча трапляються вони рідше, ніж у гені *RET*, а гени, що беруть участь у сполученні, відрізняються від генів-партнерів *RET*. Ген кодує рецептор (TRK) до нейрональних ростових чинників, що містить, як і *RET*, ТК-домен. Унаслідок хромосомної перебудови 3'-кінцевий домен гена TRK зв'язується з 5'-кінцевою ділянкою промотора гена-партнера, що приводить до збільшення активності тирозинкінази. У пухлинах ЩЗ описано 4 типи хромосомних перебудов цього гена: *TPM3-NTRK1*, *TFG-NTRK1*, *PPL-NTRK1* та *ETV6-NTRK3* [53]. Експресію TRK протоонкогена не спостерігали в аденомах і FTC, але її зареєстровано в 10% випадків РТС і АТС [15].

**Mts1.** Ген *Mts1*, продуктами якого є невеликі білки, що зв'язують кальцій, можливо, бере участь в утворенні метастазів папілярними карциномами [54], оскільки він не виявляється в нормальній тканині, а присутній у 86% РТС та віддалених метастазах.

**JNK та епідермальний чинник росту.** Аналіз експресії генів за допомогою ДНК-матричних методів показав також надекспресію

в РТС с-Jun N-термінальної протеїнкінази (JNK) і пов'язаних із цим каскадом чинників, активацію MEK1/2 через каскад, пов'язаний з епідермальним ростовим чинником, і протеаз, що свідчить про перебудову клітин пухлини, спрямовану на міграційні процеси [15].

### **Нещодавно виявлені чинники, які беруть участь у патогенезі РТС**

Дослідження з використанням повногеномного пошуку асоціацій (GWAS) спорадичних РТС дорослих і випадків у білоруській популяції віком від 0 до 18 років на момент Чорнобильської аварії показали, що спільний SNP-маркер, rs965513, розташований у районі гена *FOXE1* на хромосомі 9q22.33, виявляє сильну кореляцію як зі спорадичними, так і з пов'язаними з опроміненням РТС [55]. Також ідентифіковано соматичні міссенс-мутації в гені *FOXE1* (призводять до заміни амінокислот), які можуть брати участь у канцерогенезі ЩЗ поряд з іншими чинниками злоякісної трансформації [56]. *FOXE1* (TTF-2) — чинник, який бере участь у диференціюванні ЩЗ, активує транскрипцію генів *TPO* і *TG*, є найсильнішим маркером ризику РТС [56]. Іншим таким маркером є нейрегулін-1 (*NRG1*) — білок із великою кількістю ізоформ і виконуваних в організмі функцій. Структура білка визначається однойменним геном *NRG1*, розташований на 8-й хромосомі. Ще кілька маркерів асоціюються лише з ризиком розвитку спорадичного раку ЩЗ — у районі генів *DIRC3* на хромосомі 2q35 і *NKX2-1*, *MBIP* — на 14q13.3 [57, 58].

Кілька одонуклеотидних поліморфізмів (SNP) пов'язано з РТС і FTC, але лише деякі з них відтворюються. Після аналізу SNP у 1129 генах-кандидатах виявили асоціації з ризиком РТС для *SERPINA5*, *FTO*, *HEMGN* (біля *FOXE1*) та інших генів. У результаті великого незалежного дослідження РТС/FTC, проведеного в Німеччині, додатково виявили SNP поруч із генами *FOXE1* і *NKX2-1* як локуси сприйнятливості до раку ЩЗ. Автори генотипували 422 випадки РТС, 130 FTC і 752 контрольних, набраних із трьох німецьких клінічних центрів з оцінкою ефекту індексу маси тіла, статі та віку для всіх SNP. Було підтверджено асоціацію з РТС і SNP для генів *FOXE1/HEMGN*, *SERPINA5* (rs2069974), *FTO* (rs8047395), *EVPL* (rs2071194), *TICAM1* (rs8120) і *SCARB1* (rs11057820). Виявлено асоціацію FTC із SNP

у *FOXE1*, *SERPINA5*, *FTO*, *TICAM1* і *HSPA6*. Виявили також дві вірогідних взаємодій між *FTO* (rs8047395) та IMT і *TICAM1* (rs8120) та *FOXE1* (rs10984377). Було зроблено висновок, що множинні варіанти та чинники господаря можуть взаємодіяти складним чином, збільшуючи ризик РТС і FTC [59, 60].

Помітний прогрес у генетичному аналізі сприйнятливості до раку ЩЗ привів до ідентифікації декількох хромосомних локусів, що демонструють вірогідні асоціативні сигнали. Із них найбільш відтворюваними є rs966423 (*DIRC3*), rs2439302 (*NRG1*), rs965513 (*PTCSC2/FOXE1*), rs944289 (*PTCSC3/NKX2-1*) і rs116909374 (*MBIP1*). Хоча точні біологічні механізми ефектів всіх генетичних варіантів не є цілком зрозумілими, висока статистична значущість сигналів асоціації свідчить про їх участь у канцерогенезі ЩЗ [61].

Отже, як частина діагностики має проводитися молекулярне тестування. Воно є ефективною стратегією, адже найчастіше описані генетичні зміни — *B-Raf*, *Ras*, *RET/PTC* і *PAX8/PPARγ* є взаємовиключними, з одного боку, та спостерігаються в 70-80% пухлин ЩЗ — з іншого [62]. Останні праці, в яких вивчали важливість одночасного тестування FNAВ-зразків щодо вищезгаданих мутацій і перебудов, показали, що наявність будь-якої мутації є сильним предиктором раку, причому злоякісність підтверджується гістологічно майже в 100% зразків [63]. Проте, на відміну від *B-Raf* та *RET/PTC*, які майже завжди визначають злоякісний діагноз, прогностична цінність виявлених мутацій *Ras* дискутується [63, 64]. Це відбувається тому, що мутації *Ras* часто виявляються в доброякісних FA. У пухлинах, що походять із фолікулярних клітин, мутації *Ras* суттєво обмежено FA, FTC і FVPTC, які важко диференціювати як доброякісні або злоякісні лише цитологічними методами, і вони часто залишаються невизначеними методами FNAВ [65].

### **Роль іонізуючої радіації в патогенезі папілярної карциноми ЩЗ**

Чітких, однозначних доказів на користь IP-індукованої природи раку ЩЗ отримано небагато. Дія радіації спочатку асоціювалася головним чином із перебудовами в гені *RET*. На користь цього припущення свідчать декілька фактів [28]. 1. Двониткові розриви є харак-

## Огляди

терним наслідком опромінення тканини ІР. Зростання ж частоти таких розривів уможливорює різні перебудови в межах гена [66]. 2. Дослідження *in vitro* ефектів опромінення свідчать про посилення характерної для репарації ДНК після двониткових розривів ферментативної активності, яка свідчить на користь ІР-специфічної відповіді, пов'язаної з перебудовою генів у клітинах ЩЗ [58]. 3. Опромінення клітин, експлантів ЩЗ або тварин призводить до розвитку *RET*/PTC перебудов вже протягом декількох годин [67]. 4. Пухлини ЩЗ, індуковані в дітей після Чорнобильської аварії, також переважно містять *RET*/PTC3 перебудови [18]. 5. Отримані дані, що свідчать про підвищену чутливість до ІР ділянки геному, яка містить ген *RET* [68].

Проте, як уже зазначалося, *RET*/PTC перебудови в постчорнобильських РТС не можуть слугувати маркерами РТС, пов'язаними з опроміненням.

Непрямими доказами ІР-індукованої РТС можна вважати такі дані.

1. Через 5 років після аварії зросла кількість випадків дитячого раку ЩЗ — надто помітно серед дітей віком до чотирьох років. Серед дітей, народжених після 1986 року, рівень захворюваності на рак ЩЗ знизився майже до фонового. Цей факт свідчить, що значне збільшення числа випадків захворювання пов'язано з внутрішнім впливом радіоактивного йоду [69].
2. У ранніх випадках майже всі РТС були солідного типу, що було унікальною особливістю канцерогенезу після аварії на ЧАЕС. Надалі спостерігалось зміщення до класичного, менш агресивного, типу РТС, який є поширеним підтипом у дитячих спорадичних карциномах.
3. Дуже високим є відсоток *RET*/PTC3 перебудов у ранніх РТС і відбувається подальший зсув до перебудов *RET*/PTC1 у міру зростання латентного періоду [27, 70].

Крім непрямих, існують і прямі докази залежності канцерогенезу ЩЗ від опромінення. Пошук змін геному, які корелюють із впливом радіації, показав, що ампліфікація ДНК на хромосомі 7 (7p14.1-q11.23) мала місце виключно в пацієнтів, які зазнали впливу радіації після Чорнобильської аварії. Зміни були відсутні в усіх випадках із неопроміненої гру-

пи і спостерігалися в 13 з 33 випадків з опроміненої групи. Ампліфікацію в 7q11 може бути визнано першим потенційним маркером опромінення. Дев'ять генів, ідентифікованих на цій хромосомі, було, за даними аналізу, пов'язано з розвитком пухлини [71].

Методом aCGH (array comparative genomic hybridization) ми визначили поодинокі CNA (copy number alterations) у РТС з Українсько-Американської когорти (UkrAm), яку було значною мірою пов'язано з латентністю, статтю, дозою опромінення та статусом *B-Raf 600E* мутації. Раніше виявлене ІР-асоційоване подвоєння ділянок хромосоми 7q11.22-11.23 було присутнє у 29% випадків. Крім того, порівняння наших даних щодо ІР-зв'язаних РТС із даними щодо спорадичних РТС показало зміну числа копій генів *NF2* і *CHEK2*, що беруть участь у розвитку пухлини [72, 73].

Оскільки в опроміненій групі спостерігалася ампліфікація ДНК у хромосомі 7q11.22-11.23, цілком імовірно, що існують інші молекулярні підгрупи та шляхи ІР-індукованого канцерогенезу. Так, ми виявили, що ген *CLIP2* (Cap-Gly domain containing linker protein 2) надекспресується в опроміненій групі. Крім того, експресія генів *PMS2L11*, *PMS2L3* (репарація ДНК) і *STAG3L3* корелює з ампліфікацією в 7q11.22-11.23. Отже, специфічна ампліфікація ділянки хромосоми 7q11 і надлишкова експресія гена *CLIP2* можуть вважатися ІР-залежними молекулярними маркерами [71]. До регуляторної мережі гена *CLIP2* входять гени *BAG2*, *CHST3*, *KIF3C*, *NEURL1*, *PPIL3* і *RGS4*, що передбачає участь *CLIP2* у фундаментальних процесах канцерогенезу, включаючи апоптоз, MAPK-сигналінг і генетичну нестабільність [73].

За результатами вивчення поліморфізму гена *TP53* (кодон 72) ми виявили, що гомозиготи Arg/Arg траплялися значно рідше в дорослих пацієнтів, ніж у дітей і підлітків [74]. Алельна комбінація Arg72Pro корелює з підвищеним ризиком ІР-залежної РТС у дітей, підлітків і молодих дорослих. За даними аналізу сполучень *ATM/TP53* (rs1801516/rs664677/rs609429/rs1042522) показано, що генотип GG/TC/CG/GC тісно пов'язано з ІР-індукованими РТС [75].

Вивчення залежності транскриптому від дози радіації виявило багато генів, рівень екс-

пресії яких вірогідно різнився в пухлинах і нормальній тканині ЩЗ. Експресія 11 із цих генів залежала від отриманої дози. Дев'ять генів контролюють: клітинну адгезію (*AJAP1*, *FAM38A*), енергетичний обмін (*CA12*), транскрипцію або метилювання ДНК (*LMO3*, *ZNF493*, *MTA1*, *SLC19A1*), ріст/диференціацію (*CDK12*, *ACVR2A*). Ці шляхи визначають клітинну відповідь на ІР. Важливість п'яти генів (*CA12*, *GENT7*, *LMO3*, *SLC43A3* і *FAM38A*) підтверджено іншими дослідниками в післячорнобильських та інших радіаційно індукованих пухлинах ЩЗ у дітей [76].

Виявлено невеликі, але вірогідні відмінності в профілі експресії генів між постчорнобильськими та контрольними РТС, що відповідали 239 генам. Багатофакторний дисперсійний аналіз показав, що, крім радіаційного опромінення, мутації *B-Raf* справляли незалежний вплив на профіль експресії РТС, тоді як гістологічна підгрупа та вік пацієнта характеризувалися незначними ефектами. Дев'ять генів (*PPME1*, *HDAC11*, *SOC37*, *CIC*, *THRA*, *ERBB2*, *PPP1R9A*, *HDGF*, *RAD51AP1* і *CDK1*) із 19 досліджених методом кількісної ПЛР було пов'язано з радіаційним впливом [77].

Із використанням ЗТ-ПЛР, мас-спектрометрії та методів нового покоління секвенування послідовності РНК (NGS) продемонстровано, що більшість РТС (22 з 26 пухлин, 84%), які виникли в пацієнтів віком до 10 років на час аварії в Чорнобилі та мешкали на забруднених територіях, мають злиті онкогени. Було виявлено 15 випадків із *RET/PTC*, 1 — із *TPR/NTRK1* (translocated protein region/*NTRK1*), 2 — з *ETV6/NTRK3* (Ets variant 6/*NTRK3*), 1 — з *AKAP9/B-Raf/B-Raf* (A kinase anchor protein 9/*B-Raf*), 1 — з *AGK/B-Raf* (acylglycerol kinase/*B-Raf*), 1 — з CREB3L2-PPAR $\gamma$ -подібним 2-PPAR $\gamma$  (cAMP-responsive element binding protein 3 — like 2 / PPAR $\gamma$ ) і 1 — із *PAX8/PPAR $\gamma$*  [78]. Ці злиття генів часто виникають унаслідок внутрішньохромосомних перебудов у межах хромосоми 10 (*RET/PTC1*, *RET/PTC3*, *RET/PTC $\Delta$ -3*), хромосоми 1 (*TPR/NTRK1*) і хромосоми 7 (*AKAP9/B-Raf*, *AGK/B-Raf*). Значно менше постчорнобильських РТС характеризуються точковими мутаціями або вставками у *B-Raf* чи рецепторах тиреотропного гормону (TSHR). І навпаки, рак ЩЗ у пацієнтів того самого віку без радіаційного опромінення в анамнезі характеризувався мен-

шою кількістю злитих онкогенів і більшою — точкових мутацій порівняно з асоційованими з ІР карциномами [78].

Загалом ці дослідження показують, що радіаційне опромінення викликало селективне збільшення подій, пов'язаних з онкогенними драйверами, спричиненими перебудовами генів, порівняно з точковими мутаціями [78]. Також виявлено два нові онкогенні злиття генів, які беруть участь у канцерогенезі ЩЗ, а саме — *ETV6/NTRK3* та *AGK/B-Raf*. Випадки злиття *ETV6/NTRK3* раніше було ідентифіковано, хоч і з різними точками розриву, у різних нетиреоїдних пухлинах [79], що підтверджує онкогенний потенціал конститутивної активації *NTRK3*. Злиття *AGK/B-Raf* є унікальною рекомбінацією, хоча перебудова *B-Raf* із генами, відмінними від *AGK*, є встановленим механізмом онкогенного перетворення *B-Raf* в інших типах раку людини [19].

### Список використаної літератури

1. Romei C, Ciampi R, Elisei R. A comprehensive overview of the role of the RET proto-oncogene in thyroid carcinoma. *Nat Rev Endocrinol*. 2016 Apr;12(4):192-202.
2. Tronko M, Bogdanova T, Voskoboinyk L, Zurnadzhy L, Shpak V, Gulak L. Radiation induced thyroid cancer: fundamental and applied aspects. *Exp Oncol*. 2010 Sep;32(3):200-4.
3. Pellegri G, Frasca F, Regalbuto C, Squatrito S, Vigneri R. World wide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors. *J Cancer Epidemiol*. 2013;2013:965212.
4. Brito JP, Davies L. Is there really an increased incidence of thyroid cancer? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2014 Oct;21(5):405-8.
5. Reiners C. Thyroid cancer in 2013: Advances in our understanding of differentiated thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2014 Feb;10(2):69-70.
6. Hoang JK, Nguyen XV, Davies L. Overdiagnosis of thyroid cancer: answers to five key questions. *Acad Radiol*. 2015 Aug;22(8):1024-9.
7. Elisei R, Pinchera A. Advances in the follow-up of differentiated or medullary thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2012 Apr 3;8(4):466-75.
8. Haugen BR, Sawka AM, Alexander EK, Bible KC, Caturegli P, Doherty GM, et al. American Thyroid Association guidelines on the management of thyroid nodules and differentiated thyroid cancer task force review and recommendation on the proposed renaming of encapsulated follicular variant papillary thyroid carcinoma without invasion to noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features. *Thyroid*. 2017 Apr;27(4):481-3.
9. Воскобойник ЛГ. Молекулярно-генетичні аспекти розвитку папілярних карцином щитоподібної залози (огляд літератури та власних досліджень). *Журнал Академії Медичних Наук України*. 2010;16(4):605-29. (Voscoboinyk LG. Molecular-genetic aspects of thyroid papillary carcinomas development. *Zhurnal Akademiyi Medychnykh Nauk Ukrainy*. 2010;16(4):605-29).
10. Bauer AJ. Molecular genetics of thyroid cancer in children and adolescents. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017 Jun;46(2):389-403.
11. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 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.
12. Goffredo P, Jillard C, Thomas S, Scheri RP, Sosa JA, Roman S. Minimally invasive follicular carcinoma: predictors of vascular invasion and impact on patterns of care. *Endocrine*. 2016 Jan;51(1):123-30.

## Огляди

13. Ciampi R, Nikiforov YE. RET/PTC rearrangements and BRAF mutations in thyroid tumorigenesis. *Endocrinology*. 2007 Mar;148(3):936-41.
14. Xing M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer. *Nat Rev Cancer*. 2013 Mar;13(3):184-99.
15. Пушкар'ов ВМ, Ковзун ОІ, Тронько МД. Молекулярно-генетичні механізми утворення злоякісних пухлин щитоподібної залози: (огляд л-ри). *Журнал Академії Медичних Наук України*. 2009;15(1):116-27. (Pushkar'ov VM, Kovzun OI, Tron'ko MD. Molecular-genetic mechanisms of malignant thyroid tumors formation. *Zhurnal Akademiyi Medychnykh Nauk Ukrainy*. 2009;15(1):116-27).
16. Takano T. Fetal cell carcinogenesis of the thyroid: a modified theory based on recent evidence. *Endocr J*. 2014;61(4):311-20.
17. Saji M, Ringel MD. The PI3K-Akt-mTOR pathway in initiation and progression of thyroid tumors. *Mol Cell Endocrinol*. 2010 May 28;321(1):20-8.
18. Воскобойник ЛГ. Онкогени RET/PTC та механізми їхнього залучення до тиреоїдного канцерогенезу: (огляд). *Укр біохім журн*. 2009;81(6):17-25. (Voscoboynyk LG. Oncogenes Ret/Ptc and mechanisms of their involvement in thyroid carcinogenesis (review). *Ukr biohim zhurn*. 2009;81(6):17-25).
19. Santoro M, Carlomagno F. Central role of RET in thyroid cancer. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2013 Dec;5(12):a009233.
20. The Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell*. 2014 Oct 23;159(3):676-90.
21. Karunamurthy A, Panebianco F, Hsiao S, Vorhauer J, Nikiforova MN, Chiose S, et al. Prevalence and phenotypic characteristics of EIF1AX mutations in thyroid nodules. *Endocr Relat Cancer*. 2016 April; 23(4):295-301.
22. Kelly LM, Barila G, Liu P, Evdokimova VN, Trivedi S, Panebianco F, et al. Identification of the transforming STRN-ALK fusion as a potential therapeutic target in the aggressive forms of thyroid cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014 Mar;111(11):4233-8.
23. Asa SL. The evolution of differentiated thyroid cancer. *Pathology*. 2017 Apr;49(3):229-37.
24. Papp S, Asa SL. When thyroid carcinoma goes bad: a morphological and molecular analysis. *Head Neck Pathol*. 2015 Mar;9(1):16-23.
25. De Falco V, Carlomagno F, Li HY, Santoro M. The molecular basis for RET tyrosine-kinase inhibitors in thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2017 Jun;31(3):307-18.
26. Mehlen P, Bredsen DE. Dependence receptors: from basic research to drug development. *Sci Signal*. 2011 Jan 25;4(157):mr2.
27. Schoetz U, Saenko V, Yamashita S, Thomas GA. Molecular biology studies of Ukrainian thyroid cancer after Chernobyl. In: *Thyroid Cancer in Ukraine after Chernobyl. Dosimetry, epidemiology, pathology, molecular biology*. Nagasaki: NASHIM, 2014; 175 p.
28. Тронько НД, Пушкар'ов ВМ. 30 лет аварии на Чернобыльской АЭС. Молекулярно-генетические механизмы канцерогенеза в щитовидной железе. *Цитология и генетика*. 2016;50(6):15-22. (Tronko ND, Pushkarev VM. Thirty years after the Chernobyl accident: Molecular genetic mechanisms of carcinogenesis of the thyroid gland. *Cytol Genet*. 2016;50(6):15-22).
29. Lake D, Corrêa SA, Müller J. Negative feedback regulation of the ERK1/2 MAPK pathway. *Cell Mol Life Sci*. 2016 Dec;73(23):4397-413.
30. Caronia LM, Phay JE, Shah MH. Role of BRAF in thyroid oncogenesis. *Clin Cancer Res*. 2011 Dec 15;17(24):7511-7.
31. Xing M, Alzahrani AS, Carson KA, Shong YK, Kim TY, Viola D, et al. Association between BRAF V600E mutation and recurrence of papillary thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2015 Jan 1;33(1):42-50.
32. Sobrinho-Simões M, Eloy C, Magalhães J, Lobo C, Amaro T. Follicular thyroid carcinoma. *Mod Pathol*. 2011 Apr; 24(Suppl 2):S10-8.
33. Pstrag N, Ziemnicka K, Bluyssenand H, Wesoly J. Thyroid cancers of follicular origin in a genomic light: in-depth overview of common and unique molecular marker candidates. *Molecular Cancer*. 2018 May;17:116.
34. Dom G, Frank S, Floor S, Kehagias P, Libert F, Hoang C, et al. Thyroid follicular adenomas and carcinomas: molecular profiling provides evidence for a continuous evolution. *Oncotarget*. 2018 Feb 13;9(12):10343-59.
35. Ferrari SM, Fallahi P, Ruffilli I, Elia G, Ragusa F, Paparo SR, et al. Molecular testing in the diagnosis of differentiated thyroid carcinomas. *Gland Surg*. 2018 Aug;7(Suppl 1):S19-S29.
36. Raman P, Koenig J. Pax-8-PPAR-γ fusion protein in thyroid carcinoma. *Nat Rev Endocrinol*. 2014 Oct;10(10):616-23.
37. Samuels Y, Ericson K. Oncogenic PI3K and its role in cancer. *Curr Opin Oncol*. 2006;18(1):77-82.
38. Guigon CJ, Zhao L, Willingham MC, Cheng SY. PTEN deficiency accelerates tumour progression in a mouse model of thyroid cancer. *Oncogene*. 2009 Jan;28(4):509-17.
39. Kim CS, Vasko VV, Kato Y, Kruhlak M, Saji M, Cheng SY, et al. AKT activation promotes metastasis in a mouse model of follicular thyroid carcinoma. *Endocrinology*. 2005 Oct;146(10):4456-63.
40. Younes MN, Yigitbasi OG, Park YW, Kim SJ, Jasser SA, Hawthorne VS, et al. Antivascular therapy of human follicular thyroid cancer experimental bone metastasis by blockade of epidermal growth factor receptor and vascular growth factor receptor phosphorylation. *Cancer Res*. 2005 Jun;65(11):4716-27.
41. Xie J, Fan Y, Zhang X. Molecular mechanisms in differentiated thyroid cancer. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2016 Jan;21:119-29.
42. Xing M, Liu R, Liu X, Murugan AK, Zhu G, Zeiger MA, et al. BRAF V600E and TERT promoter mutations cooperatively identify the most aggressive papillary thyroid cancer with highest recurrence. *J Clin Oncol*. 2014 Sep;32(25):2718-26.
43. Jin A, Xu J, Wang Y. The role of TERT promoter mutations in postoperative and preoperative diagnosis and prognosis in thyroid cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Jul;97(29):e11548.
44. Kim TH, Ki CS, Hahn SY, Oh YL, Jang HW, Kim SW, et al. Ultrasonographic prediction of highly aggressive telomerase reverse transcriptase (TERT) promoter-mutated papillary thyroid cancer. *Endocrine*. 2017 Aug;57(2):234-40.
45. Shi X, Liu R, Qu S, Zhu G, Bishop J, Liu X, et al. Association of TERT promoter mutation 1,295,228 C>T with BRAF V600E mutation, older patient age, and distant metastasis in anaplastic thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Apr;100(4):E632-7.
46. Jiang J, Tian G-L, Chen S-J, Xu L, Wang H-Q. Promoter methylation of p16 and RASSF1A genes may contribute to the risk of papillary thyroid cancer: A meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2015 Oct;10(4):1549-55.
47. Ngeow J, Ni Y, Tohme R, Song Chen F, Bebek G, Eng C. Germline alterations in RASAL1 in Cowden syndrome patients presenting with follicular thyroid cancer and in individuals with apparently sporadic epithelial thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Jul;99(7):E1316-21.
48. Burrows N, Babur M, Resch J, Ridsdale S, Mejin M, Rowling EJ, et al. GDC-0941 inhibits metastatic characteristics of thyroid carcinomas by targeting both the phosphoinositide-3 kinase (PI3K) and hypoxia-inducible factor-1α (HIF-1α) pathways. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Dec;96(12):E1934-43.
49. Zerilli M, Zito G, Martorana A, Pitrone M, Cabibi D, Cappello F, et al. BRAF (V600E) mutation influences hypoxia-inducible factor-1α expression levels in papillary thyroid cancer. *Mod Pathol*. 2010 Aug;23(8):1052-60.
50. Gudmundsson J, Sulem P, Gudbjartsson DF, Jonasson JG, Masson G, He H, et al. Discovery of common variants associated with low TSH levels and thyroid cancer risk. *Nat Genet*. 2012 Jan;44(3):319-22.
51. Barollo S, Pennelli G, Vianello F, Watutantrige Fernando S, Negro I, et al. BRAF in primary and recurrent papillary thyroid cancers: the relationship with 131 I and 2-[18 F]fluoro-2-deoxy-D-glucose uptake ability. *Eur J Endocrinol*. 2010 Oct;163(4):659-63.
52. Morari EC, Marcello MA, Guillen AC, Cunha LL, Latuff P, Soares FA, et al. Use of sodium iodide symporter expression in differentiated thyroid carcinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011 Aug;75(2):247-54.
53. Leeman-Neill RJ, Kelly LM, Liu P, Brenner AV, Little MP, Bogdanova TI, et al. ETV6-NTRK3 is a common chromosomal rearrangement in radiation-associated thyroid cancer. *Cancer*. 2014 Mar;120(6):799-807.
54. Zou M, Al-Baradie RS, Al-Hindi H, Farid NR, Shi Y. S100A4 (Mts1) gene overexpression is associated with invasion and metastasis of papillary thyroid carcinoma. 2005 Nov;93(11):1277-84.
55. Kimmel RR, Zhao LP, Nguyen D, Lee S, Aronszajn M, Cheng C, et al. Microarray comparative genomic hybridization reveals genome-wide patterns of DNA gains and losses in post-herbonyl thyroid cancer. *Rad Res*. 2006 Sep;166(3):519-31.
56. Mond M, Bullock M, Yao Y, Clifton-Bligh RJ, Gilfillan C, Fuller PJ. Somatic mutations of FOXE1 in papillary thyroid cancer. *Thyroid*. 2015 Aug;25(8):904-10.
57. Suzuki K, Mitsutake N, Saenko V, Yamashita S. Radiation signatures in childhood thyroid cancers after the Chernobyl accident: possible roles of radiation in carcinogenesis. *Cancer Sci*. 2015 Feb;106(2):127-33.



58. Schoetz U, Saenko V, Yamashita S, Thomas GA. Molecular biology studies of Ukrainian thyroid cancer after Chernobyl. In: Thyroid Cancer in Ukraine after Chernobyl. Dosimetry, epidemiology, pathology, molecular biology, Nagasaki: NASHIM, 2014; 175 p.
59. Sigurdson AJ, Brenner AV, Roach JA, Goudeva L, Müller JA, Nerlich K, et al. Selected single-nucleotide polymorphisms in FOXE1, SERPINA5, FTO, EVPL, TICAM1 and SCARB1 are associated with papillary and follicular thyroid cancer risk: replication study in a German population. Carcinogenesis. 2016 Jul;37(7):677-84.
60. Gudmundsson J, Thorleifsson G, Sigurdsson JK, Stefansdottir L, Jonasson JG, Gudjonsson SA, et al. A genome-wide association study yields five novel thyroid cancer risk loci. Nat Commun 2017 Feb;8:14517.
61. Saenko VA, Rogounovitch TI. Genetic polymorphism predisposing to differentiated thyroid cancer: a review of major findings of the genome-wide association studies. Endocrinol Metab (Seoul). 2018 Jun; 33(2):164-74.
62. Nikiforov YE, Nikiforova MN. Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer. Nat Rev Endocrinol. 2011 Aug 30;7(10):569-80.
63. Nikiforov YE, Ohori NP, Hodak SP, Carty SE, LeBeau SO, Ferris RL, et al. Impact of mutational testing on the diagnosis and management of patients with cytologically indeterminate thyroid nodules: A prospective analysis of 1056 FNA samples. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Nov;96(11):3390-7.
64. Ohori NP, Nikiforova MN, Schoedel KE, LeBeau SO, Hodak SP, Seethala RR, et al. Contribution of molecular testing to thyroid fine-needle aspiration cytology of «follicular lesion of undetermined significance/atypia of undetermined significance» / Cancer Cytopathol. 2010 Feb 25;118(1):17-23.
65. Howell GM, Hodak SP, Yip L. RAS mutations in thyroid cancer. Oncologist. 2013 Aug;8(8):926-32.
66. Gandhi M, Dillon LW, Pramanik S, Nikiforov YE, Wang YH. DNA breaks at fragile sites generate oncogenic RET/PTC rearrangements in human thyroid cells. Oncogene. 2010 Apr;29(15):2272-80.
67. Knostman KAB, Jhiang SM, Capen CC. Genetic alterations in thyroid cancer: the role of mouse models. Vet Pathol. 2007 Jan;44(1):1-14.
68. Volpato CB, Martínez-Alfaro M, Corvi R, Gabus C, Sauvaigo S, Ferrari P, et al. Enhanced sensitivity of the RET proto-oncogene to ionizing radiation in vitro. Cancer Res. 2008 Nov;68(21):8986-92.
69. Tronko MD, Howe GR, Bogdanova TI, Bouville AC, Epstein OV, Brill AB, et al. A cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chernobyl accident: thyroid cancer in Ukraine detected during first screening. J Natl Cancer Inst. 2006 Jul;98(13):897-903.
70. Воскобойник ЛГ, Костюченко НМ, Пушкарёв ВМ, Богданова ТІ, Тронько МД. Аналіз експресії онкогенів RET/PTC у після-чорнобильських папілярних карциномах щитовидної залози у хворих різних вікових груп. Укр біохім журн. 2010;82(5):79-84. (Voscoboynik LH, Kostyuchenko NM, Pushkarev VM, Bogdanova TI, Tronko MD. Analysis of the expression of RET/PTC oncogenes in postchernobyl papillary thyroid carcinomas of patients from different age groups. Ukr Biokhim zhurn. 2010;82(5):79-84).
71. Hess J, Thomas G, Braselmann H, Bauer V, Bogdanova T, Wienberg J, et al. Gain of chromosome band 7q11 in papillary thyroid carcinomas of young patients is associated with exposure to low-dose irradiation. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 Jun;108(23):9595-600.
72. Selmsberger M, Braselmann H, Hess J, Bogdanova T, Abend M, Tronko M, et al. Genomic copy number analysis of Chernobyl papillary thyroid carcinoma in the Ukrainian-American Cohort. Carcinogenesis. 2015 Nov;36(11):1381-7.
73. Selmsberger M, Feuchtinger A, Zurnadzhy L, Michna A, Kaiser JC, Abend M, et al. CLIP2 as radiation biomarker in papillary thyroid carcinoma. Oncogene. 2015 Jul;34(30):3917-25.
74. Rogounovitch TI, Saenko VA, Ashizawa K, Sedliarou IA, Namba H, Abrosimov AY, et al. TP53 codon 72 polymorphism in radiation-associated human papillary thyroid cancer. Oncol Rep. 2006 Apr;15(4):949-56.
75. Akulevich NM, Saenko VA, Rogounovitch TI, Drozd VM, Lushnikov EF, Ivanov VK, et al. Polymorphisms of DNA damage response genes in radiation-related and sporadic papillary thyroid carcinoma. Endocr Relat Cancer. 2009 Jun;16(2):491-503.
76. Ory C, Ugolin N, Levalois C, Lacroix L, Caillou B, Bidart JM, et al. Gene expression signature discriminates sporadic from post-radiotherapy-induced thyroid tumors. Endocr Relat Cancer. 2011 Feb;18(1):193-206.
77. Handkiewicz-Junak D, Swierniak M, Rusinek D, Oczko-Wojciechowska M, Dom G, Maenhaut C, et al. Gene signature of the post-Chernobyl papillary thyroid cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2016 Jul;43(7):1267-77.
78. Ricarte-Filho JC, Li S, Garcia-Rendueles ME, Montero-Conde C, Voza F, Knauf JA, et al. Identification of kinase fusion oncogenes in Nov;123(11):4935-44.
79. Cetinbas N, Huang-Hobbs H, Tognon C, Lepruvier G, An J, McKinney S, et al. Mutation of the salt bridge-forming residues in the ETV6 SAM domain interface blocks ETV6-NTRK3 induced cellular transformation. J Biol Chem. 2013 Sep;288(39):27940-50.

(Надійшло до редакції 31.01.2019 р.)

## Молекулярно-генетические механизмы патогенеза злокачественных опухолей щитовидной железы (обзор литературы и собственные данные, часть 1)

**Б.Б. Гуда, В.М. Пушкарёв, А.Е. Коваленко, В.В. Пушкарёв, Е.И. Ковзун, Н.Д. Тронько**

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

**Резюме.** В 1-й части обзора проанализированы новые данные научной литературы относительно молекулярно-генетических механизмов образования папиллярной и фолликулярной карцином щитовидной железы. Отмечена роль мутаций и перестроек генов, продукты которых формируют MAPK- и PI3K-сигнальные каскады. Анализируются недавно открытые с помощью современных генетических методов факторы, влияющие на патогенез папиллярной карциномы щитовидной железы. Особое внимание уделено доказательству влияния ионизирующей радиации на канцерогенез. Обсуждается значимость новых диагностических и прогностических маркеров рака щитовидной железы.

**Ключевые слова:** щитовидная железа, папиллярная и фолликулярная карциномы, онкогены, ионизирующая радиация.

## Molecular genetic mechanisms of the pathogenesis of thyroid malignant tumors (review of literature and own data, part 1)

**B.B. Guda, V.M. Pushkarev, A.E. Kovalenko, V.V. Pushkarev, O.I. Kovzun, M.D. Tronko**

State Institution «V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, NAMS of Ukraine»

**Abstract.** In the first part of the review, new scientific literature data on the molecular genetic mechanisms of papillary and follicular thyroid carcinomas formation are analyzed. The role of mutations and rearrangements of genes whose products form MAPK- and PI3K-signaling cascades is noted. New factors affecting the pathogenesis of thyroid papillary carcinoma, discovered with the use of modern genetic methods, are analyzed. Particular attention is paid to the evidence of the effect of ionizing radiation on carcinogenesis. The importance of new diagnostic and prognostic markers of thyroid cancer is discussed.

**Keywords:** thyroid gland, papillary and follicular carcinomas, oncogenes, ionizing radiation.

С.И. Рыбаков

# Тиреотоксический зоб — история хирургического лечения (сообщение 2)

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

Развитие тиреоидной хирургии, в частности хирургического лечения тиреотоксического зоба, в России двигалось примерно параллельными путями с прогрессированием этого направления на Западе. Следует отметить, что выполнение целенаправленных операций на щитовидной железе началось с конца XVIII — начала XIX века. До этого на протяжении многих десятилетий и даже столетий операции на нее выполнялись в основном в связи с наличием «удушающих», воспалительных и других опухолей, часть которых исходили из щитовидной железы, т.е. являлись истинными зобами. Сравнительно недавно с установлением связи ряда соматических расстройств с функциональной активностью щитовидной железы появилась возможность их коррекции путем оперативных вмешательств на самой железе, т.е. зародилась хирургия тиреотоксического зоба. Начало этого периода датируется последними двумя десятилетиями XIX века, когда после нескольких операций на щитовидной железе, выполненных французским хирургом М. Tillaux (1880) и немецким L. Rehn (1884), у больных с симптоматикой тиреотоксикоза наступило выздоровление. Следует отметить

одно досадное упущение. В большинстве отечественных работ по хирургии щитовидной железы, публиковавшихся начиная с этого периода, редко приводились сведения о том, по поводу каких типов патологии предпринимались вмешательства: тиреотоксический зоб, эутиреоидный, гипотиреоидный, эндемический или спорадический. Все они рассматривались под общим понятием — зоб. Более четкие разграничения появились в первом десятилетии XX века. В связи с этим представляется целесообразным предпослать краткое описание состояния тиреоидной хирургии в России, а затем в бывшем СССР за это время с учетом того, что определенная часть описываемых операций выполнялись по поводу тиреотоксикоза.

В связи с тем, что темой настоящего сообщения является история хирургии заболеваний щитовидной железы, сопровождающихся повышением ее функции — гипертиреозом, целесообразно определиться с терминологией, которая будет использована в дальнейшем изложении. Наиболее распространенными наименованиями этого заболевания являются «тиреотоксикоз», «тиреотоксический зоб», «болезнь Базедова», «болезнь Грейвса». Выдающийся отечественный эндокринолог, профессор Н.А. Шерешевский [1] в своей моно-

\* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

графии «Тиреотоксикозы» приводит 17 наименований этого заболевания. При дальнейшем изложении считаем возможным пользоваться определениями «базедова болезнь», «тиреотоксикоз», «тиреотоксический зоб», рассматривая их как эквиваленты.

Первая документированная успешная операция на щитовидной железе по поводу зоба в России была выполнена в Москве, в Голицынской больнице нашим соотечественником, уроженцем Харьковской губернии и выпускником Елисаветградской медико-хирургической школы Ефремом Осиповичем Мухиным (1766-1850) [2]. В работе «Описание хирургических операций», опубликованной в журнале «Вестник Европы» [3], он сообщает, что в период с 22 июня 1802 г. по 1 марта 1804 г. им была «сделана операция зоба, удушавшего больного, занимавшего передние и боковые части шеи». Клиника заболевания, за исключением компрессионного синдрома, и детали операции не были описаны. Исход вмешательства, очевидно, был благоприятный. В записях имелась фраза, что эти операции «охотно приняты больными и благополучно сделаны доктором медицины и хирургии оператором Мухиным».

В Украине первая операция по поводу большого узлового зоба с нарушениями дыхания была выполнена в Киеве в 1842 г. выдающимся хирургом, профессором Владимиром Александровичем Караваевым (1811-1892), учеником великого Н.И. Пирогова [2, 4]. Будучи выпускником Казанского университета, он окончил курс в Петербургской медико-хирургической академии, затем обучение в Профессорском институте в Дерпте и на протяжении 50 лет трудился в качестве руководителя хирургической клиники и декана медицинского факультета Университета Св. Владимира, снискав славу одного из основоположников отечественной хирургии, особенно в области офтальмологии.

Великий русский хирург и ученый Николай Иванович Пирогов (1810-1881) [2], 25 лет жизни и деятельности которого протекали в Украине, по праву должен считаться одним из основоположников тиреоидной хирургии в России. Он наметил научно-практические основы данного направления в период, когда еще отсутствовали четкие сведения о роли щитовидной железы в организме, ее физио-

логии и патологии. «...Ни выводной проток щитовидной железы, ни функция ее нам не известны», — писал он. В 1831 г., будучи молодым человеком и обучаясь в Профессорском институте в Дерпте, он подготовил для сдачи экзамена на степень доктора медицины два реферата, один из которых был посвящен экстирпации щитовидной железы [5]. Это была в определенной степени умозрительная, теоретическая работа, но она была наполнена глубоким провидческим содержанием, т.к. до первой операции на щитовидной железе, произведенной Н.И. Пироговым, оставалось еще 16 лет. В ней автор указывал, что операции на щитовидной железе относятся к разряду сложных, тяжелых и опасных. При их выполнении существует высокий риск осложнений в виде повреждения магистральных сосудов и нервов и, соответственно, предлагаются рекомендации для их предупреждения. В частности, автор отмечал, что предпочтительной является «тупая препаровка (мобилизация) железы с помощью рукоятки ножа, а не его кончика». Он указывал, что целесообразно проводить перевязку не только верхних, но и нижних щитовидных артерий, причем последние следует перевязывать после частичной мобилизации и поднятия нижнего края доли железы. Также описываются показания для экстирпации щитовидной железы, в основном явления компрессии, виды доступов, ход основных этапов операции. Большое значение имело изучение анатомии и синтопии щитовидной железы с использованием методов «замороженных срезов — распилов», разработанных Н.И. Пироговым. В 1847 г., находясь во время военных действий на Кавказе, во Владикавказе, Н.И. Пирогов [6] впервые в мире выполнил резекцию щитовидной железы под эфирным наркозом 17-летней девушке по поводу расположенного по средней линии шеи узлового зоба «величиной с яблоко, частично опускающегося за грудину и оказывающего удушающее действие». Описывая ход операции, он особенно подчеркивал важность тщательного гемостаза: «Операция была весьма затруднена перевязыванием артерий. Нужно было наложить более 30 лигатур... Я вслед за каждым разрезом перевязываю кровоточащие сосуды». В 1852-1853 гг. им были выполнены еще 3 операции на щитовидной железе в Петербурге.

## Лекції

Молодой выпускник Казанского университета А.А. Миславский (1828-1914) [7, 8] в 1851 г., прибыв к месту службы в глухом местечке Турьинские рудники на Урале, уже через год выполнил одну из первых в России операций по поводу зоба, а вскоре произвел также одну из первых операций по удалению катаракты. Вот как вспоминал он об этом вмешательстве: «Хирургических случаев было достаточно, ... и один весьма курьезный — экстирпация зоба величиной с кулак. Мастеровой с зобом, когда выслушал мое предложение об удалении зоба, неожиданно скоро и охотно согласился на кровавую операцию. Как ни трудно было решиться на такой подвиг, ... операция была исполнена благополучно». Позднее он выполнил еще 3 подобные операции.

В течение последующих двадцати лет сведения об операциях на щитовидной железе в России практически отсутствовали. Начиная с 70-х гг. появились немногочисленные сообщения об операциях по поводу зоба, проводимых преимущественно в Москве и Петербурге [9]. В Москве начали оперировать И.Н. Новацкий (1870), Г.А. Савостицкий (1872), Н.В. Склифосовский (1874), Н.И. Стуковенков (1878), позднее А.А. Бобров (1897); в Петербурге — Е.В. Павлов (1884), Н.А. Вельяминов (1886), А.Д. Павловский (1886), В.А. Тилле (1886), М.С. Суботин (1890). Так, Г.А. Савостицкий в Москве успешно удалил у женщины 23 лет большой зоб «величиной с детскую голову». Уроженец Херсонщины, выпускник Киевского университета Н.В. Склифосовский [2], работавший в течение 11 лет в Одессе, в период службы в Медико-хирургической академии в Петербурге с 1871 г., а затем с 1880 г. в Москве выполнил 29 операций по поводу зоба, предложил оригинальный аппарат для проведения общего обезболивания, внес ряд усовершенствований в технику операций, впервые провел экстирпацию железы под местной анестезией. В 80-90-е гг. география хирургии щитовидной железы значительно расширилась. Операции выполнялись известными университетскими и земскими хирургами Ф.К. Борнгауптом (Киев, 1884), А.Ф. Цандером (Пермь, 1886), В.И. Разумовским (Саратов, 1887), В.Г. Цегемантейфелем (Дерпт, 1892), Э.Н. Салищевым (Томск, 1891) [9].

Особенно следует подчеркнуть деятельность земской медицины в России — оригинальной, не имевшей аналогов в мире формы организации медицинской помощи. Земская медицина обогатила практику здравоохранения такими нововведениями, как участковое обслуживание сельского населения, бесплатность и общедоступность врачебной помощи, решение задач санитарии и в числе наиболее важных — создание земской хирургии. Не осталась в стороне и хирургия щитовидной железы. Так, А.Ф. Цандер в 1883 г. сообщил о 6 операциях по поводу зоба больших размеров, выполненных в течение предшествующих 3 лет, а в последующее десятилетие эта цифра достигла 58. Другой земский хирург П.В. Кузнецкий, впоследствии доктор медицины, произвел 34 операции. Следует отметить, что несколько позднее, к 1905 г., женщина-хирург П.И. Зверева-Смелкова произвела 14 струмэктомий в больнице села Теревеничи Тихвинского уезда Новгородской губернии [2, 9].

В 1899 г. на VII съезде русских врачей П.И. Тихов [10] сообщил, что «...общая цифра больших операций на зобе, проведенных в нашем отечестве, доходит до 400. Эта цифра красноречиво свидетельствует о быстром развитии операций удаления зоба в нашей отечественной хирургии». К сожалению, эта статистика значительно уступала данным ряда европейских и американских хирургов, имевших в своих архивах сотни и даже тысячи операций. Анализируя причину данного явления, Н.А. Вельяминов писал, что «...наша публика еще мало знакома с пользой этих операций, боится их, ... больные же состоятельные предпочитают обращаться к швейцарским хирургам» [11].

В конце XIX — начале XX ст. тиреоидная хирургия в России переходит от описания отдельных случаев к системному изучению хирургической патологии щитовидной железы. Пионерами этого направления были выдающиеся хирурги Н.А. Вельяминов (1855-1920), А.А. Бобров (1850-1904), С.П. Федоров (1867-1936), В.А. Оппель (1872-1932), А.В. Мартынов (1868-1936), В.И. Разумовский (1857-1935).

Николай Александрович Вельяминов [2] — выдающийся российский хирург, академик, известный своими операциями почти во всех областях хирургии, организатор здравоохранения и руководитель ряда хирургических

клиник в Петербурге, включая Военно-медицинскую академию, крупный военно-полевой хирург (участник четырех войн), основатель журнала «Хирургический вестник», лейб-медик царя Александра III, считается одним из основателей хирургической тиреоидологии. Подробный анализ операций на щитовидной железе, проведенных в его клинике, содержится в диссертации на соискание степени доктора медицины, выполненной сотрудником клиники Е.К. Догаткиным [11]. Свою первую операцию Н.А. Вельяминов провел в 1886 г., будучи профессором хирургической клиники ВМА, и в ближайшие два года сделал еще 6 подобных операций, односторонних лобэктомий с хорошими исходами. Считалось, что первая операция была выполнена у больного с тиреотоксическим зобом. В дальнейшем установили, что это был гипотиреоидный зоб, но у 3 пациентов имелись признаки тиреотоксикоза. Фактически первую операцию по поводу тиреотоксического зоба он выполнил в 1897 г. [11]. К 1909 г. в клинике, руководимой Н.А. Вельяминовым, было проведено 76 операций по поводу заболеваний щитовидной железы. Операцией выбора у 61 (80,2%) больного явилась «струмэктомия». Следует отметить, что этот термин до сих пор трактуется достаточно произвольно и часто не несет конкретной информации. Как следует из анализа содержания работы [11], этим больным проводилась лобэктомия. В остальных случаях была сделана энуклеация узлов. Подробно описывалась техника операций, включая доступы, этапы мобилизации железы, осуществление гемостаза, изоляцию возвратных нервов. После операции умерли 4 (5,2%) больных. Временный парез возвратных нервов наблюдался в 7 (9,5%) случаях, и постоянный — в одном (1,3%). Н.А. Вельяминов писал: «...выгоды струмэктомии, как правило, — ничтожная кровопотеря, идеальные условия для заживления раны; отрицательная сторона — возможность повредить возвратный нерв и удаление эпителиальных телец». Относительно обезболивания он отмечал, что «...я пользуюсь наркозом принципиально во всех случаях». В нескольких работах, опубликованных после 1910 г., профессор Н.А. Вельяминов обобщил результаты изучения базедовой болезни, принципы хирургического лечения, методы профилакти-

ки и лечения осложнений [12-14]. В 1910 г. на X съезде российских хирургов в качестве программного рассматривался вопрос хирургического лечения базедовой болезни. С основным докладом выступал Н.А. Вельяминов. Он остановился на принципиальных вопросах лечения таких больных, выделил понятия «гипо-, гипер-, дисфункция железы». Предложил классификацию базедовой болезни: типичная форма (зоб, тахикардия, экзофтальм) и атипичная (без тахикардии или с тахикардией, но без экзофтальма). Серьезным исследованием явилась диссертация И.А. Кадникова [15], которая вышла из его клиники. В ней проанализированы данные 2409 операций, описанных в мировой литературе, и 46 собственных случаев из клиники. Печальным и трагическим был заключительный этап жизни Н.А. Вельяминова, большого ученого, патриота своей Родины и науки. Он не принял октябрьскую революцию, подвергался гонениям и скончался в нищете, по некоторым данным от голода, 9 апреля 1920 г. [2, 16].

Основателем московской школы тиреоидной хирургии является руководитель кафедры факультетской хирургии медицинского факультета Московского университета, профессор Александр Алексеевич Бобров — выдающийся русский хирург, успешно занимавшийся абдоминальной хирургией, травматологией, урологией, нейрохирургией, курортологией [2, 17]. Первую операцию по поводу зоба он выполнил в 1882 г., а в 1896 г. в Киеве на VI съезде Общества русских врачей доложил о результатах лечения 13 больных. Всем больным было произведено «внутрикапсульное вылушение зоба» без перевязки верхних и нижних щитовидных артерий. Во всех случаях рана зажила первичным натяжением. Все больные выздоровели [18]. К 1904 г. количество оперированных в клинике больных возросло до 101, среди которых определенная часть страдали тиреотоксикозом [19].

Повышенное внимание к проблеме хирургического лечения зоба в России привлек доклад А.А. Боброва «Зоб и его лечение» на Первом съезде хирургов России, который состоялся 28-30 декабря 1900 г. [20]. В этом сообщении автор обсудил результаты хирургического лечения 60 больных с зобом и подтвердил ранее высказанную приверженность

## Лекції

к выполнению энуклеации узлов при зобе с максимальным сохранением здоровой ткани железы, чтобы предупредить развитие гипотиреоза (*cachexiae strumiprivaе*). Параллельно было обращено внимание на ряд технических деталей операции. В частности, рекомендовалось не зашивать наглухо рану и дренировать раневую полость марлевой полоской, шире использовать шелковые лигатуры для гемостаза. По докладу развернулись оживленные прения, в которых участвовали профессора В.И. Разумовский (Саратов), К.М. Сапежко (Киев), И.Д. Сарычев (Москва) и др. Обсуждались вопросы показаний для операции, обезболивания, детали хирургической техники. Фактически этот съезд знаменовал начало развития научного направления — тиреоидной хирургии. Профессор страдал туберкулезом легких, он обратился с воззванием о сборе средств, и средства удалось собрать. На эти средства А.А. Бобров построил в Алушке санаторий для лечения костно-суставного туберкулеза у детей. Здесь он часто жил и скончался в возрасте 54 лет.

Чрезвычайно важной для прогресса хирургической тиреоидологии явилась первая докторская диссертация Н.Ф. Лежнева «Зоб в России» [19], вышедшая в 1904 г. из клиники профессора А.А. Боброва. Автор собрал сведения о 575 операциях на щитовидной железе, выполненных в различных регионах страны; из них 101, как указано выше, были сделаны в клинике факультетской хирургии Московского университета. В работе приведен ряд интересных данных о демографии зоба, возрастно-половых характеристиках больных, большое внимание уделено эндемическому зобу и пр. Представляет интерес такой факт — Николай Федорович Лежнев (1873-1932) после пяти лет работы в клинике профессора А.А. Боброва и защиты диссертации перешел в ВМА, в клинику профессора С.П. Федорова, где в течение многих лет успешно занимался урологией и достиг в этой области значительных успехов [21].

Одним из наиболее важных разделов его диссертации является анализ хирургического опыта клиники. У большей части больных (63-62,3%) была проведена энуклеация узлов без перевязки артерий, в 24 (23,7%) случаях — «струмэктомия», у остальных — различные

варианты вскрытия кист. Летальность равнялась 4%. Осложнения со стороны голоса были у 6 (6%) больных. Основными показаниями для операции считались нарушения со стороны органов шеи, т.е. компрессионный синдром, воспаление, реже — косметические. Операции выполнялись под общим обезболиванием со строгим соблюдением методов асептики и антисептики, большим сторонником и пропагандистом которой был профессор А.А. Бобров. Объемы операции определялись индивидуально, но со стремлением сохранить по возможности здоровую ткань железы, чтобы избежать гипотиреоза. Обращалось внимание на тщательность гемостаза с достаточным использованием кровоостанавливающих зажимов, и настоятельно рекомендовались меры по обеспечению сохранности возвратных нервов путем их визуализации. Резюмируя хирургический опыт клиники, Н.Ф. Лежнев писал: «...благодаря этим достоинствам энуклеация ...должна стоять выше всех других способов, и с точки зрения современных хирургических требований вполне претендует на название идеальной операции».

В России на фоне прогрессирующего развития хирургии щитовидной железы в конце XIX века лечение собственно тиреотоксического зоба делало первые шаги. По противоречивым данным, приоритет выполнения подобной операции признавали за И.Д. Сарычевым (1893), Н.М. Волковичем (1894), Н.А. Вельяминовым (1897). Хронологически на первом месте стоит имя доктора медицины, главного врача и заведующего хирургическим отделением Старо-Екатерининской больницы в Москве, приват-доцента и старшего ассистента клиники Н.В. Склифосовского Ионы Дмитриевича Сарычева [22, 23]. 26 октября 1893 г. под хлороформным наркозом женщине 27 лет с признаками тиреотоксикоза (зоб, тахикардия, одышка, экзофтальм) он провел вскрытие трех кист, исходящих из щитовидной железы, с подшиванием краев к коже (экзентерация зоба). После операции наступило улучшение, и больная была выписана через месяц в хорошем состоянии. К сожалению, остаются неизвестными характеристики содержимого кист, состояние паренхимы железы, да и сама операция может считаться скорее паллиативом, чем патогенетическим вмешательством.

О возможном первенстве Н.А. Вельяминова сказано выше, а роль Н.М. Волковича в свете новых данных требует пересмотра.

В 1903 г. вышла в свет монография саратовского профессора Василия Ивановича Разумовского «Повреждения и заболевания щитовидной железы» [24, 25]. Фактически это было первое всеобъемлющее руководство, посвященное хирургической патологии щитовидной железы, куда были включены современные представления об узловом зобе, базедовой болезни, злокачественных опухолях и травмах щитовидной железы. Наряду с анатомическими сведениями, описанием клиники и диагностики различных заболеваний, внимание уделялось вопросам хирургического лечения. Показаниями для операции являлись признаки компрессионного синдрома, обусловленные большими размерами железы, быстрый рост опухоли, отсутствие эффекта консервативного лечения. В качестве обезболивания настоятельно рекомендовался общий наркоз. Перед операцией следовало назначать ларингоскопию, чтобы оценить исходное состояние гортани и возвратных нервов.

Профессором В.И. Разумовским подробно описаны виды и техника операций на щитовидной железе при различных формах патологии: экстирпация, струмэктомия, энуклеация, «вычерпывание, или дислокация зоба», перевязка тиреоидных артерий. Некоторые операции выполнялись в два этапа. Автор подробно останавливался на описании отдельных этапов операций, необычных ситуаций, с которыми сталкивался хирург в процессе вмешательства. Особое внимание было уделено описанию осложнений и способов их ликвидации и профилактики. В частности, рекомендовалось оставлять «полоску» ткани железы в местах прохождения возвратных нервов, чтобы предупредить их травмирование. Вообще следовало стремиться к сохранению здоровой ткани железы, а при невозможности — пересаживать участки паренхимы в брюшную стенку для предупреждения гипотиреоза. В случаях возникновения послеоперационного кровотечения следовало придерживаться активной тактики: «...разорвать быстро рану, найти сосуд и перевязать». При повреждениях трахеи, пищевода рекомендовалось наложение швов и дренирование раны. Дренирование опера-

ционной раны считалось показанным во всех случаях. Значительная часть монографии посвящена злокачественным опухолям и редким заболеваниям щитовидной железы. Приведена классификация и клинические характеристики отдельных видов новообразований, описаны механизмы метастазирования. Для диагностики применялась пункционная или инцизионная биопсия. Операции, по возможности, должны были быть радикальными, но в запущенных случаях допускались паллиативные вмешательства (трахеостомия, гастростомия). Данная монография в течение ряда лет оставалась основным руководством по заболеваниям щитовидной железы.

Конец 10-х — 20-е годы XX ст. характеризовались дальнейшим формированием представлений о тиреотоксическом зобе как самостоятельной нозологической единице, хотя оставались еще многие нерешенные вопросы, касающиеся патогенеза заболевания, деталей отдельных его форм, происхождения офтальмопатии и др., а также сложности и несовершенство хирургического и других видов лечения. О важности и интересе к этой проблеме свидетельствовало бурное обсуждение вопросов, связанных с базедовой болезнью, на I (1900) и X (1910) съездах российских хирургов, где с докладами выступали ведущие хирурги страны. В этот период большинство хирургов не делали различий в выборе типов операций в зависимости от функциональной активности железы. Проводили лобэктомии с перешейком и без, лобэктомии и резекцию противоположной доли, энуклеацию и даже «вычерпывание» узлов, резекции доли, операции с перевязкой верхних и нижних артерий железы на протяжении, многоэтапные операции. Опыт отдельных клиник был сравнительно невелик, что не позволяло делать обобщающих заключений о преимуществах или недостатках разных типов операций. На этом фоне приобретают особое значение результаты научно-практической деятельности ряда выдающихся хирургов, имена которых перечислены выше. Следует отметить, что это было не лучшее время для научного прогресса. Мировая война, революция, гражданская война, разруха в значительной степени затормозили развитие науки. К этому следует добавить существование в тот период ряда нерешенных

## Лекції

вопросов патогенеза заболевания, отсутствие четких представлений о его гормональных характеристиках и механизмах действия тиреоидных гормонов (тироксин был получен только в 1914 г. Е. Kendall), наличие многочисленных методик операций без объективных оценок их эффективности.

Профессор А.В. Мартынов (1868-1934), директор госпитальной хирургической клиники Московского университета в течение почти 30 лет успешно занимался вопросами хирургии щитовидной железы [26-29]. Он подразделял болезнь Базедова на первичную и вторичную, с острым течением и с незаметным началом. Вторичная базедова болезнь включала тиреотоксическую аденому, базедову болезнь, развивающуюся после тиреоидита и приема препаратов йода. Эта классификация довольно долго существовала в нашей стране. Большое внимание он уделял определению показаний и противопоказаний для оперативного лечения, которые разделялись на заболевания, не связанные с тиреотоксикозом и зависящие от него. С 1910 г. А.В. Мартынов начал пользоваться при операциях по поводу базедовой болезни методикой Микулича и внес в нее ряд существенных усовершенствований в сторону повышения радикальности. Вместо классической клиновидной резекции железы с оставлением части паренхимы обеих долей, порой значительной — 6-8 г и более, он стал оставлять лишь тонкую площадку ткани на задних и боковых поверхностях собственной капсулы щитовидной железы с последующим ушиванием кетгутовыми швами, отказался от перевязки нижних щитовидных артерий на протяжении. Вопросы хирургического лечения тиреотоксического зоба широко обсуждались на XVII съезде российских хирургов (1925), где с программным докладом выступил профессор А.В. Мартынов, который представил результаты лечения 65 больных. Съезд однозначно рекомендовал внедрение разработанной им методики операции при тиреотоксикозе и призвал отказаться от многочисленных устаревших вариантов. На съезде выступали многие выдающиеся хирурги, согласившиеся с новыми предложениями. В частности, профессор В.Н. Розанов, который представил материалы 140 операций, профессора С.И. Спасокукоцкий, В.А. Оппель, В.С. Левит

и др. также высказались в пользу применения операции А.В. Мартынова. Активно продолжая развивать свои взгляды, А.В. Мартынов на IV съезде хирургов Украины (1931) представил результаты лечения 173 больных, свидетельствующие об эффективности предлагаемых им методик; в частности, он подверг критике операции с перевязкой щитовидных артерий на протяжении. В 1941 г. из клиники А.В. Мартынова, которую к тому времени уже возглавлял профессор П.А. Герцен, вышла диссертация и монография П.Г. Мелихова [30], в которой был обобщен 30-летний опыт лечения базедовой болезни, включавший 378 операций. Автор внес ряд усовершенствований в методику А.В. Мартынова, касающихся объемов и мест оставляемой при операции ткани щитовидной железы.

Будучи выдающимся хирургом-оператором, А.В. Мартынов 27 мая 1928 г. по поручению XIX съезда российских хирургов оперировал 78-летнего великого физиолога И.П. Павлова по поводу желчнокаменной болезни, сопровождавшейся обтурационной желтухой, и успешно удалил из холедоха большой конкремент [31]. Впоследствии И.П. Павлов посвятил ему и подарил одну из своих книг. А.В. Мартынов в 1932 г., впервые в СССР, удалил аденому паращитовидной железы у больного, страдавшего гиперпаратиреозом.

История эндокринной хирургии была бы неполной без упоминания вклада, сделанного блестящим представителем петербургской школы, выдающимся многоплановым хирургом В.А. Оппелем. Ему принадлежат многочисленные работы по абдоминальной, военной хирургии, травматологии, патофизиологии, истории медицины. Он явился одним из основоположников эндокринной хирургии как самостоятельного направления клинической хирургии, широко занимался изучением патологии надпочечников, паращитовидных и щитовидной желез. Изложение результатов его исследований потребовало бы не одного сообщения. Достаточно отметить, что его перу принадлежат пять монографий и несколько десятков статей по вопросам эндокринной хирургии. Особый интерес представляют его тактико-технические подходы к лечению различных видов гипер- и гипопункции эндокринных желез, содержащие элементы



философских обобщений. В подобном плане представляет интерес предложенная им эндокринная формула, определяющая соучастие отдельных эндокринных желез в патологических процессах в организме или при патологии одной из них.

Занимаясь щитовидной железой, В.А. Оппель [32-34] обратил внимание на роль неврогенного фактора в возникновении базедовой болезни, выступал за ранние операции, до развития тяжелых осложнений, разработал показания и противопоказания к ним, предложил переливание крови при подготовке к операции, отмечал негативное воздействие гипертиреоза на состояние костной ткани и паращитовидных желез. Он предостерегал от обширных операций и считал целесообразным сохранение достаточного объема ткани железы. В качестве «базовой» операции В.А. Оппель предлагал лобэктомию с частью перешейки, а при отсутствии эффекта — вторым этапом выполнять резекцию оставшейся доли. Он выступал против изолированной перевязки щитовидных артерий, особенно нижних, и считал, что это вмешательство эквивалентно тиреоидэктомии со всеми вытекающими отрицательными последствиями.

Для развития эндокринной хирургии чрезвычайно большое значение имело создание в нашей стране двух специализированных научно-исследовательских институтов — в Москве (1925) и Харькове (1927), в которых в течение последующих десятилетий разрабатывались актуальные проблемы экспериментальной и клинической эндокринологии, в том числе лечения тиреотоксического зоба. В Москве хирургическое отделение Всесоюзного института экспериментальной эндокринологии в 1931 г. возглавил энергичный молодой хирург Олег Владимирович Николаев (1903-1980), который в качестве приоритетных определил вопросы хирургического лечения базедовой болезни [35, 36]. В последующем руководимая им клиника широко занималась практически всеми разделами эндокринной хирургии. Используя различные методики операций по поводу тиреотоксикоза, О.В. Николаев имел возможность оценить основные характеристики и недостатки большинства из них. В результате он разработал и предложил высокоэффективный метод субтоталь-

ной субфасциальной резекции щитовидной железы при токсическом зобе, который получил широкое распространение в СССР и ряде стран Восточной Европы. Небольшая монография О.В. Николаева «Хирургия эндокринной системы» [37], опубликованная в первые послевоенные годы, явилась настольным руководством по вопросам эндокринной хирургии для отечественных хирургов. В этой работе наибольший интерес представлял раздел, посвященный базедовой болезни. В нем с позиций того времени подробно описаны патогенез и клиническая картина заболевания, анализ применяемых методов лечения, в том числе оперативных, и основное — предложенная автором методика субтотальной субфасциальной резекции щитовидной железы. Эффективность ее была подтверждена материалами клиники [37], включающими данные 1832 больных, оперированных по поводу диффузного тиреотоксического зоба до 1949 г. Практически 100% больных оказались излеченными, у 86% восстановилась трудоспособность, количество рецидивов составило 0,3%, летальность — 0,4%. Всего опыт клиники к этому времени составлял свыше 3 500 операций на щитовидной железе.

Успехи ленинградской школы тиреоидных хирургов были приумножены пришедшими на смену корифеям молодыми талантливыми специалистами. В ряду их одним из первых следует назвать имя профессора Елизаветы Семеновны Драчинской (1893-1969), ученицы выдающегося отечественного хирурга, профессора В.А. Шаака. Вся научно-практическая деятельность Е.С. Драчинской протекала в стенах факультетской хирургической клиники Первого Ленинградского медицинского института. Начав в 1921 г. с позиции ординатора, в 1935 г. она становится ассистентом кафедры и в том же году получает кандидатскую степень без защиты диссертации и звание доцента. Занимаясь многими направлениями клинической хирургии, Е.С. Драчинская провела углубленные исследования системы кровообращения щитовидной железы, результаты которых легли в основу докторской диссертации «Клинико-анатомическое обоснование к резекции базедова зоба» [38], защищенной в 1945 г. Материалы работы явились основой разработанной новой оригинальной методики

## Лекції

операции при тиреотоксическом зобе. Принцип ее состоял в выполнении правосторонней гемитиреоидэктомии и резекции левой доли с сохранением остатка железы в области верхнего полюса. Операция приобрела много сторонников и оппонентов, отмечавших как ее достоинства, так и недостатки. Приобретенный клинический опыт явился основой монографии «Хирургия щитовидной железы (1963) [39]. Позднее ее соавтор И.С. Брейдо опубликовал монографию «Операции на щитовидной железе» [40], которая была переиздана и дополнена в 1979 и 1998 гг. В ней он обобщил опыт ленинградских хирургов по лечению тиреотоксикоза. Ученики Е.С. Драчинской профессора Л.Н. Камардин (Ленинград), И.И. Неймарк (Барнаул), д.мед.н. И.С. Брейдо (Ленинград) внесли существенный вклад в развитие хирургии токсического зоба, в частности внедрением методики операции, разработанной их учителем. Следует отметить значительную роль в развитии хирургии щитовидной железы профессора, руководителя Северо-Западного эндокринологического центра, заведующего кафедрой госпитальной хирургии Санкт-Петербургской медицинской академии А.Ф. Романчишена. Помимо вклада в практическую разработку многих вопросов тиреоидной хирургии, профессор А.Ф. Романчишен известен как историк медицины. Ему принадлежат интересные исследования истории развития хирургии щитовидной железы, роли отечественных авторов [41, 42].

В 1930 г. в Харькове на базе клиники Института эндокринологии было создано самостоятельное хирургическое отделение, которое возглавил профессор М.Н. Шевандин (1876-1942). Вокруг него сплотилась группа талантливых хирургов — А.К. Горчаков, М.Р. Вебер, В.И. Акимов, Я.Л. Леви. Деятельное участие в работе хирургической клиники в течение многих лет принимал выдающийся отечественный терапевт-эндокринолог В.М. Коган-Ясный (1889-1958), руководивший клиническим отделом Института. Вопросы хирургической патологии щитовидной железы, в частности базедовой болезни, стали основными в деятельности клиники на многие десятилетия. Проводимые исследования отличались глубиной и комплексным характером. Изучались вопросы патогенеза тирео-

токсического зоба, клинические варианты заболевания, состояние других органов и систем при тиреотоксикозе, были сформулированы показания и противопоказания для оперативного лечения, предложены комплексные схемы предоперационной подготовки. От операций, выполняемых в первые годы по методике А.В. Мартынова, клиника постепенно перешла к применению методики, разработанной О.В. Николаевым. Здесь увидела свет первая отечественная монография М.Р. Вебера «Базедова болезнь» [43]. Подробно деятельность харьковской школы эндокринных хирургов освещена в одной из наших предыдущих публикаций [44].

Несмотря на материально-технические трудности, огромные разрушения после отечественной войны, хирургия щитовидной железы продолжала развиваться. Операции по поводу различных форм тиреоидной патологии начали проводиться почти повсеместно. Интенсивно готовились кадры квалифицированных хирургов, улучшалось материально-техническое обеспечение учреждений здравоохранения. Параллельно интенсифицировались исследования, посвященные различным формам тиреоидной патологии, в том числе тиреотоксическому зобу, и расширялись их объемы. В Харькове при Институте эндокринологии проводились ежегодные декадни, где многие сотни врачей со всего СССР имели возможность повысить свою квалификацию, прослушать сообщения ведущих специалистов из Москвы, Ленинграда, Киева по различным разделам эндокринологии, посетить клиники Института, ознакомиться с современными методами диагностики и лечения эндокринных заболеваний. Параллельно существовали немногочисленные циклы по хирургии щитовидной железы в институтах усовершенствования врачей; определенной формой обучения являлись также научно-практические конференции республиканских и областных уровней.

Начиная с послевоенных лет, география хирургии щитовидной железы на территории бывшего СССР значительно расширилась. Операции по поводу тиреотоксического зоба, помимо Москвы, Ленинграда, Харькова, Киева, широко выполнялись во многих областных, городских и даже районных больницах и клиниках — в Свердловске, Иркутске, Пер-

ми, Барнауле, Челябинске, Тбилиси, Ташкенте, Минске, Ставрополе, Одессе. Многие клиники располагали опытом сотен и даже тысяч операций. Ряд клиник представили значительный опыт хирургического лечения базедовой болезни. Так, О.В. Николаев сообщил о 1387 операциях до 1949 г. по поводу диффузного тиреотоксического зоба, Б.В. Петровский и В.С. Семенов — о 1500 до 1959 г., И.И. Неймарк — о 1168 к 1966 г. Опыт этих и многих других учреждений нашел отражение в многочисленных публикациях, монографиях, руководствах, в которых освещались актуальные вопросы тиреоидной хирургии [9, 37, 39, 40, 45-52]. В них описывались патогенез, варианты клинической картины, методы диагностики и лечения тиреотоксического зоба, предлагались различные классификации. Предпочтение отдавалось хирургическому методу лечения, и единодушно признавались преимущества операции по методике О.В. Николаева. Обращает на себя внимание многообразие описываемых показаний и противопоказаний для оперативного лечения, методик предоперационной подготовки, ведения послеоперационного периода, профилактики и лечения осложнений.

В Украине, помимо Харькова, сформировались крупные хирургические центры, где лечению тиреотоксического зоба уделялось большое внимание. Таковыми явились киевская и западно-украинская школы эндокринных хирургов. В Киеве толчком к интенсивному развитию хирургии щитовидной железы стал переезд из Харькова известного хирурга, профессора А.К. Горчакова. В руководимой им мединститутской клинике, а также еще на ряде кафедр проводились многочисленные операции по поводу базедовой болезни и выполнялись широкомасштабные научные исследования этой патологии. Это были кафедры профессоров М.И. Коломийченко, М.П. Черенько, И.Г. Туровца, В.Д. Братуся, А.А. Федоровского, клиники Института усовершенствования врачей И.И. Кальченко, Д.Ф. Скрипниченко. Большое значение для развития тиреоидной хирургии имело открытие в 1965 г. Киевского научно-исследовательского института эндокринологии и обмена веществ, где хирургическое отделение возглавил кандидат медицинских наук, а в последующем

профессор, член-корреспондент АМН Украины И.В. Комиссаренко. Роль киевской школы в развитии хирургического лечения тиреотоксического зоба подробно освещена в одной из наших предыдущих публикаций [53].

В Западной Украине, которая являлась крупным очагом зобной эндемии, в течение многих десятилетий изучались вопросы тиреоидной патологии. Главой западно-украинской школы эндокринных хирургов являлся выдающийся украинский хирург, заведующий кафедрой факультетской хирургии Львовского медицинского института Г.Г. Караванов. Он, его ученики и последователи внесли значительный вклад в изучение проблем тиреотоксикоза. На основании большого клинического материала были предложены классификации заболеваний щитовидной железы, изучались патогенез и клиника тиреотоксикоза, усовершенствованы методики хирургического лечения. Следует вспомнить имена академика М.П. Павловского, профессоров А.Ф. Фединца, Д.А. Макара, П.А. Огия, А.Н. Люльки, д.мед.н. Е.М. Борового, которые в течение многих лет сочетали активную хирургическую деятельность с научными исследованиями проблем базедовой болезни. О них подробно сказано в одной из предшествующих наших публикаций [54].

Большинством отечественных хирургов операцией выбора при лечении диффузного тиреотоксического зоба, начиная с 50-х гг., считалась разработанная профессором О.В. Николаевым субтотальная, субфасциальная резекция щитовидной железы [37]. При анатомически правильном выполнении она позволяет избежать наиболее частых и опасных осложнений — травмы паращитовидных желез и возвратных нервов, кровотечения, предупреждает развитие послеоперационного тиреотоксического криза. Инфильтрационная футлярная анестезия 0,25-0,5% раствором новокаина по методу Вишневского обеспечивает полное обезболивание пациента и предупреждает развитие ряда возможных висцеральных расстройств. Чрезвычайно важным тактическим этапом для профилактики послеоперационного рецидива и гипотиреоза является определение объема и формирование «культы» — количества оставляемой ткани железы с обеих сторон трахеи. О.В. Николаев считал, что «...резекция может

## Лекції

быть названа субтотальной, когда оставляется предельно малое количество ткани щитовидной железы (не более 2-6 г)» [37]. Внедрение операции О.В. Николаева сопровождалось повсеместным снижением количества вмешательств, выполняемых по прежним методикам. Например, если в 1946-1947 гг., по статистическим данным, перевязку сосудов на протяжении при операции по поводу токсического зоба выполняли в 15 из 35 клиник [55], то к 1957 г. в 62 из 82 клиник перешли к субфасциальной перевязке сосудов [9].

Одним из острых вопросов, по поводу которых до сих пор идут неутихающие дискуссии, является определение объема (веса) тиреоидной паренхимы, оставляемой после субтотальной резекции щитовидной железы по поводу тиреотоксикоза. Основными поводами для расхождения мнений разных хирургов являются опасения развития гипотиреоза или рецидива в зависимости от величины оставляемой «культи». В качестве основных ориентиров предлагалось учитывать ряд факторов: тяжесть тиреотоксикоза, размеры железы, длительность заболевания, степень компенсации тиреотоксикоза, возраст больных, наличие сопутствующих заболеваний и пр. В этом плане представляет интерес проведенный анализ 14 отечественных публикаций за 1966-1977 гг., авторы которых предлагали оставлять после операции от 2,0-4,0 г до 8,0-16,0 г, в среднем 3,2-6,5 г. Эти показатели в 15 работах других авторов за 1969-1994 гг. равнялись 2,0-4,0 г, 4,0-12,0 г и 3,7-7,3 г, т.е. различия были несущественны, хотя показатели второй группы несколько выше. К этому следует добавить, что определение величины тиреоидного остатка чаще всего носит сугубо субъективный характер и зависит от ряда характеристик железы (степень кровоснабжения, лимфоидная инфильтрация, фиброзные изменения).

Другим дискуссионным вопросом являлся вопрос о необходимости визуализации паращитовидных желез и возвратных нервов с целью предупреждения их травмирования. Еще в работах Н.А. Вельяминова, А.А. Боброва содержались рекомендации по выполнению данных процедур. Однако в последующие годы большинство хирургов, включая О.В. Николаева, не считали их необходимыми. И только в последние несколько десятилетий, особенно

после внедрения экстрафасциальных методик резекции щитовидной железы, все большее число хирургов выполняют идентификацию возвратных нервов и паращитовидных желез, что положительно сказывается на уровне послеоперационных осложнений.

Консервативное лечение тиреотоксического зоба проводилось в основном по стандартам, принятым на Западе. Оно включало применение препаратов йода и антитиреоидных средств (мерказолила, метимизола, калия перхлората и др.). Медикаментозная терапия применялась в двух вариантах: для предоперационной подготовки и в качестве длительной базовой терапии. Заслуживает упоминания третий вид консервативной терапии — лечение радиоактивным йодом (I-131), который широко применяется за рубежом.

В нашей стране радиоизотопная терапия тиреотоксикоза началась примерно вскоре после разработки этого метода за рубежом, в начале 50-х гг. Впервые в СССР лечение больных с тиреотоксикозом радиоактивным йодом было проведено в Харьковском институте эндокринологии в 1953 г. [56]. В последующие годы украинские клиницисты накопили большой опыт лечения тиреотоксикоза радиоактивным йодом. Например, Н.В. Ромашкан из Киева сообщала о результатах лечения 1000 больных с хорошими результатами [57]. Лечение радиоактивным йодом с успехом начали применять в Москве, Киеве, Минске, Свердловске, Барнауле, Ташкенте [47, 58-61]. В результате проводимой терапии выздоровление наблюдалось в 80-90% случаев, гипотиреоз — в 4-10%. По данным сборной статистики, включающей работы 43 авторов (14 отечественных) из 5380 больных с тиреотоксикозом после применения I-131 в 70,6% случаев наступило выздоровление, в 7,6% — частичная ремиссия, в 9,3% — гипотиреоз [59]. А далее последовало труднообъяснимое явление. В стране на протяжении нескольких десятилетий без видимых причин отказались от радиоизотопной терапии тиреотоксического зоба. Интерес к ней возродился лишь после Чернобыльской катастрофы, но в плане лечения рака щитовидной железы. В настоящее время лечение болезни Базедова радиоактивным йодом проводится в единичных клиниках, тогда как за рубежом оно широко распространено.

Положительное влияние на прогресс тиреоидной хирургии оказал ряд экспериментальных и общеклинических исследований, которые способствовали пониманию патогенеза заболевания, особенностей его клинического течения и обновлению лечебных подходов. К их числу следует отнести установление аутоиммунной природы тиреотоксического зоба, выявление элементов генетической предрасположенности к развитию заболевания, углубленное изучение механизмов действия тиреоидных гормонов, иерархии гормональных взаимоотношений в системах гипофиз — щитовидная железа, щитовидная железа — другие железы внутренней секреции и пр. По этим вопросам имеются многие сотни публикаций.

Особенно следует отметить эволюцию тактико-технических подходов к хирургическому лечению тиреотоксического зоба. До середины 80-х гг. прошлого века операцией выбора при тиреотоксикозе считалась методика, разработанная профессором О.В. Николаевым. В немногочисленных клиниках выполняли операции по методике профессора Е.С. Драчинской. Идентификация возвратных нервов и парашитовидных желез практически не проводилась. Возросшие требования к повышению эффективности операций, снижению количества осложнений способствовали разработке новых методик. Таковой явилась экстрафасциальная резекция щитовидной железы с визуализацией парашитовидных желез и возвратных нервов. Были предложены различные варианты мониторинга хода нервов с помощью специальной аппаратуры или непосредственной визуализации.

Представляет интерес судьба одной операции по поводу тиреотоксического зоба, которая после разработки и кратковременного применения подверглась осуждению и забвению. Она вновь начинает возрождаться в последние годы. В 1925 г. немецкий хирург Р. Sudeck предложил проводить полную экстирпацию щитовидной железы при базедовой болезни [62]. После непродолжительного периода практически все хирурги от нее отказались. Мотивировалось это тем, что после подобных операций развивался тяжелый пожизненный гипотиреоз, и частота осложнений в виде повреждений возвратных нервов и парашитовидных желез была высокой. Хотя О.В. Нико-

лаев отмечал, что у части больных гипотиреоз не развивался, что было связано, по его мнению, с сохранением участков ткани железы в процессе ее удаления, а частота осложнений зависела от квалификации хирурга [37]. В последние годы вновь было привлечено внимание к этой операции в связи с возросшими возможностями эффективной компенсации гипотиреоза современными препаратами, а также общим повышением хирургического мастерства в сочетании с использованием современных технических средств обеспечения операций [63-66]. В Клинических рекомендациях Российской ассоциации эндокринологов (2014) [66] однозначно предлагается выполнять тиреоидэктомию для лечения пациентов с диффузным токсическим зобом.

Изменения тактико-технических подходов к лечению тиреотоксического зоба в значительной мере были обусловлены появлением новых технических средств выполнения оперативных вмешательств на щитовидной железе — видеоэндоскопических, роботизированных, миниинвазивных операций, которые одновременно с радикальностью способны обеспечивать безопасность, снижение количества осложнений, хорошую переносимость их больными, косметический эффект и быструю реабилитацию.

Итак, история отечественной хирургии щитовидной железы, в частности тиреотоксического зоба, прошла несколько этапов, каждый из которых характеризовался определенной длительностью, особенностями течения, достижениями. Она берет начало с первых лет XVIII столетия и отмечена именами Е.О. Мухина, Н.И. Пирогова, А.А. Миславского, В.А. Караваева. Следует отметить, что их сообщения об единичных операциях были далеки от формирования представлений о хирургии щитовидной железы как направлении клинической хирургии. Они скорее свидетельствовали о передовых устремлениях, мастерстве и мужестве выдающихся хирургов, которые предпринимали эти вмешательства в условиях отсутствия антисептики, совершенного инструментария, обезболивания, четких знаний о функции щитовидной железы. Исключение может быть сделано для Н.И. Пирогова, который высказал ряд клинико-теоретических предположений, получивших развитие в буду-

## Лекції

щем. Этот период длился примерно 60-70 лет, после чего начали появляться сообщения о многочисленных операциях по поводу зоба, выполняемых в Москве, Петербурге, ряде периферийных клиник хирургами, имена которых названы выше.

Конец XIX — начало XX ст. ознаменовались формированием хирургических центров и школ, целенаправленно занимающихся вопросами хирургии щитовидной железы, в том числе тиреотоксического зоба. Это были клиники профессоров А.А. Боброва, А.В. Мартынова в Москве, Н.А. Вельяминова, В.А. Опделя в Петербурге, В.И. Разумовского в Саратове. Базедова болезнь становится объектом пристального внимания не только хирургов, но и терапевтов, патофизиологов, неврологов, морфологов и других специалистов. На основе фундаментальных исследований И.П. Павлова, С.П. Боткина, Н.А. Шерешевского, В.Д. Шервинского, К.М. Быкова, позднее Б.В. Алешина, В.Г. Баранова формировались представления об этиопатогенезе болезни Базедова, особенностях ее развития, формах, влиянии на общее состояние организма, о функциональном состоянии железы в свете появившихся данных, о характере ее гормональной активности и механизмах действия гормонов. Параллельно хирургами и другими специалистами, наряду с изучением клинических характеристик зоба, особенностей его течения, была четко выделена такая его форма, как тиреотоксический (базедов) зоб. Были описаны многочисленные симптомы и синдромы последнего, предложен ряд классификаций и основное — решались вопросы его хирургического лечения. Были предложены многочисленные варианты операций с оценкой их эффективности, определены показания и противопоказания для их выполнения, способы предоперационной подготовки, обезболивания и пр. Исключительно важным моментом, сыгравшим чрезвычайную роль в развитии эндокринологии, в том числе тиреологической, в нашей стране явилось открытие двух специализированных научно-исследовательских институтов — в Москве (1925) и Харькове (1927). В целом длительность этого, второго, этапа развития хирургии тиреотоксического зоба можно рассматривать от 1890 г. до конца 30-х гг., т.е. порядка 40 лет. Следующий этап

соответствует периоду со второй половины 40-х, включая 80-е гг., в течение которого происходило дальнейшее изучение патофизиологических и клинических характеристик тиреотоксического зоба, установлена его аутоиммунная природа, выявлены факторы генетической предрасположенности. В это время была разработана детальная система хирургического лечения (операции О.В. Николаева, Л.С. Драчинской), определены показания и противопоказания, подходы к профилактике и лечению осложнений. Получили распространение достаточно эффективные методы консервативного лечения антитиреоидными препаратами, радиоактивным йодом. Период после 80-х гг. характеризуется возросшей радикальностью хирургического лечения тиреотоксического зоба — чаще выполняются экстрафасциальные резекции щитовидной железы с мониторингом возвратных нервов и идентификацией паратиреоидных желез.

## Список использованной литературы

1. Шерешевский НА. Тиреотоксикозы. Москва, 1951;110 с. (Shereshevskiy NA. Thyrotoxicosis. Moskva, 1951;110 p.).
2. Мирский МБ. Хирургия от древности до современности. Очерки истории. Москва: Наука, 2000;797 с. (Mirskiy MB. Surgery from antiquity to modern times. Ocherki istorii. Moskva: Nauka, 2000;797 p.).
3. Мухин ЕО. Описание хирургических операций. Вестник Европы. 1804;2: 7-9.(Mukhin YEO. Description of surgical operations. Vestnik Yevropy. 1804;2:7-9).
4. Караваев ВА. Ведомость об операциях, сделанных профессором хирургии Караваевым в г. Киеве с 1 января 1842 года по 1 июля того же года. Друг здравия, приложение к журналу. 1843;55-6,65-6.(Karavayev VA. Statement of operations performed by the professor of surgery Karavaev in Kiev from January 1, 1842 to July 1 of the same year. Drug zdraviya, prilozheniye k zhurnalu. 1843;5-6,65-6).
5. Пирогов НИ. Хирургический вопрос об экстирпации щитовидной железы. Дерпт. 1831;355-9. (Pirogov NI. Surgical issue of extirpation of the thyroid gland. Derpt. 1831;355-9).
6. Пирогов НИ. Отчет о путешествии по Кавказу 1847-1849 г. СПб. Сост., вступ. статья и примечания. С.С. Михайлова. Москва: Гос. Изд-во мед. литературы. 1952;358 с. (Pirogov NI. Report on the trip to the Caucasus in 1847-1849. SPb. Sost., vstup. stat'ya i primechaniya. S.S. Mikhaylova. Moskva: Gos. Izd-vo med. literatury. 1952;358 p.).
7. Тихов ПИ. Частная хирургия. Петроград. 1916;1:499-508. (Tikhov PI. Private surgery. Petrograd. 1916;1:499-508).
8. Изварина УА. Могучий ум и редкостная личность. К 150-летию Н.А. Миславского. Екатеринбург. Газета Наука Урала. 2004;14. (Izvarina UA. Mighty mind and rare personality. K 150-letiyu N.A. Mislavskogo. Yekaterinburg. Gazeta Nauka Urala. 2004;14).
9. Петровский БВ, Семенов ВС. Клиника и хирургическое лечение тиреотоксического зоба. Москва: Медгиз. 1961;192 с. (Petrovskiy BV, Semenov VS. Clinic and surgical treatment of thyrotoxic goiter. Moskva: Medgiz. 1961;192 p.).
10. Тихов ПИ. Материалы к статистике оперативного лечения зоба. Дневник VII съезда Общества русских врачей. 1899; Пр.14:322-8. (Tikhov PI. Materials for the statistics of surgical

- treatment of goiter. Dnevnik VII s'yezda Obshchestva russkikh vrachev. 1899; Pr.14:322-8).
11. Догаткин ЕК. Материалы къ клинике зоба и его оперативно-му лечению по данным академической хирургической клиники: Дис. на степень доктора медицины. СПб. 1909;126 с. (Dogatkin YeK. Materials to the goiter clinic and its operative treatment according to the academic surgical clinic data: Dis. na stepen' doktora meditsiny. SPb. 1909;126 p.).
  12. Вельяминов НА. Заболевания щитовидной железы и их хирургическое лечение. Русский врач. 1910;34:1193-9. 35:1226-35. 36:1253-62. (Vel'yaminov NA. Diseases of the thyroid gland and their surgical treatment. Russkiy vrach. 1910;34:1193-9. 35:1226-35. 36:1253-62).
  13. Хирургическое лечение болезни Базедова. Врачебная газета. 1911;48. (Surgical treatment of disease Basedova. Vrachbnaya gazeta. 1911;48).
  14. Вельяминов НА. Дальнейшие материалы к учению о зобе и базедовой болезни. Русский врач. 1913;1:20-4. (Vel'yaminov NA. Further materials on the study of goiter and graves' disease. Russkiy vrach. 1913;1:20-4).
  15. Кадников ИА. Результаты хирургического лечения Basedow'ой болезни операциями на щитовидной железе. Дис. на степень доктора медицины. СПб. 1914;343 с. (Kadnikov IA. Results of surgical treatment of BASEDOW disease with thyroid surgery. Dis. na stepen' doktora meditsiny. SPb. 1914;343 s.).
  16. Иванов ДО, Петренко ЮВ, Федосеева ТА. Исторические вехи изучения анатомии и физиологии щитовидной железы. Детская медицина Северо-Запада. 2012;3:88-95. (Ivanov DO, Petrenko YuV, Fedoseyeva TA. Historical milestones in the study of the anatomy and physiology of the thyroid gland. Detskaya meditsina Severo-Zapada. 2012;3:88-95).
  17. Аникина ТИ. А.А. Бобров 1850-1904. Москва. Медгиз, 1959;220 с. (Anikina TI. A.A. Bobrov 1850-1904. Moskva: Medgiz, 1959;220 p.).
  18. Киселев ПЕ. Материалы къ хирургическому лечению зоба. Дневник VI съезда Общества русских врачей. 1896; Пр.10:18-20. (Kiselev PE. Materials for surgical treatment of goiter. Dnevnik VI s'yezda Obshchestva russkikh vrachev. 1896; Pr.10:18-20).
  19. Лежнев НВ. Зоб в России. Москва. Тип. М. Борисенко. 1904;341 с. (Lezhnev NV. Goiter in Russia. Moskva, Tip. M. Borisenko, 1904;341 p.).
  20. Бобров АА. Зоб и его лечение. Труды I-го съезда Российских хирургов. Москва. 1901;55-63. (Bobrov AA. Goiter and its treatment. Trudy I-go s'yezda Rossiyskikh khirurgov. Moskva, 1901;55-63).
  21. Воробцов ВИ, Померанцев АА. Жизнь и творчество Николая Федоровича Лежнева. Урология. 1962;4:3. (Vorobtsov VI, Pomerantsev AA. The life and work of Nikolai Fedorovich Lezhnev. Urologiya. 1962;4:3).
  22. Икавиц ЭК. К этиологии зоба. Летопись русской хирургии. 1896; кн.1:33-79. (Ikavits EK. To the etiology of goiter. Letopis' russkoy khirurgii. 1896; kn.1:33-79).
  23. Федорюк ЮА. Первая в России струмэктомия при базедовой болезни. История хирургии в 2018 г. События и лица. Сб. материалов студенческой монотематической конференции с международным участием. Оренбург, 2018;166-7. (Fedoryuk YuA. The first strumectomy in Russia in case of Graves' disease. History of surgery in 2018. Sobytiya i litsa. Sb. materialov studencheskoy monotematicheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiyem. Orenburg, 2018;166-7).
  24. Разумовский ВИ. Повреждения и заболевания щитовидной железы. СПб. 1903;58 с. (Razumovskiy VI. Damage and diseases of the thyroid gland. SPb, 1903;58 p.).
  25. Кнопов МШ. Профессор В.И. Разумовский. К 150-летию со дня рождения. Хирургия. 2007;4:66-8. (Knopov MSh. Professor V.I. Razumovsky. To the 150th anniversary of the birth. Khirurgiya. 2007;4:66-8).
  26. Мартынов АВ. Оперативные методы лечения при болезни Basedow'a. Результаты. Показания. В кн.: В.Д. Шервинский, Г.П. Сахаров. Основы эндокринологии. Ленинград, 1929;281-9. (Martynov AV. Surgical treatment of Basedow's disease. Results, Indications. V kn.: V.D. Shervinskiy, G.P. Sakharov. Osnovy endokrinologii. Leningrad, 1929;281-9).
  27. Мартынов АВ. Хирургическое лечение болезни Базедова. В кн.: Всероссийский съезд терапевтов. Труды. Ленинград, 1929;320-9. (Martynov AV. Surgical treatment of disease Basedova. V kn.: Vserossiyskiy s'yezd terapevtov. Trudy. Leningrad, 1929;320-9).
  28. Мартынов АВ. Оперативное лечение базедовой болезни. Труды IV Всеукраинского съезда хирургов. Новый хирургический архив. 1931;1-2:208-9. (Martynov AV. Surgical treatment of Graves' disease. Trudy IV Vseukrainskogo s'yezda khirurgov. Novyy khirurgicheskiy arkhiv. 1931;1-2:208-9).
  29. Мартынов АВ. Повреждения и заболевания щитовидной железы. Базедова болезнь. В кн.: Руководство практической хирургии. Гирголав С, Федоров С, Мартынова А (ред.). Ленинград — Москва, 1933;3:543-63. (Martynov AV. Damage and diseases of the thyroid gland. Basedow's disease. V kn.: Rukovodstvo prakticheskoy khirurgii. Girgolav S, Fedorov S, Martynova A. (red.). Leningrad — Moskva, 1933;3:543-63).
  30. Мелихов ПГ. Базедова болезнь и ее хирургическое лечение. Москва. Медгиз. 1941;130 с. (Melikhov PG. Basedow's disease and its surgical treatment. Moskva: Medgiz, 1941;130 p.).
  31. Мирский МБ. Он оперировал великого физиолога. Медицинская газета. 27 мая 2009 г. (Mirsky MB. He operated of the great physiologist. Meditsinskaya gazeta. May 27, 2009).
  32. Оппель ВА. Лечение базедовой болезни по личным наблюдениям. Вестник хирургии. 1928;14(41):3-12. (Oppel' VA. Treatment of grave disease according to personal observations. Vestnik khirurgii. 1928;14(41):3-12).
  33. Оппель ВА, Ахутин МН, Верещинский АО. Эндокринные расстройства. В кн.: Хирургическая патология и терапия для врачей. Ленинград: Практическая медицина, 1929;312-80. (Oppel' VA, Akhutin MN, Vereshchinskiy AO. Endocrine disorders. V kn.: Khirurgicheskaya patologiya i terapiya dlya vrachev. Leningrad: Prakticheskaya meditsina, 1929;312-80).
  34. Оппель ВА. Щитовидная железа. Базедова болезнь. В кн.: Клиническая эндокринология. Ленинград, 1930;366-97. (Oppel' VA. Thyroid. Basedow's disease. V kn.: Klinicheskaya endokrinologiya. Leningrad, 1930;366-97).
  35. Николаев ОВ. Хирургическое лечение базедовой болезни как один из методов ее терапии. Вестник эндокринологии. 1935;1:3-63-67. (Nikolayev OV. Surgical treatment of graves' disease as one of the methods of its therapy. Vestnik endokrinologii. 1935;1:3-63-67).
  36. Николаев ОВ. О ближайших результатах лечения базедовой болезни. Проблемы эндокринологии. 1937;4:549-66. (Nikolayev OV. About the immediate results of the treatment of Grave disease. Problemy endokrinologii. 1937;4:549-66).
  37. Николаев ОВ. Хирургия эндокринной системы. Москва, 1952;192 с. (Nikolayev OV. Surgery of endocrine system. Moskva, 1952;192 s.).
  38. Драчинская ЕС. Клинико-анатомические обоснования к технике резекции Базедова зоба. Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. Ленинград, 1945;45 с. (Drachinskaya YeS. Clinical and anatomical rationale for the technique of resection of Basedov goiter. Author. dis. ... dr. med. sciences. Leningrad, 1945;45 p.).
  39. Драчинская ЕС, Брейдо ИС. Хирургия щитовидной железы. Ленинград: Государственное издательство медицинской литературы, 1963;234 с. (Drachinskaya YeS, Breydo IS. Thyroid surgery. Leningrad: Gosudarstvennoye izdatel'stvo meditsinskoy literatury, 1963;234 s.).
  40. Брейдо ИС. Операции на щитовидной железе. Москва: Медицина, 1969;160 с. (Breydo IS. Operations on the thyroid gland. Moskva: Meditsina, 1969;160 s.).
  41. Романчишен АФ. Хирургия щитовидной и околощитовидных желез. СПб: ИПК «Вести», 2007;647 с. (Romanchishen AF. Surgery of the thyroid and parathyroid glands. SPb: IPK «Vesti», 2007;647 s.).
  42. Романчишен АФ, Вабалайте КВ. Российские приоритеты в тиреоидной хирургии XIX — начала XX веков. СПб.: ООО Типография Феникс, 2013;198 с. (Romanchishen AF, Vabalayte KV. Russian priorities in thyroid surgery XIX — early XX centuries. SPb.: ООО Tipografiya Feniks, 2013;198 s.).
  43. Вебер МР. Базедова болезнь. Харьков. Изд-во: УИЭЭ, 1940;396 с. (Veber MR. Basedow's disease. Khar'kov. Izd-vo: UIEE, 1940;396 s.).
  44. Рыбаков СИ. Становление эндокринной хирургии в Украине. Харьковская школа эндокринных хирургов. Клиническая хирургия. 2017;1:76-80. (Rybakov SI. The formation of endocrine surgery in Ukraine. Klinicheskaya khirurgiya. 2017;1:76-80).

## Лекції

45. Астапенко ВГ. Хирургическое лечение тиреотоксикоза. Минск, 1961;212 с. (Astapenko VG. Surgical treatment of thyrotoxicosis. Minsk, 1961;212 s.).
46. Агафонов АФ. Послеоперационный рецидивный зоб. Москва: Медицина, 1966;111 с. (Agafonov AF. Postoperative recurrent goiter. Moskva: Meditsina, 1966;111 s.).
47. Неймарк ИИ. Клиника и лечение заболеваний щитовидной железы. Барнаул: Алтайское книжное издательство, 1967;237 с. (Neymark II. Clinic and treatment of thyroid diseases. Barnaul: Altayskoye knizhnoye izdatel'stvo, 1967;237 s.).
48. Гуревич ГМ, Мастбаум ИС. Тиреотоксикоз и его хирургическое лечение. Москва: Медицина, 1968;242 с. (Gurevich GM, Mastbaum IS. Thyrotoxicosis and its surgical treatment. Moskva: Meditsina, 1968;242 s.).
49. Нарычев АА. Токсический зоб. Москва: Медицина, 1971;145 с. (Narychev AA. Toxic goiter. Moskva: Meditsina, 1971;145 s.).
50. Гилевич ЮС, Ус ТЛ, Хасанов АЗ. Клиника и хирургия тиреотоксического зоба. Ставрополь: Ставропольское книжное издательство, 1972;251 с. (Gilevich YuS, Us TL, Khasanov AZ. Clinic and surgery of thyrotoxic goiter. Stavropol': Stavropol'skoye knizhnoye izdatel'stvo, 1972;251 s.).
51. Скрипниченко ДФ, Кривицкий ДИ. Хирургическое лечение токсического зоба. Киев: Здоров'я, 1976;165 с. (Skripnichenko DF, Krivitskiy DI. Surgical treatment of toxic goiter. Kiyev: Zdorov'ya, 1976;165 s.).
52. Брейдо ИС. Хирургическое лечение заболеваний щитовидной железы. Ленинград: Медицина, 1979;237 с. (Breydo IS. Surgical treatment of thyroid diseases. Leningrad: Meditsina, 1979;237 s.).
53. Рыбаков СИ. Становление эндокринной хирургии в Украине. Киевская школа эндокринных хирургов. Клінічна хірургія. 2015;8:75-80. (Rybakov SI. The formation of endocrine surgery in Ukraine. Kiev School of Endocrine Surgeons. Klinichna khirurgiya. 2015;8:75-80).
54. Рыбаков СИ, Шидловський ВО. Эндокринна хірургія в Західній Україні в другій половині XX та на початку XXI сторіч. Шпитальна хірургія. 2014; 1:109-14. (Rybakov SI, Shidlovskiy VO. Endocrine surgery in Western Ukraine in the second half of the XX and early XXI century. Shpital'na khirurgiya. 2014;1:109-14).
55. Аникандров БВ. К вопросу о методике операций по поводу зоба: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Куйбишев, 1951;24 с. (Anikandrov BV. On the issue of methods of operations for goiter: Avtoref. diss. ... kand. med. nauk. Kuybishev, 1951;24 s.).
56. Копелович МА, Беседина ЕМ. Лечение больных тиреотоксикозом радиоактивным йодом. Тезисы докладов научной сессии УИЭЭ и Харьковского общества эндокринологов. Харьков, 1955;24 с. (Kopelovich MA, Besedina YeM. Treatment of patients with thyrotoxicosis with radioactive iodine. Tezisy dokladov nauchnoy sessii UIEE i Khar'kovskogo obshchestva endokrinologov. Khar'kov, 1955;24 s.).
57. Ромашкан НВ, Степаненко АП. Результаты лечения радиоактивным йодом-131 1000 больных тиреотоксикозом. Сб. Физиология, биохимия и патология эндокринной системы. Киев, 1959;146-9. (Romashkan NV, Stepanenko AP. Results of treatment with radioactive iodine-131 1000 patients with thyrotoxicosis. Kiyev, 1959;146-9).
58. Горчаков АК, Черенько МП. Опыт лечения больных с гипертиреозной формой зобной болезни радиоактивным изотопом йода. Врачебное дело. 1955;8:715-8. (Gorchakov AK, Cheren'ko MP. Experience of treating patients with the hyperthyroid form of goiter disease with a radioactive isotope of iodine. Vrachebnoye delo. 1955;8:715-8).
59. Атабек АА. Радиоактивный йод в терапии тиреотоксикозов. Москва: Медгиз, 1959;184 с. (Atabek AA. Radioactive iodine in the treatment of thyrotoxicosis. Moskva: Medgiz, 1959;184 s.).
60. Дразнин НМ. К применению радиоактивного йода в клинике. Минск: Издательство АН БССР, 1959;167 с. (Draznin NM. To the use of radioactive iodine in the clinic. Minsk: Izdatel'stvo AN BSSR, 1959;167 s.).
61. Румянцев ПО, Корнев СВ. История появления терапии радиоактивным йодом. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2015;4:51-5. (Rumyantsev PO, Korenev SV. The history of the emergence of therapy with radioactive iodine. Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya. 2015;4:51-5).
62. Südeck P. Die chirurgie der schilddrüse. Im Buche: Die Chirurgie Hrsg. M. Berlin — Wien: Kirschner und O. Nordman, 1925;194-311.
63. Ветшев ПС, Мамаева СК. Прогностические факторы хирургического лечения диффузного токсического зоба. Хирургия. 2006;2:63-8. (Vetshev PS, Mamayeva SK. Prognostic factors of surgical treatment of diffuse toxic goiter. Khirurgiya. 2006;2:63-8).
64. Ванушко ВЭ, Фадеев ВВ, Латкина НВ. Хирургическое лечение диффузного токсического зоба. Проблемы эндокринологии. 2006;3:50-6. (Vanushko VE, Fadeyev VV, Latkina NV. Surgical treatment of diffuse toxic goiter. Problemy endokrinologii. 2006;3:50-6).
65. Трунин ЕМ, Бубнов АН, Кандалова ИГ. Рациональный подход при хирургическом лечении диффузного токсического зоба. Профилактическая и клиническая медицина. 2011;4:64-8. (Trunin YeM, Bubnov AN, Kandalova IG. Rational approach in the surgical treatment of diffuse toxic goiter. Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina. 2011;4:64-8).
66. Трошина ЕА, Свириденко НЮ, Ванушко ВЭ. Федеральные клинические рекомендации российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению токсического зоба. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2014;3:8-19. (Troshina YeA, Sviridenko NYu, Vanushko VE. Federal clinical recommendations of the Russian Association of Endocrinologists for the diagnosis and treatment of toxic goiter. Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya. 2014;3:8-19).

(Надійшла до редакції 04.03.2019 р.)



# Результати роботи ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» за 2018 рік

**М.Д. Тронько,  
О.І. Ковзун,  
Н.В. Сологуб,  
І.В. Гончар,  
І.П. Пастер**

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

Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка створено згідно з постановою Кабінету Міністрів України № 1244 від 19.12.1964 р. (наказ МОЗ України № 40 від 18.01.1965 р.). Відповідно до постанови Кабінету Міністрів України № 211 від 22.03.1993 р. Інститут передано в підпорядкування Академії медичних наук України. Відповідно до постанови Кабінету Міністрів України № 732 від 13.07.2011 р. «Про внесення змін до постанови Кабінету Міністрів України від 18 жовтня 1999 року № 1913 «Про затвердження Статуту Академії медичних наук України» внесено такі зміни до найменування установи: Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка Національної академії медичних наук України» (постанова Президії Національної академії медичних наук України № 19/8 від 06.10.2011 р.).

На сьогодні Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Ко-

місаренка НАМН України» (далі — Інститут) є науковим, консультативним і лікувальним закладом, що надає допомогу дорослим і дітям із захворюваннями щитоподібної залози, цукровим діабетом та іншою ендокринною патологією.

Також Інститут є провідною в Україні науково-дослідною базою для підготовки аспірантів, клінічних ординаторів, захисту докторських і кандидатських дисертацій із фаху «ендокринологія», підготовки фахівців на курсах стажування та інформації.

Після аварії на Чорнобильській АЕС Інститут є базовим закладом в Україні з питань дослідження її впливу на стан щитоподібної залози (ЩЗ). В Інституті створено клініко-морфологічний реєстр хворих на рак ЩЗ віком від 0 до 18 років на час аварії на ЧАЕС. Вивчаються молекулярно-біологічні, генетичні, морфологічні та імунологічні аспекти тиреоїдного раку. Встановлено залежність захворюваності на рак ЩЗ від дози опромінення. Розроблено сучасні методи ультразвукової діагностики захворювань ЩЗ і пункційної біопсії її ново-

\* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

## Актуальна інформація

утворень, удосконалено та впроваджено нові підходи до хірургічного лікування хворих на рак ЩЗ і поопераційного лікування таких хворих радіоактивним йодом і тироксином. Впровадження наукових і практичних розробок, виконаних в Інституті, дозволило мінімізувати негативні наслідки радіаційного впливу на ЩЗ дітей і підлітків в Україні.

Характерною рисою роботи Інституту є широке міжнародне співробітництво з питань, пов'язаних із вивченням впливу Чорнобильської катастрофи на структуру та функцію ЩЗ, з установами США (Національний інститут раку, Колумбійський і Каліфорнійський університети), Великої Британії (Імперіал-коледж, Лондон), Німеччини (Науково-дослідний центр екології та здоров'я, Нойєрберг; Університет Вюрсбурга; Університет ім. Гумбольдта, Берлін), Японії (Медичний університет, Нагасаки; Фонд «Сасакава»), Італії (Навчальний університет, Неаполь; Університет Мілана; Університет Пізи), Франції (Університет Реймса), Канади (Університет Торонто), Бельгії (Вільний Брюссельський університет). Проекти виконуються в рамках ВООЗ, Комісії Європейського співтовариства, дитячого фонду ООН ЮНІСЕФ,

За підтримки Європейського союзу, Національного інституту раку (США), Фонду «Сасакава» (Японія) в Інституті виконується проект СП5-Євроатом № 211712 «Чорнобильський банк тканин — координовані міжнародні дослідження радіоіндукованого тиреоїдного раку», який є продовженням попередніх міжнародних наукових проектів щодо створення банку тканин, екстрактів ДНК і РНК із пухлин ЩЗ у хворих, які були дітьми та підлітками на момент аварії на ЧАЕС.

У співпраці з лабораторіями тиреоїдного канцерогенезу Кембриджського університету (Велика Британія), молекулярної біології Уолтер Рід шпиталю (США), молекулярної патології Уельського університету та молекулярної патології Імперіал-коледжу Лондона (Велика Британія) проведено молекулярно-біологічні дослідження з метою пошуку нових маркерів раку ЩЗ.

Із 1998 р. в Інституті спільно з Національним інститутом раку (США) виконується Українсько-Американський тиреоїдний проєкт «Науковий проєкт дослідження раку та

інших захворювань щитоподібної залози в Україні в результаті аварії на Чорнобильській АЕС», основною метою якого є здійснення широкомасштабних епідеміологічних та клініко-морфологічних досліджень для виявлення різних форм патології ЩЗ в осіб, опромінених радіоактивним йодом унаслідок аварії на ЧАЕС. Із 2014 р. у рамках тиреоїдного проєкту розпочато комплексний повногеномний аналіз тиреоїдного радіоіндукованого папілярного раку з метою встановлення механізмів радіаційного канцерогенезу та чутливості геному радіаційного впливу.

Протягом багатьох років провідним напрямом наукової діяльності Інституту є вивчення етіології, патогенезу, клініки цукрового діабету (ЦД), удосконалення діагностики, лікування та профілактики цього захворювання. Згідно з Розпорядженням НАМН України № 5 від 03.09.2009 р., Інститут було визначено головною установою щодо організаційно-методичного та наукового керівництва реалізацією завдань і заходів Державної програми «Цукровий діабет».

У ході виконання програми було створено умови для значного поліпшення допомоги хворим на ЦД, вчасного виявлення хвороби та її ускладнень, поліпшення якості життя хворих. До створеного Інститутом за допомогою ендокринологів усієї країни реєстру входять майже всі дорослі хворі, які отримують інсулін в Україні, та значна кількість пацієнтів, які отримують пероральне лікування. Загальна кількість хворих наразі становить близько 500 тис. Територіальні бази даних — реєстри хворих на ЦД — визнані Європейським товариством дослідників ЦД (EASD) новим важливим інструментом у вивченні епідеміології захворювання.

Одним з основних досягнень програми «Цукровий діабет» стало вирішення питання базового забезпечення інсуліном хворих на ЦД за рахунок вітчизняного виробника. В Україні налагоджено випуск інсулінів на заводах «Індар» і «Фармак», якість яких відповідає як європейській, так і американській фармакопеем.

Триває розвиток служби «Діабетична стопа». Створено мережу кабінетів діагностики діабетичної полінейропатії, яка є головним чинником розвитку трофічних уражень нижніх кінцівок, де всі хворі на ЦД проходили

скринінгове обстеження на предмет виявлення чинників ризику синдрому діабетичної стопи та вчасного лікування цього ускладнення. Наразі в Україні за єдиними європейськими стандартами працює понад 30 кабінетів діагностики нейропатії. Крім того, за сприяння Інституту започатковано роботу з формування мобільних кабінетів діабетичної стопи та діагностики діабетичної полінейропатії, а в майбутньому — створення Центрів судинної хірургії.

Протягом багатьох років Інститут вивчає проблему йодного дефіциту в Україні. Інститут із цього питання співпрацює з Центром діагностики та профілактики йододефіцитних захворювань (Атланта, США). Україна входить до програми ЮНІСЕФ і ВООЗ із контролю йодної недостатності. Епідеміологічні дослідження, виконані в Інституті, показали, що населення всіх областей України потерпає від нестачі йоду. Запропоновано шляхи подолання йодного дефіциту в Україні, одним з яких є підготовлений проект Закону України «Про запобігання станам і захворюванням, спричиненим йодною недостатністю», який передбачає постійний моніторинг йодної забезпеченості та захворюваності населення й впровадження масової йодної профілактики через вживання йодованої солі. Розроблену Інститутом Державну програму «Профілактика йодної недостатності в населення України» направлено до Президії НАМН України та МОЗ України для узгодження та затвердження.

22.11.2018 р. Інститут отримав новий Сертифікат на систему управління якістю стосовно надання послуг із діяльності лікарняних закладів, послуг у сфері загальної та спеціалізованої лікарської практики, послуг у сфері охорони здоров'я, із досліджень й експериментальних розробок у сфері біотехнологій, інших природничих і технічних наук, послуг у сфері вищої освіти, що відповідає вимогам ДСТУ ISO 9001:2015 «Система управління якістю. Вимоги» (ISO 9001:2015, IDT). Сертифікат дійсний до 21.11.2021 р.

Інститут виконує широке коло фундаментальних і прикладних науково-дослідних робіт, результати яких високо цінуються науковими співробітниками та практикуючими лікарями.

## **ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ У СФЕРІ ТЕОРЕТИЧНОЇ ТА КЛІНІЧНОЇ МЕДИЦИНИ**

Протягом 2018 р. в Інституті виконували 3 науково-дослідні роботи, що фінансуються з бюджету НАМН України за КПКВ 6561040 «Фундаментальні дослідження у сфері теоретичної та клінічної медицини», із термінами виконання 2017-2019 рр.:

**НДР «Визначення рівня проліферативних процесів, стану мітогенних сигнальних каскадів та експресії мікроРНК у клітинах щитоподібної залози та надниркових залоз» (науковий керівник: д.мед.н., професор, акад. НАМН України, член-кор. НАН України Тронько М.Д.)**

Розширено концепцію мультифакторної регуляції адренокортикальної функції за участю різних систем сигнальної трансдукції в клітинах кори надниркових залоз (НЗ).

Показано, що суттєва роль у трансдукції сигналу в адренокортикоцитах належить сигнальному каскаду протеїнкіназ, що активуються мітогенами, а саме позаклітинний сигнал-регульований кінази-1/2 (ERK 1/2), яка бере участь у перенесенні сигналів літію, та ядерними чинниками транскрипції c-jun і c-fos, експресія яких змінюється під дією ацильованих похідних етаноламіну (NAE).

З'ясовано участь протеїнкінази GSK-3 $\beta$  у реалізації дії іонів калію. Встановлено, що ця протеїнкіназа є важливим регулятором проліферативних процесів, апоптозу, диференціації, транспорту глюкози та інших біохімічних процесів.

**НДР «Експериментальне вивчення віддалених нейроендокринних розладів, зумовлених пренатальною дією ендокринних дизрапторів з антиандрогенною або естрогеноподібною активністю» (науковий керівник: д.мед.н., професор, акад. НАМН України, член-кор. НАН України Резніков О.Г.)**

Продовжено дослідження патогенного впливу ендокринних дизрапторів з антиандрогенною та естрогеноподібною активністю (дибутилфталат, бісфенол А), які отримували вагітні тварини, на репродуктивні органи, гормональне забезпечення, нейроендокринну систему та поведінку чоловічого потомства першої генерації.

Виявлено передчасне згасання репродуктивної функції самців, морфологічні зміни

## Актуальна інформація

нейроцитів медіально-преоптичного ядра гіпоталамуса, атрофія та дегенерація статевих залоз і передміхурової залози, посилена пероксидація ліпідів у сім'яниках і простаті внаслідок пренатального впливу низьких доз дибутилфталату. В експериментах на самцях доведено здатність інгібітору ароматази стероїдів летрозолу активувати статеву систему старіючих тварин завдяки зміні гормонального профілю.

Отримані дані можуть бути використаними для клінічного випробування летрозолу з метою лікування синдрому естрогенної домінантності й ожиріння в чоловіків.

**НДР «Перспективне клініко-імунологічне дослідження стану дітей і підлітків, позитивних за наявністю діабет-асоційованих автоантитіл, у різні терміни після клінічного дебюту цукрового діабету 1-го типу» (науковий керівник: д.мед.н., професор Зак К.П.)**

Тривало дослідження з визначення показників імунітету в дітей із підвищеними рівнями діабет-асоційованих автоантитіл (ДААт+ дітей) з обтяженою спадковістю щодо ЦД 1-го типу (ЦД1). Створено Реєстр маркер-позитивних дітей із прогнозованим розвитком ЦД1, що нараховує 612 дітей віком від 7 до 15 років з обтяженою спадковістю (родичі першої лінії, які хворіють на ЦД1, — батьки, брати та сестри), в яких визначено титр діабет-асоційованих автоантитіл.

Уточнюються дані про частоту та динаміку титрів автоантитіл — GADA, IA-2A та IAA в дітей і підлітків на етапах еволюції ЦД1, зокрема стосовно дебюту ЦД1, що дає можливість визначати найбільш значущі маркери розвитку ЦД1 і формулу поєднаної наявності та значень одночасно підвищених титрів ДААт, а саме — IA-2A+GADA як превалуючої комбінації для розвитку ЦД1.

Доведено, що розвитку ЦД1 у ДААт+ дітей передують підвищення рівня прозапальних цитокінів ІЛ-1α, ІЛ-6 і ЧНПа, хемокіну ІЛ-8 і хемоатрактанту ІЛ-16, що позитивно корелює з підвищеними титрами IA-2A і GADA з одночасним зниженням концентрації ІЛ-4 в периферичній крові.

Уперше показано, що ступінь зниження кількості CD3+, CD4+ і CD56+ клітин і концентрації ІЛ-4 на тлі підвищених рівнів ІЛ-6, ІЛ-8, ЧНПа у крові ДААт+ дітей в передклі-

нічний, латентний період розвитку ЦД1 є маркером швидкості розвитку й агресивності перебігу захворювання.

## ПРИКЛАДНІ ТА НАУКОВО-ТЕХНІЧНІ РОЗРОБКИ

В Інституті 2018 року завершено виконання 7 науково-дослідних робіт, що фінансувалися з бюджету НАМН України за КПКВ 6561040 «Прикладні та науково-технічні розробки», із термінами виконання 2016-2018 рр.:

**НДР «Розробка персоналізованих підходів у діагностиці та фармакотерапії цукрового діабету 2-го типу» (науковий керівник: д.мед.н., професор Корпачев В.В.)**

Розроблено персоналізовані підходи до діагностики та корекції гормонально-метаболических порушень у хворих на ЦД 2-го типу (ЦД2) залежно від конституційних особливостей. Показано, що застосований у комплексному лікуванні хворих на ЦД2 з адипозо-вісцеральним фенотипом препарат із групи інгібіторів натрій-глюкозного котранспортера глюкози 2-го типу (SGLT-2) — дапагліфлозин проявляє адитивні ефекти з бігуанідом метформіном, що забезпечує ефективнішу корекцію показників вуглеводного, ліпідного та пуринового обміну порівняно з монотерапією метформіном. Зафіксовано зниження урикемії, що зумовлено значним збільшенням екскреції уратів за рахунок зростання кліренсу сечової кислоти та зменшення реабсорбції її в ниркових канальцях.

Виявлено позитивні зміни показників ліпідного спектра крові хворих на ЦД2: зменшення рівня тригліцеридів і холестерину ліпопротеїнів низької щільності, підвищення рівня тригліцеридів ліпідної фракції ХС ЛПВЩ. Застосування препарату позитивно впливає на показники вуглеводного обміну. Особливістю хворих з аліментарно-кінетичним фенотипом було зниження маси тіла за рахунок зменшення кількості підшкірного жиру, тоді як у групі хворих на ЦД2 з адипозо-вісцеральним фенотипом спостерігали зниження абдомінального ожиріння без суттєвої зміни ІМТ.

Аргументовано доцільність проведення моніторингу жирнокислотного складу окремих ліпідних фракцій і показників ліпідного спектра сироватки крові у хворих на ЦД2 з ізольованими формами дисліпідемії з метою визначення засобів патогенетичної фармакотерапії

для корекції встановлених ліпідних порушень та оцінки ефективності лікування. Запропоновано рекомендації щодо діагностики типів ізольованої дисліпідемії у хворих на ЦД2 для визначення провідних механізмів порушення ліпідного обміну.

Досліджено особливості порушення кісткового ремоделювання за вмістом остеокальцину в крові та зміни мінеральної щільності критичних зон скелета на тлі ЦД2 залежно від конституційних та антропометричних фенотипів. Отримані дані свідчать про взаємозв'язок між зменшенням вмісту остеокальцину в крові та наявністю ЦД2 навіть у пацієнтів із нормальною масою тіла. Із підвищенням індексу інсулінорезистентності, поряд зі зростанням маси тіла та збільшенням обводу талії, знижуються показники остеокальцину та, як наслідок, уповільнюються процеси остеосинтезу. Тобто, формування метаболічних фенотипів, характерних для ЦД2 з переважанням андроїдного ожиріння, є однією з патогенетичних ланок погіршення стану кісткової тканини внаслідок уповільнення остеосинтезу.

**НДР «Вивчити основні шляхи прогресування та взаємообтяження судинної патології у хворих на цукровий діабет 1-го та 2-го типів із метою вдосконалення сучасних методів профілактики та лікування» (науковий керівник: д.мед.н., с.н.с. Соколова Л.К.)**

Показано, що показники захворюваності населення на ЦД щорічно зростають, і наразі поширеність ЦД в Україні становить 2,9%. Частота ускладнень як серед хворих із ЦД1, так і з ЦД2 впродовж 2016-2017 років суттєво не змінилась і є низькою.

Виявлені під час гіпоглікемії за результатами холтерівського моніторингу електрофізіологічні зміни свідчать про погіршення кровообігу міокарда та вказують на збільшення ризику серцево-судинних ускладнень у хворих на ЦД на тлі гіпоглікемії.

Поширеність анемії серед хворих на ЦД1 і ЦД2 становить 66%. У більшості хворих (45,5%) з анемією ХХН не виявлено, у 9% випадків діагностовано діабетичну нефропатію III ст., у 18% – IV ст., у 27,5% – ХНН. Встановлено збільшення кількості хворих з анемією зі збільшенням протеїнурії, рівня креатиніну та зменшенням ШКФ. У пацієнтів з анемією відзначався високий рівень NT-proBNP

і креатиніну, погана стерпність фізичних навантажень, більша потреба в діуретиках, підвищений вміст протизапальних цитокінів (ЦК) і С-реактивного білка. Найвищий рівень NT-proBNP спостерігали в крові пацієнтів із ЦД і тяжкою анемією. У пацієнтів, які мали анемію легкого ступеня, кількість NT-proBNP була нижчою майже вдвічі. У пацієнтів із ЦД2, які приймали дапагліфлозин, рівні NT-proBNP було додатково знижено на 42% порівняно з вихідними.

Висока тривожність у більшості госпіталізованих хворих на ЦД підкреслює необхідність враховувати цю патологію в лікуванні пацієнтів. Доведено, що терапія за допомогою композиції рослинних препаратів звіробою та валеріани позитивно впливає на клінічну симптоматику тривожно-депресивного синдрому у хворих на ЦД, зокрема на стан ситуативної та особистісної тривожності.

**НДР «Дослідження антропометричних, біохімічних і генетичних факторів ризику розвитку порушеної регуляції рівнів глюкози та цукрового діабету 2-го типу в Україні з метою його профілактики» (наукові керівники: д.мед.н., професор Кравченко В.І., д.мед.н., доцент Халангот М.Д.)**

У популяційному дослідженні вперше продемонстровано, що збільшення рівнів глюкози в плазмі крові після стандартного навантаження (але не глікемії натще) підвищує шанси виявлення коротких теломер лейкоцитів (LTL). Також встановлено, що в осіб із метаболічним синдромом наявно скорочення LTL, і на цей феномен впливає не лише вік, а й порушення толерантності до глюкози.

Дослідження створеної епідеміологічної когорти (334 особи) встановило зв'язок між умовами харчування в дитинстві та ризиком виявлення ЦД у похилому віці, надало можливість визначити реальну поширеність ЦД2 серед дорослих (близько 8%) і встановити антропометричні особливості відмінних за патогенезом типів гіперглікемії. Створена когорта під назвою «Risk markers of impaired glucose regulation categories and screen-detected type 2 diabetes in rural Ukraine» увійшла до бази даних триваючих епідеміологічних досліджень в Європі INTERConnect.

**НДР «Наукове обґрунтування та вдосконалення діагностики та лікування ендокринопатій»**

## Актуальна інформація

**кринопатій у дитячому та підлітковому віці на підставі вивчення пріоритетних етіопатогенетичних факторів» (науковий керівник: д.мед.н., професор Большова О.В.)**

Уперше в Україні здійснено комплексне дослідження фізичного та гормонального стану дітей і підлітків, хворих на синдром біологічно неактивного гормону росту (СБНГР). Досліджено частоту СБНГР серед хворих на низькорослість і визначено клінічні прояви та фенотип таких дітей. Розроблено та патогенетично обґрунтовано алгоритми діагностики СБНГР (тип Коварськи) та інших форм низькорослості зі збереженою соматотропною функцією гіпофіза. Доведено, що для генетичного підтвердження СБНГР інформативнішою є методика секвенування гена гормону росту (ГР). Розроблено алгоритми діагностики та методологічні підходи до патогенетичної замісної терапії залежно від хронологічного та біологічного віку пацієнтів з урахуванням їх прогнозованого зросту.

Оцінено значення серологічних маркерів целіакії (Ц) у діагностиці коморбідності в дітей, хворих на ЦД1. Діти із ЦД1 становлять групу ризику виникнення Ц. У таких дітей Ц трапляється в 10 разів частіше, ніж у загальній популяції, та є коморбідністю на підставі аутоімунних механізмів із загальним молекулярно-генетичним поліморфізмом. Скринінг на Ц виконували в дітей із уперше діагностованим ЦД1 і в подальшому кожні 2 роки. Діагноз Ц верифіковано за результатами біопсії постбульбарного відділу дванадцятипалої кишки. Проводили HLA-типування та серологічні тести: визначення антитіл до тканинної трансглютамінази (ТкТГ) IgA та IgG, ендомізіїчних (ЕМА) антитіл IgA і IgG і до дезамінованих пептидів гліадину (ДПГ) IgG.

HLA-типування DQ2 і DQ8 є необхідним, але недостатнім для діагностики Ц. Головна мета HLA-типування DQ2 і DQ8 — виключення діагнозу Ц. Якщо результат HLA-DQ2 негативний, імовірність розвитку Ц є дуже низькою (негативне прогностичне значення). Скринінг на Ц доцільно виконувати в усіх дітей з уперше діагностованим ЦД1, у разі негативного результату — наступними роками з такими інтервалами: перші 4 роки — щорічно, у подальшому — кожні 2 роки протягом 10 років і більше.

**НДР «Вивчити стан репродуктивної функції в чоловіків, хворих на рак щитоподібної залози, після комбінованого радикального лікування та обґрунтувати методи корекції виявлених порушень» (науковий керівник: д.мед.н., професор Лучицький Є.В.)**

У чоловіків, хворих на рак щитоподібної залози (РЩЗ), обстежених після оперативного лікування та двох і більше курсів радіойодтерапії (РЙТ), виявлено вірогідне підвищення концентрації фолітропіну (ФСГ) у крові через 4-6 місяців і 8-12 місяців, причому найвищий рівень ФСГ виявлено через 8-12 місяців після проведеного курсу лікування. Середній рівень гормону в крові пацієнтів, які отримали декілька курсів РЙТ, був вірогідно вищим через 8-12 місяців після останнього курсу порівняно з показником пацієнтів, які отримали один курс РЙТ. Середні концентрації лютеїнізуючого гормону, загального та вільного тестостерону та пролактину у хворих на РЩЗ чоловіків після двох і більше курсів РЙТ вірогідно не відрізнялися від показників контрольної групи. У таких хворих після декількох курсів РЙТ відбулося вірогідне підвищення відсотка дефрагментації ДНК сперматозоїдів у найближчі та віддалені терміни після лікування. Дослідження морфофункціональних показників сперми в обстежених виявили зниження кількості сперматозоїдів, відсотка фракції активно рухливих сперматозоїдів і підвищення кількості лейкоцитів в еякуляті.

**НДР «Характеристика оксифільноклітинних змін у папілярних карциномах щитоподібної залози у взаємозв'язку з часом, що минув після аварії на ЧАЕС, і результатами післяопераційного спостереження хворих» (наукові керівники: д.мед.н., професор, акад. НАМН України, член-кор. НАН України Тронько М.Д., д.б.н., професор Богданова Т.І.)**

Встановлено, що протягом 2015-2017 рр. зберігалися зростаючі часові тренди показників захворюваності на РЩЗ серед осіб, які були дітьми та підлітками на момент аварії на ЧАЕС, а також різниця між показниками захворюваності в 6 найбільш забруднених йодом-131 регіонах і решті регіонів України, що свідчить про наявність додаткової компоненти радіогенної захворюваності в Україні впродовж 31 року після аварії на ЧАЕС.

Зміни гістопатологічних характеристик зі збільшенням віку хворих (вікові тренди) доводять, що фенотип як «радіогенних», так і «спорадичних» папілярних тиреоїдних карцином (ПТК) стає менш інвазійним у старшому віці, причому оксифільноклітинні зміни більш притаманні «спорадичним» ПТК. У серії потенційно радіогенних карцином, видалених у хворих віком від 4 до 48 років на час операції, спостерігалось чітке зростання частоти оксифільноклітинної метаплазії зі збільшенням віку хворих.

Порівняння ПТК із наявними та відсутніми оксифільними змінами виявило, що в наймолодшій віковій групі (діти до 14 років на момент операції, в яких частота таких змін була найнижчою) оксифілію пов'язано переважно з клітинами солідних осередків за дифузноксклерозуючого гістологічного варіанта ПТК і більшою дозою опромінення ЩЗ. У старших вікових групах (29-38 і 39-48 р. на момент операції), в яких частота оксифільноклітинної метаплазії перевищувала 50% як у первинних пухлинах, так і в первинних метастазах, простежувалась асоціація таких змін із трабекулярно-солідною домінуючою будовою пухлини. Незважаючи на вкрай сприятливий перебіг ПТК, поодинокі рецидиви регіонарного метастазування виникали саме у хворих із визначеними оксифільноклітинними змінами.

Отже, виконані дослідження встановили, що наявність оксифільноклітинної метаплазії в первинних пухлинах і первинних метастазах може певною мірою розглядатися як прогностичний чинник виникнення рецидивів регіонарних метастазів, які потребують повторного оперативного втручання.

**НДР «Визначити особливості змін системи імунітету у хворих на токсичний зоб і карциному щитоподібної залози за умов лікування радіойодом» (наукові керівники: д.мед.н., професор, акад. НАМН України, член-кор. НАН України Тронько М.Д., к.б.н. Замотаєва Г.А.)**

Імунологічний моніторинг хворих на токсичний зоб і РЩЗ у процесі лікування радіойодом показав, що у хворих на токсичний зоб ще перед лікуванням радіойодом були значні порушення в імунній системі, характерні для автоімунного процесу. Попри значну різницю в активності радіойоду, яку застосовували для лікування хворих на РЩЗ і дифузний токсич-

ний зоб (3,7-7,4 ГБк і 0,4-0,8 ГБк відповідно), основні тренди змін імуногематологічних показників були схожими. Водночас ступінь порушень у системі імунітету та терміни відновлення у хворих на токсичний зоб були меншими. Проаналізовано дані залежно від дози радіойоду, його розподілу в організмі та вихідного стану імунної системи хворих. Визначено основні чинники, що впливають на характер і ступінь імунних порушень після РЙТ.

Також протягом 2018 р. в Інституті продовжували виконувати ще 5 перехідних НДР, що фінансуються з бюджету НАМН України за КПКВ 6561040 «Прикладні та науково-технічні розробки», із термінами виконання 2017-2019 рр.:

«Розробка індивідуальних алгоритмів хірургічного лікування пухлин щитоподібної залози, надниркових залоз, первинного та вторинного гіперпаратиреозу» (науковий керівник: д.мед.н., професор Коваленко А.Є.).

«Дослідити окремі механізми патогенезу та фактори ризику розвитку автоімунної офтальмопатії з метою оптимізації її лікування» (науковий керівник: к.мед.н., с.н.с. Терехова Г.М.).

«Дослідити йодну забезпеченість та участь цинку, заліза та селену в патології щитоподібної залози у жінок у першій половині вагітності» (науковий керівник: д.мед.н., професор Кравченко В.І.).

«Удосконалення методів діагностики папілярних карцином щитоподібної залози та прогнозування розвитку метастатичного процесу для вибору тактики адекватного його лікування» (науковий керівник: д.мед.н., професор Кваченюк А.М.).

«Розробити алгоритм діагностики судинних уражень у хворих із підвищеною масою тіла та ожирінням на тлі порушення вуглеводного обміну» (науковий керівник: к.мед.н., с.н.с. Орленко В.Л.).

**МІЖНАРОДНІ НАУКОВІ ПРОГРАМИ**  
**Спільний Українсько-Американський «Науковий проект дослідження раку та інших захворювань щитоподібної залози в Україні в результаті аварії на Чорнобильській АЕС» (науковий керівник: д.мед.н., професор, акад. НАМН України, член-кор. НАН України Тронько М.Д.; співвиконавець і джерело фінансування — Національний інститут раку (США)).**

## Актуальна інформація

Українсько-Американський тиреоїдний проект виконується в рамках міждержавної Угоди від 08.12.1999 р. між Кабінетом Міністрів України та Урядом США про співробітництво в галузі досліджень із проблем впливу аварії на Чорнобильській АЕС на довкілля та здоров'я людей.

Упродовж 2018 р. обстежено 980 членів когорти з вузловою патологією ЩЗ, виявлено 7 випадків папілярних карцином, 1 випадок фолікулярної аденоми та 4 випадки багатовузлового зоба, проанкетовано 1957 членів когорти та ідентифіковано 3450 матерів, які годували немовлят груддю під час аварії на ЧАЕС.

**ГРАНТИ МІЖНАРОДНИХ ОРГАНІЗАЦІЙ**  
**Міжнародний проект СП5-Євроатом № 211712 «Чорнобильський банк тканин — координовані міжнародні дослідження радіоіндукованого тиреоїдного раку» (наукові керівники: д.мед.н., професор, акад. НАМН України, член-кор. НАН України Тронько М.Д., д.б.н., професор Богданова Т.І.; співвиконавці та джерела фінансування — Національний інститут раку (США), Європейський Союз, Фонд «Сасакава» (Японія))**

У рамках проекту зібрано парафінові блоки 167 випадків доброякісних і злоякісних пухлин ЩЗ. 149 пацієнтів погодилися здати кров. Усю інформацію щодо зібраних випадків внесено до бази даних Чорнобильського банку тканин (ЧБТ), а гістологічні препарати (парафінові та заморожені зрізи, забарвлені гематоксилін-еозіном) передано до Координаційного центру проекту для їх сканування та надання наступній, 25-й Патологічній панелі.

Також розроблено макети електронних таблиць щодо передопераційного (гормональний статус, цитологічні висновки ТАПБ ЩЗ за TBSRTC-класифікацією, дані ультразвукової діагностики) та поопераційного (тривалість спостереження, гормональний статус, дані ультразвукової діагностики, повторні операції, для тиреоїдних карцином — TNM статус за 7-ю та 8-ю класифікаціями TNM, результати радіойодтерапії або променевої терапії, наявність додаткових раків, дата та причина можливої смерті) спостереження хворих.

Створено алгоритм і програму, яка виконує автоматичний аналіз численних текстових і цифрових даних клінічної бази Інституту та формує електронні таблиці згідно з погодже-

ним переліком колонок і зразків відповідей, наведених у примітках заголовків колонок. Інтерфейс програми розроблено таким чином, аби за допомогою інтерактивних налаштувань стало можливим отримувати дані за різні періоди існування ЧБТ і за довільними списками ЧБТ ID. За його допомогою здійснено передачу даних до Координаційного Центру ЧБТ стосовно 579 хворих (членів когорти ЧБТ), яких було прооперовано 1998-1999 і 2016-2018 роками.

### **СПІВРОБІТНИЦТВО З НАУКОВИМИ УСТАНОВАМИ**

Упродовж 2018 р. у рамках співробітництва з науковими установами заплановано проведення клінічного дослідження з вивчення безпеки застосування аутологічних клітин стромально-васкулярної фракції жирової тканини для лікування критичної ішемії кінцівок — із Центром регенеративної медицини Університету Флориди, США. Виконувалися епідеміологічні аналітичні дослідження даних із реєстру хворих на ЦД — із ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», Колумбійським університетом (Нью-Йорк, США), Медичним центром Лейденського університету (Лейден, Нідерланди).

Також досліджували:

- вплив нітратів на потенціювання радіогенного раку ЩЗ — із ДУ «Інститут громадського здоров'я ім. О.М. Марзеева НАМН України» і Національним науковим центром радіаційної медицини НАМН України;
- активність кінази S6 у 50 відібраних зразках аденом і карцином ЩЗ — з Інститутом молекулярної біології і генетики НАН України;
- визначали довжини теломер лейкоцитів периферичної крові хворих на ЦД та осіб із порушеною регуляцією рівнів глюкози — із ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»;
- безпечність трансплантації мікроінкапсульованих тканин ендокринних залоз — із ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»;
- йодну забезпеченість та участь цинку, заліза та селену в патології ЩЗ у жінок у першій половині вагітності — із ДУ «Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця»;



- провідні чинники ризику, механізми розвитку та особливості перебігу серцево-судинної патології у хворих на ЦД — із ДУ «Інститут серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова НАМН України».

Розробляли:

- техніку виконання андреналектомій лапароскопічним і ретроперитонеальним ендоскопічними міні-інвазивними доступами — із ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова НАМН України»;
- алгоритм діагностики судинних уражень у хворих із підвищеною масою тіла та ожирінням на тлі порушення вуглеводного обміну — із ДУ «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України».

Проведено молекулярно-генетичні дослідження з метою ранньої діагностики синдрому біологічно неактивного гормону росту — з Інститутом фізіології імені О.О. Богомольця НАН України.

## УЧАСТЬ У МІЖНАРОДНИХ НАУКОВИХ ОРГАНІЗАЦІЯХ

Наукові співробітники Інституту є членами і беруть участь у роботі міжнародних наукових організацій і комітетів: Експертної групи проекту «Моніторинг щитоподібної залози після ядерних аварій (ТМ-NUC)» — 1, Європейської асоціації ендокринологів — 14, Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету — 8, Європейської тиреоїдної асоціації — 2, Нью-Йоркської академії наук — 3, Європейської асоціації гематологів — 1, Міжнародної федерації нейроендокринологів — 1, Болгарської асоціації андрологів — 1, Американської діабетичної асоціації — 2, Інтернаціональної академії патології — 1, Європейської групи з надання первинної допомоги хворим на цукровий діабет — 1, Європейського співтовариства хірургів-ендокринологів — 1.

## ІННОВАЦІЇ

### Патенти

Упродовж 2018 року отримано охоронні документи на об'єкти права інтелектуальної власності — 6 патентів на корисні моделі:

- патент 730649 Україна, МПК А61В 8/13 (2006.01). Спосіб визначення термінів клінічного дебюту ЦД 1-го типу в дітей і підлітків. № u201802576, заявл. 14.03.2018 р., опубл. 26.12.2018, бюл. № 25;

- патент 124677 Україна, МПК А61В 8/13 (2006.01). Спосіб диференційної діагностики пухлин щитоподібної та прищитоподібних залоз. № u201706255; заявл. 19.06.2017 р., опубл. 25.04.2018, бюл. № 8;
- патент 129035 Україна, МПК А61В 5/00 G01N33/48 (2006.01). Спосіб визначення ефективності дії цукрознижувальних препаратів. № u201711658; заявл. 29.11.2017 р., опубл. 25.10.2018, бюл. № 20;
- патент 129213 Україна, МПК G01N33/50 (2006.01). Спосіб контролю ефективності зниження маси тіла дітей і підлітків з ожирінням на тлі дисфункції гіпоталамуса. № u201804205; заявл. 17.04.2018 р., опубл. 25.10.2018, бюл. № 20;
- патент 129920 Україна, МПК А61В 17/00 (2018.01). Спосіб малоінвазивного хірургічного втручання при захворюваннях щитоподібної залози. № u201802300; заявл. 05.03.2018 р., опубл. 26.11.2018, бюл. № 22;
- патент № 124665 Україна, МПК А61К 31/726, А61Р 3/10 (2006.01). Спосіб лікування діабетичних артропатій у хворих із підвищеною масою тіла. № u201613597; заявл. 29.12.2016 р., опубл. 25.04.2018, бюл. № 8.

### Нові технології

У ході виконання НДР створено 3 нові технології:

- спосіб визначення агресивності пухлин щитоподібної залози людини за інтенсивністю експресії мРНК RET-PTC1 і RET-PTC3 (державний реєстраційний номер 0619U000025);
- спосіб визначення ефективності ліпідокоригуючої терапії у хворих на цукровий діабет 2-го типу з ізольованими дисліпідеміями (державний реєстраційний номер 0619U000026);
- спосіб визначення ефективності дії цукрознижувальних препаратів (державний реєстраційний номер 0619U000024).

### Нововведення

За результатами завершених НДР 2018 року запропоновано 12 нововведень, які впроваджено в практику (із них 10 нововведень стосуються методів діагностики, 2 нововведення — методів лікування ендокринних захворювань та їх ускладнень):

- Інтраопераційні експрес-гістологічні дослідження та сучасні зміни в патологічній діа-

## Актуальна інформація

гностиці пухлин щитоподібної залози.

- Зміни в патологічній діагностиці пухлин щитоподібної залози після впровадження в практику 4-го видання Гістологічної класифікації пухлин ендокринних органів ВООЗ і 8-го видання класифікації TNM, які можуть впливати на тактику хірургічного лікування.
- Досягнення компенсації цукрового діабету в дітей і підлітків із використанням сучасних неінвазивних безпроводних глюкометрів.
- Методика диференційної діагностики синдрому біологічно неактивного гормону росту, рецепторної нечутливості до гормону росту та ідіопатичної низькорослості.
- Визначення 1,5-ангідроглюцитолу в крові хворих дітей і підлітків для оцінки компенсації цукрового діабету 1-го типу.
- Діагностика порушень функціонального стану гіпофізарно-гонадної системи та патоспермії в чоловіків, хворих на рак щитоподібної залози, після комбінованого лікування.
- Прогнозування розвитку серцевої недостатності у хворих на цукровий діабет 2-го типу за допомогою визначення натрійуретичного пептиду.
- Вивчення ефективності цукрознижувальної терапії у хворих на цукровий діабет 2-го типу.
- Діагностичні критерії ураження серцево-судинної системи у хворих на цукровий діабет 1-го типу.
- Спосіб оцінки ризику наявності цукрового діабету.
- Спосіб виявлення погіршення якості кісткової тканини внаслідок уповільнення синтезу білкового матриксу у хворих на цукровий діабет 2-го типу шляхом визначення рівня остеокальцину.
- Спосіб використання доплерографічних показників ниркової гемодинаміки як прогностичний маркер формування нефропатії залежно від фенотипових особливостей.

Наступного року запропоновано до «Інформаційного бюлетеня НАМН України» 4 нововведення:

- Спосіб визначення ефективності дії цукрознижувальних препаратів.
- Спосіб визначення показників обміну сечової кислоти в пацієнтів, хворих на цукровий діабет 2-го типу, з різними фенотиповими

особливостями на тлі лікування інгібіторами натрій-глюкозного котранспортера 2 (SGLT-2).

- Спосіб виявлення порушень сперматогенезу в чоловіків, хворих на рак щитоподібної залози, після комбінованого лікування.
- Спосіб контролю ефективності зниження маси тіла дітей і підлітків з ожирінням на тлі дисфункції гіпоталамуса.

Впровадження всіх нововведень підтверджено 23 актами.

### Видання

2018 року видано монографію «Молекулярные механизмы патогенеза сахарного диабета и его осложнений» (Тронько Н.Д. та ін.), Державний формуляр лікарських засобів, випуск 10 «Ендокринологія. Лікарські засоби. Розділ 7» (Тронько М.Д. та ін.), методичні рекомендації «Поради пацієнтам із цукровим діабетом», а також 4 інформаційні листи:

- Методика диференційної діагностики синдрому біологічно неактивного гормону росту, рецепторної нечутливості до гормону росту та ідіопатичної низькорослості.
- Визначення 1,5-ангідроглюцитолу в крові хворих дітей і підлітків для оцінки компенсації цукрового діабету 1-го типу.
- Схема призначення препаратів селену під час лікування хвороби Грейвса з аутоімунною офтальмопатією.
- Застосування методів передопераційного прогнозування радіоїодрезистентності папілярних карцином щитоподібної залози для визначення ефективності радіоїодтерапії та тактики лікування.

Видано 4 номери журналу «Ендокринологія/Endokrynologia», який внесено до міжнародної наукометричної бази Index Copernicus Journal Master List і бази даних повнотекстових наукових журналів Open Academic Journal Index, і 1 додаток до нього.

Наукові співробітники Інституту опублікували 169 праць, у т. ч. 15 — за кордоном. До них входять: 1 колективна монографія, 1 методичні рекомендації, 4 інформаційні листи, 101 стаття в періодичних наукових журналах і збірниках (із них 11 — за кордоном), 61 теза в наукових збірниках (із них 4 — за кордоном), 19 статей опубліковано у виданнях, що індексуються наукометричними базами Web of Science та/або Scopus. Окрім цього, співро-

бітники Інституту оформили 4 автореферати дисертацій.

Троє науковців Інституту є членами редколегій іноземних періодичних видань, що входять до наукометричних баз Scopus/Web of Science.

### **Вчена рада**

Відповідно до п. 6 Типового Положення про вчену раду науково-дослідної установи НАМН України, затвердженого Постановою Бюро Президії НАМН України № 25/3 від 22 грудня 2017 року, обрано новий склад вченої ради в кількості 24 осіб, затверджений Постановою Президії НАМН України 12 квітня 2018 року № 7/6. Серед членів вченої ради 2 академіки НАМН України та член-кореспонденти НАН України, 14 докторів і 8 кандидатів наук. Очолює вчену раду директор Інституту, д.мед.н., професор, акад. НАМН України, член-кор. НАН України Тронько М.Д.

2018 року відбулося 7 засідань вченої ради, на яких розглянуто 79 питань. Серед них 80% стосувалися наукової, 4% — організаційно-методичної, 4% — лікувальної та 2% — господарчої діяльності установи.

### **Спеціалізована вчена рада**

Наказом МОН України № 374 від 13.03.2017 р. утворено спеціалізовану вчену раду Д 26.558.01 із правом прийняття до розгляду та проведення захисту дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора (кандидата) терміном на 3 роки за фахом 14.01.14 — «ендокринологія» (медичні та біологічні науки).

Протягом 2018 року на засіданнях спеціалізованої вченої ради зі спеціальності «ендокринологія» захищено шість кандидатських дисертацій: 3 — медичні науки, 3 — біологічні науки.

### **Підготовка кадрів**

Рішенням Атестаційної колегії Міністерства освіти і науки України від 02.11.1999 р., протокол № 4/9-2/4, затверджено постійно діючу докторантуру зі спеціальності 14.01.14 — «ендокринологія» в Інституті, яку перереєстровано рішенням Атестаційної колегії Міністерства освіти і науки України від 27.12.2002 р., протокол № 759.

В Інституті постійно здійснюється робота, спрямована на підготовку кадрів вищої кваліфікації — кандидатів і докторів наук, через аспірантуру зі спеціальності 14.01.14 — «ен-

докринологія» та підготовку дисертацій здобувачами. Наприкінці 2018 р. на базі Інституту здобувачами виконувалися 8 докторських і 6 кандидатських дисертацій.

Відповідно до рішення Атестаційної колегії Міністерства освіти і науки України від 05.07.2018 р. присвоєно вчене звання професора зі спеціальності 222 «Медицина» доктору медичних наук Кваченюку А.М.

Відповідно до пункту 1 частини другої статті 6 Закону України «Про ліцензування видів господарської діяльності» та на підставі рішень Ліцензійної комісії Міністерства освіти і науки України (протокол № 56/2 від 15.06.2017 р.) Інституту видано ліцензію на впровадження освітньої діяльності у сфері вищої освіти: підготовка докторів філософії на третьому (освітньо-науковому) рівні вищої освіти в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» (спеціалізація «ендокринологія») із ліцензійним обсягом освітньої послуги — 10 осіб. (Підстава: Наказ МОН України № 123-л від 16.06.2017 р.).

Станом на 01.01.2018 р. в аспірантурі зі спеціальності 14.01.14 — «ендокринологія» навчалися два аспіранти, усі в аспірантурі без відриву від виробництва. Завершили навчання в аспірантурі дві особи.

Із метою підвищення фахової кваліфікації лікарів-ендокринологів України проведено 3 науково-практичні конференції з питань сучасної теоретичної та клінічної ендокринології: «Школа ендокринолога для сімейних лікарів (освітній проект)» (Черкаси, 30.03.2018 р.), «Сучасні проблеми з навчання хворих на цукровий діабет самоконтролю» (Миргород, 14-15.06.2018 р.), «Сучасні аспекти діагностики та лікування ендокринної патології в дітей і підлітків» (Київ, 17.10.2018 р.). У роботі цих конференцій взяли участь понад 470 ендокринологів.

Із 1992 р. на базі Інституту організовано кафедру ендокринології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України. 2018 року проведено 10 циклів: ПАЦ за фахом «Дитяча ендокринологія», ТУ «Гінекологічна ендокринологія», ПАЦ за фахом «Ендокринологія», ТУ «Вибрані питання клінічної ендокринології», ТУ «Ендокринні аспекти патології статевих залоз», спеціалізація за фахом «Ендокринологія».

## Актуальна інформація

гія» та спеціалізація за фахом «Дитяча ендокринологія».

Також проведено додатково позапланові виїзні та індивідуальні цикли підвищення кваліфікації лікарів-ендокринологів: два виїзні цикли ТУ «Вибрані питання клінічної ендокринології» (31 лікар), 7 індивідуальних циклів стажування за фахом «Ендокринологія», 2 цикли спеціалізації за фахом «Дитяча ендокринологія», а також 2 індивідуальних цикли за фахом «Ендокринологія».

Усього протягом 2018 р. на планових циклах підвищили кваліфікацію 204 лікарі: 31 — на додаткових, у тому числі 18 лікарів-педіатрів.

У клінічних підрозділах і лабораторіях Інституту існують профільні курси інформації та стажування лікарів на робочих місцях. Протягом року підготовлено 17 лікарів різних фахів (педіатри, лікарі функціональної діагностики, хірурги, цитологи) з усіх регіонів України.

#### **Лікувально-профілактична робота**

Лікарський штат клініки Інституту складається з 58 осіб (із них 1 — д.мед.н., 9 — к.мед.н., 36 осіб мають вищу категорію, 3 — першу та 7 — другу).

Ліжковий фонд клініки складається із 196 ліжок і розподіляється по відділеннях: дитячої ендокринної патології — 30 ліжок, діабетології — 40, загальної ендокринної патології — 40, хірургії ендокринних залоз із реанімацією — 40, радіологічне — 10, офтальмо-ендокринної патології — 8, клінічної фармакології — 14, денний стаціонар — 14 ліжок.

Аналіз ефективності роботи клініки Інституту свідчить, що планові показники її роботи істотно не відрізняються від показників інших клінік: проліковано хворих у стаціонарі — 5 191, проведено ліжко-днів — 56 016, середнє число зайнятості ліжок — 285,8, середній обіг ліжка — 26,48, середня тривалість перебування хворого на ліжку — 10,79 дня, виконання плану ліжко-днів — 96,4%, що є оптимальним на даному етапі.

У стаціонарі проліковано 1% хворих I категорії складності, 3% — II, 43% — III, 28% — IV і 25% — V категорії складності, тобто в клініку Інституту госпіталізують хворих зі складною ендокринною патологією. Летальність — 0,0%. За звітний період госпіталізовано тематичних хворих 75,4%.

У консультативній поліклініці Інституту прийнято 43 863 хворих, у т.ч. 40 100 дорослих і 3 762 дитини, 19 854 киянина і 7 800 мешканців сільської місцевості.

Головною акредитаційною комісією при МОЗ України 2018 року клініці Інституту присвоєно вищу категорію.

#### **Штат співробітників**

Станом на 01.01.2019 р. в Інституті працюють 459 співробітників, у т.ч. за розділом «клініка» — 338 (58 лікарів, 1 доктор наук і 9 кандидатів наук) і за розділом «наука» — 121 (77 наукових співробітників, 19 докторів наук і 39 кандидатів наук).

У складі вчених Інституту працюють: академік НАМН України і член-кореспондент НАН України Тронько М.Д.; академік НАМН України і член-кореспондент НАН України Резніков О.Г., а також 11 професорів, 8 заслужених діячів науки і техніки України і 3 заслужених лікарі України. Провідні вчені Інституту є членами та експертами міжнародних організацій — ООН, ВООЗ, членами іноземних академій наук і наукових товариств.

2018 року отримали державні нагороди: Резніков О.Г. — Орден «За заслуги» III ступеня, Богданова Т.І. — почесне звання «Заслужений діяч науки і техніки України», Ковзун О.І. — Грамоту Верховної Ради України «За заслуги перед Українським народом».

Також минулого року присуджено Нагасакську Меморіальну премію миру ім. Такаші Нагаї доктору біологічних наук, професору, заслуженому діячу науки і техніки України Богдановій Т.І. за особистий вагомий внесок у вдосконалення медичної допомоги постраждалим від радіаційного впливу.

# Сучасні можливості запобігання впливу препаратів біотину на хід лабораторних досліджень

**В.М. Резніченко<sup>1</sup>,  
М.І. Бобрик<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Державний заклад «Поліклініка № 2» ДУС

<sup>2</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

За статистикою близько 70% діагностичних лабораторних помилок зумовлено недотриманням правил на преаналітичному етапі. За результатами лабораторних обстежень лікар найчастіше приймає обґрунтоване рішення щодо діагнозу та подальшого лікування, тому помилки на лабораторному етапі необхідно виключати. Досягти максимальної точності результатів обстеження дозволить уважне ставлення до всіх ключових складових преаналітичного етапу.

2017 року вийшло повідомлення FDA про інтерферуючий вплив біотину на результати лабораторних досліджень і пов'язані із цим ризики для здоров'я. Проте поінформованість лікарів, співробітників лабораторій і пацієнтів щодо впливу високих доз біотину на найбільш поширені лабораторні тести наразі залишається низькою. FDA встановлено, що інтерференція біотину може бути причиною як завищених, так і занижених результатів залежно від технології дослідження (конкурентний імуно-

аналіз — хибне завищення результату, неконкурентний імуноаналіз — хибне заниження результату). Період напіввиведення біотину становить 2-20 годин залежно від дози, натомість в одному з досліджень інтерференцію спостерігали впродовж 25 годин після одноразового введення 30 мг біотину, тоді як в іншому дослідженні кількість антитіл до рецептора ТТГ повернулася до нормального значення через 7 днів після закінчення біотинової терапії. Вплив біотину може залишитися невиявленим і призвести до викривлення результатів досліджень. Спотворені результати досліджень призводять до помилок діагностики та призначення некоректної терапії.

Конкретні приклади

- Помилковий біохімічний діагноз гіпертиреозу в імунотестах, що ґрунтуються на стрептавідин-біотині: проблема приймання біотину та пов'язаної із цим інтерференції. Clin Chem Lab Med 2016.
- Лікування біотином як причина помилкових результатів імунохімічних тестів: застереження для лікарів. Drug Discov & Ther 2016.

\* Адреса для листування (Correspondence): Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульвар Тараса Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна.  
E-mail: zdovado@ukr.net

## Актуальна інформація

- Хибна діагностика хвороби Грейвса внаслідок впливу біотину на імунотестування — огляд клінічних випадків. *J Clin Endocrinol Metab* 2016.
- Хибна діагностика хвороби Грейвса з явним тяжким гіпертиреозом у пацієнтів, які приймають біотин у мегадозах. *Thyroid* 2016.
- За концентрації біотину в крові  $\geq 5$  нг/мл результат дослідження тиреоглобуліну може мати хибне заниження до 10% (за ще більшої концентрації біотину інтерференція може становити  $>10\%$ ). Помилково занижений рівень тиреоглобуліну, клінічно значущого біомаркера для моніторингу диференційованих форм тиреоїдного раку, може призвести до неможливості точної діагностики та потенційно серйозних клінічних наслідків, таких як невиявлення рецидиву, метастазування раку щитоподібної залози.

Біотин (вітамін B<sub>7</sub>, або H) є водорозчинним вітаміном групи B, який бере участь у процесах метаболізму білків, жирів і вуглеводів, засвоєння глюкози, розвитку плода, впливає на

стан нервової системи, волосся, шкіри та нігтів. За недостатності біотину спостерігаються ураження шкіри верхніх і нижніх кінцівок, сухість і нездоровий відтінок шкіри, блідий гладенький язик, сонливість, депресія, болючість і слабкість м'язів, гіпотонія, підвищення рівнів холестерину та глюкози в крові, анемія, втрата апетиту та нудота, погіршення стану волосся.

Рекомендована щоденна доза біотину становить близько 30 мкг, проте:

- на сьогодні випускаються капсули із вмістом біотину 5-10 мг;
- клінічні дослідження свідчать про застосування високих доз біотину в лікуванні таких захворювань, як розсіяний склероз (100-300 мг);
- біотин міститься в мультивітамінах (30-40 мкг), у спеціальних біотинових харчових домішках (5-10 мг), продуктах для підтримки стану нігтів, волосся та шкіри (5-40 мг).

Споживання біотину в усьому світі вивчено недостатньо, натомість дослідження в США показало, що воно зростає.

| Hormone assays | Company (analyzer)                 |                                 |                                    |                                 |                                |
|----------------|------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|
|                | Beckman Coulter (Access, DXi, DxC) | Immuno diagnostic system (Isys) | Ortho Clinical Diagnostic (Vitros) | Roche (Cobas, Elecsys, Modular) | Siemens (Dimension Vista, Exl) |
| FT3            | ✓                                  |                                 |                                    | ✓(286)                          | ✓(205)                         |
| FT4            | ✓                                  |                                 |                                    | ✓(82)                           | ✓(205)                         |
| Total T3       |                                    |                                 |                                    | ✓(41)                           |                                |
| Total T4       |                                    |                                 |                                    | ✓(409)                          |                                |
| TSH            |                                    |                                 | ✓(20.5)                            | ✓(102)                          | ✓(2050)                        |
| TRAb           |                                    |                                 |                                    | ✓(41)                           |                                |
| SHBG           | ✓                                  |                                 |                                    | ✓(246)                          |                                |
| Thyroglobulin  | ✓                                  |                                 |                                    | ✓(327)                          |                                |
| PTH            |                                    | ✓                               | ✓(20.5)                            | ✓(205)                          |                                |
| 25OH vit D     |                                    | ✓(300)                          | ✓(61)                              | ✓(286)                          |                                |
| Cortisol       |                                    |                                 | ✓(41)                              | ✓(123)                          |                                |
| ACTH           |                                    |                                 |                                    | ✓(246)                          |                                |
| Testosterone   |                                    |                                 | ✓(41)                              | ✓(123)                          |                                |
| Estradiol      |                                    |                                 | ✓(20.5)                            | ✓(147)                          | ✓                              |
| FSH            |                                    |                                 | ✓(41)                              | ✓(246)                          | ✓                              |
| LH             |                                    |                                 | ✓(20.5)                            | ✓(205)                          | ✓                              |
| Prolactin      |                                    |                                 | ✓(41)                              | ✓(164)                          | ✓                              |
| IGF1           |                                    | ✓(300)                          |                                    |                                 |                                |
| GH             |                                    | ✓(300)                          |                                    | ✓(123)                          |                                |
| C peptide      |                                    |                                 |                                    | ✓(246)                          |                                |
| Insulin        |                                    |                                 |                                    | ✓(246)                          |                                |

A "✓" mark indicates that the streptavidin biotin interaction is used as immune complexes separation methodology. Biotin concentrations (nmol/L) above which an erroneous result can happen are indicated for each assay, when information is given in the reagent notices (i.e. concentration leading to bias above  $\pm 10\%$  of the target). In theory, the analytes for which erroneous results occur at the lowest biotin concentration, are those that will be most frequently impacted facing biotin supraphysiological intake. Dark rectangle, assay non available in the tests menu.

Слід пам'ятати про вроджені порушення метаболізму біотину, які підвищують його концентрацію в крові до 5-20 мг.

Складність ситуації посилюється незнанням пацієнтів про вміст біотину в препаратах, які вони приймають. Лабораторії зазвичай не зможуть довідатися про вміст біотину в зразку. Лікарі прийматимуть рішення, які ґрунтуються на неправильних результатах досліджень. Причому метод «стрептавідин-біотин» є поширеним методом, який використовується багатьма діагностичними компаніями.

На відміну від інших лабораторій,  
у МЛ «ДІЛА» використовують методи,  
що **ВИКЛЮЧАЮТЬ ВПЛИВ БІОТИНУ**  
на результати визначення ТТГ, вільних  $T_3$  і  $T_4$ .

Будь-який імуноаналіз із використанням методу «стрептавідин-біотин» може бути уразливий до дії біотину. Тобто, проблема інтерферуючого впливу препаратів біотину на результати лабораторних досліджень є поширеною, може залишатися не виявленою та несе ризики для здоров'я.

У рекомендаціях FDA 2017 року щодо запобігання інтерферуючому впливу препаратів біотину на хід лабораторних досліджень зазначено:

1. Слід виявляти на передлабораторному етапі пацієнтів, які приймають біотин.
2. Необхідно, аби пацієнти інформували лікаря про приймання препаратів, які містять біотин. Слід визначати, чи не вплине біотин на результат лабораторного обстеження.
3. Якщо пацієнт приймає біотин та інформував або не інформував лікаря, слід (за відсутності протипоказань) відмінити препарат біотину та через  $\geq 7$  днів провести заплановане лабораторне дослідження.

4. Пацієнт може не знати про те, що він вживає препарат із біотином. На лабораторному етапі виявити зразки, що містять біотин, важко, тому лабораторії не зможуть дізнатися про вміст біотину в зразку біоматеріалу пацієнта, у результаті лікарі можуть приймати рішення, що ґрунтуються на неправильних результатах досліджень. Якщо результат лабораторного дослідження не відповідає клінічному стану обстежуваного, слід не виключати впливу біотину як можливого джерела помилки.

## Висновки

- Біотин — важливий вітамін і домішка для здорового життя, яку широко використовують і лікарі, і пацієнти.
- Лабораторні тест-системи, що використовують метод «біотин-стрептавідин» (вільне захоплення), можуть бути чутливими до впливу біотину.
- НА ВІДМІНУ ВІД ІНШИХ ЛАБОРАТОРІЙ, у МЛ «ДІЛА» використовуються методи, що **виключають вплив біотину** на результати визначення ТТГ, вільних  $T_3$  і  $T_4$ .

Із МЛ «ДІЛА»



- немає потреби враховувати можливе приймання біотину пацієнтом;
- вірогідними є результати визначення ТТГ, вільних  $T_4$  і  $T_3$ ;
- упевненість у результатах досліджень, відсутність ризику неправильної діагностики, викликаной біотином.

*Рекомендації FDA щодо попередження інтерферуючого впливу препаратів біотину на хід лабораторних досліджень, 2017*  
*Інтерференційний вплив біотину, Abbott*  
*Diagnostics, 2017*

# До 75-річчя з дня народження Миколи Дмитровича Тронька



**Тронько Микола Дмитрович** — доктор медичних наук (1984 р.), професор (1989 р.), лауреат премії ім. О.О. Богомольця (1989 р.), Заслужений діяч науки і техніки України (1994 р.), член-кореспондент НАН України за фахом «радіаційна медицина» (1992 р.), лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки (2007 р.), лауреат премії ім. В.П. Комісаренка НАН України в галузі патофізіології, клінічної та експериментальної ендокринології (2008 р.), академік Національної Академії медичних наук України за фахом «радіаційна ендокринологія» (2010 р.), лауреат Нагасакської Меморіальної премії миру ім. Такаші Нагаї (2012 р.), директор Державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», керівник відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології (із 1986 р.), завідувач кафедри ендокринології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України, віцепрезидент Національної академії медичних наук України.

Микола Дмитрович Тронько народився 28 лютого 1944 року в сім'ї військового лікаря. Після закінчення Київського медичного інституту ім. О.О. Богомольця 1967 року Микола Дмитрович вступив до аспірантури до видатного вченого академіка В.П. Комісаренка,

де основним напрямом наукових досліджень стало дослідження основних аспектів молекулярних механізмів дії стероїдних гормонів. Учень В.Я. Данилевського та О.О. Богомольця, блискучий експериментатор В.П. Комісаренко всіляко підтримував захоплення молодого аспіранта наукою та прагнення реалізовувати результати фундаментальних досліджень у практичній медицині. І вже тоді Микола Дмитрович розумів, що потреби практичної медицини значною мірою визначають актуальні напрями фундаментальної медичної науки. Такий взаємозв'язок сьогодні становить підґрунтя стратегії діяльності ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

Цей Інститут, наразі широко відомий дослідникам і лікарям у нашій країні та за її межами, було створено 1964 року академіком В.П. Комісаренком, який визначив найважливіші напрями досліджень і зібрав колектив, здатний плідно розвивати ці напрями. Цукровий діабет, патологія щитоподібної, надниркових, статевих залоз, гіпоталамо-гіпофізарної системи стали центральними проблемами клінічних і фундаментальних розробок.

В.П. Комісаренко 1986 року передав керівництво Інститутом Миколі Дмитровичу Троньку. Катастрофа на Чорнобильській АЕС поставила



перед медиками, надто перед ендокринологами, нові завдання, рішення яких мало надзвичайне значення. Ці завдання і були першим іспитом для молодого директора. Інститут став головною координаційною установою з проблем радіаційної ендокринології. Було налагоджено наукові контакти з університетами Хіросими, Нагасаки, університетами та медичними центрами Європи та США. Далі було розроблено сумісні наукові програми, які функціонують і наразі.

Чорнобильська катастрофа супроводжувалася викидом в атмосферу колосальної кількості радіоактивного йоду, що призвело до значного його накопичення в тканинах щитоподібної залози (ЩЗ), надто в дітей і підлітків, в яких ЩЗ працює надто активно. За ініціативою М.Д. Тронька в Інституті було сформовано спеціалізовані виїзні бригади, які обстежували дітей у постраждалих областях України. Було виявлено, що випадки раку ЩЗ (РЩЗ) у цих дітей почастішали, їх кількість зросла в 3-5 разів.

Метод ультразвукового обстеження було доповнено цитологічним дослідженням ЩЗ із застосуванням тонкогілкової пункційної біопсії. Наразі ці підходи доведено в Інституті до досконалості, і це дозволяє на початкових стадіях хвороби встановити точний діагноз. Наступне хірургічне лікування додається терапією радіоактивним йодом, що дає можливість майже в 100% випадків досягти цілковитої ремісії захворювання. Інститут пишається тим, що понад 500 жінок, в яких було діагностовано РЩЗ, прооперовано, й вони народили здорових дітей.

Під керівництвом М.Д. Тронька тривають інтенсивні дослідження молекулярно-генетичних механізмів виникнення та розвитку РЩЗ. Аналізуються маркери злоякісних клітин й особливості радіоіндукованих пухлин. Результати цих досліджень викликають велику зацікавленість у науковців багатьох країн — праці М.Д. Тронька широко цитуються зарубіжними дослідниками. Індекс Хірша Миколи Дмитровича становить за наукометричною базою Scopus — 34, за базою Google Scholar — 44. Авторитет вченого настільки високий, що М.Д. Тронько двічі запрошувався виступити з доповідями на конференціях у штаб-квартирі ООН у Нью-Йорку та багаторазово — у багатьох країнах світу: Німеччині, Японії, Великій Британії, Франції, США. 2012 року його нагороджено Меморіальною премією миру ім. Такаші Нагаї, що присуджується

раз на 2 роки вченим, лікарям і громадським діячам різних країн за значний внесок у розвиток радіаційної медицини. Після катастрофи на атомній електростанції у Фукусимі уряд і вчені Японії неодноразово запрошували М.Д. Тронька як експерта для вирішення складних завдань.

Велике занепокоєння вченого-медика М.Д. Тронька викликає проблема йодного дефіциту в Україні. Ґрунт багатьох областей нашої країни збіднено на йод, а отже, бракує цього елемента й у воді та харчових продуктах. Дефіцит йоду провокує затримку розвитку мозку дітей у внутрішньоутробний період і позначається на рівні інтелекту дітей і дорослих. В усьому світі цю проблему вирішують за допомогою йодування харчової солі, але в Україні й досі відсутня законодавча база для вирішення цього питання. За участю Миколи Дмитровича підготовано та подано на розгляд до Верховної Ради законопроект щодо боротьби з дефіцитом йоду в Україні.

Нагальні потреби практичної ендокринології завжди в полі зору М.Д. Тронька. Свого часу, ще молодим дослідником він брав участь у створенні препарату хлоридан для лікування пухлин кори надниркових залоз і хвороби Іценка — Кушинга. Під його керівництвом розроблено та впроваджено синтез тироксину, життєво необхідного хворим на РЩЗ й іншу патологію залози після її цілковитого видалення, а також ізодибуту.

Особливої поваги заслуговує участь М.Д. Тронька та керованого ним колективу в створенні вітчизняного виробництва інсулінів. Після розпаду СРСР забезпечення хворих на цукровий діабет (ЦД) людей інсуліном зазнавало значних труднощів, і організація власного виробництва інсулінів вимагала величезних і різнопланових зусиль, реалізація яких дозволила звільнити нашу країну від дефіциту.

Натомість замісне введення інсуліну, що забезпечує здоров'я та саме життя хворим на ЦД, все ж таки не ліквідує основну причину ЦД 1-го типу — брак утворення гормону в організмі. Найліпшим способом лікування ЦД 1-го типу було б відновлення необхідного рівня утворення інсуліну в організмі. Тому М.Д. Тронько разом із науковцями Інституту молекулярної біології та генетики НАН України шукають підходи до такого лікування. Ці розробки ґрунтуються на припущенні, що введення в організм гена інсуліну може допомогти відновити нормальний

## Актуальна інформація

рівень гормону та його регуляцію. Звісно, наразі — це досліді на тваринах, натомість цей шлях привертає увагу дослідників усього світу.

Сьогодні Микола Дмитрович безпосередньо керує дослідженням таких проблем, як механізми дії гормонів та гормональної регуляції метаболізму, вплив радіоактивного випромінювання на залози внутрішньої секреції в клініці та експерименті, особливості змін імунітету на тлі тиреоїдної патології за умов лікування радіоїодом, особливості динаміки морфологічних змін у ЩЗ після аварії на ЧАЕС тощо.

Вже 13 років М.Д. Тронько керує кафедрою ендокринології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика. Школа вченого — це фактично всі ендокринологи країни. Вони навчаються не лише на підставі його лекцій і стажування в клініці Інституту, але й на матеріалах його монографій, зокрема «Молекулярные механизмы действия стероидных гормонов», «Ультразвуковая диагностика заболеваний эндокринных желез», «Рак щитовидной железы у детей Украины», «Основы клинической фармакологии сахарного диабета и его осложнений», «Иммунитет у детей, больных сахарным диабетом», «Патология роста и полового развития у детей и подростков» тощо.

М.Д. Тронько — автор понад 600 друкованих праць, серед яких 37 монографій, він є співавтором двох авторських свідоцтв і 34 Деклараційних патентів України. Він підготував 12 докторів і 13 кандидатів наук, наразі під його керівництвом виконуються ще 3 докторські та 2 кандидатські дисертації.

Крім успішного виконання обов'язків віце-президента НАМН України, члена Президії НАМН України, заступника голови Наукової ради при Президії НАМН України (відділення теоретичної та профілактичної медицини), співголови консультативно-експертної групи «Лікарські засоби. Ендокринологія та обмін речовин» ДП «Державний експертний центр» МОЗ України, члена Вченої ради МОЗ України, Микола Дмитрович плідно працює як член Євро-

пейської та Американської асоціацій з вивчення цукрового діабету, Європейської тиреоїдної асоціації, Міжнародного комітету з ліквідації йододефіцитних захворювань при ООН, голова спеціалізованої вченої ради із захисту дисертацій за фахом «ендокринологія», головний редактор журналу «Ендокринологія», президент Асоціації ендокринологів України, віце-президент Української діабетичної федерації.

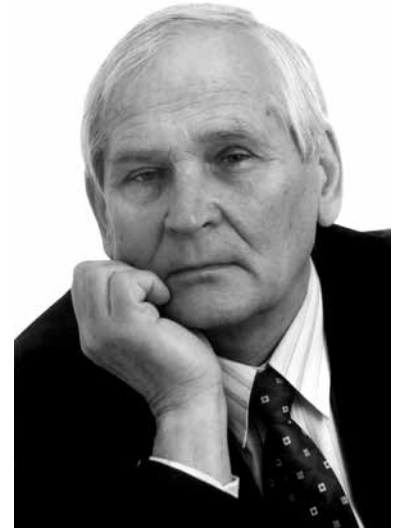
Як одна людина може може виконувати такий обсяг наукової, адміністративної, педагогічної, громадської роботи — загадка, натомість цей факт викликає глибоку повагу та щире захоплення особистістю Миколи Дмитровича.

Уряд країни високо оцінює діяльність М.Д. Тронька. Він є повним кавалером ордена «За заслуги», серед його численних нагород нагрудний знак «Знак пошани», медаль «За трудову доблесть», Почесна грамота Кабінету Міністрів України, Грамота Верховної Ради України «За заслуги перед Українським народом». За вагомий особистий внесок у забезпечення розвитку медичної науки, багаторічну сумлінну працю та високий професіоналізм 2018 року згідно з постановою Президії НАМН України Миколу Дмитровича нагороджено орденом Преподобного Агапіта Цілителя Печерського, він також отримав пам'ятну відзнаку на честь 100-річчя Національної академії наук України.

Але, перефразуючи відомий віслив, не наукою єдиною живе людина. Розповідаючи про Миколу Дмитровича, не можна обійти його захоплення та глибоке розуміння мистецтва. Література, живопис, театр — ті стихії, де він відчуває себе вільно і з яких черпає натхнення та наснагу.

Колись І.В. Гете зазначив, що «той не просунеться вперед, хто не знає, куди йти». Микола Дмитрович Тронько завжди добре знає, куди та як йти. Колектив Інституту та редакція журналу «Ендокринологія» запевняють Миколу Дмитровича в тому, що вони завжди поруч із ним на цьому шляху, та щиро бажають міцного здоров'я, наснаги, подальших успіхів та особистого щастя ще на довгі роки!

# Ювілей академіка Олега Васильовича Коркушка



19 лютого 2019 р. виповнилося 90 років із дня народження та 65 років наукової, педагогічної, лікарської та громадської діяльності відомого терапевта та геронтолога, керівника сектора клінічної геронтології та геріатрії, завідувача відділу клінічної фізіології та патології внутрішніх органів ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», академіка НАМН України, чл.-кор. НАН України, чл.-кор. РАН, Заслуженого діяча науки і техніки України, лауреата Державних премій УРСР та України, професора Олега Васильовича Коркушка.

По закінченні 1954 року лікувального факультету Київського медичного інституту О.В. Коркушко завідував сільською амбулаторією на Житомирщині, потім навчався в аспірантурі на кафедрі терапії № 1 Київського інституту вдосконалення лікарів. Із 1958 по 1960 р. працював асистентом кафедри, вивчав функціональний стан печінки на тлі гнійних захворювань легенів, розробляв питання консервативного лікування хворих, їх передопераційної підготовки. Кандидатську дисертацію успішно захистив 1961 року.

Подальший творчий шлях Олега Васильовича пов'язано з Інститутом геронтології АМН СРСР (нині — ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»). 1964-1978 роками керував лабораторією функціональної діагностики, а з 1978 р. очолює відділ клінічної фізіології та патології внутрішніх органів. 1969 року захистив докторську дисертацію «Клініко-функціональні особливості серцево-судинної системи у літніх, старих людей і довгожителів», в якій узагальнив результати досліджень функціонального стану серцево-судинної системи в процесі старіння. На

ті часи ця робота була унікальною, у ній уперше наведено нормативи показників серцево-судинної системи по десятиліттях, які в подальшому використовувалися для розмежування вікових і патологічних змін.

У дослідженнях О.В. Коркушка та його учнів ще 60-ми роками минулого століття показано зниження толерантності до вуглеводів у процесі старіння. Вже тоді це пов'язували зі зменшенням біологічної активності інсуліну та збільшенням концентрації контрінсулярних гормонів. У подальших роботах доведено, що порушення толерантності до вуглеводів провокує розвиток у похилому віці ЦД2 і формування дисліпідемій, які є одними з основних чинників ризику розвитку атеросклерозу та ІХС. До цієї проблеми О.В. Коркушка повернулися 2008 р. з огляду на важливість вивчення інсулінорезистентності, переддіабету, метаболічного синдрому для розуміння механізмів прискореного старіння, розробки нових методів його профілактики, лікування серцево-судинних захворювань та ЦД2 в людей похилого віку.

В іншій серії досліджень О.В. Коркушка вперше встановлено, що в людей похилого віку з низькою резистентністю до гіпоксії вищими є показники глікемії, у них значно частіше трапляються переддіабетичні порушення вуглеводного обміну. Науково обгрунтовано застосування інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань (ІНГТ) для усунення переддіабетичних порушень.

У дослідженнях О.В. Коркушка показано, що в здорових людей похилого віку порівняно з молодими в декілька разів знижено нічний пік концентрації мелатоніну в крові, тобто мелато-

## Актуальна інформація

нінотворюючої функції епіфіза. У таких людей порушено добові ритми автономної регуляції, АТ, у них знижено показники фізичної та психомоторної працездатності. Розроблено алгоритм корекції таких порушень.

О.В. Коркушко вивчено вікові особливості різних функцій серця, периферичного кровообігу, мікроциркуляції, функціонального стану ендотелію судин, механізми нейроендокринної регуляції, добові біоритми, визначено шляхи підвищення резистентності серцево-судинної системи до впливу стресових чинників, методи поліпшення фізичної працездатності. Активно розвивається науковий напрям, присвячений вивченню змін мікроциркуляції та реологічних властивостей крові на тлі старіння та захворювань системи кровообігу. У великому циклі праць з'ясовано роль ендотеліальної дисфункції в розвитку серцево-судинної патології в людей похилого віку. Розроблено та впроваджено нові методи діагностики, лікування й реабілітації хворих літнього віку з ІХС, гіпертонічною хворобою, порушеннями серцевого ритму, серцевою недостатністю.

У дослідженнях Олега Васильовича з клінічної фізіології дихальної системи з'ясовано вікові особливості вентиляційної функції легенів, бронхіальної прохідності, дифузійної здатності легенів, регіонарного кровообігу, кисневотранспортної функції еритроцитів, обміну кисню в тканинах. Обґрунтовано концепцію розвитку гіпоксії на тлі старіння, розкрито її механізми, запропоновано шляхи підвищення стійкості організму до гіпоксії. Також розроблялися питання патогенезу, діагностики, лікування та реабілітації хворих похилого віку з хронічним обструктивним захворюванням легенів.

Завдяки науковим роботам О.В. Коркушка та його учнів розкрито вікові особливості патогенезу захворювань системи травлення. Показано роль нейрогуморальних механізмів у формуванні вікових змін моторної та секреторної функції шлунка, зовнішньосекреторної функції підшлункової залози, вдосконалено методи діагностики, лікування та профілактики захворювань системи травлення в осіб похилого та старечого віку.

Одним із пріоритетних напрямків наукової діяльності академіка О.В. Коркушка є розробка концепції передчасного старіння людини, методик визначення функціонального віку фізіологічних систем, обґрунтування та впровадження раціональних режимів фізичних і гіпоксичних тренувань, оптимальних схем застосування ге-

ропротекторів для профілактики прискореного старіння та лікування вік-залежної патології.

Під керівництвом О.В. Коркушка підготовлено та захищено 23 докторських і 74 кандидатських дисертації, пройшли навчання понад 220 аспірантів і клінічних ординаторів. О.В. Коркушко є автором понад 900 наукових праць, у тому числі 17 монографій, понад 40 патентів та авторських свідоцтв.

Наукові надбання О.В. Коркушка отримали визнання в усьому світі. Олег Васильович — Заслужений діяч науки і техніки України, лауреат трьох Державних премій. За монографію «Геріатрія в терапевтичній практиці» О.В. Коркушко 1994 року удостоєний премії імені С.П. Боткіна РАМН, а 1995 року — премії імені акад. Н.Д. Стражеска НАН України. За монографію «Пінеальна залоза. Шляхи корекції при старінні» 2010 року йому присуджено премію імені Д.Ф. Чеботарьова НАН України. Він нагороджений пам'ятною медаллю Національної академії наук та Орденом Преподобного Агапіта Цілителя Печерського.

Плідну наукову та педагогічну діяльність О.В. Коркушко поєднує з великою науково-організаційною роботою. Упродовж багатьох років він був заступником голови правління наукового товариства геронтологів і геріатрів, головою проблемної комісії Наукової ради з геронтології та геріатрії, заступником редактора розділу «Геронтологія» Великої медичної енциклопедії, головним редактором журналу «Кровообіг та гемостаз». Олег Васильович — президент української асоціації «Мікроциркуляція, гемореологія, тромбоутворення», член редакційних колегій «Журналу НАМН України», журналів «Лікарська справа», «Сучасна гастроентерологія», «Проблемы старения и долголетия», «Тромбоз, гемостаз, реологія», «Geriatrics», «Z. Gerontologie», «Українського терапевтичного журналу», «Українського кардіологічного журналу», «Українського пульмонологічного журналу», член правління медичного наукового товариства геронтологів і геріатрів України, Українського кардіологічного товариства, почесний член геронтологічних товариств Німеччини та Болгарії.

Колектив ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» та редакційна колегія журналу «Ендокринологія» вітають Олега Васильовича Коркушка з ювілеєм, бажають йому міцного здоров'я, активного довголіття, творчого натхнення.

# До уваги читачів

У журналі «Ендокринологія», 2018, 23(3), С. 242-250 у статті Тронька М.Д., Пастера І.П., Замотаєвої Г.А. «Українсько-Американський тиреоїдний проект: огляд наукових публікацій із питань клінічної патології» на сторінках 244 і 246 із технічних причин допущено помилки. Слід читати:

**Tronko M, Brenner A, Bogdanova T, Shpak V, Hatch M, Likhtarev I, Bouville A, Olijnyk V, Zamotayeva G, Drozdovitch V, Zurnadzhy L, Little M, Tereshchenko V, Chanock S, Mabuchi K. Thyroid cancer risk in Ukraine following the Chernobyl accident (The Ukrainian-American cohort thyroid study) // Thyroid cancer and nuclear accidents long-term aftereffects of Chernobyl and Fukushima. Chapter 8. Publisher: Elsevier, Editors: Shunichi Yamashita, Gerry Thomas. 2017, 77-86.**

Українсько-Американський проект (УкрАм) дослідження щитоподібної залози (ЩЗ) є когортним дослідженням раку ЩЗ та інших патологій ЩЗ в осіб, які зазнали впливу радіоактивних випадків унаслідок аварії на Чорнобильській АЕС. Протягом 1998-2000 рр. уперше обстежено 13 263 членів когорти з прямими вимірами радіоактивності ЩЗ у травні-червні 1986 року. Протягом 2001-2007 рр. виконано ще три цикли обстеження ЩЗ. П'ятий скринінг проведено 2012-2015 роками. Пройшли обстеження 10 073 осіб (76% первинної когорти) із вірогідними оцінками доз на ЩЗ згідно з дозиметричною моделлю TD-10, в якій переглянуто оцінки невизначеностей.

У результаті останнього скринінгу до кінця 2015 року було діагностовано 47 нових патологічно підтверджених раків ЩЗ, 33 випадки фолікулярних аденом (включно з 10 випадками комбінованої патології: рак ЩЗ і фолікулярна аденома) і 2 219 випадків вузлів ЩЗ за даними УЗД. Попередні аналізи даних п'ятого циклу продемонстрували значущий надлишок радіацій-

но пов'язаного раку ЩЗ через 26-29 років після опромінення йодом-131. Не було жодних істотних доказів відхилення від лінійності для кривої «доза-ефект» як для злоякісних, так і для доброякісних пухлин ЩЗ. Оцінка впливу чинників, що модифікують ризик, свідчить, що ризик розвитку неоплазії ЩЗ залежить від віку на момент аварії (вищий для молодшого віку та зменшується з віком), надто у випадку розвитку фолікулярної аденоми. Інші модифікуючі чинники (наприклад, місце мешкання на момент аварії, дефіцит йоду) були невизначеними.

Загалом станом на грудень 2015 року в рамках усіх циклів скринінгу когорти УкрАм виявлено 179 випадків раку ЩЗ, серед яких папілярну карциному діагностовано в 168 (93,9%) випадках. Крім того, виявлено 9 (5,0%) випадків фолікулярної карциноми ЩЗ і 2 (1,1%) випадки медулярної. Також 1990-1998 роками (перед початком скринінгу в рамках УкрАм) прооперовано та верифіковано 14 раків ЩЗ.

Подальше дослідження когорти УкрАм дасть можливість визначити дозову залежність і довгострокову темпоральну структуру ризику. Крім того, об'єднання даних з УкрАм і паралельної білоруської когорти (БелАм) дозволить суттєво збільшити статистичну потужність в аналізі ефектів дози опромінення та модифікації ризику захворювання ЩЗ, оскільки обидва дослідження використовували аналогічну методологію.

**Zablotska LB, Bogdanova TI, Ron E, Epstein OV, Robbins J, Likhtarev IA, Hatch M, Markov VV, Bouville AC, Olijnyk VA, McConnell RJ, Shpak VM, Brenner A, Terekhova GN, Greenebaum E, Tereshchenko VP, Fink DJ, Brill AB, Zamotayeva GA, Masnyk IJ, Howe GR, Tronko MD. A cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chornobyl accident: dose-response analysis of thyroid follicular adenomas detected during**

***first screening in Ukraine (1998-2000) // Am J Epidemiol. 2008 Feb;167(3):305-12.***

Із метою дослідження ризику розвитку фолікулярної аденоми ЩЗ залежно від дози опромінення після аварії на Чорнобильській АЕС проаналізовано вихідні дані проспективного скринінгового дослідження членів когорти УкрАм.

Цей аналіз ґрунтується на 23 випадках фолікулярної аденоми, виявлених серед 12 504 членів когорти, які проходили скринінгове обстеження в травні 1998 р. — грудні 2000 р. Фолікулярну аденому діагностовано в осіб, направлених на тонкогілкову аспіраційну біопсію ЩЗ через виявлені утворення при пальпації та/або ультразвуковому обстеженні ЩЗ із подальшим хірургічним втручанням і патоморфологічним аналізом. Усі діагнози підтверджено Міжнародною групою експертів із патології ЩЗ, створеної в рамках проекту Чорнобильського банку тканин.

В одному з 23 випадків під час операції з приводу фолікулярної неоплазії було діагностовано також папілярну карциному. Обидва утворення були локалізованими в одній частці залози, але в сусідніх ділянках. Виключення цього випадку з аналізу не змінило результатів, і випадок було збережено в усіх подальших аналізах.

Форма кривої «доза-ефект» була лінійною з ексцесом відносного ризику 2,07 Гр (95% ДІ

0,28, 10,31). Із використанням альтернативної моделі та припускаючи, що радіаційно пов'язані та фонові ризики розвитку фолікулярної аденоми є адитивними, ексцес абсолютного ризику в перерахунку на 104 людино-років/Гр оцінено як 4,03 (95% ДІ 0, 15,45).

Ризик був значно вищим у жінок порівняно з чоловіками, без чіткої модифікації впливу віку на час опромінення. Показано тенденцію монотонного збільшення ризику розвитку фолікулярної аденоми з віком на момент скринінгу.

Особиста історія захворювання ЩЗ справила значний вплив на подальший розвиток фолікулярної аденоми. З урахуванням коригування дози та інших обмежувачів для осіб, які повідомляли про захворювання ЩЗ в анамнезі, визначено майже у шість разів більше шансів на розвиток фолікулярної аденоми, ніж для тих, хто не має такої історії. Сімейний стан на момент скринінгу, міське/сільське мешкання, історія захворювань ЩЗ у родичів першого ступеня і рівень екскреції йоду на момент скринінгу не впливали на ризик розвитку фолікулярної аденоми.

У цілому вплив радіоактивного йоду на дітей і підлітків призводить до підвищення ризику розвитку фолікулярної аденоми ЩЗ. Порівняно з результатами інших досліджень ця оцінка є дещо меншою, але довірчі інтервали перекриваються, що свідчить про сумісність.

www.iem.net.ua/association  
www.fb.com/EndoSchool  
www.lavconsult.com.ua  
e-mail: endoschool@ukr.net  
+38 044 33 77 951

# Науково-освітній проект **ШКОЛА ЕНДОКРИНОЛОГА**

2019

## Щорічний цикл регіональних заходів

### НАУКОВІ ОРГАНІЗАТОРИ ПРОЕКТУ:

Українська Асоціація клінічних ендокринологів  
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин  
ім. В.П.Комісаренка НАМН України» (м.Київ)  
Кафедра ендокринології НМАПО ім. П.Л.Шупика

### ТЕХНІЧНИЙ ОРГАНІЗАЦІЙНИЙ ПАРТНЕР:

«LAV CONSULT»

### ФОРМАТ:

інтерактивні лекції, розгляд  
клінічних випадків, майстер-класи

### ФАХ УЧАСНИКІВ:

ендокринологи, сімейні лікарі,  
неврологи, хірурги

### ШКОЛА ЕНДОКРИНОЛОГА-2019:

- лютий м.Кам'янець-Подільський
- квітень м.Ужгород
- червень м.Чернівці
- вересень м.Львів
- листопад м.Одеса

# EndoSchool

# ГОЛОВНІ ПОДІЇ У ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ



## X ЮВІЛЕЙНИЙ МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ



### VIII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

ВПРОВАДЖЕННЯ СУЧАСНИХ ДОСЯГНЕНЬ МЕДИЧНОЇ НАУКИ У ПРАКТИКУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ



### IV МІЖНАРОДНИЙ ФОРУМ

### МЕНЕДЖМЕНТ В ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я

За підтримки:



Президента України



Кабінету Міністрів України



Офіційна підтримка:

Міністерства охорони здоров'я України



Київської міської державної адміністрації

Генеральний партнер:

**Canon**

Під патронатом:



Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я



Національна академія медичних наук України



Організатори:

НМАПО імені П. Л. Шупика



Компанія LMT

**17-19 квітня  
2019 року**

КРАЇН << 35 65 >> НАУКОВИХ ЗАХОДІВ

ЕКСПОНЕНТІВ << 400 800 >> ДОПОВІДАЧІВ

ВІДВІДУВАЧІВ << 15000 100 >> ЛІКАРСЬКИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

УВАГА! НОВЕ МІСЦЕ  
ПРОВЕДЕННЯ ФОРУМУ



Міжнародний Виставковий Центр  
м. Київ, Броварський пр-т, 15  
станція метро «Лівобережна»



**MEDICAEXPO** Міжнародна виставка охорони здоров'я



**PHARMAEXPO** Міжнародна фармацевтична виставка

- ✓ **Весь спектр обладнання, техніки, інструментарію для медицини, новинки фармацевтичних препаратів від світових та вітчизняних виробників**
- ✓ **Науково-практичні заходи**
- ✓ **Школи та майстер-класи на діючому обладнанні**

З питань участі у виставках:

☎ +380 (44) 206-10-16

@ med@lmt.kiev.ua



З питань участі у Конгресі:

☎ +380 (44) 206-10-99

@ info@medforum.in.ua

**WWW.MEDFORUM.IN.UA**

**WWW.HCM.IN.UA**