

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ ДУ "ІНСТИТУТ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ ТА ОБМІНУ РЕЧОВИН ім. В.П. Комісаренка НАМН УКРАЇНИ"

ISSN 1680-1466
eISSN 2524-0439
Індекс 74172

Ендокринологія

E N D O K R Y N O L O G I A



TOM 27
№2
2022



Tiogama®

МАЛЕНЬКИЙ КРОК ДЛЯ ВАС, ВЕЛИКИЙ — ДЛЯ ВАШИХ ПАЦІЄНТІВ

Tiogama®. Піклується про нерви, пошкоджені діабетом¹

Оптимальна доза альфа-ліпоєвої кислоти, що забезпечує патогенетичне лікування сенсорних порушень при діабетичній полінейропатії¹



Скороchena інформація про лікарський засіб TIOGAMA®. Реєстраційне посвідчення № UA/1523/02/01. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травну систему і метаболічні процеси. Кислота тіоктова. Код АТХ А16АХ01. **Діюча речовина:** α -ліпоєва кислота; склад: 1 таблетка містить α -ліпоєвої кислоти 600 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакологічні властивості.** Після перорального прийому α -ліпоєва кислота швидко і майже повністю абсорбується з травного тракту. Виводиться нирками, переважно у вигляді метаболітів. Утворення метаболітів відбувається внаслідок окиснення бічного ланцюга та кон'югування. Період напіввиведення Tiogami® з сироватки крові становить 10–20 хв. **Показання.** Профілактика і лікування діабетичної полінейропатії. **Спосіб застосування та дози.** Препарат призначають дорослим. Таблетки приймати порівняно, ковтаючи цілими та запиваючи достатньою кількістю води. Діюча доза — 1 таблетка Tiogami® (що відповідає 600 мг α -ліпоєвої кислоти), яку потрібно приймати як разову дозу приблизно за 30 хв до першого прийому їжі. Тривалість лікування 1–4 місяці. У випадках тяжких проявів захворювання лікування бажано розпочинати з парентерального вживання Tiogami® Turbo для інфузій. Надалі слід продовжити прийом Tiogami® у таблетках у дозі 600 мг на добу. **Окремі випадки** може переважувати вживанням препарату. Дія. Ефективність та безпека застосування препарату дітям не встановлено, тому його не слід призначати цій екологічній категорії пацієнтів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до α -ліпоєвої кислоти або до інших компонентів препарату. Не має клінічного досвіду застосування лікарського засобу дітям та підліткам. **Побічні реакції.** З боку нервової системи: дуже рідко: зміна або порушення смакових відчуттів. З боку травного тракту: дуже рідко: нудота, блювотня, біль у животі та гастроінтестинальний біль, діарея. **Метаболічні порушення:** оскільки поліпшується утилізація глюкози, знизиться рівень цукру в крові. Були повідомлення про випадки гіпоглікемічних станів, а саме: запаморочення, падіння кров'яного тиску, головний біль та порушення зору. З боку мурної системи: дуже рідко: алергічні реакції, у тому числі шкірні висипання, кропив'яка (уртикарія висипання), свербіж, утруднене дихання. Частота невідомо: запаморочений синдром. **Категорія відпуску.** За рецептом. Інформація про лікарський засіб: Інформація про використання у професійній діяльності медичників і фармацевтичних працівників. **Лікарський засіб має побічні ефекти та протипоказання.**

Скороchena інформація про лікарський засіб TIOGAMA® Turbo. Реєстраційне посвідчення № UA/1555/01/01. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травну систему і метаболічні процеси. Код АТХ А16АХ01. **Діюча речовина:** α -ліпоєва кислота; склад: 1 ампула містить 1167,7 мг (що відповідає 600 мг α -ліпоєвої кислоти). **Лікарська форма.** Розчин для інфузій. **Фармакологічні властивості.** α -ліпоєва кислота зазнає значних змін при пероральному прохідженні через печінку. Спостерігається значні міжіндивідуальні коливання у системній доступності α -ліпоєвої кислоти. Виводиться нирками переважно у вигляді метаболітів. Утворення метаболітів відбувається у результаті окиснення бічного ланцюга та кон'югування. Період напіввиведення Tiogami® Turbo з сироватки крові становить 10–20 хвилин. **Показання.** Порушення чутливості при діабетичній полінейропатії. **Спосіб застосування та дози.** Препарат вводить внутрішньовенно з фізйонним розчином (без розчинника) у вигляді внутрішньовенної інфузії дорослим у дозі 600 мг на добу (як і 1 флакон) протягом щодня протягом 30 днів. У разі жінки з тим, що α -ліпоєва кислота діє сильнішим, фізйонний розчин слід зберігати у картонній упаковці до безпосереднього використання. На початку курсу лікування препарат Tiogami® Turbo вводять внутрішньовенно. Курс лікування — 2–4 тижні. Для подальшої терапії використовувати пероральні форми препарату тіоктової кислоти у дозі 300–600 мг на добу. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до α -ліпоєвої кислоти або до інших компонентів препарату. **Категорія відпуску.** За рецептом.

1. M. Rajagovic et al.: Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): A two-year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADN II). Free Rad. Res. 31, 171–179, 1999. Ziegler D, Ametov A, Barinov A, Dyck PJ, Gurieva I, Low PA, Munzel U, Yakhno N, Raz L, Novosvoda M, Maus J, Samojlik R. Oral Treatment With α -Lipoic Acid Improves Symptomatic Diabetic Polyneuropathy: The SIOENEY2 trial. Diabetes Care, 2006 Nov; 29(11):2365–2370.

Представництво компанії «Ворваг Фарма ГмБХ і Ко.КГ», Німеччина. 04112, Київ, вул. Дегтярська, 62. E-mail: info@woerwagpharma.ua. www.woerwagpharma.ua



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

2022

TOM 27, № 2

VOLUME 27, No. 2

Науково-практичний медичний журнал
Scientific medical journal

Заснований у квітні 1996 р.
Founded in April 1996

Виходить 4 рази на рік
Frequency — 4 times a year



Загальнодержавна реферативна база даних «Україніка наукова»

УРЖ «Джерело»

Київ
Kyiv

© ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», 2022

© ТОВ «Видавничий дім Медкнига», 2022

Ендокринологія

2022 Том 27, № 2

DOI: 10.31793/1680-1466.2022.27-2

Засновник: Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка Національної академії медичних наук України»
Свідоцтво про державну реєстрацію KB № 14099-3070 ПР від 17.06.2008
Наказом Міністерства освіти і науки України від 02.07.2020 р. № 886 журнал внесено до Переліку наукових фахових видань України (медичні науки)

Наказом Міністерства освіти і науки України від 24.09.2020 р. № 1188 журнал внесено до Переліку наукових фахових видань України (біологічні науки)

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

ТРОНЬКО М.Д. [головний редактор]
КВАЧЕНЮК А.М., СОКОЛОВА Л.К. [заступники головного редактора з клінічної ендокринології]
КОВЗУН О.І. [заступник головного редактора з експериментальної ендокринології]
ПАСТЕР І.П. [відповідальний редактор]
Богданова Т.І., Болгов М.Ю., Большова О.В., Вендзилевич Ю.М., Власенко М.В., Караченцев Ю.І., Коваленко А.Є., Корпачев В.В., Кравченко В.І., Лучицький Є.В., Орленко В.Л., Полторак В.В., Попова В.В., Пушкарєв В.М., Резніков О.Г., Скрипник Н.В., Спринчук Н.А., Товкай О.А., Урбанович А.М., Халангот М.Д., Dagogo-Jack S. (Сполучені Штати Америки), Yamashita S. (Японія)

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: endokrynologia.journal@gmail.com

Повнотекстову версію журналу представлено на сайті
<http://www.endokrynologia.com.ua> eISSN 2524-0439

Електронні копії опублікованих статей передаються до Національної бібліотеки ім. В.В. Вернадського для вільного доступу в режимі on-line

Затверджено до друку Вченою радою Державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка Національної академії медичних наук України» від 10.06.2022 (протокол № 7)

*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 згідно з попередньою письмовою згодою редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищено.*

Видавець: ТОВ «Видавничий дім Медкнига», www.medknyha.com.ua
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи в державний реєстр видавців видавничої продукції ДК № 5123 від 10.06.2016
Керівник проєкту — О.П. Влас, тел. (066) 785-11-56
Відділ маркетингу — Т.Г. Овчаренко, тел (066) 753-81-78, (067) 847-85-05
Адреса: вул. Кирилівська, 160, м. Київ, 04124, Україна
Тел.: (044) 587-81-07

Підписано до друку 22.06.2022 р. Наклад 4000 прим.
Обсяг до 12 ум. др. арк., 24 обл.-вид. арк. Зам. № 199
© ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», 2022
© ТОВ «Видавничий дім Медкнига», 2022

ENDOKRYNOLOGIA

2022 Volume 27, No. 2

DOI: 10.31793/1680-1466.2022.27-2

Founder: State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»
Registration Certificate KB № 14099-3070 ПР from 17.06.2008
According to the Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine dated 02.07.2020 N 886, the journal is entered into the List of specific scientific publishings of Ukraine (medical sciences)
According to the Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine dated 24.09.2020 N 1188, the journal is entered into the List of specific scientific publishings of Ukraine (biological sciences)

EDITORIAL BOARD:

TRONKO M.D. [editor-in-chief]
KVACHENYUK A.M., SOKOLOVA L.K. [deputy editors of the clinical endocrinology]
KOVZUN O.I. [deputy editor of the experimental endocrinology]
PASTEUR I.P. [executive editor]
Bogdanova T.I., Bolgov M.Yu., Bolshova O.V., Karachentsev Yu.I., Khalangot M.D., Korpachev V.V., Kovalenko A.Ye., Kravchenko V.I., Luchytskyy Ye.V., Orlenko V.L., Poltorak V.V., Popova V.V., Pushkarev V.M., Reznikov O.G., Skrypnyk N.V., Sprynchuk N.A., Tovkai O.A., Urbanovych A.M., Vendzilovych Yu.M., Vlasenko M.V., Dagogo-Jack S. (United States of America), Yamashita S. (Japan)

EDITORIAL ADDRESS:

SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»,
Vyshgorodska str., 69, Kyiv, 04114, Ukraine
Tel.: +380 (44) 430-36-94, fax: +380 (44) 428-19-96
E-mail: endokrynologia.journal@gmail.com

Full text of the journal presented
on <http://www.endokrynologia.com.ua> eISSN 2524-0439

Electronic copies of the published articles are transmitted to the Vernadsky National Library of Ukraine for free access via Internet.

Approved for publication on the resolution of Scientific Council of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (10 June, 2022, Protocol N 7)

*The editorial board is not always shares the author's opinion. The authors are responsible for the significance of the facts, proper names and other information used in the articles. The manufacturer, distributor or other organization provided the relevant materials have legal responsibility for the publication, content, significance and graphic reproduction of advertising materials about drugs or devices.
No part of this publication, pictures or other materials may be reproduced or transmitted in any form or by any means without permission in writing form with reference to the original. All rights reserved.*

Publisher: «Publishing house MEDKNYHA» LLC, www.medknyha.com.ua
Publishing entity certificate DK № 5123 dated 10.06.2016
Project Manager — O.P. Vlas, tel. +38 (066) 785-11-56
Marketing Department — T.G. Ovcharenko, tel. +380 (66) 753-81-78, +380 (67) 847-85-05
Address: Kyrylivs'ka str., 160, Kyiv, 04124, Ukraine
Tel.: +380 (44) 587-81-07

For printing on 22.06.2022. Circulation 4000 copies.
Printer's sheet to 12, standard publisher's signature. Order № 199
© SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 2022
© «Publishing house MEDKNYHA» LLC, 2022

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 96 Проблема акромегалії в Україні.
Створення Всеукраїнського національного
реєстру хворих на акромегалію та аналіз
попередніх даних

*Тронько М.Д., Караченцев Ю.І., Кваченюк А.М., Хижняк О.О.,
Гук М.О., Возняк О.М., Луценко Л.А.*

- 106 Рівні аполіпопротеїнів А1/В, окислених
ліпопротеїнів низької щільності
та субстрату рецептора інсуліну-1 у плазмі
крові хворих на COVID-19 і коморбідні
захворювання, як можливі маркери
важкості хвороби

*Пушкарєв В.В., Соколова Л.К., Фурманова О.В.,
Вишневіська О.А., Червякова С.А., Бельчина Ю.Б.,
Ковзун О.І., Пушкарєв В.М.*

- 114 Хірургічне лікування
радіоїодрезистентних метастазів
високодиференційованої тиреоїдної
карциноми в лімфатичні вузли шиї

*Остафійчук М.В., Коваленко А.Є., Зелінська Г.В.,
Таращенко Ю.М.*

ОГЛЯДИ

- 124 Дистрес при цукровому діабеті

Зінич Л.В., Корпачев В.В., Ховака В.В.

ЛЕКЦІЇ

- 133 Основні напрямки досліджень
і досягнення відділу фундаментальних
та прикладних проблем ендокринології
ДУ «Інститут ендокринології та обміну
речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН
України»

*Тронько М.Д., Ковзун О.І., Пушкарєв В.М., Левчук Н.І.,
Лукашеня О.С., Пушкарєв В.В.*

ORIGINAL PAPERS

- 96 The problem of acromegalia in Ukraine.
Creation of the All-Ukrainian National
Register of Acromegaly Patients and analysis
of previous data

*Tronko M.D., Karachentsev Yu.I., Kvachenyuk A.M.,
Khyzhnyak O.O., Huk M.O., Voznyak O.M., Lutsenko L.A.*

- 106 Levels of apolipoproteins A1/B, oxidized
low-density lipoproteins and insulin-1
receptor substrate in the blood plasma
of patients with COVID-19 and comorbid
diseases as possible severe
disease markers

*Pushkarev V.V., Sokolova L.K., Furmanova O.V.,
Vishnevskaya O.A., Chervyakova S.A., Belchina Y.B.,
Kovzun O.I., Pushkarev V.M.*

- 114 Surgical treatment of radioiodine-
resistant metastases of well-differentiated
thyroid carcinoma in the lymph
nodes of the neck

*Ostafiichuk M.V., Kovalenko A.Ye., Zelinska H.V.,
Tarashchenko Yu.M.*

REVIEWS

- 124 Distress in diabetes mellitus

Zinich L.V., Korpachev V.V., Hovaka V.V.

LECTURE

- 133 Main research directions and achievements of
the Department of Fundamental and Applied
Problems of Endocrinology of state institution
«V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology
and Metabolism of the National Academy of
Medical Sciences of Ukraine»

*Tronko M.D., Kovzun O.I., Pushkarev V.M., Levchuk N.I.,
Lukashenia O.S., Pushkarev V.V.*

Зміст / Table of contents

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ

- 147 Показники контролю рівня глікемії:
сучасний стан питання
Кондратишин А.Р., Фік М.С., Наумова У.О., Наумова Л.В.

ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ

- 153 Рідкісний випадок папілярної тиреоїдної
карциноми в горбку Цуркенкандля:
особливості оперативного лікування
Чернишов С.В., Тимків А.В.

АКТУАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ

- 158 Результати роботи ДУ «Інститут
ендокринології та обміну речовин
ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
за 2021 рік
Тронько М.Д., Ковзун О.І., Сологуб Н.В., Пастер І.П.
- 187 Віктор Іванович Кравченко — до 80-річчя
від дня народження

DIAGNOSIS AND TREATMENT

- 147 Glycemic control indicators: the current state
of the issue
Kondratyshyn A.R., Fik M.S., Naumova U.O., Naumova L.V.

CASES FROM PRACTICE

- 153 A rare case of papillary thyroid carcinoma
in the Zurkenkandl tubercle:
features of surgical treatment
Chernyshov S.V., Tymkiv A.V.

ACTUAL INFORMATION

- 158 The results of the work at the State Institution
«V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology
and Metabolism of the NAMS of Ukraine»
for 2021
Tronko M.D., Kovzun O.I., Sologub N.V., Pasteur I.P.
- 187 Victor Ivanovich Kravchenko — to the 80th
Anniversary of birthday

ПЕРЕВІРЕНИЙ ЗАХИСТ ПРИ ЦД 2*



Метформіну

500 мг

850 мг

1000 мг



**БІОЕКВІВАЛЕНТНИЙ
ОРИГІНАЛЬНОМУ
МЕТФОРМІНУ**



МЕТАФОРА®

Склад: 1 таблетка містить метформіну гідрохлориду 500 мг, 1 таблетка містить метформіну гідрохлориду 850 мг, 1 таблетка містить метформіну гідрохлорид 1000 мг. **Показання.** Цукровий діабет 2 типу при неефективності дієтотерапії та режиму фізичних навантажень, особливо у хворих з надлишковою масою тіла; Для зменшення ускладнень діабету у дорослих пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу і надлишковою масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтотерапії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до метформіну або до будь-якого іншого компонента лікарського засобу; будь-який тип гострого метаболічного ацидозу (наприклад, лактоацидоз, діабетичний кетоацидоз); діабетична прекома; ниркова недостатність тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації (ШКО) < 30 мл/хв); печінкова недостатність, гостре отруєння алкоголем, алкоголізм. Максимальна рекомендована доза становить 3000 мг на добу, розподілена на 3 прийоми. **Протипоказання.** Найчастішими небажаними реакціями на початку лікування є нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту. Ці симптоми у більшості випадків минають самостійно. **Побічні реакції.** 2 роки. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** АТ «КІЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД».

МЕТАФОРА®-SR

Склад: 1 таблетка містить метформіну гідрохлориду 1000 мг; **Лікарська форма.** Таблетки пролонгованої дії. **Показання.** Зниження ризику або затримка початку цукрового діабету 2 типу у дорослих пацієнтів з надмірною масою тіла та з порушеною толерантністю до глюкози (ІТТ) та/або з порушеною глікемією натще (ЛГН), та/або з підвищеним рівнем HbA1C. Лікування цукрового діабету 2 типу у дорослих, особливо у хворих з надмірною масою тіла, коли лише дієтотерапія та фізичні навантаження не забезпечують адекватний глікемічний контроль. **Протипоказання.** • Підвищена чутливість до метформіну або до будь-якого іншого компонента лікарського засобу; • будь-який тип гострого метаболічного ацидозу (наприклад, лактоацидоз, діабетичний кетоацидоз); • діабетична прекома; • ниркова недостатність тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації (ШКО) < 30 мл/хв); • гострі стани, що пролікають з ризиком розвитку порушень функції нирок: зневоднення організму, тяжкі інфекційні захворювання, шок; • захворювання, що можуть призводити до розвитку гіпоксії тканин (особливо гострі захворювання або загострення хронічної хвороби); • декомпенсована серцева недостатність, дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок; • печінкова недостатність, гостре отруєння алкоголем, алкоголізм. **Термін придатності.** 2 роки. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** АТ «КІЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД».



КІЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

ЦД - цукровий діабет

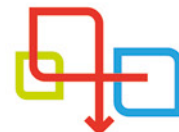
* American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes, 2021

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ СПЕЦІАЛІСТІВ

МЕТАФОРА® - SR - РП МОЗ України №УА/18164/01/01 від 16.03.2021.

МЕТАФОРА® - РП МОЗ України №УА/18164/01/01, №УА/18164/01/02, №УА/18164/01/03 від 26.06.2020. Інформація про лікарський засіб, призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Розширення можливостей за межами контролю глікемії: фокус на кардіо- та нефропротекцію¹



ФОРКСІГА

(дапагліфозин)

ПОКАЗАННЯ:

Цукровий діабет 2 типу – для лікування недостатньо контрольованого ЦД 2 типу як доповнення до дієти та фізичних навантажень; як монотерапія, коли застосування метформіну вважається неможливим через непереносимість лікарського засобу; у поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування діабету 2 типу.

ПОКАЗАННЯ:

Серцева недостатність – для лікування симптоматичної хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду.



Скорочено: ЦД – цукровий діабет.

Література: 1. Adapted to Diabetes Care 2020;43(Suppl. 1):S98-S110 | <https://doi.org/10.2337/oc20-S009>. 2. Інструкція для медичного застосування препарату ФОРКСІГА, затверджена Наказом МОЗ України №1725 від 11.08.2021, реєстраційні посвідчення МОЗ України UA13302/01/01, UA13302/01/02, термін дії необмежений з 30.11.2018.

Коротка інформація щодо медичного застосування лікарського засобу ФОРКСІГА (дапагліфозин). Склад: діюча речовина: дапагліфозин, 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 6,15 або 12,30 мг дапагліфозину пролонгованої дії у перерахуванні на дапагліфозин 5 або 10 мг. **Фармакологічна група:** Засоби, що застосовуються при цукровому діабеті, інгібітори натрієво-глікозичного котранспортера глюкози 2 типу (НЗКГТ2). Код АТХ A10BK01. **Доказання:** Цукровий діабет 2 типу. Лікарський засіб Форксига показаний дорослим для лікування недостатньо контрольованого цукрового діабету 2 типу як доповнення до дієти та фізичних навантажень; як монотерапія, коли застосування метформіну вважається неможливим через непереносимість лікарського засобу; у поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування діабету 2 типу. **Серцева недостатність:** Лікарський засіб Форксига показаний дорослим для лікування симптоматичної хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду. **Протипоказання:** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої із допоміжних речовин. **Спосіб застосування та дози:** Цукровий діабет 2 типу. Рекомендована доза дапагліфозину становить 10 мг один раз на добу. При застосуванні дапагліфозину в комбінації з іншими або засобами, що посилюють секрецію інсуліну, такими як суфолінеочовина, з метою зниження ризику розвитку гіпоглікемії слід розглянути можливість застосування низької дози інсуліну або засобів, що посилюють секрецію інсуліну. **Серцева недостатність:** Рекомендована доза дапагліфозину становить 10 мг один раз на добу. У дослідженні DAPA-HE дапагліфозин призначався в поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування серцевої недостатності. Лікарський засіб Форксига потрібно приймати внутрішньо один раз на добу в будь-який час доби, незалежно від прийому їжі. Таблетки слід ковтати цілими. Корекція дози залежить від функції нирок та у зв'язку з віком пацієнта не потрібна. Пацієнтам з порушеннями функцій печінки легкого або середнього ступеня корекція дози не потрібна, при тяжкому порушенні функцій печінки лікарський засіб рекомендується у початковій дозі 5 мг. Якщо лікарський засіб добре переноситься, дозу можна збільшити до 10 мг. **Льодяні реакції:** Найбільш часті побічні реакції протекли клінічних досліджень були генітальні інфекції. Загальний профіль безпеки дапагліфозину у пацієнтів із серцевою недостатністю відповідає відомому профілю безпеки дапагліфозину. **Особливості застосування:** Для покращення глікемічного контролю при лікуванні цукрового діабету не слід починати застосування лікарського засобу Форксига після вживання їжі з ШФ < 60 мл/л і слід припинити лікування, якщо показник ШФ постійно нижчий 45 мл/л. Доза застосування дапагліфозину для лікування серцевої недостатності в пацієнтів із порушенням функції нирок тяжкого ступеня (ШФ < 30 мл/л) є обмеженою. Завдяки своєму механізму дії дапагліфозин збільшує рівень діурезу, що може привести до помірному зниженню артеріального тиску, це може бути більш виражено у пацієнтів з дуже високими рівнями глюкози в крові. Слід дотримуватися обережності пацієнтам, для яких падіння артеріального тиску, викликане застосуванням дапагліфозину, може становити небезпеку, наприклад, пацієнтам з артеріальною гіпотензією в анамнезі, які приймають антигіпертензивні лікарські засоби, або пацієнтам літнього віку. У випадках супутніх захворювань, що можуть призвести до розвитку зменшення об'єму мієліїної рідини (наприклад, захворювання шлунково-кишкового тракту), рекомендується проводити моніторинг ступеня зменшення об'єму мієліїної рідини. За наявності підозри на діабетичний кетозидоз або при його діагностиці лікування дапагліфозинем слід негайно тимчасово припинити. Пацієнтам, госпіталізованим для проведення великих хірургічних втручань або з приводу серйозних гострих захворювань, лікування слід призупинити. Лікування дапагліфозинем можна відновити після стабілізації стану пацієнта. Не слід застосовувати дапагліфозин для лікування пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу. Екстрена глікемія із сечовою осмоляльністю вищою за поріг показує з підвищенням ризику розвитку інфекції сечовивідних шляхів, такими чином, при лікуванні півнонферту або уроселосу може бути додатково тимчасове припинення застосування дапагліфозину. При підозрі на гангрену Фуурис, застосування препарату Форксига необхідно скасувати та розпочати лікування. Застосування дапагліфозину не рекомендується під час другого та третього триместрів вагітності. Не слід застосовувати під час годування груддю. Діти. Безпека та ефективність дапагліфозину для дітей віком від 0 до < 18 років на цей час ще не встановлено. **Уваження:** По 10 таблеток у блистері, по 3 блистери у картонній коробці. **Термін придатності:** 3 роки. **Категорія віруску:** За рецептом. Реєстраційні посвідчення МОЗ України UA13302/01/01, UA13302/01/02, термін дії необмежений з 30.11.18. Текст складено згідно з інструкцією для медичного застосування препарату ФОРКСІГА, затвердженою Наказом МОЗ України №1725 від 11.08.2021, реєстраційні посвідчення МОЗ України UA13302/01/01, UA13302/01/02, термін дії необмежений з 30.11.18. * Інформація представлена у скороченому вигляді, для отримання більш детальної інформації слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. **Перед призначенням ознайомитися з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Форксига.** Ця інформація для лікарів. Якщо у Вас, у Вашого пацієнта, розпочалося виникнення побічної реакції або випадок відсутності ефекту на будь-якій з продуктів компанії AstraZeneca, будь ласка, повідомте про це в ТОВ «АстраЗенека Україна» за телефоном: +38 (044) 391 52 82 (записати відповідного фахівця) або ел. поштою: PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com. А також Ви можете повідомити нам цю інформацію, скориставшись інформатором: <https://reporting.astrazeneca.com/content/Webotservices/Global/295-digitalreporting-com.ua/home.html?/ukraine>. Пройдіть за посиланням та дотримуйтеся інструкції. За повною інформацією звертайтеся до ТОВ «АстраЗенека Україна» - 01033, м. Київ, вул. СМТ Півонних, 54, тел. 391 52 82, факс 391 52 81. «ФОРКСІГА» – торгова марка компанії «АстраЗенека». © AstraZeneca 2013-2021.

AstraZeneca

В Україні зареєстровано нове показання до препарату Форксіга (дапагліфлозин 10 мг): лікування хронічної хвороби нирок

Реєстрація нового показання в Україні дозволить змінити підходи до лікування пацієнтів із хронічною хворобою нирок.

16.05.2022 р. до інструкції для медичного застосування лікарського засобу Форксіга (дапагліфлозин 10 мг) виробництва компанії «Астра-Зенека» були внесені зміни — зареєстровано нове показання: «Лікування хронічної хвороби нирок (ХХН) у дорослих» [1]. Рішення про реєстрацію цього показання в Україні прийняте із врахуванням результатів дослідження III фази DAPA-СКД [2].

Дапагліфлозин (Форксіга) — перший у світі інгібітор натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (НЗКТГ-2), для якого було зареєстровано показання для лікування пацієнтів із ХХН [3, 4].

Хронічна хвороба нирок — це стан, за якого видільна система людини перестає виконувати фізіологічні функції: через загибель нефронів нирки втрачають здатність підтримувати гомеостаз — сталість внутрішнього середовища. При даному захворюванні в чоловіків і жінок продукти розпаду повністю не виводяться з організму, що тягне за собою важкі ускладнення [5].

У 2021 році Управління державного контролю за якістю харчових продуктів та лікарських засобів США (FDA; Food and Drug

Administration) та Європейська медична агенція (EMA; European Medicines Agency) схвалили дапагліфлозин 10 мг для лікування ХХН з метою зниження ризику погіршення функції нирок, ниркової недостатності, серцево-судинної (СС) смерті і госпіталізації з приводу серцевої недостатності (СН) — у дорослих, які мають ризик прогресування ХХН та показник розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) >25 мл/хв/1,73 м² [1, 3, 4].

У рамках знакового дослідження III фази DAPA-СКД оцінювали ефективність дапагліфлозину 10 мг щодо впливу на ризик розвитку ниркових та серцево-судинних подій у пацієнтів із ХХН із цукровим діабетом 2-го типу або без нього порівняно з плацебо.

У дослідження входили пацієнти з рШКФ ≥ 25 до ≤ 75 мл/хв/1,73 м² та співвідношенням альбумін/креатинін (САК) сечі ≥ 200 до ≤ 5000 мг/г.

За результатами дослідження DAPA-СКД було продемонстровано ефективність дапагліфлозину 10 мг на додаток до стандартної терапії лікування ХХН. Дапагліфлозин 10 мг знижує відносний ризик погіршення функції нирок¹, розвиток термінальної стадії ниркової

¹ Погіршення функції нирок означає стійке зниження рШКФ $\geq 50\%$

недостатності та смерті від серцевих та ниркових захворювань (комбінована первинна кінцева точка) на 39% (95% довірчий інтервал (ДІ), 0,51-0,72, $P < 0,001$) порівняно з плацебо в пацієнтів із ХХН 2-4 стадії та підвищеною екскрецією альбуміну з сечею. Ефективність дапагліфлозину не залежала від глікемічного статусу пацієнта [2].

Дапагліфлозин 10 мг у дослідженні DAPA-SKD продемонстрував зниження відносного ризику СС смерті та госпіталізації з приводу СН на 29% порівняно з контрольною групою (95% ДІ, 0,55-0,92, $P = 0,009$). У ході дослідження було досягнуто достовірне зниження відносного ризику загальної смерті на 31% (95% ДІ, 0,53-0,88, $P = 0,004$) у групі пацієнтів, які отримували дапагліфлозин 10 мг порівняно з групою плацебо [2]².

Значущість затвердження показання для лікування пацієнтів із ХХН в Україні важко переоцінити. Прогресування ХХН неминуче призводить до переходу пацієнтів на замісну ниркову терапію (гемодіаліз). Проте, завдяки новій терапії препаратом Форксіга (дапагліфлозин 10 мг) — високопотужним, селективним та зворотним інгібітором НЗКТГ-2 [1] — у значній частині дорослих пацієнтів із ХХН з'являється можливість зупинити прогресування ХХН та знизити ризик переходу на гемодіаліз.

Стосовно показника NNT (number needed to treat) дослідження показало, що аби попередити розвиток однієї несприятливої події в пацієнта з ХХН в рамках первинної кінцевої точки, необхідно пролікувати дапагліфлозином 19 пацієнтів із ХХН (при медіані тривалості періоду подальшого спостереження 2,4 року) [2].

Профіль безпеки препарату Форксіга в дослідженні DAPA-SKD відповідав уже встановленому. Результати дослідження DAPA-SKD опубліковані в журналі «The New England Journal of Medicine» [2].

Сукупний потенціал лікарського засобу Форксіга, доведений результатами досліджень і підтверджений схваленням низки показань для лікування дорослих пацієнтів, сприятиме у подальшому зниженню тягаря відповідних захворювань для сфери охорони здоров'я як у світі, так і в Україні.

² Серцево-судинна смерть та госпіталізація з приводу серцевої недостатності і загальна смертність доведені за допомогою регресійної моделі Кокса: відносний ризик 0,71 (95% довірчий інтервал 0,55–0,92) та 0,69 (95% довірчий інтервал 0,53–0,88) відповідно.

Про препарат Форксіга

Препарат Форксіга (дапагліфлозин 10 мг для перорального застосування 1 раз на добу) — селективний інгібітор НЗКТГ-2 за наступними показаннями [1]:

1. Лікування недостатньо контрольованого цукрового діабету 2-го типу як доповнення до дієти та фізичних навантажень:
 - як монотерапія, коли застосування метформіну вважається неможливим через непереносимість лікарського засобу;
 - у поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування цукрового діабету 2-го типу.
2. Показаний дорослим для лікування симптоматичної хронічної СН зі зниженою фракцією викиду
3. Показаний дорослим для лікування хронічної хвороби нирок.

Про компанію «АстраЗенека»

«АстраЗенека» — міжнародна науково-орієнтована біофармацевтична компанія, націлена на дослідження, розробку і виведення на ринок рецептурних препаратів переважно в таких терапевтичних областях, як онкологія, кардіологія, нефрологія і метаболізм, респіраторні та аутоімунні захворювання. Компанія «АстраЗенека», що базується в Кембриджі (Великобританія), представлена більше ніж у 100 країнах світу, а її інноваційні препарати застосовують мільйони пацієнтів в усьому світі [6].

Для отримання додаткової інформації, будь ласка, звертайтеся до ТОВ «АстраЗенека Україна» за телефоном: +38 (044) 391-52-82 або за електронною поштою ukraine@astrazeneca.com.

Відвідайте веб-сторінку компанії, щоб більше дізнатись про її діяльність в Україні: www.astrazeneca.ua

Список використаної літератури

1. Інструкція для медичного застосування препарату ФОРКСІГА, затверджена Наказом МОЗ України №814 від 16.05.2022, реєстраційні посвідчення МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02 термін дії необмежений з 30.11.2018
2. Hiddo J.L. Heerspink et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease October 8, 2020 N Engl J Med 2020; 383:1436-1446 DOI: 10.1056/NEJMoa2024816
3. FDA <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-treatment-chronic-kidney-disease> Дата останнього перегляду 21.05.2022
4. EMA 2021 https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/forxiga-epar-medicine-overview_en.pdf
5. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease VOL 98 | ISSUE 4S | OCTOBER 2020
6. <https://www.astrazeneca.com/our-therapy-areas/biopharmaceuticals.html>



Українська
Асоціація
клінічних
ендокринологів

www.iem.net.ua
www.lavconsult.com.ua
www.facebook.com/EndoSchool
www.youtube.com/c/EndoTime

Науково-освітній Проект

Школа ендокринолога

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 НУОЗ ім. П.Л. Шупика

НАУКОВИЙ КЕРІВНИК «ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА»:

Директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка
НАМН України» (м. Київ),
Президент Української Асоціації клінічних ендокринологів,
д.мед.н., Віце-президент НАМН України, академік **М.Д. Тронько**

ТЕХНІЧНИЙ ОРГАНІЗАЦІЙНИЙ ПАРТНЕР: ТОВ «ЛАВ КОНСАЛТ»

ФОРМАТ:

інтерактивні лекції, майстер-класи,
розбір клінічних випадків, дискусії

ФАХ УЧАСНИКІВ:

ендокринологи, терапевти, хірурги,
лікарі загальної практики

Календар*

ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА-2022:

– 23-26 лютого м. Київ
– 13-16 квітня м. Ужгород
– 08-11 червня м. Трускавець
– 07-10 вересня м. Львів
– 26-29 жовтня м. Одеса

ДЕТАЛІ ЩОДО УЧАСТІ:

044 33 77 951
www.lavconsult.com.ua
www.fb.com/EndoSchool
www.endotime.com.ua
endoschool@ukr.net

* Наведено календар очного формату (з присутніми учасниками у залі).

Онлайн-формат (проведення на www.endotime.com.ua) - дати можуть бути відкореговані

Дати/локації можуть бути змінені з урахуванням епід.ситуації у країні

Заплановано також Школи ендокринології для сімейних лікарів



Проблема акромегалії в Україні. Створення Всеукраїнського національного реєстру хворих на акромегалію та аналіз попередніх даних

М.Д. Тронько¹,
Ю.І. Караченцев²,
А.М. Кваченюк¹,
О.О. Хижняк²,
М.О. Гук³,
О.М. Возняк⁴,
Л.А. Луценко¹

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

²ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України»

³ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»

⁴Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами

Резюме. Акромегалія — рідкісне захворювання з прихованим початком, причиною якого є гіперсекреція соматотропного гормону (СТГ), як правило, внаслідок аденоми гіпофіза. **Мета** — вивчення ініціальних даних Всеукраїнського національного реєстру хворих на акромегалію (надалі — Реєстр), накопичених протягом першого року його роботи, та створення рекомендацій по менеджменту пацієнтів із неконтрольованим захворюванням. **Матеріал і методи.** Проведено аналіз епідеміологічної, біохімічної та клінічної характеристик хворих на акромегалію, оцінка охоплення пацієнтів різними методами лікування (нейрохірургічне, медикаментозне і/або променеве), виявлення коморбідних захворювань, оцінка якості надання медичної допомоги та відповідності українських медичних реалій міжнародним стандартам ведення хворих. Встановлення діагнозу здійснювалося шляхом проведення глюкозо-толерантного тесту та визначення інсуліноподібного фактора росту (ІФР-1). **Результати.** Із 2020 р. та до цього часу проводиться збір даних для створення Реєстру, який розташований на єдиному локальному сервері та комп'ютерних потужностях громадської організації «Українська асоціація клінічних ендокринологів». Станом на 01.02.2022 р. в Реєстрі є дані для 452 пацієнтів з акромегалією, хоча розрахункова кількість хворих на акромегалію для України згідно з ймовірною популяційною поширеністю повинна становити 1158-5661 пацієнтів. Співвідношення жінок і чоловіків становило 3,1:1. Середній вік встановлення діагнозу становить 43 роки (у чоловіків — 40 років, у жінок — 44 роки). За результатами магнітно-резонансної томографії 357 осіб (79%) мали макроаденоми, 77 осіб (17%) — мікроаденоми та у 18 осіб (4%) розмір пухлини був невизначений. Основними симптома-

ми акромегалії були акромегалоїдні риси обличчя (96,9%), артралгії (73,9%), головний біль (71,5%), втома (50,9%), гіпергідроз (48,5%), артеріальна гіпертонія (44,0%), м'язова слабкість (42,0%), порушення менструального циклу (27,0%), синдром нічного апное (23,9%), зниження гостроти зору (23,5%), депресія (23,0%), біль у кістках (19,0%), запаморочення (15,0%), ожиріння (12,0%), зниження лібідо (10,6%), набряки (6,0%), галакторея в жінок (4,9%) і безпліддя (3,0%). 92,9% пацієнтів у Реєстрі мали ускладнення, зокрема патологію щитоподібної залози (65,9%), артеріальну гіпертензію (59,1%), акромегалічну артропатію (55,1%), репродуктивні порушення (49,6%), нічні апное (33%), цукровий діабет (31%), карпальний тунельний синдром (10,4%) і поліпи кишківника (3,1%). Серед порушень вуглеводного обміну найчастіше діагностували цукровий діабет (31,0%), рідше — порушення глікемії натще (17,5%) та порушення толерантності до глюкози (5,1%). Загальна частота серцево-судинної патології становила 80,3%, серед яких реєстрували артеріальну гіпертензію (59,1%), кардіомегалію (19,7%), ураження серцевих клапанів (14,4%), порушення серцевого ритму (5,3%) і серцеву недостатність (2,4%). Діагноз злоякісних утворень було встановлено в 17 пацієнтів, з яких у 6 хворих — рак молочної залози, у 6 — рак щитоподібної залози, у 2 — рак шийки матки, у 1 — рак шкіри, у 1 — менінгіома та в 1 — тимома. У 67,9% пацієнтів методом первинного лікування було трансназальне трансфеноїдальне хірургічне втручання. Частота призначення пацієнтам променевої терапії склала 12,0%, з яких у 79,6% випадків променева терапія поєднувалася з хірургічним лікуванням та у 20,4% проводилася як монотерапія. Медикаментозне лікування отримували 265 пацієнтів (58,6%), із них прооперованих — 127 осіб (47,9%). При цьому потребували медикаментозного лікування 81,2% хворих. 191 пацієнт (72,1% від загальної кількості, хто отримував медикаментозну терапію) приймали агоністи дофаміну, 55 пацієнтів (20,7%) — аналоги соматостатину та 19 осіб (7,2%) — пегвісомант. Частка пацієнтів, які взагалі не отримували лікування з приводу акромегалії, становить 17,3%. Серед усіх хворих повну клініко-лабораторну ремісію захворювання мали 6,2%, неповну ремісію — 9,1%; відсутність біохімічного контролю акромегалії діагностовано у 84,7%. 13,5% пацієнтів, попри неадекватний біохімічний контроль, відмічали покращення якості життя та поліпшення перебігу коморбідних захворювань. **Висновки.** Дані Реєстру дозволяють констатувати вкрай низький відсоток досягнення клініко-лабораторної ремісії у хворих на акромегалію та, відповідно, прогнозувати суттєву тенденцію до подальшого розвитку коморбідних станів, підвищення показників смертності, постійного збільшення кількості пацієнтів, внесених до Реєстру, зміни частоти виявленої коморбідної патології та ускладнень, а також показників лікування.

Ключові слова: акромегалія, Всеукраїнський національний реєстр хворих на акромегалію, діагностика, лікування.

Акромегалія — рідкісне захворювання з прихованим початком, причиною якого є гіперсекреція СТГ, як правило, внаслідок аденоми гіпофізу. На сьогодні існують міжнародні рекомендації щодо діагностики та ведення хворих на акромегалію [1, 2]. Однак відсутність доступної медичної допомоги (лабораторних та інструментальних обстежень, медикаментозних препаратів та інше) може бути причиною «невідповідності» реальної життєвої практики клінічним рекомендаціям [3, 4].

Мета роботи — вивчення ініціальних даних Реєстру, накопичених протягом першого року його роботи, та створення рекомендацій по менеджменту пацієнтів із неконтрольованим захворюванням.

Матеріал і методи

У цій роботі проводиться аналіз епідеміологічної, біохімічної та клінічної характеристик хворих на акромегалію, оцінка охоплення пацієнтів різними методами лікуванням (нейрохірургічне, медикаментозне і/або променеве), виявлення коморбідних захворювань, оцінка якості надання медичної допомоги та відповідності українських медичних реалій міжнародним стандартам ведення хворих.

Можливість створення Всеукраїнського національного реєстру хворих на акромегалію з'явилась завдяки отриманню Громадською організацією «Українська асоціація клінічних ендокринологів» незалежного медичного гранту «Покращення менеджменту

Оригінальні дослідження

пацієнтів із неконтрольованою акромегалією» (Competitive Grant Program) від компанії «Пфайзер» («Pfizer»).

Із 2020 р. та до цього часу проводиться збір даних для створення Реєстру. Для кожного хворого проводиться збір наступної інформації: персональні дані, адреса та контакти, соціальні дані, оцінка якості життя, антропометрія, клінічні дані (діагноз і дата його постановки), коморбідні захворювання, результати магнітно-резонансної томографії та лабораторних обстежень, дані про проведені хірургічне, медикаментозне (фактичне та показане) і/або променеве лікування, ефективність проведеного лікування.

Зараз Реєстр розташований на єдиному локальному сервері та комп'ютерних потужностях Громадської організації «Українська асоціація клінічних ендокринологів». Дані пацієнтів вводяться в спеціально розроблену програму, яка дозволяє переглядати інформацію, вносити правки та отримувати статистичні дані в режимі реального часу (<https://www.uamr.in.ua/login>). Введення даних здійснюють лікарі, що отримали доступ до Реєстру від Громадської організації «Українська асоціація клінічних ендокринологів». Кожен дослідник має доступ до інформації, яку він вводив, та до загальної статистики. Розширений доступ до Реєстру мають відповідальні фахівці трьох установ — ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» і ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України».

Створення Реєстру проводиться з дозволу Комісії з питань біоетики ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», яка за результатами оцінки етичних та морально-правових аспектів надала позитивне рішення щодо реалізації цього проекту Громадською організацією «Українська асоціація клінічних ендокринологів».

Реєстр увідповіднили з українським законодавством про захист персональних даних. Правові відносини, пов'язані із захистом і обробкою персональних даних громадян України, затверджені Законом України «Про захист персональних даних» №2297-VI від

01.06.2010 р. Можливість збору даних пацієнтів з акромегалією і гіпофізарним гігантизмом та створення Реєстру Громадською організацією «Українська асоціація клінічних ендокринологів» підтверджена представником Уповноваженого Верховної Ради України у сфері захисту персональних даних. При внесенні даних до Реєстру пацієнти надають письмову інформовану згоду на обробку персональних даних та згоду на внесення їх даних до Реєстру.

Об'єктом нашого дослідження є база даних Реєстру. Представлено аналіз даних 452 пацієнтів з акромегалією, що включені в Реєстр станом на 01.02.2022 р. У створенні та наповненні Реєстру (ведення пацієнтів з акромегалією та внесення даних у Реєстр, зокрема ретроспективно, відповідальними фахівцями) безпосередньо брали участь 4 установи — ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України» та клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами.

На жаль, в Україні відсутні центри, в яких пацієнт з акромегалією міг би отримати всі види лікування. Тому на певних етапах терапії, коли змінювалася тактика ведення пацієнта, він «змінював» вищевказані установи з врахуванням їх профілю. Ведення на етапі медикаментозної терапії проводилося переважно в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» і ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», хірургічне лікування — у ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України» та клінічній лікарні «Феофанія» Державного управління справами. Попри лікування в різних закладах, консультування пацієнта здійснювалося мультидисциплінарною командою, до складу якої входили лікар-ендокринолог, лікар-нейрохірург, лікар-офтальмолог і лікар-радіолог.

Результати та обговорення

Згідно з даними, представленими в національних реєстрах різних країн, поширеність акромегалії значно коливається залежно від

економічного стану країни, яка надає пацієнтам можливість доступу до своєчасної діагностики та лікування. Розрахункова поширеність акромегалії становить 2,8-13,7 випадку на 100000 населення, захворюваність — 0,2-1,1 нових випадків на 100000 населення на рік [5-7].

На жаль, в Україні немає вірогідних епідеміологічних даних щодо цієї патології. Враховуючи кількість населення України на 01.08.2021 р. (без урахування тимчасово окупованої території Автономної Республіки Крим і м. Севастопіль) — 41 362 400, розрахункова кількість хворих на акромегалію для України згідно з ймовірною популяційною поширеністю повинна становити 1158-5661 пацієнтів. В Україні в Реєстр хворих з акромегалією на 01.02.22 р. включено 452 пацієнта. Тобто кількість пацієнтів у Реєстрі не відповідає світовим статистичним показникам. Невідповідність поширеності пов'язана з низькою частотою виявлення акромегалії, пізньою діагностикою та відсутністю збору статистичних даних в Україні протягом багатьох років.

У Реєстрі серед хворих на акромегалію переважають жінки — 75,4%, що перевищує частку жінок в інших національних реєстрах. Співвідношення жінок і чоловіків становить 3,1:1.

Середній вік встановлення діагнозу становить 43 роки (у чоловіків — 40 років, у жінок — 44 роки), що відповідає світовим показникам [8-10]. Більшість пацієнтів (60,8%) на момент встановлення діагнозу були віком від 30 до 60 років, 9,3% пацієнтів були молодше 30 років. У всіх вікових категоріях переважає частка жінок (**табл. 1**).

Акромегалію швидше діагностували в чоловіків, оскільки середня затримка встановлення діагнозу від появи перших симптомів у жінок була на 2 роки довша, що свідчить про необхідність підвищення обізнаності жінок та лікарів певних спеціальностей (лікарів-гінекологів та лікарів-маммологів) щодо акромегалії.

Клінічні симптоми на момент встановлення діагнозу були досить різноманітними (**табл. 2**). Найчастіше серед клінічної симптоматики в пацієнтів зустрічалися акромегалоїдні риси обличчя, що свідчить про пізнє виявлення захворювання. Пізня діагностика акромегалії погіршує стан здоров'я пацієнта, призводячи до появи низки системних

Таблиця 1. Вік встановлення діагнозу серед пацієнтів з акромегалією згідно Реєстру

Table 1. Age of diagnosis among patients with acromegaly according to the All-Ukrainian National Register of Acromegaly Patients

Вік (роки) Age (years)	Жінки* Women*	Чоловіки* Men*	Разом* Total*
<30	31 (73,8 / 9,1)	11 (26,2 / 9,9)	42 (100,0 / 9,3)
30-39	62 (71,3 / 18,2)	25 (28,7 / 22,5)	87 (100,0 / 19,2)
40-49	58 (70,7 / 17,0)	24 (29,3 / 21,6)	82 (100,0 / 18,1)
50-59	81 (76,4 / 23,7)	25 (23,6 / 22,6)	106 (100,0 / 23,5)
60-69	74 (81,3 / 21,7)	17 (18,7 / 15,3)	91 (100,0 / 20,1)
≥70	35 (79,5 / 10,3)	9 (20,5 / 8,1)	44 (100,0 / 9,8)
Разом Total	341 (75,4 / 100,0)	111 (24,6 / 100,0)	452 (100,0 / 100,0)

Примітка: * — абсолютна кількість (відсоток від загальної кількості відповідного віку / відсоток від загальної кількості відповідної статті).

Note: * — absolute amount (percentage of the total number of the relevant age / percentage of the total number of the relevant article).

порушень, кількість та тяжкість яких збільшується з пролонгацією латентного періоду [11].

Встановлення діагнозу в пацієнтів з акромегалією здійснювалося відповідно сучасним рекомендаціям — проведення глюкозо-толерантного тесту, який вважається найбільш надійним у діагностиці гіперсоматотропінемії, та визначення ІФР-1 [1].

Методика проведення глюкозо-толерантного тесту для діагностики акромегалії наступна: виконується забір крові з наступним визначенням рівня СТГ натще та через кожні 30 хвилин протягом 2 годин після приймання 75 г глюкози. Рівень СТГ <1 нг/мл характерний для здорових осіб, тоді як у хворих на акромегалію він залишається >1 нг/мл.

Рівні СТГ та ІФР-1 на момент постановки діагнозу акромегалії не мали суттєвої різниці в чоловіків та жінок. Базальні рівні ІФР-1 були вищі в пацієнтів зі супутнім цукровим діабетом.

У наших пацієнтів генетичні дослідження не проводили та генетичні діагнози не встановлювали.

Наявність пухлинного процесу в гіпофізі підтверджується шляхом проведення магнітно-резонансної томографії гіпофіза, яка дозволяє не тільки візуалізувати пухлину та визначити її розмір, але й визначити розповсюдженість неопластичного процесу та ступінь інвазії в прилеглі структури.

Оригінальні дослідження

Таблиця 2. Частота симптомів серед пацієнтів з акромегалією згідно Реєстру

Table 2. Frequency of symptoms among patients with acromegaly according to the All-Ukrainian National Register of Acromegaly Patients

Симптоми Symptoms	Частота (%) Frequency, %
Акромегалоїдні риси обличчя Acromegaloid facial features	96,9
Артралгії Arthralgia	73,9
Головний біль Headache	71,5
Втома Fatigue	50,9
Гіпергідроз Hyperhidrosis	48,5
Артеріальна гіпертензія Arterial hypertension	44,0
М'язова слабкість Muscle weakness	42,0
Порушення менструального циклу Menstrual disorders	27,0
Синдром нічного апное Sleep apnea syndrome	23,9
Зниження гостроти зору Decreased visual acuity	23,5
Депресія Depression	23,0
Біль в кістках Bone pain	19,0
Запаморочення Dizziness	15,0
Ожиріння Obesity	12,0
Зниження лібідо Decreased libido	10,6
Набряки Edema	6,0
Галакторея (у жінок) Galactorrhea (in women)	4,9
Безпліддя Infertility	3,0

Результати магнітно-резонансної томографії були доступні в 100% пацієнтів, із них 357 осіб (79%) мали макроаденоми, 77 осіб (17%) — мікроаденоми та у 18 осіб (4%) розмір пухлини був невизначений. У нашому дослідженні переважає частка макроаденом, що суттєво не відрізняється від даних інших реєстрів та свідчить про пізню діагностику акромегалії [8, 12-14].

Хронічна гіперсоматотропіємія є причиною цілого спектра порушень, що призводить

до метаболічних розладів, серцево-судинної, легеневої та онкологічної патологій, артропатій та інших патологічних станів.

Кількість пацієнтів у Реєстрі, що мали ускладнення, становила 92,9% (табл. 3).

Таблиця 3. Поширеність ускладнень серед пацієнтів з акромегалією згідно Реєстру

Table 3. Prevalence of complications among patients with acromegaly according to the All-Ukrainian National Register of Acromegaly Patients

Ускладнення Complications	Поширеність (%) Prevalence, %
Вузловий зоб Nodular goiter	65,9
Артеріальна гіпертензія Arterial hypertension	59,1
Артропатія Arthropathy	55,1
Репродуктивні порушення Reproductive disorders	49,6
Апное Apnea	33,0
Цукровий діабет Diabetes mellitus	31,0
Карпальний тунельний синдром Carpal tunnel syndrome	10,4
Поліпи товстого кишківника Intestinal polyps	3,1

Серед порушень вуглеводного обміну найчастіше діагностували цукровий діабет (31,0%), рідше — порушення глікемії натще (17,5%) та порушення толерантності до глюкози (5,1%).

Порушення вуглеводного обміну класифікувалися згідно з критеріями Американської діабетичної асоціації (American Diabetes Association) [15, 16]. Діагноз цукрового діабету встановлювали при рівнях глюкози плазми крові $\geq 7,0$ ммоль/л натще та/або $\geq 11,1$ ммоль/л через 2 години після навантаження 75 г глюкози. Порушення глікемії натще діагностували при рівні глюкози плазми крові $\geq 6,1$ - $<7,0$ ммоль/л натще та $<7,8$ ммоль/л через 2 години після навантаження 75 г глюкози. Діагноз порушення толерантності до глюкози виявляли при рівні глікемії $<7,0$ натще та $\geq 7,8$ - $<11,1$ ммоль/л через 2 години після навантаження 75 г глюкози.

Частота виявлених порушень вуглеводного обміну в пацієнтів з акромегалією в нашому дослідженні не відрізнялася від показників, вказаних в інших реєстрах [17-19].

Загальна частота серцево-судинної патології, яка є основною причиною смертності при акромегалії, становила 80,3%. Артеріальна гіпертензія на момент збору інформації реєструвалася у 59,1% пацієнтів, кардіомегалія — у 19,7%, ураження серцевих клапанів — у 14,4%, порушення серцевого ритму — у 5,3% і серцева недостатність — у 2,4%. Порівняно з даними інших реєстрів частота артеріальної гіпертензії у наших хворих була значно вищою — 59,1% проти 27-33% [17-19]. Наявність артеріальної гіпертензії підтверджувалася при рівні систолічного тиску >140 мм рт. ст. та/або діастолічного тиску >90 мм рт. ст. [20]. Частота інших важливих серцево-судинних ускладнень суттєво не відрізнялася порівняно з даними інших реєстрів [18, 19].

У 33% пацієнтів, які скаржилися на хропіння, мимовільне припинення дихання під час сну і/або сухість у роті після пробудження була запідозрена одна з ознак акромегалії — синдром нічного апное. Але підтвердити діагноз вдалося в 4,2% пацієнтів, оскільки рутинне проведення полісомнографії в Україні малодоступне. А отже, справжній рівень поширеності нічного апное серед наших хворих залишається невизначеним, хоча за даними літератури може бути діагностованим у чверті пацієнтів [18].

Акромегалія асоціюється зі збільшенням захворюваності на новоутворення, які займають друге місце серед супутніх захворювань після артеріальної гіпертензії та складають близько 30,1% [21]. У пацієнтів з акромегалією переважають доброякісні пухлини (71,6% від усіх випадків), а саме — поліпи товстого кишківника та вузловий зоб; зляккісні пухлини зустрічаються зрідка (4,5%), а у 20% хворих не виявлено новоутворень будь-якої локалізації [22].

У нашому Реєстрі переважає вузлова патологія щитоподібної залози, яка діагностована у 65,9% пацієнтів та підтверджена при проведенні ультразвукового дослідження.

Поширеність патології товстого кишківника серед пацієнтів Реєстру, найімовірніше, недооцінена, оскільки в більшості випадків (93,4%) при діагностиці акромегалії колоноскопія не проводилася. При включенні до Реєстру пацієнтам рекомендували пройти колоноскопію, результати якої будуть проаналізовані після отримання даних.

Діагноз зляккісних утворень було встановлено в 17 пацієнтів (3,8%), із них у 6 хворих — рак молочної залози, у 6 — рак щитоподібної залози, у 2 — рак шийки матки, у 1 — рак шкіри, у 1 — менінгіома та в 1 — тимоме.

Оскільки онкологічна патологія є однією з причин смерті при акромегалії, важливе своєчасне виявлення новоутворень і подальше патогенетичне та симптоматичне лікування. Але вірогідні статистичний аналіз і висновки можливо зробити при наявності спеціального медичного обладнання для проведення відповідних діагностичних процедур, наприклад, таких як колоноскопія.

Діагностика остеопорозу пацієнтам з акромегалією не проводилася, однак 2,9% пацієнтів мали переломи в анамнезі, що може свідчити про можливе зниження кісткової щільності та можливий остеопороз. В інших реєстрах частота остеопорозу в пацієнтів з акромегалією становить 12,3% [18], а отже наші пацієнти потребують проведення денситометрії та скринінгу на остеопороз.

Таким чином, деякі показники частоти коморбідних станів у нашому Реєстрі суттєво не відрізнялися від відповідних показників інших реєстрів, інші мали суттєву різницю, що пов'язано з пізньою діагностикою акромегалії та відсутністю широкого доступу до діагностичних ресурсів у нашій країні.

В останні роки активно впроваджуються методи лікування акромегалії. Підхід до терапії, що має високий профіль ефективності та безпеки, включає три види лікування: хірургічне, медикаментозне та променево [1, 23-25].

Частка пацієнтів, які взагалі не отримували лікування з приводу акромегалії, становить 17,3%. Причинами слугували наявність протипоказань до нейрохірургічного втручання, відмова пацієнта від хірургічного лікування або відсутність можливості отримання медикаментозного лікування.

У 67,9% пацієнтів методом первинного лікування було трансназальне трансфеноїдальне хірургічне втручання, що відповідає даним інших реєстрів [8, 12, 17]. Частка пацієнтів, що отримали нейрохірургічне лікування, як обов'язковий перший етап лікування, залишається стабільною протягом 2010-2021 рр., і продовжує бути значно нижчою за відповідний показник розвинених країн (до 95% за даними

Оригінальні дослідження

ACROSTUDY — Реєстру спостережень, призначеного для отримання даних про безпеку та ефективність терапії пегвісомантом — антагоністом рецепторів гормону росту, що використовується в лікуванні акромегалії).

Трансназальні операції при акромегалії в Україні переважно проводяться у великих нейрохірургічних центрах кваліфікованими нейрохірургами. Але, чіткого дотримання вимоги необхідного досвіду нейрохірурга (не менше 50 операцій на гіпофізі на рік) все ще немає. Як, фактично, і немає в Україні обов'язкового контролю дотримання принципу мультидисциплінарності у встановленні діагнозу та тактики лікування для більшості пацієнтів з акромегалією. На цей момент, автори констатують поживлення міждисциплінарної співпраці в галузі виконання вимог міжнародних протоколів лікування акромегалії та прагнення до створення експертних гіпофізарних центрів, які б забезпечували всі модальності лікування цього складного нейроендокринного захворювання.

Частота призначення пацієнтам променевої терапії була нижчою порівняно з іншими реєстрами та становила 12%, з яких у 79,6% випадків променева терапія поєднувалася з хірургічним лікуванням та у 20,4% проводилася як монотерапія. За даними інших реєстрів променевої терапії використовують переважно як доповнення до хірургічного лікування [8, 17].

Медикаментозне лікування отримували 265 пацієнтів (58,6%), із них прооперованих — 127 осіб (47,9%). При цьому потребували медикаментозного лікування 81,2% хворих. 191 пацієнт (72,08% від загальної кількості, хто отримував медикаментозну терапію) приймали агоністи дофаміну, 55 пацієнтів (20,75%) — аналоги соматостатину та 19 осіб (7,17%) — антагоніст рецепторів СТГ пегвісомант. Тобто, найчастіше пацієнтам з акромегалією призначалися агоністи дофаміну навіть при відсутності секреції аденомою пролактину. Хоча за даними метааналізу відомо, що тільки $\approx 30\%$ пацієнтів досягають біохімічного контролю при лікуванні каберголіном [26]. Серед агоністів дофаміну призначалися каберголін (61,3%) та бромокриптин (38,7%). Частота призначення медикаментозного лікування в наших хворих дещо нижча порівняно з іншими реєстрами, в яких відповідний

показник становить 68-78% [8, 17, 19]. Але крім факту призначення терапії важливе значення має препарат (фармакологічна група) та тривалість лікування.

Недостатній відсоток медикаментозної терапії та переважання серед препаратів агоністів дофаміну пов'язані з вкрай обмеженим доступом пацієнтів до дорогого патогенетичного лікування. На жаль, 100% забезпечення препаратами хворих на акромегалію на державному рівні відсутнє [27].

Та навіть при необхідності та наявній можливості призначення медикаментозного лікування вибір препарату, на жаль, у більшості випадків не враховував маркери відповіді на терапію аналогами соматостатину (індекс проліферативної активності Ki-67; експресія gsp-мутації, SSTR2, b-аррестину; співвідношення 2/5 типів SSTR2; наявність/відсутність SSTR5NMD4, AIP-мутації) у зв'язку з відсутністю можливостей їх визначення. Нагода визначати деякі маркери (зокрема, проліферативний індекс Ki-67 та співвідношення 2/5 типів SSTR2) для ширшого використання з'явилася лише останнім часом. Тому основними критеріями вибору препарату для пацієнтів були: розмір пухлини, вік хворого, інтенсивність сигналу на T-2 зображеннях магнітно-резонансної томографії, у деяких випадках — рівень СТГ через 2 год після введення октреотиду короткої дії.

Ефективність контролю акромегалії в пацієнтів, що отримували медикаментозне лікування оцінити складно, оскільки більшість пацієнтів приймають препарати нерегулярно з порушенням кратності приймання та нерегулярним біохімічним контролем. Нам вдалося проаналізувати дані лише 116 пацієнтів, які отримували короткий безперервний (не менше трьох місяців) курс лікування.

Згідно з міжнародними рекомендаціями метою лікування акромегалії є: біохімічна ремісія захворювання — нормалізація ІФР-1 до вікового рівня та зниження рівня СТГ (спорадичного або при проведенні глюкозо-толерантного тесту) < 1 нг/мл; контроль розміру аденоми та запобігання локальному мас-ефекту; зменшення клінічних проявів акромегалії; запобігання виникненню супутніх захворювань, а при їх виникненні — покращення їх перебігу; запобігання передчасній смерті [1]. У

пацієнтів, які отримують антагоністи рецепторів СТГ, при оцінці ремісії серед лабораторних показників враховується тільки рівень ІФР-1.

Серед усіх наших хворих повну клініко-лабораторну ремісію захворювання мали 6,2%, неповну ремісію – 9,1%; відсутність біохімічного контролю акромегалії діагностовано у 84,7%. 13,5% пацієнтів, попри неадекватний біохімічний контроль, відмічали покращення якості життя та поліпшення перебігу коморбідних захворювань.

Висновки

Реєстр пацієнтів з акромегалією та гіпофізарним гігантизмом є першим в Україні, а його дані постійно та динамічно оновлюються.

Дані Реєстру дозволяють констатувати вкрай низький відсоток досягнення клініко-лабораторної ремісії у хворих на акромегалію та, відповідно, прогнозувати суттєву тенденцію до подальшого розвитку коморбідних станів та підвищення показників смертності.

Ми прогнозуємо постійне збільшення кількості пацієнтів, внесених до Реєстру, і зміну частоти виявленої коморбідної патології та ускладнень, а також показників лікування.

Значний вплив на якість медичної допомоги при акромегалії має доступність пацієнтів до різних ресурсів, потрібних для діагностики та лікування цієї нозології (лабораторних, інструментальних і терапевтичних), а також характеристика та поточний стан місцевої системи охорони здоров'я. Враховуючи нерівнозначність доступу до ресурсів та клінічної практики в різних країнах, обмін даною інформацією може бути інформативним для дослідників даної патології.

Список використаної літератури

- Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Nov;99(11):3933-51. doi: 10.1210/jc.2014-2700.
- Melmed S, Bronstein MD, Chanson P, Klibanski A, Casanueva FF, Wass JAH, et al. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nat Rev Endocrinol.* 2018 Sep;14(9):552-61. doi: 10.1038/s41574-018-0058-5.
- Тронько МД, Кваченюк АМ, Луценко ЛА, Супрун ІС, Охрімчук ОО. Орфанні захворювання в онкоендокринології (огляд літератури й власні дані). *Практична онкологія.* 2020;3(2):5-17 (Tronko MD, Kvachenyuk AM, Lutsenko LA, Suprun IS, Ohrimchuk OO. Orphan diseases in endocrinology (literature review and own experience). *Practical Oncology.* 2020;3(2):5-17). doi: 10.22141/2663-3272.3.2.2020.215659.
- Bolanowski M, Adnan Z, Doknic M, Guk M, Hána V, Ilovayskaya I, et al. Acromegaly: Clinical Care in Central and Eastern Europe, Israel, and Kazakhstan. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Feb 22;13:816426. doi: 10.3389/fendo.2022.816426.
- Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010 Mar;72(3):377-82. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03667.x.
- Burton T, Le Nestour E, Neary M, Ludlam WH. Incidence and prevalence of acromegaly in a large US health plan database. *Pituitary.* 2016 Jun;19(3):262-7. doi: 10.1007/s11102-015-0701-2.
- Lavrentaki A, Paluzzi A, Wass JA, Karavitaki N. Epidemiology of acromegaly: review of population studies. *Pituitary.* 2017 Feb;20(1):4-9. doi: 10.1007/s11102-016-0754-x.
- Bex M, Abs R, T'Sjoen G, Mockel J, Velkeniers B, Muermans K, et al. AcroBel--the Belgian registry on acromegaly: a survey of the 'real-life' outcome in 418 acromegalic subjects. *Eur J Endocrinol.* 2007 Oct;157(4):399-409. doi: 10.1530/EJE-07-0358.
- Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T, Pirilä T. Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992-2007. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Sep;95(9):4268-75. doi: 10.1210/jc.2010-0537.
- Gruppetta M, Mercieca C, Vassallo J. Prevalence and incidence of pituitary adenomas: a population based study in Malta. *Pituitary.* 2013 Dec;16(4):545-53. doi: 10.1007/s11102-012-0454-0.
- Khyzhnyak O, Mykytyuk M, Guk M, Nikolaiev R, Gogitidze T. Clinical and hormonal features of acromegaly in patients from a ukrainian neuroendocrinology centre. *Problems of Endocrine Pathology.* 2019;68(2):119-30. doi: 10.21856/j-PEP.2019.2.17.
- Sesnilo G, Gaztambide S, Venegas E, Picó A, Del Pozo C, Blanco C, et al. Changes in acromegaly treatment over four decades in Spain: analysis of the Spanish Acromegaly Registry (REA). *Pituitary.* 2013 Mar;16(1):115-21. doi: 10.1007/s11102-012-0384-x.
- Schöfl C, Franz H, Grussendorf M, Honegger J, Jaurisch-Hancke C, Mayr B, et al. Long-term outcome in patients with acromegaly: analysis of 1344 patients from the German Acromegaly Register. *Eur J Endocrinol.* 2012 Dec 10;168(1):39-47. doi: 10.1530/EJE-12-0602.
- Arosio M, Reimondo G, Malchiodi E, Berchiolla P, Borraccino A, De Marinis L, et al. Predictors of morbidity and mortality in acromegaly: an Italian survey. *Eur J Endocrinol.* 2012 Aug;167(2):189-98. doi: 10.1530/EJE-12-0084.
- American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in Diabetes-2020. *Diabetes Care.* 2020 Jan;43(Suppl 1):S14-S31. doi: 10.2337/dc20-S002.
- American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in Diabetes-2021. *Diabetes Care.* 2021 Jan;44(Suppl 1):S15-S33. doi: 10.2337/dc21-S002.
- Portocarrero-Ortiz LA, Vergara-Lopez A, Vidrio-Velazquez M, Uribe-Diaz AM, García-Dominguez A, Reza-Albarrán AA, et al. The Mexican Acromegaly Registry: clinical and biochemical characteristics at diagnosis and therapeutic outcomes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Nov;101(11):3997-4004. doi: 10.1210/jc.2016-1937.
- Petrossians P, Daly AF, Natchev E, Maione L, Blijdorp K, Sahnoun-Fathallah M, et al. Acromegaly at diagnosis in 3173 patients from the Liège Acromegaly Survey (LAS) Database. *Endocr Relat Cancer.* 2017 Oct;24(10):505-518. doi: 10.1530/ERC-17-0253.
- Maione L, Brue T, Beckers A, Delemer B, Petrossians P, Borson-Chazot F, et al. Changes in the management and comorbidities of acromegaly over three decades: the French Acromegaly Registry. *Eur J Endocrinol.* 2017 May;176(5):645-55. doi: 10.1530/EJE-16-1064.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018 Sep 1;39(33):3021-104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
- Berthon A, Olsson DS, Björholt I, Johannsson G. Comorbidities, treatment patterns and cost-of-illness of acromegaly in Sweden: a register-linkage population-based study. *Eur J Endocrinol.* 2017 Feb;176(2):203-12. doi: 10.1530/EJE-16-0623.
- Matyjaszek-Matuszek B, Obel E, Lewicki M, Kowalczyk-Bołtuć J, Smoleń A. Prevalence of neoplasms in patients with acromegaly – the need for a national registry. *Ann Agric Environ Med.* 2018 Sep 25;25(3):559-61. doi: 10.26444/aaem/85652.

Оригінальні дослідження

23. Katznelson L, Atkinson JL, Cook DM, Ezzat SZ, Hamrahian AH, Miller KK, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly--2011 update. *Endocr Pract.* 2011 Jul-Aug;17 Suppl 4:1-44. doi: 10.4158/ep.17.s4.1.
24. Cordido F, García Arnés JA, Marazuela Aspiroz M, Torres Vela E; grupo de Neuroendocrinología de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Guía práctica de diagnóstico y tratamiento de la acromegalia [Practical guidelines for diagnosis and treatment of acromegaly. Grupo de Neuroendocrinología de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición]. *Endocrinol Nutr.* 2013 Oct;60(8):457.e1-457.e15. Spanish. doi: 10.1016/j.endonu.2013.01.012.
25. Fleseriu M, Biller BMK, Freda PU, Gadelha MR, Giustina A, Katznelson L, et al. A Pituitary Society update to acromegaly management guidelines. *Pituitary.* 2021 Feb;24(1):1-13. doi: 10.1007/s11102-020-01091-7.
26. Sandret L, Maison P, Chanson P. Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 May;96(5):1327-35. doi: 10.1210/jc.2010-2443.
27. Тронько МД, Кваченюк АМ, Луценко ЛА, Супрун ІС, Охримчук ОО. Орфанні захворювання в ендокринології. *Ендокринологія.* 2020 Грудень 14;25(4):327-42 (Tronko MD, Kvachenyuk AM, Lutsenko LA, Suprun IS, Ohrimchuk OO. Orphan diseases in endocrinology. *Endokrynologia.* 2020 Dec 14;25(4):327-42. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2020.25-4.327.

Список скорочень

ІФР-1 — інсуліноподібний фактор росту-1

Реєстр — Всеукраїнський національний реєстр хворих на акромегалію

СТГ — соматотропний гормон

Register — All-Ukrainian National Register of Acromegalia Patients

The problem of acromegalia in Ukraine. Creation of the All-Ukrainian National Register of Acromegaly Patients and analysis of previous data

M.D. Tronko¹, Yu.I. Karachentsev², A.M. Kvachenyuk¹, O.O. Khyzhnyak², M.O. Huk³, O.M. Voznyak⁴, L.A. Lutsenko¹

¹State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

²State Institution «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

³State Institution «Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

⁴Feofania Clinical Hospital of the State Administration of Affairs

Abstract. Acromegaly is a rare disease with a latent origin, caused by hypersecretion of somatotrophic hormone, usually due to pituitary adenoma. **The aim** is to study the initial data of the All-Ukrainian National Register of Acromegaly Patients (hereinafter — the Register), accumulated during the first year of its operation, and to create recommendations for the management of patients with uncontrolled disease. **Material and methods.** The analysis of epidemiological, biochemical and clinical characteristics of patients with acromegaly, assessment of patients' coverage by different methods of treatment (neurosurgical, medical and/or radiation), detection

of comorbid diseases, assessment of quality of care and compliance of Ukrainian medical realities with international standards of patient management. The diagnosis was made by performing a glucose tolerance test and determining insulin-like growth factor.

Results. From 2020 to the present, data is being collected to create the Register, which is located on a single local server and computer facilities of the public organization «Ukrainian Association of Clinical Endocrinologists». As of February 1, 2022, the Register contains data for 452 patients with acromegaly, although the estimated number of patients with acromegaly for Ukraine according to the probable population prevalence should be 1158-5661 patients. The ratio of women to men was 3.1:1. The average age of diagnosis is 43 years (for men — 40 years, for women — 44 years). According to the results of magnetic resonance imaging, 357 people (79%) had macroadenomas, 77 people (17%) had microadenomas and in 18 people (4%) the size of the tumor was uncertain. The main symptoms of acromegaly were acromegaloid facial features (96.9%), arthralgia (73.9%), headache (71.5%), fatigue (50.9%), hyperhidrosis (48.5%), hypertension 44.0%, muscle weakness (42.0%), menstrual disorders (27.0%), sleep apnea syndrome (23.9%), decreased visual acuity (23.5%), depression (23.0%), bone pain (19.0%), dizziness (15.0%), obesity (12.0%), decreased libido (10.6%), edema (6.0%), galactorrhea in women (4.9%) and infertility (3.0%). 92.9% of patients in the Register had complications, including pathology of the thyroid gland (65.9%), hypertension (59.1%), acromegaly arthropathy (55.1%), reproductive disorders (49.6%), night apnea (33.0%), diabetes mellitus (31.0%), carpal tunnel syndrome (10.4%) and intestinal polyps (3.1%). Among the disorders of carbohydrate metabolism, diabetes mellitus was most often diagnosed (31.0%), less often — impaired fasting blood glucose disorders (17.5%) and impaired glucose tolerance (5.1%). The overall incidence of cardiovascular pathology was 80.3%, of which hypertension (59.1%), cardiomegaly (19.7%), heart valve disease (14.4%), cardiac arrhythmia (5.3%) and heart failure (2.4%) were registered. The diagnosis of malignancies was established in 17 patients, of which 6 patients had breast cancer, 6 had thyroid cancer, 2 had cervical cancer, 1 had skin cancer, 1 had meningioma and 1 had thymoma. In 67.9% of patients, the method of primary treatment was transnasal transsphenoidal surgery. The frequency of prescribing radiation therapy to patients was 12.0%, of which in 79.6% of cases radiation therapy was combined with surgical treatment and in 20.4% was performed as monotherapy. 265 patients (58.6%) received medical treatment, of which 127 were operated (47.9%). 81.2% of patients required medical treatment. 191 patients (72.1% of the total number receiving drug therapy) received dopamine agonists, 55 patients (20.7%) — somatostatin analogues and 19 people (7.2%) — pegvisomant. The proportion of patients who did not receive treatment for acromegaly is 17.3%. Among all patients, 6.2% had complete clinical and laboratory remission of the disease, 9.1% had incomplete remission; lack of biochemical control of acromegaly was diagnosed in 84.7%. 13.5% of patients, despite inadequate biochemical control, reported an improvement in qual-

ity of life and improved course of comorbid diseases. **Conclusions.** Data from the Register allow to state an extremely low percentage of clinical and laboratory remission in patients with acromegaly and, accordingly, to predict a significant trend towards further development of comorbid conditions, increased mortality, steady increase in the number of patients included in the Register, changes in the frequency of detected comorbid pathology and complications, as well as treatment indicators.

Keywords: acromegaly, All-Ukrainian National Register of Acromegaly Patients, diagnosis, treatment.

Для цитування: Тронько МД, Караченцев ЮІ, Кваченюк АМ, Хижняк ОО, Гук МО, Возняк ОМ, Луценко ЛА. Проблема акромегалії в Україні. Створення Всеукраїнського національного Реєстру хворих на акромегалію та аналіз попередніх даних. Ендокринологія. 2022;27(2):96-105. DOI: 10.31793/1680-1466.2022.27-2.96.

Адреса для листування: Луценко Лариса Андріївна, Lucenko_L_A@ukr.net; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Тронько Микола Дмитрович, д-р мед. наук, проф., чл.-кор. НАН України, акад. НАМН України, завідувач відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0001-7421-0981; Караченцев Юрій Іванович, д-р мед. наук, проф., акад. НАМН України, завідувач хірургічного відділення, директор ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», ORCID: 0000-0003-1317-6999; Кваченюк Андрій Миколайович, д-р мед. наук, проф., завідувач відділу орфанних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0001-6886-3804; Хижняк Оксана Олегівна, д-р мед. наук, проф., завідувачка відділу клінічної ендокринології, завідувачка відділення вікової ендокринології ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», ORCID: 0000-0002-4541-5248; Гук Микола Олександрович, д-р мед. наук, проф., головний науковий співробітник відділу нейроонкології та нейрохірургії дитячого віку ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України», ORCID: 0000-0003-0614-7364; Возняк Олександр Михайлович, д-р мед. наук, керівник центру нейрохірургії клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами, ORCID: 0000-0001-8254-9811; Луценко Лариса Андріївна, канд. мед. наук, провідн. наук. співроб. науково-практичного відділу орфанних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0001-7587-0324.

Особистий внесок: Тронько М.Д. — обговорення отриманих результатів, рецензування статті; Караченцев Ю.І. — рецензування статті; Кваченюк А.М. — концепція та дизайн дослідження, аналіз та інтерпретація результатів, редагування статті; Хижняк О.О. — відбір хворих для аналізу, виконання досліджень; Гук М.О. — відбір хворих для аналізу, виконання досліджень, редагування статті; Возняк О.М. — відбір хворих для аналізу, виконання досліджень; Луценко Л.А. — збір даних літератури, відбір хворих для аналізу, виконання досліджень, аналіз та інтерпретація результатів, підготовка та написання статті, оформлення статті.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного

фінансування Національної академії медичних наук України.

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

Стаття: надійшла до редакції 17.02.2022 р.; перероблена 20.04.2022 р.; прийнята до друку 21.06.2022 р.; надрукована 30.06.2022 р.

For citation: Tronko MD, Karachentsev Yul, Kvachenyuk AM, Khyzhnyak OO, Huk MO, Voznyak OM, Lutsenko LA. The problem of acromegalia in Ukraine. Creation of the All-Ukrainian National Register of Acromegaly Patients and analysis of previous data. Endokrynologia. 2022;27(2):96-105. DOI: 10.31793/1680-1466.2022.27-2.96.

Correspondence address: Lutsenko Larysa Andriyivna, Lucenko_L_A@ukr.net; State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Vyshgorodska Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Tronko Mykola Dmytrovych, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Cor. Member of the NAN of Ukraine, Acad. of the NAMS of Ukraine, Head of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, Director of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0001-7421-0981; Karachentsev Yuriy Ivanovych, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Acad. of the NAMS of Ukraine, Head of the Surgical Department, Director of the State Institution «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0003-1317-6999; Kvachenyuk Andriy Mykolayovych, Dr. Sci. (Medicine), Head of the Department of Orphan Diseases of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0001-6886-3804; Khyzhnyak Oxana Olehivna, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Head of the Department of Clinical Endocrinology, Head of the Department of Age Endocrinology, State Institution «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0002-4541-5248; Huk Mykola Oleksandrovych, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Chief Researcher of the Department of Children's Neurooncology and Neurosurgery, State Institution «Romodanov Neurosurgery Institute of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0003-0614-7364; Voznyak Oleksandr Mykhaylovych, Dr. Sci. (Medicine), Head of the Neurosurgery Center of the Feofania Clinical Hospital of the State Administration of Affairs, ORCID: 0000-0001-8254-9811; Lutsenko Larysa Andriyivna, Cand. Sci. (Medicine), Lead Researcher of Department of Orphan Diseases of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0001-7587-0324.

Personal contribution: Tronko M.D. — discussion of the results obtained, editing the article; Karachentsev Yu.I. — editing the article; Kvachenyuk A.M. — concept and design of research, analysis and interpretation, editing the article; Khyzhnyak O.O. — selection of patients for analysis, research; Huk M.O. — selection of patients for analysis, research, editing the article; Voznyak O.M. — selection of patients for analysis, research; Lutsenko L.A. — study of literature on the topic, selection of patients for analysis, research, analysis and interpretation, preparation and writing an article, article design.

Funding: the article was prepared within the budget funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Declaration of ethics: the authors declared no conflict of interest and financial obligations.

Article: received February 17, 2022; revised April 20, 2022; accepted June 21, 2022; published June 30, 2022.

Рівні аполіпопротеїнів А1/В, окислених ліпопротеїнів низької щільності та субстрату рецептора інсуліну-1 у плазмі крові хворих на COVID-19 і коморбідні захворювання, як можливі маркери важкості хвороби

В.В. Пушкар'юв,
Л.К. Соколова,
О.В. Фурманова,
О.А. Вишневська,
С.А. Червякова,
Ю.Б. Бельчина,
О.І. Ковзун,
В.М. Пушкар'юв

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

Резюме. Встановлено, що підвищений рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності та аполіпопротеїну А1 (apolipoprotein A1, ApoA1) у плазмі асоційований зі знизеним ризиком розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ). Підвищений рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності, аполіпопротеїну В (apolipoprotein B, ApoB) і, особливо, окислених ліпопротеїнів низької щільності (oxidized low-density lipoprotein, oxLDL) у плазмі крові асоціюється з підвищеним ризиком розвитку ССЗ. Інфекція COVID-19 (COroNaVirus Disease 2019) пов'язана з дисліпідемією та серцево-судинними ускладненнями. **Мета** — визначення вмісту ApoA1, ApoB, oxLDL і субстрату інсулінового рецептора-1 (insulin receptor substrate-1, IRS-1) у плазмі крові хворих на COVID-19, цукровий діабет (ЦД) та ССЗ (n=81). **Матеріал і методи.** ApoA1, ApoB та oxLDL визначали за допомогою наборів для імуноферментного аналізу («Elabscience», США). Вимірювання проводили при довжині хвилі 450 нм. **Результати.** Показано, що кількість ApoA1 у крові хворих на ЦД і, особливо, з COVID-19 була значно нижчою, ніж у крові здорових людей. Рівень ApoA1 у крові не демонструє подальшого зниження в пацієнтів як із COVID-19, так і з ЦД або ССЗ порівняно з пацієнтами з COVID-19 без супутніх захворювань. Встановлено, що рівень ApoB та oxLDL у крові хворих на ЦД і, особливо, з COVID-19 суттєво вищий, ніж у крові здорових людей. Рівень ApoB та oxLDL у крові вищий у пацієнтів із COVID-19, і із ЦД або ССЗ порівняно з пацієнтами з

COVID-19 без супутніх захворювань. Відношення концентрації ApoB до ApoA1 при інфекції COVID-19 зростало на порядок порівняно з хворими на ЦД, що свідчить про високий ризик серцево-судинних ускладнень. IRS є ключовим білком-адаптером, що опосередковує дію інсуліну та інсуліноподібних факторів росту в клітинах. Рівень IRS-1 у плазмі крові пацієнтів із COVID-19 був набагато (від 3,5 до більш ніж у 6 разів) вищим, ніж у крові здорових людей. Кількість IRS-1 у пацієнтів із COVID-19 і ЦД та ЦД+ССЗ вища, ніж у пацієнтів із COVID-19 без супутніх захворювань. У хворого на COVID-19, який помер від серцево-судинних ускладнень, рівень IRS-1 був у 15 разів вищий контрольного. **Висновок.** Рівні ApoA1, ApoB, oxLDL та IRS-1 можуть бути перспективними маркерами важкого перебігу захворювання на COVID-19.

Ключові слова: COVID-19, цукровий діабет, серцево-судинні захворювання, аполіпопротеїн A1, аполіпопротеїн B, окислені ліпопротеїни низької щільності, субстрат інсулінового рецептора-1, маркери.

Гідрофобні ліпіди не розчиняються в плазмі крові й для доставки до тканин вони упаковуються в ліпопротеїни з ефірами холестерину і тригліцеридами в серцевині та фосфоліпідами, вільним холестерином і аполіпопротеїнами на поверхні. Встановлено, що підвищений рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності та ApoA1 у плазмі асоційований зі зниженим ризиком розвитку ССЗ. Окрім потенційної кардіопротекторної функції, ліпопротеїни високої щільності та ApoA1, основні аполіпопротеїни HDL, також характеризуються протидіабетичними властивостями. Підвищення рівня ліпопротеїнів високої щільності та ApoA1 у плазмі покращує глікемічний контроль у пацієнтів із ЦД 2-го типу за рахунок посилення функції β -клітин підшлункової залози та підвищення чутливості до інсуліну [1]. ApoA1 також стимулює поглинання глюкози в скелетних та серцевих м'язах в умовах *in vivo* [2].

Гідрофобне ядро ліпопротеїнів низької щільності (low-density lipoprotein, LDL) складається з приблизно 170 тригліцеридів, 1500 складних ефірів холестерину, гідрофільної оболонки, що містить 700 молекул фосфоліпідів, близько 500 молекул нестерифікованого холестерину та однієї великої копії ApoB з молекулярною масою 500 кДа [3]. ApoB є основним аполіпопротеїном і носієм для наступних ліпідів: хіломікронів, LDL, ліпопротеїдів дуже низької щільності, ліпопротеїнів середньої щільності та ліпопротеїнів (а). ApoB не міститься в ліпопротеїнах високої щільності, останні відновлюються до ліпопротеїдів з ApoA. Печінковий ApoB має молекулярну масу 540000 Да. У циркуляції є дві

форми ApoB — ApoB48 (із тонкої кишки) та ApoB100 (із печінки) [4].

В умовах окисного стресу модифікація LDL відбувається в процесі перекисного окислення ліпідів, в основному за участю молекул фосфоліпідів. При патологічних станах ліпопротеїни плазми, що містять ApoB, проникають через пошкоджені ендотелій у субендотеліальну інтиму судин, окислюючись ROS (reactive oxygen species). Таким чином, LDL модифікуються до oxLDL [3, 5, 6].

Встановлено, що підвищений рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності, ApoB і, особливо, oxLDL у плазмі крові асоціюється з підвищеним ризиком розвитку ССЗ. Співвідношення ApoB/ApoA1 асоційоване з ЦД 2-го типу і пропонується як перспективний біомаркер для прогнозування ССЗ [7]. Мета-аналіз також показує, що підвищений рівень ApoB та знижений рівень ApoA1, а також зростання співвідношення ApoB/ApoA1 є факторами ризику першого ішемічного інсульту [8].

Інфекція COVID-19 пов'язана з дисліпідемією та серцево-судинними ускладненнями [9-14].

IRS є ключовим білком-адаптером, що опосередковує дію інсуліну та інсуліноподібних факторів росту (insulin-like growth factor, IGF) у клітинах [6, 15]. Домени РТВ (домени, що зв'язують фосфотирозин) і РН (домен гомології плекстрини) беруть участь у взаємодії рецептора з IRS. Фосфорильовані IRS є платформою для поширення сигналів інсуліну в клітині, спільною для інших рецепторних тирозинкіназ, таких як IGF-1R, сигнальна мережа якого майже не відрізняється

Оригінальні дослідження

від інсуліну [16]. IRS-1 є членом сімейства субстратів рецепторів інсуліну, який також пов'язаний з ініціацією та прогресуванням пухлини [17-19]. Надмірна експресія IRS-1 сприяє росту клітин, пригнічує спричинену окисним стресом автофагію і зменшує опосередковану таким стресом залежну від автофагії смерть клітин [20, 21].

Мета роботи — визначити вміст ApoA1, ApoB, oxLDL та IRS-1 у плазмі крові хворих на COVID-19, ЦД і ССЗ.

Матеріал і методи

Дослідження проводилось у відділі діабетології Інституту. Протокол дослідження було затверджено Комітетом з етики Інституту. Усі пацієнти підписали інформовану згоду на проведення подальшого діагностичного та наукового дослідження.

Кров отримували за допомогою стандартної венепункції та зберігали в пробірках з ЕДТА. Після забору крові плазму відокремлювали центрифугуванням протягом 10 хв. Зразки зберігали при $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ до використання. Кількість ApoA1, ApoB, oxLDL та IRS-1 визначали за допомогою наборів для імуноферментного аналізу (ELISA) («Elabscience», США). Вимірювання проводили при довжині оптичної хвилі 450 нм на імуноферментному планшетному аналізаторі Stat Fax 3200 («Awareness Technology», США).

Глікований гемоглобін визначали за допомогою набору One HbA1c FS («DiaSys Diagnostic Systems GmbH», Німеччина). Вимірювання проводили при довжині оптичної хвилі 660 нм.

Статистичний аналіз та подання даних проводили за допомогою програмного забезпечення Origin 7.0. Результати дослідження представлені як $M \pm m$. Для порівняння груп даних було використано t-тест Стьюдента. Значення $p < 0,05$ вважали значущими.

Результати та обговорення

Використовували плазму крові 60 хворих на ЦД (25 чоловіків і 35 жінок) та 21 хворого на ЦД, ССЗ і COVID-19 (10 чоловіків і 11 жінок). Контролем слугувала кров здорових людей ($n=7$) без супутніх захворювань, репре-

зентативних за віком. Четверо пацієнтів мали ССЗ в анамнезі. Рівень Hb1Ac у хворих на ЦД становив $9,62 \pm 0,27\%$; ІМТ — $30,69 \pm 1,06\text{ кг/м}^2$. Вміст глюкози натще в крові хворих на COVID-19 та ЦД становив $9,6 \pm 0,92\text{ ммоль/л}$, на момент виписки — $6,72 \pm 0,62\text{ ммоль/л}$. Усереднена сатурація O_2 становила $87,3 \pm 0,7\%$, що свідчить про важкий перебіг захворювання.

Середній рівень ApoA1 у крові здорових людей знаходиться на верхній межі норми (**таблиця**). У хворих на ЦД цей показник значно нижчий, ближче до нижньої межі норми. У хворих на ЦД, які вже перехворіли COVID-19, вміст ApoA1 у крові нижче норми. У хворих на ЦД та COVID-19 вміст ApoA1 у крові становить приблизно $0,26\text{ г/л}$, що більше ніж у 4 рази нижче за нижню межу норми. Цікаво, що не існує відмінностей між пацієнтами з COVID-19 та ЦД, COVID-19 та ССЗ і пацієнтами з COVID-19 без супутніх захворювань (**таблиця**) [22]. У крові деяких пацієнтів із COVID-19 рівень ApoA1 знизився майже до нульових значень — $0,09\text{ г/л}$.

Той факт, що рівень ApoA1 у крові не знижується в пацієнтів із COVID-19 та ЦД і ССЗ порівняно з пацієнтами без супутніх захворювань, свідчить про те, що COVID-19 формує

Таблиця. Рівень ApoA1 у плазмі крові у хворих на ЦД, ССЗ і COVID-19

Table. Plasma apolipoprotein A1 (ApoA1) levels in patients with diabetes mellitus (DM), cardiovascular diseases (CVD) and COVID-19

№	Групи Groups	Рівень ApoA1 (г/л) ApoA1 level, g/L
1	Контроль Control	$1,885 \pm 0,067$ (7)
2	Хворі на ЦД Patients with DM	$1,211 \pm 0,041$ (60)*
3	Хворі на ЦД після перенесеного COVID-19 Patients with DM after COVID-19	$0,976 \pm 0,020$ (8)* #
4	Хворі на ЦД і COVID-19 Patients with DM and COVID-19	$0,257 \pm 0,022$ (16)* ##
5	Хворі на COVID-19 Patients with COVID-19	$0,258 \pm 0,044$ (5)* ##
6	Хворі на COVID-19, ЦД і ССЗ Patients with COVID-19, DM and cardiovascular diseases	$0,294 \pm 0,006$ (5)* ##

Примітка: * — вірогідна різниця порівняно з групою 1 ($p < 0,0001$); # — вірогідна різниця порівняно з групою 2 ($p < 0,05$); ## — вірогідна різниця порівняно з групами 2 і 3 ($p < 0,001$).

Note: * — significant difference compared with the group 1 ($p < 0.0001$);

— significant difference compared with the group 2 ($p < 0.05$);

— significant difference compared with the groups 2 and 3 ($p < 0.001$).

комплекс значно потужніших факторів, які впливають на вміст АроА1, і таке зниження досягає нижньої межі.

Зниження рівня АроА1 у крові хворих на ЦД та збільшення ризику ССЗ були відзначені в багатьох дослідженнях [23-26]. COVID-19 суттєво впливав на ліпідні профілі зі зниженням рівнів загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів високої щільності, холестерину ліпопротеїнів низької щільності та підвищеною концентрацією тригліцеридів порівняно з контрольними суб'єктами. Кількість АроА1 у плазмі пацієнтів зменшувалась на 55% порівняно з контролем [10]. У пацієнтів із COVID-19 спостерігалася гіполіпідемія, яка позитивно корелювала з тяжкістю захворювання [27]. АроА1 характеризуються протизапальними властивостями, які можуть сприяти регуляції імунної відповіді і зниження кількості цього ліпопротеїну впливає на тяжкість COVID-19. Більше того, порушення регуляції АроА1 може сприяти можливим побічним ефектам COVID-19 на нервову систему [9, 28].

Причиною зниження рівня АроА1 у плазмі може бути гальмування його синтезу в печінці та/або заміщення амілоїдом А в ліпопротеїнах високої щільності крові [10]. Крім того, хімаза, що продукується тучними клітинами, може відігравати важливу роль у деградації АроА1 [29].

Середній рівень АроВ у крові здорових людей становив $1,05 \pm 0,062$ г/л, що було в межах норми ($0,55$ - $1,3$ г/л для чоловіків та $0,6$ - $1,4$ г/л для жінок) (рис. 1). У хворих на ЦД цей показник вищий ($1,15 \pm 0,036$ г/л) і ближче до верхньої межі норми. У пацієнтів із COVID-19 вміст АроВ у крові значно вищий, ніж контрольні та нормальні значення (рис. 1, стовпчики 3-6). Слід зазначити різницю між пацієнтами з COVID-19 без супутніх захворювань та пацієнтами з COVID-19 і ЦД та особливо ССЗ (рис. 1, стовпчик 5 проти стовпчиків 4 і 6).

Подібна картина спостерігалась і для охLDL (рис. 2). У хворих на ЦД рівень охLDL вище контрольних значень. У пацієнтів із COVID-19 вміст охLDL у крові набагато вищий, ніж контрольний рівень та вміст у хворих на ЦД (рис. 2, стовпчики 3-6). Існує також суттєва різниця між пацієнтами з COVID-19 без супутніх захворювань та пацієнтами з COVID-19, ЦД і ССЗ (рис. 2, стовпчик 5 проти стовпчиків 4 і 6). Таким чином, кількість АроВ та похідних LDL – охLDL,

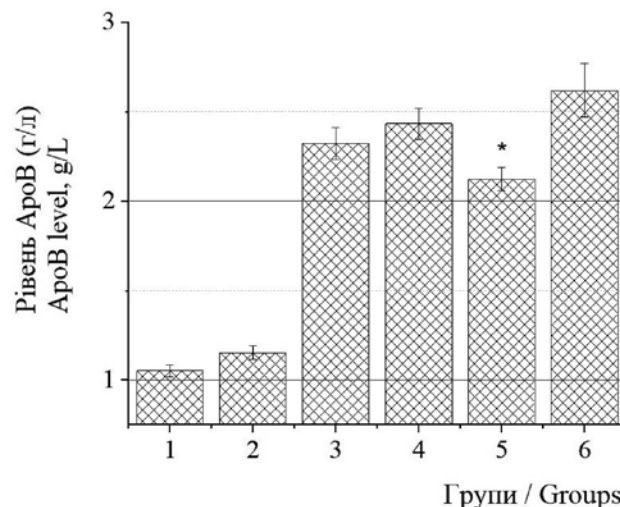


Рис. 1. Рівень АроВ у плазмі хворих на ЦД, ССЗ і COVID-19.

Примітка: 1 — контроль (n=7); 2 — хворі на ЦД 2-го типу (n=60); 3 — всі пацієнти з COVID-19 (n=21); 4 — пацієнти з COVID-19 та ЦД (n=16); 5 — пацієнти з COVID-19 без супутніх захворювань (n=5); 6 — пацієнти з COVID-19 та ССЗ (n=4); * — вірогідна різниця порівняно з групами 4 і 6 (p<0,05); вірогідна різниця між контролем та групами 2 (p<0,05) і 3-6 (p<0,0001).

Fig. 1. Plasma apolipoprotein B (ApoB) level of patients with DM, cardiovascular disease (CVD) and COVID-19.

Note: 1 — control (n=7); 2 — patients with DM (n=60); 3 — all patients with COVID-19 (n=21); 4 — patients with COVID-19 and DM (n=16); 5 — patients with COVID-19 without concomitant diseases (n=5); 6 — patients with COVID-19 and CVD (n=4); * — significant differences comparing with groups 4 and 6 (p<0.05); significant differences between control and groups 2 (p<0.05) and 3-6 (p<0.0001).

змінюється в крові хворих на ЦД та хворих на COVID-19 майже синхронно [14].

Доведено, що високий вміст LDL спричиняє накопичення холестерину на стінках судин, значно збільшує ризик атеросклерозу та ССЗ [5, 30, 31]. Через те, що АроВ є основним білком LDL, які є головним транспортером холестерину до клітин, визначення його концентрації свідчить про ступінь ризику розвитку ішемічної хвороби серця. Концентрація АроВ у крові зараз вважається більш надійним показником ризику розвитку атеросклерозу, ніж загальний холестерин або LDL-холестерин. Поряд із визначенням концентрації АроВ слід визначати і вміст АроА1. Якщо відношення концентрації АроВ до АроА1 >1, то ризик розвитку ішемічної хвороби серця дуже високий. Пропонувалося встановити межу норми для АроВ >1,2 г/л. Для груп ризику рекомендується підтримувати вміст АроВ <0,9 г/л незалежно від статі. Що стосується граничних значень співвідношення АроВ/АроА1, то його можна використовувати для визначення рівня ризику для чоловіків (<0,9) і жінок (<0,8) [26, 30].

Оригінальні дослідження

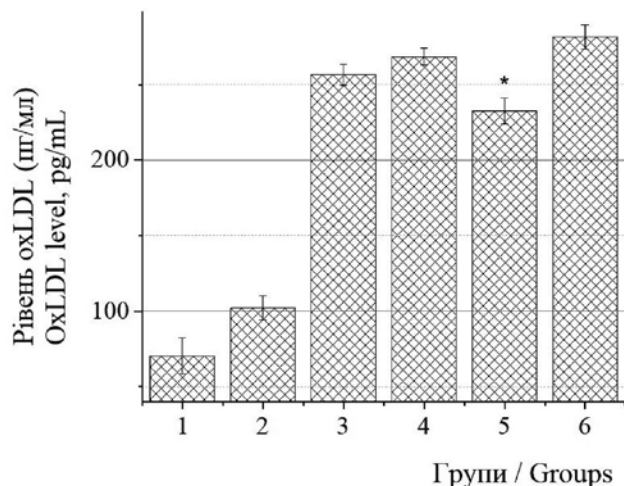


Рис. 2. Рівень oxLDL у плазмі крові у хворих на ЦД, ССЗ і COVID-19.

Примітка: 1 — контроль (n=7); 2 — хворі на ЦД (n=60); 3 — середні дані для всіх пацієнтів із COVID-19 (n=21); 4 — пацієнти з COVID-19 та діабетом (n=16); 5 — пацієнти з COVID-19 без супутніх захворювань (n=5); 6 — пацієнти з COVID-19 та ССЗ (n=4); * — вірогідна різниця порівняно з групами 4 і 6 (p<0,05); вірогідна різниця між контролем та групами 2 (p<0,05) і 3-6 (p<0,0001).

Fig. 2. Plasma oxidized low-density lipoprotein (oxLDL) levels in patients with DM, CVD and COVID-19.

Note: 1 — control (n=7); 2 — patients with type 2 DM (n=60); 3 — all patients with COVID-19 (n=21); 4 — patients with COVID-19 and DM (n=16); 5 — patients with COVID-19 without comorbidities (n=5); 6 — patients with COVID-19 and CVD (n=4); * — significant differences comparing with groups 4 and 6 (p<0.05); significant differences between control and groups 2 (p<0.05) and 3-6 (p<0.0001).

За нашими даними в контрольній групі співвідношення ApoB/ApoA1 було в межах норми (0,558), при ЦД — дещо вище від граничних значень (0,952), а при інфекції COVID-19 у хворих на ЦД (9,041) та ССЗ (9,993) зростало на порядок порівняно з хворими на ЦД, що свідчить про надзвичайно високий ризик серцево-судинних ускладнень.

Атеросклероз характеризується як хронічна запальна реакція на відкладення холестерину в артеріях. LDL, особливо окислена форма — oxLDL, відіграють вирішальну роль у виникненні та розвитку атеросклерозу, індукуючи дисфункцію клітин ендотелію, залучаючи моноцити/макрофаги та сприяючи хронічному запаленню. Макрофаги поглинають oxLDL з утворенням пінистих клітин, які в кінцевому підсумку вивільняють прозапальні цитокіни та посилюють місцеве запалення [12, 20].

Ми показали, що рівні ApoB і oxLDL підвищуються з високою вірогідністю (p=5,85×10⁻⁸ та p=2,46×10⁻¹¹ відповідно), що свідчить про зростання ризику ССЗ.

Дисліпідемія, пов'язана з тяжким гострим респіраторним синдромом (severe acute respiratory syndrome, SARS), підтверджувалась неодноразово. Однак деякі автори виявили, що рівні загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької та високої щільності в сироватці крові були значно нижчими в пацієнтів із COVID-19 порівняно з нормальними суб'єктами [12, 27]. Було зроблено висновок, що в пацієнтів із COVID-19 гіполіпідемія розвивається, коли симптоми виражені слабо, і погіршується з тяжкістю захворювання [27]. Але автори використовують поняття «гіполіпідемії» для позначення пацієнтів із рівнем загального холестерину <174 мг/дл. Це визначення гіполіпідемії є неправильним по суті за відсутності генетичного діагнозу [32]. Відсоток пацієнтів із високим серцево-судинним ризиком може пояснити отримані результати щодо рівня LDL. Низький рівень холестерину LDL у цій групі, ймовірно, був обумовлений більш інтенсивним зниженням рівня ліпідів у результаті терапії. Крім того, у нашій роботі вивчався вміст ApoB, а не холестерину ліпопротеїнів низької щільності, а вони можуть мати різну динаміку. У наших хворих на COVID-19 був значно знижений тільки рівень ApoA1.

Середній рівень IRS-1 у крові здорових людей становить <0,1 нг/мл (рис. 3). У хворих на ЦД цей показник вищий — 0,12±0,007 нг/мл. Кількість IRS-1 у крові здорових людей із COVID-19 істотно вища — 0,33±0,059 нг/мл. У хворих на ЦД та COVID-19 вміст IRS-1 у крові становить >0,4 нг/мл, що більш ніж у 4 рази перевищує нормальні значення. У крові хворих на ЦД із COVID-19 і ССЗ рівень IRS-1 додатково підвищився до 0,57±0,033 нг/мл. Таким чином, рівень IRS-1 зростає зі збільшенням кількості супутніх захворювань на COVID-19 [33]. Варто відмітити, що у хворого на COVID-19, який помер від серцево-судинних ускладнень, рівень IRS-1 був 1,385 нг/мл.

Як видно з наших даних та результатів, отриманих іншими авторами, рівень IRS у крові здорових людей досить низький. Однак при серйозних захворюваннях, таких як рак, він збільшується більш ніж вдвічі. Було виявлено дуже значне підвищення рівня IRS-1 у сироватці при карциномі носоглотки порівняно з таким у здорових людей. Вважають, що рівень IRS-1 у крові може бути потенційним біомаркером при діагностиці раку [21]. У крові хворих на COVID-19

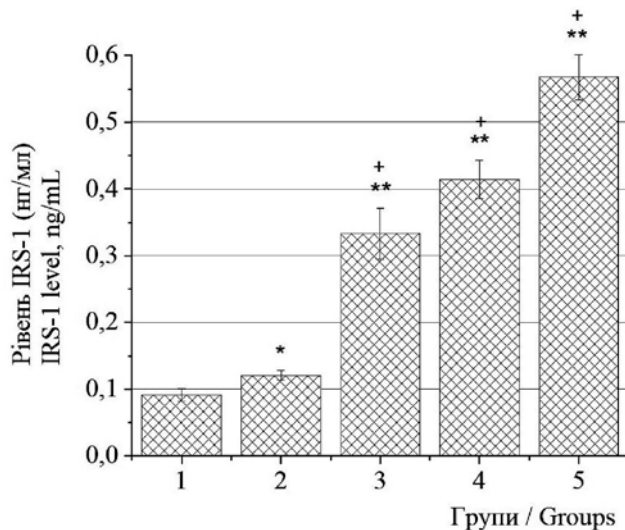


Рис. 3. Рівні IRS-1 у плазмі пацієнтів із ЦД, ССЗ та COVID-19.

Примітка: 1 — контроль (n=7); 2 — хворі на ЦД (n=60); 3 — хворі на COVID-19 без супутніх захворювань (n=5), 4 — хворі на ЦД та COVID-19 (n=16); 5 — хворі на ЦД з COVID-19 та ССЗ (n=4); вірогідна різниця порівняно з контролем (* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,0001$); + — вірогідна різниця порівняно з попередньою групою ($p < 0,05-0,001$).

Fig. 3. Plasma insulin receptor substrate-1 (IRS-1) levels of patients with DM, CVD and COVID-19.

Note: 1 — control (n=7); 2 — patients with DM (n=60); 3 — patients with COVID-19 (n=5), 4 — patients with DM and COVID-19 (n=16); 5 — patients with DM, COVID-19 and CVD (n=5); significant differences compared to control (* — $p < 0,05$, ** — $p < 0,0001$); + — significant differences compared to previous group ($p < 0,05-0,001$).

та супутні захворювання кількість IRS-1 зростає більше ніж у 6 разів. Поки неясно, що є причиною цього явища і який механізм його появи в плазмі крові. Швидше за все, його джерелом є клітини крові або пухлинні клітини у випадку раку. Фізіологічна роль IRS не обмежується метаболізмом глюкози і ростом. Відомо, що, крім участі в опосередкованні дії факторів росту, IRS бере участь і в інших сигнальних механізмах, які ще недостатньо вивчені. IRS-1 підтримує здоров'я судин, а IRS-1 і IRS-2 регулюють обмін кісток і диференціювання адипоцитів [34-36].

Висновки

Рівень ApoA1 у крові хворих на ЦД і особливо COVID-19 був значно нижчим, ніж у крові здорових людей.

Рівень ApoB та oxLDL у крові хворих на ЦД і особливо COVID-19 був значно вищим, ніж у крові здорових людей.

Спостерігались відмінності між пацієнтами з COVID-19 без супутніх захворювань та COVID-19 із ЦД або ССЗ.

Рівень IRS-1 у плазмі крові хворих на COVID-19 був значно вищим, ніж у крові здорових людей. Рівень IRS-1 у хворих на COVID-19 із ЦД та ЦД+ССЗ значно вищий, ніж у пацієнтів із COVID-19 без супутніх захворювань.

Рівні ApoA1, ApoB, oxLDL та IRS-1 можуть бути перспективними маркерами важкого перебігу захворювання на COVID-19.

Список використаної літератури

- Rye KA, Barter PJ, Cochran BJ. Apolipoprotein A-I interactions with insulin secretion and production. *Curr Opin Lipidol.* 2016 Feb;27(1):8-13. doi: 10.1097/MOL.0000000000000253.
- Fritzen AM, Domingo-Espín J, Lundsgaard AM, Kleinert M, Israelsen I, Carl CS, et al. ApoA-1 improves glucose tolerance by increasing glucose uptake into heart and skeletal muscle independently of AMPK α . *Mol Metab.* 2020 May;35:100949. doi: 10.1016/j.molmet.2020.01.013.
- Khatana C, Saini NK, Chakrabarti S, Saini V, Sharma A, Saini RV, et al. Mechanistic insights into the oxidized low-density lipoprotein-induced atherosclerosis. *Oxid Med Cell Longev.* 2020 Sep 15;2020:5245308. doi: 10.1155/2020/5245308.
- Devaraj S, Semaan JR, Jialal I. *Biochemistry, Apolipoprotein B. StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538139/> [Accessed 25th Jan 2022].
- Соколова ЛК, Пушкарев ВМ, Пушкарев ВВ, Ковзун ЕИ, Тронько НД. Сахарний діабет і атеросклероз. Роль процесів воспалення в патогенезі (обзор літератури). Міжнародний ендокринологічний журнал. 2017;13(7):486-98 (Sokolova LK, Pushkarev VM, Pushkarev VV, Kovzun OI, Tronko ND. Diabetes mellitus and atherosclerosis. The role of inflammatory processes in pathogenesis (literature review). *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2017;13(7):486-98. Russian). doi: 10.22141/2224-0721.13.7.2017.115747.
- Тронько НД, Пушкарев В., Соколова ЛК, Пушкарев ВВ, Ковзун ЕИ. Молекулярні механізми патогенезу сахарного діабета і его ускладнень. К.: Издательский дом «Медкнига»; 2018. 264 с. (Tronko ND, Pushkarev VM, Sokolova LK, Pushkarev VV, Kovzun OI. Molecular mechanisms of pathogenesis of diabetes and its complications. Kyiv: Publishing house «Medkniга»; 2018. 264 p. Russian).
- Mao Y, Xu Y, Lu L. The nonlinear association between apolipoprotein B to apolipoprotein A1 ratio and type 2 diabetes. *Medicine (Baltimore).* 2017 Jan;96(1):e5834. doi: 10.1097/MD.0000000000005834.
- Dong H, Chen W, Wang X, Pi F, Wu Y, Pang S, et al. Apolipoprotein A1, B levels, and their ratio and the risk of a first stroke: a meta-analysis and case-control study. *Metab Brain Dis.* 2015 Dec;30(6):1319-30. doi: 10.1007/s11011-015-9732-7.
- Zamanian Azodi M, Arjmand B, Zali A, Razzaghi M. Introducing APOA1 as a key protein in COVID-19 infection: a bioinformatics approach. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2020 Fall;13(4):367-373.
- Begue F, Tanaka S, Mouktadi Z, Rondeau P, Veeren B, Diotel N, et al. Altered high-density lipoprotein composition and functions during severe COVID-19. *Sci Rep.* 2021 Jan 27;11(1):2291. doi: 10.1038/s41598-021-81638-1.
- Feingold KR. The bidirectional link between HDL and COVID-19 infections. *J Lipid Res.* 2021;62:100067. doi: 10.1016/j.jlr.2021.100067.
- Koçar E, Režen T, Rozman D. Cholesterol, lipoproteins, and COVID-19: Basic concepts and clinical applications. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.* 2021 Feb;1866(2):158849. doi: 10.1016/j.bbalip.2020.158849.
- Соколова ЛК, Бельчина ЮБ, Черв'якова СА, Пушкарьов ВВ, Фурманова ОВ, Ковзун ОІ, та ін. Рівень аполіпопротеїну А1 у хворих на цукровий діабет і коморбідні захворювання на тлі COVID-19. *Ендокринологія.* 2021;26(3):263-70 (Sokolova LK, Belchina YuB, Cherviakov SA, Pushkarev VV, Furmanova OV, Kovzun OI, et al. The level of apolipoprotein A1 in patients with diabetes mellitus and comorbid diseases on the background of COVID-19. *Endokrynologia.*

Оригінальні дослідження

- 2021;26(3):263-70. Ukrainian. doi: 10.31793/1680-1466.2021.26-3.263.
14. Pushkarev VV, Sokolova LK, Chervyakova SA, Belchina YB, Kovzun OI, Pushkarev VM. Plasma apolipoproteins A1/B and oxLDL levels in patients with COVID-19 as possible markers of the disease. *Cytol Genet.* 2021;55(6):519-23. doi: 10.3103/S0095452721060116.
 15. Тронько НД, Ковзун ЕІ, Пушкарєв ВВ, Соколова ЛК, Пушкарєв ВМ. Рецепція і внутриклеточні механізми дії інсуліну (частина 1). *Ендокринологія.* 2018;23(3):269-80 (Tronko ND, Kovzun EI, Pushkarev VV, Sokolova LK, Pushkarev VM. Reception and intracellular mechanisms of insulin action (part 1). *Endokrynologia.* 2018;23(3):269-80. Russian).
 16. Semple RK. EJE PRIZE 2015: How does insulin resistance arise, and how does it cause disease? Human genetic lessons. *Eur J Endocrinol.* 2016 May;174(5):R209-23. doi: 10.1530/EJE-15-1131.
 17. Esposito DL, Aru F, Lattanzio R, Morgano A, Abbondanza M, Malekzadeh R, et al. The insulin receptor substrate 1 (IRS1) in intestinal epithelial differentiation and in colorectal cancer. *PLoS One.* 2012;7(4):e36190. doi: 10.1371/journal.pone.0036190.
 18. Porter HA, Perry A, Kingsley C, Tran NL, Keegan AD. IRS1 is highly expressed in localized breast tumors and regulates the sensitivity of breast cancer cells to chemotherapy, while IRS2 is highly expressed in invasive breast tumors. *Cancer Lett.* 2013 Sep 28;338(2):239-248. doi: 10.1016/j.canlet.2013.03.030.
 19. Luo J, Wen Q, Li J, Xu L, Chu S, Wang W, et al. Increased expression of IRS-1 is associated with lymph node metastasis in nasopharyngeal carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014 Aug 15;7(9):6117-24.
 20. Sun X, Chen Y, Tan J, Qi X. Serum *IRS-1* acts as a novel biomarker for diagnosis in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol.* 2018 Jul 1;11(7):3685-3690.
 21. Chan SH, Kikkawa U, Matsuzaki H, Chen JH, Chang WC. Insulin receptor substrate-1 prevents autophagy-dependent cell death caused by oxidative stress in mouse NIH/3T3 cells. *J Biomed Sci.* 2012 Jul 12;19(1):64. doi: 10.1186/1423-0127-19-64.
 22. Tronko MD, Chervyakova SA, Pushkarev VV, Belshina YV, Kovzun OI, Pushkarev VM, et al. Apolipoprotein A1 level in plasma of patients with diabetes and diabetic patients with COVID-19 as a possible marker of disease. *Rep Nac Acad Sci Ukr.* 2021;4:110-3. doi: 10.15407/dopovidi2021.04.110.
 23. Cochran BJ, Ong KL, Manandhar B, Rye KA. High density lipoproteins and diabetes. *Cells.* 2021;10(4):850. doi: 10.3390/cells10040850.
 24. Gao L, Zhang Y, Wang X, Dong H. Association of apolipoproteins A1 and B with type 2 diabetes and fasting blood glucose: a cross-sectional study. *BMC Endocr Disord.* 2021 Apr 1;21(1):59. doi: 10.1186/s12902-021-00726-5.
 25. Retnakaran R, Ye C, Connelly PW, Hanley AJ, Sermer M, Zinman B. Serum apoA1 (apolipoprotein A-1), insulin resistance, and the risk of gestational diabetes mellitus in human pregnancy-brief report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019 Oct;39(10):2192-2197. doi: 10.1161/ATV.119.313195.
 26. Соколова ЛК. Фактори ризику і клініко-діагностичні аспекти серцево-судинної патології у хворих на цукровий діабет 1 та 2 типу: Автореф. дис. д-ра мед. наук. ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Київ, 2014. 42 с. (Sokolova LK. Risk factors and clinical and diagnostic aspects of cardiovascular pathology in patients with type 1 and 2 diabetes mellitus. (Extended abstract of Doctor thesis). SI «V.P. Komisarenko State Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine. 2014. 42 p. (Ukrainian).
 27. Wei X, Zeng W, Su J, Wan H, Yu X, Cao X, et al. Hypolipidemia is associated with the severity of COVID-19. *J Clin Lipidol.* 2020 May-Jun;14(3):297-304. doi: 10.1016/j.jacl.2020.04.008.
 28. Yang Y, Zhu Z, Fan L, Ye S, Lou K, Hua X, et al. Low serum level of apolipoprotein A1 is an indicator of severity in patients with coronavirus disease 2019. 2020. doi: 10.21203/rs.3.rs-31251/v1.
 29. Inoue Y, Okamoto T, Honda T, Nukui Y, Akashi T, Takemura T, et al. Disruption in the balance between apolipoprotein A-I and mast cell chymase in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Immun Inflamm Dis.* 2020 Dec;8(4):659-671. doi: 10.1002/iid3.355.
 30. Sniderman AD, Thanassoulis G, Glavinovic T, Navar AM, Pencina M, Catapano A, et al. Apolipoprotein B Particles and Cardiovascular Disease: A Narrative Review. *JAMA Cardiol.* 2019 Dec 1;4(12):1287-95. doi: 10.1001/jamacardio.2019.3780.
 31. Yan Y, Song D, Wu J, Wang J. Long Non-Coding RNAs Link Oxidized Low-Density Lipoprotein With the Inflammatory Response of Macrophages in Atherogenesis. *Front Immunol.* 2020 Jan 30;11:24. doi: 10.3389/fimmu.2020.00024.
 32. Fogacci F, Borghi C, Cicero AFG. Misinterpreting data in lipidology in the era of COVID-19. *J Clin Lipidol.* 2020 Jul-Aug;14(4):543-4. doi: 10.1016/j.jacl.2020.07.004.
 33. Tronko MD, Pushkarev VV, Sokolova LK, Chervyakova SA, Belchina YuB, Kovzun OI, et al. Effects of COVID-19, diabetes mellitus, and cardiovascular diseases on insulin receptor substrate-1 amount in the blood plasma of patients. *Dopov. Nac. Akad. Nauk Ukr.* 2021;5:114-7. doi: 10.15407/dopovidi2021.05.114.
 34. Hakuno F, Fukushima T, Yoneyama Y, Kamei H, Ozoe A, Yoshihara H, et al. The novel functions of high-molecular-mass complexes containing insulin receptor substrates in mediation and modulation of insulin-like activities: emerging concept of diverse functions by IRS-associated proteins. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2015 May 26;6:73. doi: 10.3389/fendo.2015.00073.
 35. Reuveni H, Flashner-Abramson E, Steiner L, Makedonski K, Song R, Shir A, et al. Therapeutic destruction of insulin receptor substrates for cancer treatment. *Cancer Res.* 2013 Jul 15;73(14):4383-94. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-3385.
 36. Mardilovich K, Pankratz SL, Shaw LM. Expression and function of the insulin receptor substrate proteins in cancer. *Cell Commun Signal.* 2009 Jun 17;7:14. doi: 10.1186/1478-811X-7-14.

Список скорочень

ССЗ — серцево-судинні захворювання

ЦД — цукровий діабет

АpoA1 — аполіпопротеїн А1 АpoB — аполіпопротеїн В

COVID-19 — COronaVirus Disease 2019

IRS-1 — субстрат інсулінового рецептора-1

LDL — ліпопротеїни низької щільності

oxLDL — окислені ліпопротеїни низької щільності

Levels of apolipoproteins A1 / B, oxidized low-density lipoproteins and insulin-1 receptor substrate in the blood plasma of patients with COVID-19 and comorbid diseases as possible severe disease markers

V.V. Pushkarev, L.K. Sokolova, O.V. Furmanova,
O.A. Vishnevskaya, S.A. Chervyakova, Y.B. Belchina,
O.I. Kovzun, V.M. Pushkarev

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

Abstract. Elevated plasma levels of high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A1 (ApoA1) have been found to be associated with a reduced risk of developing cardiovascular disease (CVD). Elevated plasma levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), apolipoprotein B (ApoB) and especially oxidized low-density lipoprotein (oxLDL) are associated with an increased risk of CVD. COVID-19 infection is associated with dyslipidemia and cardiovascular complications. **The aim** of the work was to determine the content of ApoA1, ApoB, oxLDL and insulin receptor substrate-1 (IRS-1) in the blood plasma of patients (n=81) with COVID-19, diabetes mellitus (DM) and CVD. **Material and methods.** ApoA1, ApoB, and oxLDL were determined using ELISA kits (Elabscience, USA). The measurement was carried out at a wavelength of 450 nm. **Results.** It was shown that the amount of ApoA1 in the blood of diabetic patients and especially those with

COVID-19 was significantly lower than in the blood of healthy people. Blood levels of ApoA1 do not show further decline in either COVID-19 patients or those with DM or CVD compared with patients with COVID-19 and without comorbidities. It has been established that the level of ApoB and oxLDL in the blood of patients with DM and especially those with COVID-19 is significantly higher than in the blood of healthy people. Blood levels of ApoB and oxLDL are higher in patients with COVID-19 and diabetes or CVD compared with patients with COVID-19 without comorbidities. The ratio of ApoB/ApoA1 concentrations during COVID-19 infection increased by an order of magnitude compared with diabetic patients, indicating a high risk of cardiovascular complications. The IRS is a key adapter protein that mediates the action of insulin and insulin-like growth factors in cells. Plasma levels of IRS-1 in patients with COVID-19 were much (from 3.5 to more than 6 times) higher than in healthy controls. The number of IRS-1 in patients with COVID-19 and DM, and DM + CVD is higher than in patients with COVID-19 without comorbidities. In a patient with COVID-19 who died from cardiovascular complications, the level of IRS-1 was 15 times higher than the control. **Conclusion.** Thus, levels of ApoA1, ApoB, oxLDL, and IRS-1 may be promising markers for the severe course of COVID-19 disease.

Keywords: COVID-19, diabetes mellitus, cardiovascular diseases, apolipoprotein A1, apolipoprotein B, oxidized low-density lipoprotein, insulin receptor-1 substrate.

Для цитування: Пушкаръов ВВ, Соколова ЛК, Фурманова ОВ, Вишневська ОА, Червякова СА, Бельчина ЮБ, Ковзун ОІ, Пушкаръов ВМ. Рівні аполіпопротеїнів А1/В, окислених ліпопротеїнів низької щільності та субстрату рецептора інсуліну-1 у плазмі крові хворих на COVID-19 і коморбідні захворювання, як можливі маркери важкості хвороби. *Ендокринологія.* 2022;27(2):106-113. DOI: 10.31793/1680-1466.2022.27-2.106.

Адреса для листування: Пушкаръов Володимир Михайлович, pushkarev.vm@gmail.com, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Пушкаръов Віктор Володимирович, канд. біол. наук, старш. наук. співроб. відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0001-5940-5510; Соколова Любов Костянтинівна, д-р мед. наук, старш. наук. співроб., завідувачка відділу діабетології, ORCID: 0000-0003-0011-0106; Фурманова Ольга Валентинівна, наук. співроб. відділу профілактичної діабетології, головний лікар клініки, ORCID 0000-0002-9414-7761; Вишневська Ольга Анатоліївна; канд. мед. наук, старш. наук. співроб. відділу дитячої ендокринної патології, заступник головного лікаря клініки, ORCID: 0000-0002-8668-8381; Червякова Світлана Анатоліївна, молод. наук. співроб. відділу діабетології, ORCID: 0000-0002-6917-5736; Бельчина Юлія Богуславівна, канд. мед. наук, старш. наук. співроб. відділу діабетології, ORCID: 0000-0002-4289-8977; Ковзун Олена Ігорівна, д-р біол. наук, проф., чл.-кор. НАМН України, заступник директора Інституту з наукових питань, ORCID: 0000-0001-8164-7671; Пушкаръов Володимир Михайлович, д-р біол. наук, старш. наук. співроб., головний науковий співробітник відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0003-0347-7771.

Особистий внесок: Пушкаръов В.В. — проведення лабораторних досліджень, оформлення статті та переклад; Соколова Л.К. і

Пушкаръов В.М. — аналіз даних, аналіз літературних джерел і написання тексту; Фурманова О.В., Вишневська О.А., Червякова С.А. і Бельчина Ю.Б. — підбір та клінічне обстеження пацієнтів та осіб контрольної групи, збір і підготовка біоматеріалів; Ковзун О.І. — написання і редагування тексту.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування НАМН України за планом науково-дослідних робіт ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

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

Стаття: надійшла до редакції 11.02.2022 р.; перероблена 16.05.2022 р.; прийнята до друку 21.06.2022 р.; надрукована 30.06.2022 р.

For citation: Pushkarev VV, Sokolova LK, Furmanova OV, Vishnevskaya OA, Chervyakova SA, Belchina YB, Kovzun OI, Pushkarev VM. Levels of apolipoproteins A1/B, oxidized low-density lipoproteins and insulin-1 receptor substrate in the blood plasma of patients with COVID-19 and comorbid diseases as possible severe disease markers. *Endokrynologia.* 2022;27(2):106-113. DOI: 10.31793/1680-1466.2022.27-2.106.

Correspondence address: Pushkarev Volodymyr Mykhaylovych, pushkarev.vm@gmail.com, State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», 69, Vyshgorodska Str., Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Pushkarev Viktor Volodymyrovych, Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, ORCID: 0000-0001-5940-5510; Sokolova Lyubov Kostyantynivna, Dr. Sci. (Medicine), Senior Research Fellow, Head of the Diabetology Department, ORCID: 0000-0003-0011-0106; Furmanova Olga Valentynivna, Researcher of the Department of Preventive Diabetology, Chief Physician of the Clinic, ORCID: 0000-0002-9414-7761; Vishnevskaya Olga Anatoliyivna, Cand. Sci. (Medicine), Senior Researcher of the Pediatric Endocrine Pathology Department, Deputy Chief Physician of the Clinic; ORCID: 0000-0002-8668-8381; Chervyakova Svitlana Anatoliyivna, Junior Researcher of the Diabetology Department, ORCID: 0000-0002-6917-5736; Belchina Yulia Boguslavivna, Cand. Sci. (Medicine), Senior Researcher of the Diabetology Department, ORCID: 0000-0002-4289-8977; Kovzun Olena Ihorivna, Dr. Sci. (Biology), Prof., Corresponding Member of NAMS of Ukraine, Deputy Director of the Institute for Scientific Affairs, ORCID: 0000-0001-8164-7671; Pushkarev Volodymyr Mykhaylovych, Dr. Sci. (Biology), Senior Research Fellow, Chief Researcher of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, ORCID: 0000-0003-0347-7771.

Personal contribution: Pushkarev V.V. — conducting laboratory research, article design and translation; Sokolova L.K. and Pushkarev V.M. — data analysis, analysis of literature sources and text writing; Furmanova O.V., Vishnevskaya O.A., Chervyakova S.A. and Belchina Yu.B. — selection and clinical examination of patients and persons of the control group, collection and preparation of biomaterials; Kovzun O.I. — text writing and editing.

Funding: the article was prepared within the budget funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine according to the plan of research work of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine».

Declaration of ethics: the authors declared the absence of a conflict of interest and financial obligations.

Article: received February 11, 2022; revised May 16, 2022; accepted June 21, 2022; published June 30, 2022.

Хірургічне лікування радіюодрезистентних метастазів високодиференційованої тиреоїдної карциноми в лімфатичні вузли шиї

**М.В. Остафійчук,
А.Є. Коваленко,
Г.В. Зелінська,
Ю.М. Тарашенко**

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

Резюме. Останнім часом відзначено збільшення кількості випадків радіюодрезистентності високодиференційованих тиреоїдних карцином (ВТК), що проявляється у вигляді рецидивування хвороби в різні терміни після хірургічного лікування та терапії ¹³¹I. **Мета** — провести аналіз клінічних і цитоморфологічних характеристик, а також результатів хірургічного лікування рецидиву радіюодрезистентних метастазів (РРМ) ВТК, що виникли в пацієнтів після радикального первинного лікування. **Матеріал і методи.** Дизайн роботи — клінічне ретроспективне когортне дослідження 164 пацієнтів із ВТК, які проявили радіюодрезистентність після проведеного радикального лікування (тиреоїдектомія, терапія ¹³¹I та супресивна гормонотерапія) і перенесли повторну операцію в об'ємі видалення регіонарних лімфатичних вузлів. **Результати.** Пацієнти, у яких було виявлено радіюодрезистентне рецидивування злюкисного процесу, становили групу з більш агресивними та розповсюдженими пухлинами. Аналіз первинних характеристик ВТК показав, що в половині спостережень (47,0%) пухлина виходила за межі капсули (pT3, pT4a і pT4b) а в 63,4% пацієнтів були присутні метастази в лімфатичні вузли шиї. У 135 спостереженнях (82,3%) злюкисність була підтверджена цитологічним дослідженням лімфовузла, а у 29 спостереженнях (17,7%) проведення біопсії було технічно ускладнено і діагноз підтверджувався непрямими ехографічними ознаками злюкисності. **Висновки.** Наявність лімфогенних локальних РРМ ВТК, що рецидивують, є неповною відповіддю на попередню терапію та показує особливості біології раку. Ретельний аналіз більшої кількості факторів, пов'язаних із захворюванням, може знизити ризики повторної операції з приводу локальних РРМ. Своєчасне виконання радикальної дисекції рецидивних метастазів дозволило отримати відмінну відповідь у 108 спостереженнях (72,0%). Вищу ефективність повторних дисекцій шиї щодо радіюодрезистентних рецидивів ВТК показав системний компартментальний підхід порівняно з операціями локального характеру типу «berry picking».

Ключові слова: високодиференційована тиреоїдна карцинома, хірургічне лікування, радіюодтерапія, радіюодрезистентні метастази.

© М.В. Остафійчук, А.Є. Коваленко, Г.В. Зелінська, Ю.М. Тарашенко

Захворюваність ВТК в Україні за останні роки збільшилася, що пов'язано з радіаційними патогенетичними факторами в популяції населення, яке постраждало після аварії на Чорнобильській АЕС, та впливом скринінгових заходів [1]. Протокол лікування ВТК, заснований на виконанні тиреоїдектомії, дисекції шиї з подальшою терапією ^{131}I показав сприятливий прогноз із високими показниками довгострокового виживання [2, 3].

Останнім часом відзначено збільшення кількості спостережень радіюдрезистентності ВТК, що проявляється у вигляді рецидивування в різні терміни після хірургічного лікування та терапії ^{131}I [4-7]. Метастазування ВТК у лімфатичні вузли шиї та середостіння зустрічається майже у 82% пацієнтів, а виявлення локальних РРМ є найчастішим проявом рецидивування [3]. Водночас до 20% пацієнтів потребують повторного хірургічного втручання з приводу рецидиву захворювання [8].

Основними факторами ризику розвитку радіюдрезистентності є: вік старше 45 років, чоловіча стать, агресивні морфологічні типи ВТК, великий розмір пухлини, мультифокальність, капсулярна інвазія, наявність метастазів і мутації BRAF [4, 9]. Найчастіша зона локалізації рецидиву — лімфатичні вузли центральних (19-65%) і бокових (5-50%) ділянок шиї [10]. У цьому випадку ідеальним методом лікування є своєчасне хірургічне втручання.

Залишається дискусійним питання впливу рецидиву регіонарних РРМ на прогноз [11-13]. Вимагають обговорення питання верифікації критеріїв радіюдрезистентності та перегляду протоколу лікування, ранньої ідентифікації пролонгації захворювання, визначення необхідності та характеру повторної операції видалення метастазів у лімфатичних вузлах центральних та/або бокових ділянок шиї.

Мета роботи — провести аналіз клінічних, цитоморфологічних характеристик та результатів хірургічного втручання з приводу рецидиву РРМ ВТК, що виникли в пацієнтів після радикального первинного лікування.

Матеріал та методи

Пацієнти оперовані та спостерігалися у відділі хірургії ендокринних залоз ДУ «Інститут

ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комисаренка НАМН України» за період із 1990 по 2021 роки.

3960 пацієнтам було проведено первинне лікування ВТК методом тиреоїдектомії з подальшою терапією ^{131}I , з яких 429 осіб (10,8%) перенесли повторну операцію з приводу рецидиву в регіонарні лімфатичні вузли шиї. У 164 повторно оперованих пацієнтів була визначена радіюдрезистентність та їм були виконані дисекції лімфатичних колекторів шиї різного обсягу.

Дизайн роботи — клінічне ретроспективне когортне дослідження 164 пацієнтів із ВТК, які проявили радіюдрезистентність після проведеного радикального лікування (тиреоїдектомія, терапія ^{131}I та супресивна гормонотерапія) і перенесли повторну операцію в об'ємі видалення регіонарних лімфатичних вузлів.

Розподіл по статі: жінок — 123 особи (75%), чоловіків — 41 особа (25%). Середній вік пацієнтів становив $43,9 \pm 0,2$ роки.

Основні критерії діагностики радіюдрезистентності метастазів ВТК:

- відсутність накопичення радіюду (^{131}I) у локальних рецидивах у ділянку шиї та середостіння;
- прогресивна втрата накопичення ^{131}I у лімфовузлах шиї після кількох сеансів радіюдротерапії.

Реєстрували характеристики первинної та повторної операції, локалізацію рецидиву та результати лікування. Всім пацієнтам проводили ультразвукове дослідження (УЗД) шиї, цитологічне дослідження 94 пацієнтам, визначення рівнів тиреоглобуліну (ТГ) та антитіл до ТГ в крові.

Пункційний матеріал, отриманий у результаті проведення тонкоіголкової аспіраційної пункційної біопсії (ТАПБ) щитоподібної залози (ЩЗ), фіксували метанолом та забарвлювали за методом Романовського-Гімзе. Імуноцитохімічні дослідження було проведено на матеріалі ТАПБ 94 РРМ та 32 радіюдрезистентних метастазів із використанням моноклональних антитіл до тиреоїдної пероксидази та ТГ (клон МоAb47, ДАК-Тг 6, «DakoCytomation», Данія). Цитологічні характеристики епітеліальних клітин досліджували в матеріалі ТАПБ первинних папілярних ВТК та їх метастазів у 35 пацієнтів із позитивним ефектом.

Оригінальні дослідження

Оцінювали цитологічні характеристики пунктату: наявність кістозної дегенерації, оксифілія епітелію та наявність фенотипової гетерогенності популяції епітелію, проявом якої є особливі клітинні субклони.

В окремих випадках пацієнтам було виконано додаткові візуалізаційні дослідження: комп'ютерна томографія, однофотонна емісійна комп'ютерна томографія та позитронно-емісійна томографія.

Критерії виключення з дослідження включали наявність віддалених метастазів під час рецидиву, відмову від повторної операції, проведення операцій в іншій клініці та/або видалення РРМ (рис. 1).

Обстеження пацієнтів планували відповідно до передопераційної візуалізації та обсягу початкової операції. Відповідь на лікування оцінювали згідно з рекомендаціями Американської тиреоїдної асоціації (American Thyroid Association) 2015 р.

Дослідження проведено відповідно до етичних стандартів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2008 рр.), директиви Європейського товариства 86/609 про участь людей у медико-біологічних дослідженнях, а також наказу Міністерства охорони здоров'я України №690 від 23.09.2009 р.

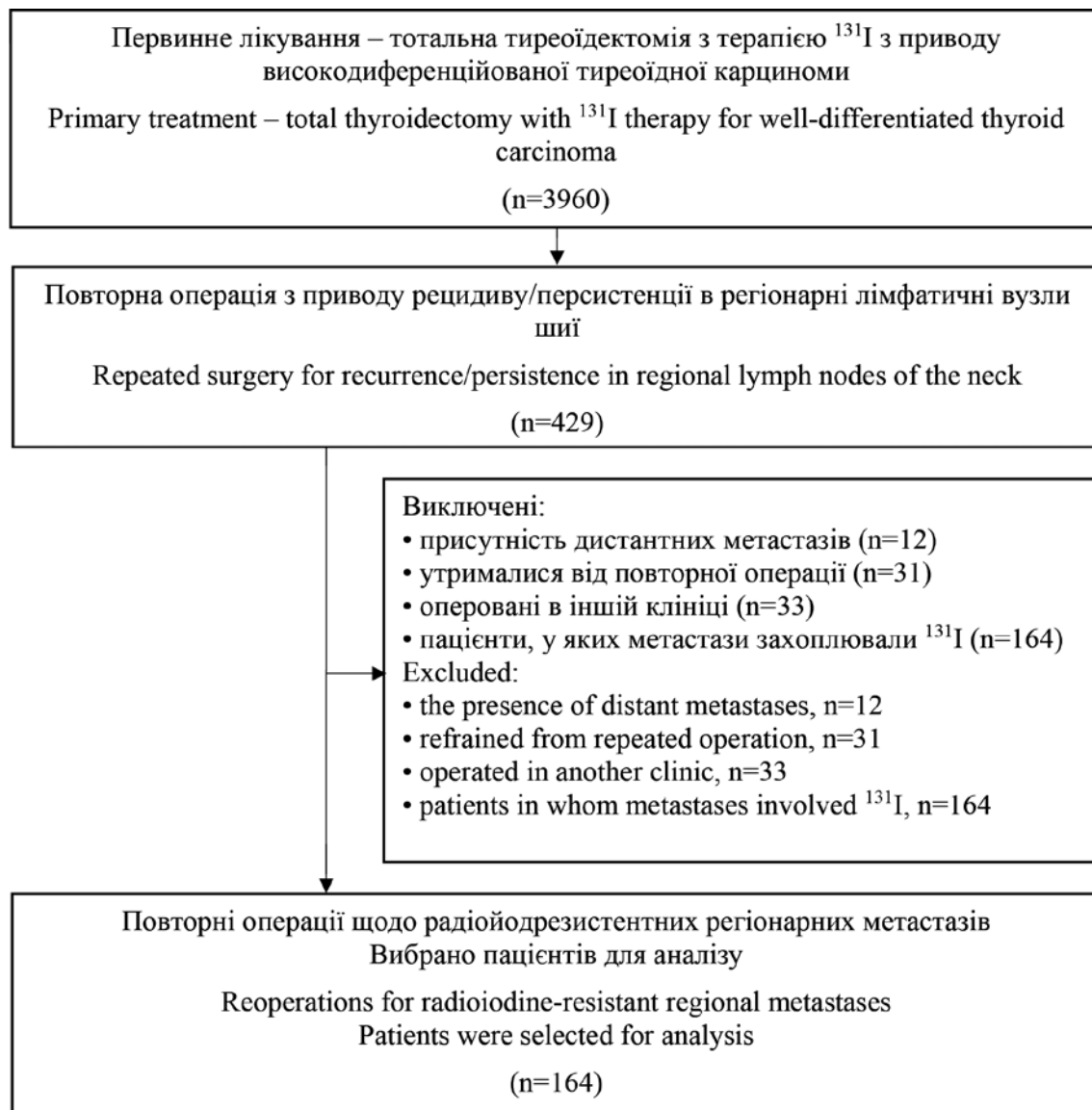


Рис. 1. Алгоритм включення пацієнтів у дослідження
Fig. 1. Algorithm for including patients in the study

Пацієнти дали свою інформовану згоду на участь у дослідженні, яке схвалене Комісією з біоетики ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (протокол №198 – КЕ від 16.06.2014 р.).

Статистичну обробку даних проводили за допомогою критерію Мана-Уїтні та критерію χ^2 при вірогідних значеннях $p < 0,05$. Розрахунки виконано в пакеті Statistica 12 StatSoft.

Результати та обговорення

Пацієнти, у яких було виявлено радіоїодрезистентне рецидивування злоякісного процесу, становили групу з більш агресивними пухлинами. Аналіз первинних характеристик ВТК показав, що в половині спостережень (47%) пухлина виходила за межі капсули (pT3, pT4a і pT4b), а в 63,4% хворих були присутні метастази в лімфатичні вузли ший (табл. 1).

Таблиця 1. Характеристика (ВТК) на момент первинного лікування, у яких згодом виявлено радіоїодрезистентні регіонарні метастази, n (%)

Table 1. Characteristics of well-differentiated thyroid carcinomas at the time of primary treatment, in which radioiodine-resistant regional metastases were subsequently detected, n (%)

Характеристика метастазів Characteristics of metastasis	Кількість пацієнтів The number of patients
pT1a	14 (8,5%)
pT1b	40 (24,4%)
pT2	33 (20,1%)
pT3	50 (30,5%)
pT4a	26 (15,9%)
pT4b	1 (0,6%)
N0	16 (9,7%)
N1a	37 (22,6%)
N1b	67 (40,8%)
Nx	44 (26,8%)
Агресивна морфологія (інвазія пухлини в навколишні тканини та судинна інвазія) Aggressive morphology (tumor invasion into surrounding tissues and vascular invasion)	82 (50,0%)
Мультифокальна карцинома Multifocal carcinoma	43 (26,2%)
Всього Total	164 (100,0%)

У 26,8% спостережень у протоколах операції відсутня інформація про ревізію лімфатичних колекторів ший на момент першої операції.

Безсумнівно, що відсутність адекватної ревізії лімфовузлів ший підвищує ризик процесу. У половині спостережень (50%) стійкість до ^{131}I виявили в пухлин із більш агресивними морфологічними характеристиками. У 26,2% спостережень радіоїодрезистентність відзначена серед пацієнтів із мультифокальними ВТК.

Більшість ВТК рецидивують протягом 3-5 років після первинного лікування [10]. Терміни виявлення рецидивних метастазів у спостереженнях були різні (рис. 2).

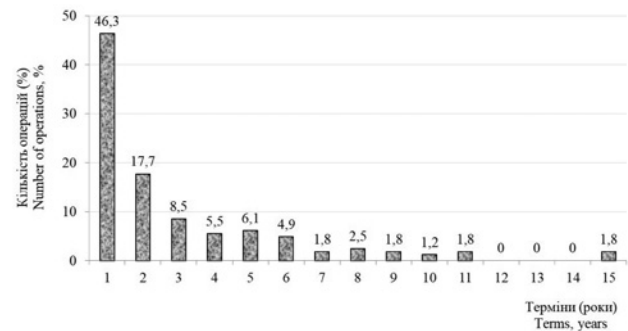


Рис. 2. Терміни виявлення та виконання повторних операцій при радіоїодрезистентних метастазах високодиференційованої тиреоїдної карциноми

Fig. 2. Terms of detection and performance of repeated operations in radioiodine-resistant metastases of well-differentiated thyroid carcinoma

Максимальну кількість метастазів було виявлено в 76 пацієнтів (46,3%) та повторно видалено протягом одного року після лікування, найбільш ймовірно, що це були випадки персистенції, діагностовані після першого курсу лікування ^{131}I . Частота діагностики рецидиву знижувалася прямо пропорційно часу з моменту оперативного втручання. У більш пізні терміни зустрічалися РРМ, що розвилися після доведеного безрецидивного періоду. У 3 пацієнтів метастази виявлено через 15 років, що підтверджує необхідність контролю над пацієнтами протягом тривалого часу.

У 135 спостереженнях (82,3%) злоякісність процесу було підтверджено цитологічним дослідженням лімфовузла; у 29 спостереженнях (17,7%) проведення біопсії було технічно ускладнено і діагноз підтверджувався непрямими ехографічними ознаками злоякісності (табл. 2).

Контроль рівня ТГ та антитіл до ТГ у сироватці крові є одним із важливих методів ранньої діагностики рецидиву раку ЩЗ [9]. Рівні

Оригінальні дослідження

Таблиця 2. Методи діагностики РРМ високодиференційованої тиреоїдної карциноми, n (%)

Table 2. Methods of diagnosing of radioiodine-resistant metastases of well-differentiated thyroid carcinoma, n (%)

Методи діагностики Method of diagnosing	Кількість пацієнтів The number of patients
УЗД — лімфатичний вузол із сонографічними ознаками малігнізації (тобто брали на операцію без попередньої біопсії) Ultrasound — lymph node with sonographic signs of malignancy (that is, they were taken for surgery without a preliminary biopsy)	29 (17,7%)
УЗД — із підтвердженням злоякісності методом ТАПБ Ultrasound — with confirmation of malignancy by the method of TAPB	135 (82,3%)
Ріст рівня тиреоглобуліну в крові An increase in the level of thyroglobulin in the blood	72 (43,9%)
Ріст рівня антитіл до тиреоглобуліну в крові An increase in the level of thyroglobulin antibodies in the blood	21 (12,9%)
Рентгенологічний метод — однофотонна емісійна комп'ютерна томографія при терапії ¹³¹ I X-ray method — single photon emission computed tomography in ¹³¹ I therapy	1 (0,6%)
Всього Total	164 (100,0%)

пригніченого або стимульованого ТГ, а також антитіл до ТГ в крові самі по собі не визначають вибір хірургічної або спостережної тактики лікування рецидиву, а використовуються в комплексі з іншими візуальними методами діагностики. Проте оцінка рівня ТГ надає цінну інформацію щодо стабільності або прогресії захворювання. Найчастіше підвищення рівнів ТГ або антитіл до ТГ є показанням до біопсії підозрілих лімфовузлів. У наших спостереженнях зростання рівнів ТГ та антитіл до ТГ мало діагностичну значущість у 72 (43,9%) та у 21 (12,8%) спостереженнях відповідно (табл. 2). Слід пам'ятати, що не всі види раку ЩЗ секретують ТГ і його інтерпретація може бути ненадійною.

Цитологічні дослідження РРМ продемонстрували, що рівень експресії ТГ в їх пунктах становить від 0 до 100% епітеліоцитів. За такої умови в 12,7% (12/94 випадків) пункти таких метастазів не містили клітин із ТГ. Саме в таких випадках, попри наявність метастазів, може не спостерігатися підвищення

рівня сироваткового ТГ, який вважається надійним маркером розвитку рецидивів ВТК. Це спонукає до ретельнішого спостереження за пацієнтами з високою ймовірністю розвитку радіоїодрезистентності, визначеною за допомогою прогностичних цитологічних чинників (наявність особливих субклонів клітин і/або відсутність експресії тиреоїдної пероксидази в пунктатах метастазів), навіть у випадках отримання негативних результатів сканування з ¹³¹I та за відсутності сироваткового ТГ.

Проведені цитологічні та імуноцитохімічні дослідження папілярних ВТК та регіонарних РРМ продемонстрували вірогідне зниження рівня експресії тиреоїдної пероксидази порівняно з радіоїодчутливими метастазами ($p < 0,05$). Показано, що 75,5% (71/94 випадків), у пунктатах РРМ експресія тиреоїдної пероксидази відсутня, в інших 24,5% (8/32 випадків), відсоток тиреоцитів із тиреоїдною пероксидазою не перевищує 20,0%. Водночас, експресія цього антигену була вираженою в пунктатах усіх радіоїодчутливих метастазів та становила від 30,0% до 100,0% тиреоцитів. Значення медіани показника експресії тиреоїдної пероксидази для радіоїодчутливих метастазів становить 72,5%, а для РРМ — 0% (рис. 3, 4).

Також було показано, що кістозна дегенерація та фенотипова гетерогенність епітелію у вигляді наявності особливих клітинних субклонів (які відрізняються світлою

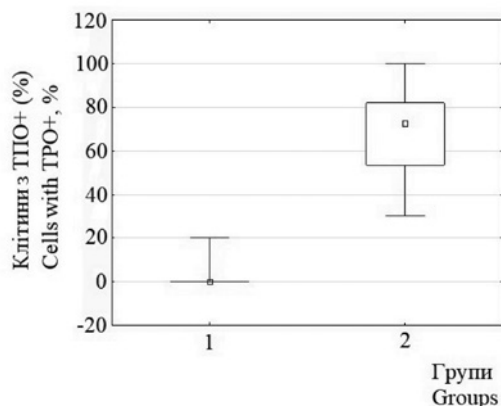


Рис. 3. Діаграма розмаху за % клітин із тиреоїдною пероксидазою (ТПО+) для груп радіоїодрезистентних (1, n=94) і радіоїодчутливих (2, n=32) метастазів папілярного раку ЩЗ.
Fig. 3. Range diagram for % of cells with thyroid peroxidase (TPO+) for the group of radioiodine-resistant (1, n=94) and radioiodine sensitive (2, n=32) metastases of papillary thyroid cancer.

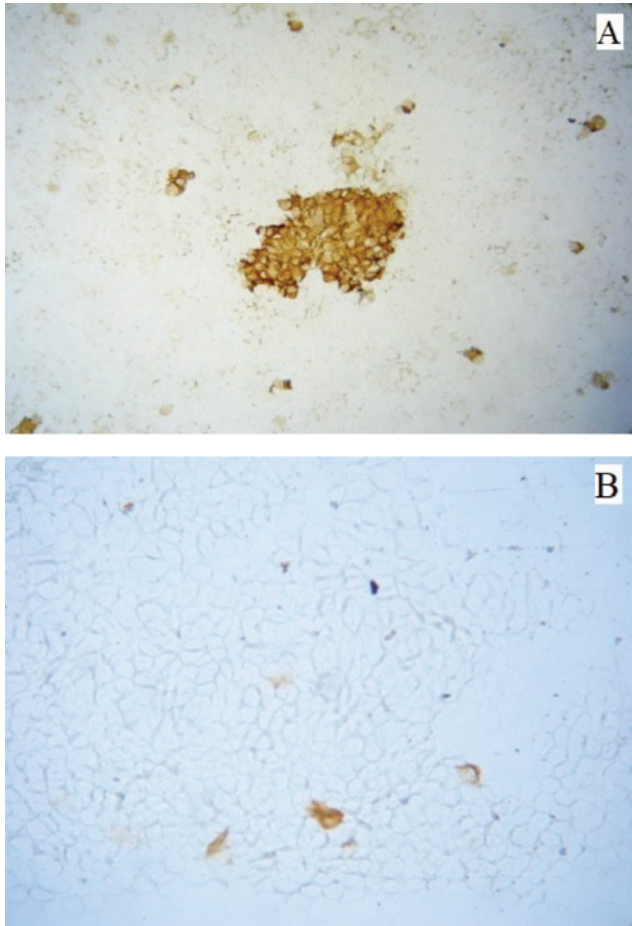


Рис. 4. Імуноцитохімічна реакція з антитілами до тиреоїдної пероксидази в пунктатах радіюочутливого (А) та радіюодрезистентного (В) метастазів папілярного раку ЩЗ. $\times 200$.

Fig. 4. Immunocytochemical reaction with antibodies to thyroid peroxidase in the punctates of radiosensitive (A) and radioiodine resistant (B) metastases of thyroid papillary cancer. $\times 200$.

цитоплазмою та чіткою поверхнею) і оксифілії епітелію спостерігались вірогідно частіше в матеріалі пунктатів метастазів, які втратили здатність до накопичення ^{131}I порівняно з радіюочутливими метастазами та первинними папілярними ВТК (табл. 3, рис. 5).

Таким чином, такі цитологічні ознаки в пунктатах, як зниження експресії тиреоїдної пероксидази, наявність кістозної дегенерації, певних клітинних субклонів та оксифілії епітелію можуть бути ранніми факторами передопераційного прогнозування радіюодрезистентності папілярних ВТК. Це дозволяє розробити алгоритм передопераційного прогнозування радіюодрезистентності папілярного тиреоїдного раку, до якого входять клінічні та цитологічні фактори, і визначати адекватну тактику терапії для таких пацієнтів.

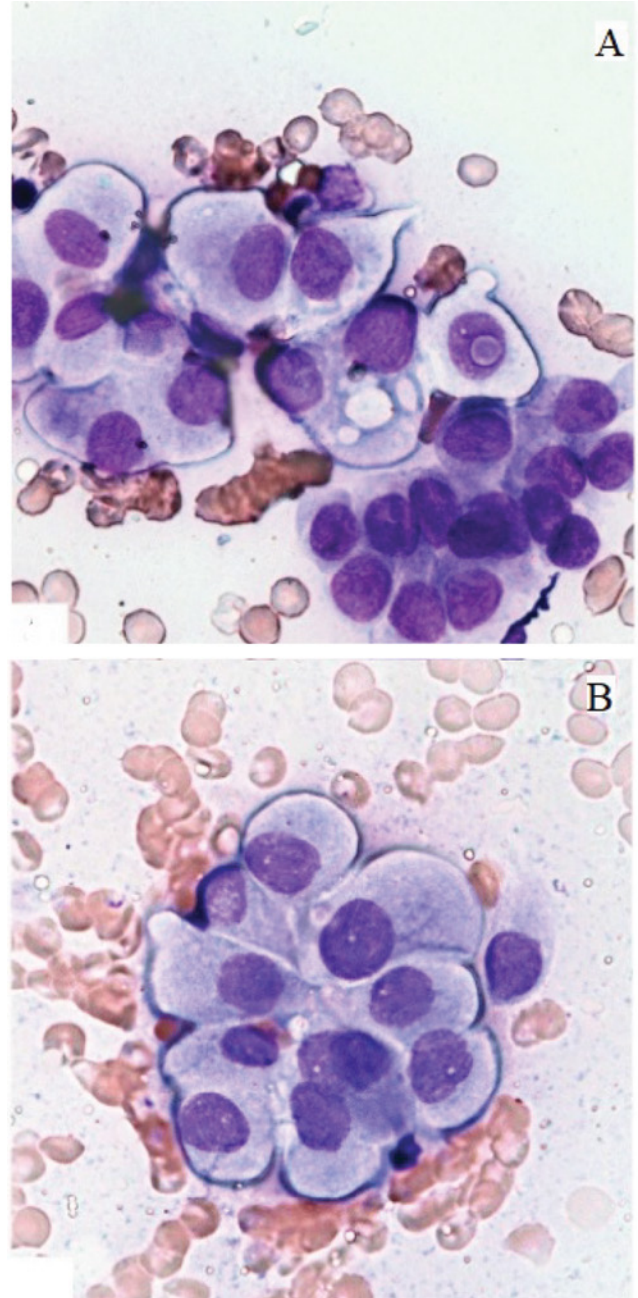


Рис. 5. Наявність особливих субклонів клітин, які є проявом фенотипової гетерогенності епітелію, у пунктатах радіюодрезистентних метастазів папілярного раку ЩЗ. Забарвлення за Романовським-Гимза, $\times 400$.

Fig. 5. The presence of special cell subclones, which are a manifestation of phenotypic heterogeneity of the epithelium in the punctates of radioiodine-resistant metastases of papillary thyroid cancer. Coloring by Romanowski-Gimza, $\times 400$.

Інформативним методом ранньої діагностики радіюодрезистентності є однофотонна емісійна комп'ютерна томографія, яка дозволяє рентгенологічно верифікувати метастази, що не захоплюють ^{131}I вже під час першого курсу терапії ^{131}I .

Оригінальні дослідження

Таблиця 3. Поширеність цитологічних ознак у пунктатах первинних карцином ЩЗ та їх метастазів, n (%)

Table 3. Prevalence of cytological signs in the FNA smears of primary thyroid cancers and their metastases, n (%)

Цитологічна ознака Cytological sign	Пацієнти з радіоїод-резистентними метастазами Patients with radioiodine resistant metastases (n=35)		Пацієнти з радіоїод-чутливими метастазами Patients with radioiodine sensitive metastases (n=35)	
	Первинні карциноми Primary carcinomas	Метастази Metastases	Первинні карциноми Primary carcinomas	Метастази Metastases
Особливі клітинні субклони Special cellular subclones	0 (0,0%)	11 (31,4%)* #	0 (0,0%)	1 (2,8%)
Кістозна дегенерація Cystic degeneration	8 (22,8%)*	28 (80,0%)* #	0 (0,0%)	0 (0%)
Оксифільні зміни Oxyphilic changes	6 (17,1%)	12 (34,3%)*	0 (0,0%)	1 (2,8%)

Примітка: * — $p < 0,05$ порівняно з показником відповідної групи пацієнтів із радіоїодчутливими метастазами за критерієм χ^2 ; # — $p < 0,05$ і ** — $p < 0,001$ порівняно з показником первинної карциноми цієї ж групи пацієнтів із радіоїодрезистентними метастазами за критерієм χ^2 ; % від кількості випадків у групі пацієнтів із радіоїодрезистентними (n=35) та радіоїодчутливими (n=35) метастазами.

Note: * — $p < 0,05$ compared with the indicator of the group of radioiodine sensitive metastases by criterion χ^2 ; # — $p < 0,05$ and ** — $p < 0,001$ compared with the corresponding group of primary carcinomas by criterion χ^2 ; % from the number of cases in the group of patients with radioiodine-resistant (n=35) and radioiodine-sensitive (n=35) metastases. Рисунок 5

Частота локалізації метастазів у лімфатичні колектори шиї має значення для прогнозу та вибору хірургічного підходу при виконанні дисекції (табл. 4). Максимальна кількість рецидивних метастазів локалізована в центральному лімфатичному колекторі (VI шиї) 90 спостережень (54,8%), що підтверджує обґрунтованість виконання профілактичної центральної дисекції шиї під час першої операції. У боковому трикутнику шиї метастази найчастіше вражали нижню яремну групу лімфовузлів IV (37,1%), середню яремну групу III (35,3%) та верхню яремну групу II (29,2%).

Повторна операція з приводу РРМ повинна відрізнятися системним підходом, при можливості виконанням лімфодисекції відповідно до

Таблиця 4. Локалізація РРМ високодиференційованої тиреоїдної карциноми (рецидив) за анатомічними ділянками шиї, n (%)

Table 4. Localization of radioiodine-resistant metastases of well-differentiated thyroid carcinoma (recurrence) by anatomical sections of the neck, n (%)

Анатомічні відсіки шиї Anatomical compartments of the neck	Кількість пацієнтів The number of patients
I підщелепна група I submandibular group	1 (0,6%)
II верхня яремна група II upper jugular group	48 (29,2%)
III середня яремна група III middle jugular group	58 (35,3%)
IV нижня яремна група IV lower jugular group	61 (37,1%)
V задній трикутник шиї V posterior triangle of the neck	4 (2,4%)
VI центральний відсік шиї VI central neck compartment	90 (54,8%)
VII верхнє середостіння VII upper mediastinum	4 (2,4%)
Імплантаційні підшкірні метастази Implantation subcutaneous metastases	3 (1,8%)
Всього Total	164 (100,0%)

анатомічних ділянок шиї. Характер хірургічних втручань на лімфатичних колекторах шиї при рецидивних РРМ представлено на рис. 6. Найчастіше ми прагнули виконувати радикальні компартменторієнтовані операції. Це

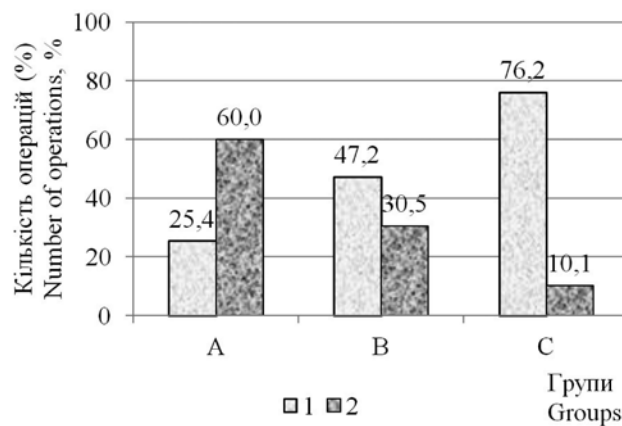


Рис. 6. Результати хірургічного лікування РРМ високодиференційованої тиреоїдної карциноми.

Примітка: А — селективна дисекція «Berry Picking», В — дисекція середнього відсіку шиї, С — дисекція бокового відсіку шиї; 1 — хороша відповідь, 2 — неповна відповідь.

Fig. 6. Results of surgical treatment of radioiodine-resistant metastases of well-differentiated thyroid carcinoma.

Note: A — selective dissection of «Berry Picking», B — dissection of the middle compartment of the neck, C — dissection of the lateral compartment of the neck; 1 — good answer, 2 — incomplete answer.

було можливо, якщо операцію виконували в ділянці ший, де раніше не проводили хірургічне втручання.

При виявленні метастазу в центральній ділянці виправдано виконання серединної дисекції VI та VII ділянок ший. Повторна дисекція латеральної ділянки ший повинна полягати у видаленні жирової клітковини з лімфовузлами II, III, IV та V рівнів ший, якщо даний об'єм не виконували під час попередньої операції.

Такий системний компартментальний підхід під час виконання дисекцій ший при повторних операціях допоможе знизити ризик подальшої прогресії. Повідомляється, що за такого підходу рівень ефективності наближається до 90% за допомогою однієї операції [10]. Ширші компартменторієнтовані втручання нами проведені в 97 пацієнтів (59,1%) (рис. 6).

Операції локального селективного характеру типу «berry picking» виправдані у технічно складних випадках, коли тканини ший деформовані рубцево-злукровим процесом унаслідок раніше перенесеного втручання. Ідентифікація невеликих метастазів може бути ускладненою. У цих випадках виправдано проведення передопераційного УЗД з поміткою на шкірі маркером локалізації уражених лімфовузлів. Такі селективні операції типу «berry picking» виконані нами в 67 пацієнтів (40,9%). Широкі радикальні операції (повноцінна серединна та бокова дисекції ший) дали вірогідно кращу відповідь на лікування при оцінці у віддалений період (рис. 6).

Повторні оперативні втручання на органах ший загрожують підвищеним ризиком хірургічних ускладнень: у наших спостереженнях ларингеальний парез відзначений у 5 випадках (3,0%), перманентна гіпокальціємія — в 1 випадку (0,6%).

Результат після виконання повторної операції щодо регіонарних РРМ вдалося спостерігати в 150 пацієнтів (рис. 7). Своєчасне виконання радикальної дисекції щодо рецидивних метастазів дозволило отримати відмінну відповідь у 108 спостереженнях (72%), а також вірогідно знизити кількість біохімічно (із 55,4% до 24,6%) та структурно (із 78,0% до 13,3%) неповних відповідей.

Рання діагностика радіоїодрезистентних рецидивів ВТК у лімфатичні вузли ший є основою своєчасного виконання оперативного

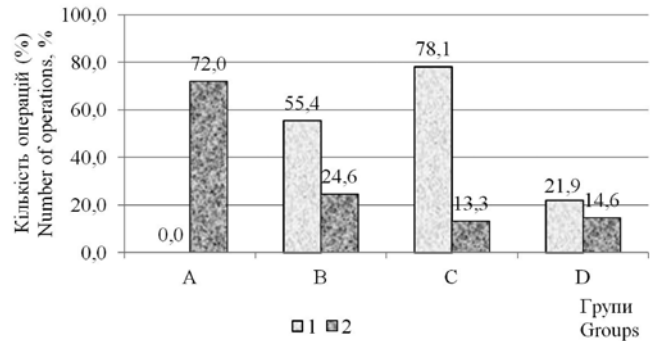


Рис. 7. Відповідь на радикальне первинне лікування високодиференційованої тиреоїдної карциноми у випадках розвитку радіоїодрезистентних рецидивних метастазів.

Примітка: А — хороша відповідь, В — біохімічно неповна відповідь, С — структурно неповна відповідь, D — невизначена відповідь; 1 — після первинного лікування при діагностиці РРМ, 2 — після операції з приводу РРМ.

Fig. 7. Response to radical primary treatment of well-differentiated thyroid carcinoma in cases of radioiodine-resistant recurrent metastases.

Note: A — good answer, B — biochemically incomplete answer, C — structurally incomplete answer, D — uncertain answer; 1 — after primary treatment in the diagnosis of radioiodine-resistant metastases, 2 — after surgery for radioresistant metastases.

втручання, оскільки рецидиви прогноуються у 20% пацієнтів [10]. Водночас більшість авторів погоджуються з тим, що рецидив частіше виникає при первинно поширених формах раку, що підтверджується нашими результатами [8]. Важливо відзначити необхідність ретельної інтраопераційної ревізії зон метастазування при первинному хірургічному лікуванні та особливо уважному спостереженні за пацієнтом у перші 3-5 років після втручання, коли найчастіше виявляють рецидивні метастази [10]. За нашими даними, максимальну кількість повторних операцій було виконано в перший рік спостереження.

Показання для біопсії лімфатичних вузлів ший, підозрілих на рецидив, є складним дискусійним питанням. Ми погоджуємося з рекомендацією, що практично за будь-яких обставин перед операцією необхідно підтвердити наявність раку за допомогою ТАПБ лімфатичного вузла [12]. Проте слід зазначити, що біопсія може не проводитися у випадках, коли досить ультразвукових ознак злоякісності і є технічні анатомічні складності щодо дослідження.

Ми не можемо сказати, що зростання рівнів ТГ та антитіл до ТГ має високу діагностичну значущість; швидше за все підвищення рівня

Оригінальні дослідження

ТГ визначає показання для цитологічних досліджень підозрілих лімфовузлів.

Знання анатомічних зон метастазування тиреоїдного раку найважливіше для хірурга [8, 10]. Дуже важливим є прагнення до виконання широких радикальних повторних дисекцій шиї, що дозволяє досягти кращих результатів лікування [1, 8].

Висновки

Наявність лімфогенних локальних РРМ ВТК, що рецидивують, є неповною відповіддю на попередню терапію та показує особливості біології раку.

Ризики повторної операції з приводу локальних РРМ можуть бути мінімізовані шляхом ретельного аналізу більшої кількості факторів, пов'язаних із захворюванням, пацієнтом та попереднім лікуванням, ніж це було відомо в умовах першої операції.

Зниження експресії тиреоїдної пероксидази в пунктатах метастазів папілярних ВТК, а також виявлення кістозної дегенерації, оксифілії та фенотипової гетерогенності епітелію пунктатів дозволяють провести ранню передопераційну діагностику РРМ та визначити адекватну терапевтичну тактику для цих пацієнтів.

Рання діагностика рецидивних локальних метастазів ВТК дозволила виконати їхнє хірургічне видалення з відмінною відповіддю на лікування в 72% спостережень та частотою ускладнень 6,7%.

Системний компартментальний підхід показав вищу ефективність повторних дисекцій шиї щодо радіоїодрезистентних рецидивів ВТК порівняно з операціями локального характеру типу «berry picking».

Список використаної літератури

1. Tronko M, Bogdanova T, Komisarenko I, Kovalenko A, Oliyynyk V, Zurnadzhy L, et al. Thyroid cancer in Ukraine after the Chernobyl catastrophe: 25-year experience of follow-up. In: Nakashima M, Takamura N, Suzuki K, Yamashita S, editors. A challenge of radiation health risk management. Nagasaki: Newspaper Publish; 2012. p. 239-44.
2. Тронько МД, Коваленко АЄ, Тарашченко ЮМ, Остафійчук МВ. Стратегії лікування папілярних тиреоїдних карцином через 33 роки після аварії на Чорнобильській АЕС. Вісник невідкладної і відновної медицини. 2019;20(2):47-51 (Tronko MD, Kovalenko AE, Tarashchenko YuM, Ostafiychuk MV. Strategies for the treatment of papillary thyroid carcinoma 33 years after the Chernobyl accident. Bulletin of emergency and restorative medicine. 2019;20(2):47-51. Ukrainian).
3. Schlumberger M, Leboulleux S. Current practice in patients

- with differentiated thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2021 Mar;17(3):176-88. doi: 10.1038/s41574-020-00448-z.
4. Van Nostrand D. Radioiodine refractory differentiated thyroid cancer: time to update the classifications. *Thyroid*. 2018 Sep;28(9):1083-93. doi: 10.1089/thy.2018.0048.
5. Capdevila J, Galofré JC, Grande E, Zafón Llopis C, Ramón Y Cajal Asensio T, Navarro González E, et al. Consensus on the management of advanced radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer on behalf of the Spanish Society of Endocrinology Thyroid Cancer Working Group (GTSEEN) and Spanish Rare Cancer Working Group (GETHI). *Clin Transl Oncol*. 2017 Mar;19(3):279-87. doi: 10.1007/s12094-016-1554-5.
6. Fugazzola L, Elisei R, Fuhrer D, Jarzab B, Leboulleux S, Newbold K, et al. 2019 European Thyroid Association Guidelines for the treatment and follow-up of advanced radioiodine-refractory thyroid cancer. *Eur Thyroid J*. 2019 Oct;8(5):227-45. doi: 10.1159/000502229.
7. Narayanan S, Colevas AD. Current standards in treatment of radioiodine refractory thyroid cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2016 Jun;17(6):30. doi: 10.1007/s11864-016-0404-6.
8. Lamartina L, Borget I, Mirghani H, Al Ghuzlan A, Berdelou A, Bidault F, et al. Surgery for neck recurrence of differentiated thyroid cancer: outcomes and risk factors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 Mar 1;102(3):1020-31. doi: 10.1210/je.2016-3284.
9. Зелінська ГВ, Коваленко АЄ, Остафійчук МВ, Кваченюк АМ, Устименко АЯ, Кулініченко ГМ, et al. Цитоморфологічні особливості папілярного раку щитоподібної залози з розвитком радіоїодрезистентності. Український радіологічний та онкологічний журнал. 2021;29(3):76-88 (Zelinskaya GV, Kovalenko AE, Ostafiychuk MV, Kvachenyuk AM, Ustyomenko GYA, Kulynychenko GM, et al. Cytomorphological features of papillary thyroid carcinomas with the development of radioiodine-resistance. *Ukrainian Journal of Radiology and Oncology*. 2021;29(3):76-88. Ukrainian). doi: 10.46879/ukroj.3.2021.76-88.
10. Randle RW, Pitt SC. The role of node dissection for thyroid cancer. *Adv Surg*. 2021 Sep;55:131-45. doi: 10.1016/j.yasu.2021.05.010.
11. Clayman GL, Steward DL. Management of persistent or recurrent structural neck disease in differentiated thyroid carcinoma: point and counterpoint. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016 Aug 1;142(8):789-91. doi: 10.1001/jamaoto.2016.1114.
12. Yim JH, Kim WB, Kim EY, Kim WG, Kim TY, Ryu JS, et al. The outcomes of first reoperation for locoregionally recurrent/persistent papillary thyroid carcinoma in patients who initially underwent total thyroidectomy and remnant ablation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jul;96(7):2049-56. doi: 10.1210/jc.2010-2298.
13. Sturgeon C, Yang A, Elaraj D. Surgical management of lymph node compartments in papillary thyroid cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2016 Jan;25(1):17-40. doi: 10.1016/j.soc.2015.08.013.

Список скорочень

ВТК — високодиференційована тиреоїдна карцинома

РРМ — радіоїодрезистентні метастази

ТАПБ — тонкогolkova аспіраційна пункційна біопсія

ТГ — тиреоглобулін

УЗД — ультразвукова діагностика

ЩЗ — щитоподібна залоза

Surgical treatment of radioiodine-resistant metastases of well-differentiated thyroid carcinoma in the lymph nodes of the neck

M.V. Ostafiychuk, A.Ye. Kovalenko, H.V. Zelinska, Yu.M. Tarashchenko

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

Abstract. Recently, an increase in the number of cases of radioiodine resistance of well-differentiated thyroid cancers (WDTCs) has

been noted, which manifests itself in the form of recurrence of the disease at different times after surgical treatment and ^{131}I therapy.

Aim of the study was to analyze the clinical and cytomorphological characteristics, as well as the results of surgical treatment of recurrence of radioiodine-resistant metastases of WDTCs, which occurred in patients after radical primary treatment. **Material and methods.** The design is a clinical retrospective cohort study of 164 patients with WDTCs who developed radioiodine resistance after radical treatment (thyroidectomy, ^{131}I therapy, and suppressive hormone therapy) and underwent reoperation in the volume to remove regional lymph nodes. **Results.** Patients in whom radioiodine-resistant recurrence of the malignant process was found constituted a group with more aggressive and widespread tumors. Analysis of the primary characteristics of WDTCs showed that in half of the cases (47.0%) the tumor extended beyond the capsule (pT3, pT4a and pT4b), and in 63.4% of patients there were metastases in the lymph nodes of the neck. In 135 cases (82.3%), malignancy was confirmed by cytological examination of the lymph node, and in 29 cases (17.7%), the biopsy was technically complicated and the diagnosis was confirmed by indirect echographic signs of malignancy. **Conclusions.** The presence of recurrent, lymphogenic local radioiodine-resistant metastases of WDTCs is an incomplete response to previous therapy and reflects the features of cancer biology. Careful analysis of more disease-related factors may reduce the risk of reoperation for localized radioiodine-resistant metastases. Timely implementation of radical dissection of recurrent metastases allowed us to obtain an excellent response in 108 observations (72.0%). A higher efficiency of repeated neck dissections in relation to radioiodine-resistant relapses of WDTCs was shown by a systematic compartmental approach compared to local operations such as berry picking type.

Keywords: well-differentiated thyroid carcinoma, surgical treatment, radioiodine therapy, radioiodine refractory metastases.

Для цитування: Остафійчук МВ, Коваленко АЄ, Зелінська ГВ, Тарашченко ЮМ. Хірургічне лікування радіоїодрезистентних метастазів високодиференційованої тиреоїдної карциноми в лімфатичні вузли шиї. *Ендокринологія*. 2022;27(2):114-123. DOI: 10.31793/1680-1466.2022.27-2.114.

Адреса для листування: Остафійчук Мар'ян Васильович, maryanostafiychuk@gmail.com, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Остафійчук Мар'ян Васильович, науковий співробітник відділу хірургії ендокринних залоз, ORCID: 0000-0002-0446-051X; Коваленко Андрій Євгенович, д-р мед. наук, проф., член-кор. НАМН України, ORCID: 000-0003-0326-6421;

Зелінська Ганна Володимирівна, д-р біол. наук, старш. наук. співроб. лабораторії функціональної та ультразвукової діагностики, ORCID: 0000-0002-4320-6901; Тарашченко Юрій Миколайович, канд. мед. наук, старш. наук. співроб. відділу хірургії ендокринних залоз, ORCID: 0000-0003-4787-359X.

Особистий внесок: Остафійчук М.В. — ідея роботи, аналіз літературних джерел і написання тексту; Коваленко А.Є. — ідея роботи, аналіз літературних джерел і написання тексту; Зелінська Г.В. — аналіз літературних джерел і написання тексту; Тарашченко Ю.М. — обговорення результатів і написання статті.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування НАМН України за планом науково-дослідних робіт ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

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

Стаття: надійшла до редакції 16.04.2022 р.; перероблена 18.05.2022 р.; прийнята до друку 21.06.2022 р.; надрукована 30.06.2022 р.

For citation: Ostafiichuk MV, Kovalenko AYe, Zelinska HV, Tarashchenko YuM. Surgical treatment of radioiodine-resistant metastases of well-differentiated thyroid carcinoma in the lymph nodes of the neck. *Endokrynologia*. 2022;27(2):114-123. DOI: 10.31793/1680-1466.2022.27-2.114.

Correspondence address: Ostafiichuk M.V., maryanostafiychuk@gmail.com, State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Vyshgorodska Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Ostafiichuk M.V., Researcher of the Department of Endocrine Gland Surgery, ORCID: 0000-0002-0446-051X; Kovalenko A.Ye., Dr. Sci. (Medicine), Prof., Cor. Member of the NAMS of Ukraine, ORCID: 000-0003-0326-6421; Zelinska Hanna Volodymyrivna, Dr. Sci. (Biology), Senior Researcher of the Functional and Ultrasound Diagnostic Laboratory, ORCID: 0000-0001-7421-0981; Tarashchenko Yu.M., Cand. Sci. (Medicine), Senior Researcher of the Department of Endocrine Gland Surgery, ORCID: 0000-0003-4787-359X.

Personal contribution: Ostafiichuk M.V. — idea of work, analysis of literary sources and text writing; Kovalenko A.Ye. — idea of work, analysis of literary sources and text writing; Zelinska H.V. — consultations when editing an article; discussion of the results obtained and writing an article; Tarashchenko Yu.M. — discussion of the results obtained and writing an article.

Funding: The article was prepared within the framework of budgetary funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine according to the plan of research work of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine».

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

Article: received April 16, 2022; revised May 18, 2022; accepted June 21, 2022; published June 30, 2022.

Дистрес при цукровому діабеті

Л.В. Зінич,
В.В. Корпачев,
В.В. Ховака

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

Резюме. Стресорні чинники викликають у різних людей і навіть в однієї людини відмінні й навіть протилежні реакції. Вплив різноманітних чинників на організм можливо розподілити за силою дії на підпорогові, порогові, стресові (надзвичайні) та руйнівні. При виникненні стресових ситуацій в організмі людини активуються резерви адаптації. Тривала дія сильних стресорів з різко негативною емоційною оцінкою і можливими небажаними згубними наслідками для здоров'я спричиняє формування «дистресу» — прояву найбільш руйнівного стресорного ефекту. Дистрес — стан, при якому людина не в змозі повністю адаптуватися до стресових ситуацій та спричинених ними наслідків. Для нього характерні втома, дратівливість, втрата сексуального потягу до партнера і ряд індивідуальних особливостей. Дистрес може виявлятися у 2 формах — гострій та хронічній. При гострій формі надмірно сильний стресор викликає значний викид катехоламінів і глюкокортикоїдів, підвищення кров'яного тиску і різке пригнічення імунітету. При хронічному дистресі сильний стресор призводить до виснаження резервів цих гормонів. Це створює тло для формування важкої депресії. Дистрес при тривалому перебігу може призводити до неврозів та психозів. Дані багатьох досліджень свідчать, що у хворих на цукровий діабет (ЦД) часто зустрічається низка психологічних проблем і психічних розладів. Для ЦД характерна гіперактивація симпатoadреналової та гіпоталамо-гіпофізарної системи, що сприяє виділенню стресових гормонів і підвищенню нервово-психічної напруги на тлі хронічного стресу. Відзначається двонапрямна взаємодія між ЦД та стресом — з одного боку, стрес сприяє розвитку захворювання, а з іншого боку, при ЦД посилюється стресорна реакція і створюються передумови формування дистресу. Психологічний дистрес є однією з причин зниження фізичної активності людини внаслідок депресивних настроїв, які можуть виникати на тлі ЦД, внаслідок чого перебіг захворювання ускладнюється. Дистрес посилює страждання хворих і впливає на результативність лікування. У хворих на ЦД дистрес виявляється у 2 рази частіше, ніж у людей без ЦД. Дистрес потребує відповідних засобів для його вивчення. Поєднання таких чинників, як наявність ЦД, перенесене захворювання на COVID-19, а також страждань, викликаних війною, можуть сприяти обтяженню розвитку діабетичного дистресу. У публікації розглянуті питання підходів для дослідження дистресу і його особливостей у хворих на ЦД, зокрема, у постковідному періоді та в умовах війни.

Ключові слова: цукровий діабет, депресія, стрес, дистрес, методи дослідження.

Стресорні чинники викликають у різних людей і навіть в однієї людини відмінні та навіть протилежні реакції. Індивідуальна реакція на один і той же стресор зумовлена спадковістю, особистісними відмінностями, сформованими

попередніми стресами, навчанням, накопиченим досвідом, а також різним сприйняттям та оцінкою стресової ситуації [1]. Вплив різноманітних чинників на організм можливо розподілити за силою дії на підпорогові, порогові, стресові (надзвичайні) та руйнівні [2]. При

виникненні стресових ситуацій в організмі людини активуються резерви адаптації. При нетривалій дії слабких та помірних стресорів із позитивним емоційним забарвленням створюються умови для досягнення повноти та удосконалення адаптації. Для цього типу стресу Ганс Сельє (Hans Selye) запровадив термін «еустрес». Тривала дія сильних стресорів із різко негативною емоційною оцінкою і можливими небажаними згубними наслідками для здоров'я (по Г. Сельє) спричиняє формування «дистресу» – прояву найбільш руйнівного стресорного ефекту [3].

Дистрес – стан, при якому людина не в змозі повністю адаптуватися до стресових ситуацій та спричинених ними наслідків. Для нього характерні втома, дратівливість, втрата сексуального потягу до партнера і низка індивідуальних особливостей. Часто спостерігається дезадаптивна поведінка при соціальній взаємодії з іншими людьми у формі агресії, пасивності, ізоляціонізму тощо [4].

Дистрес може виявлятися у 2 формах – гострій та хронічній. При гострій формі надмірно сильний стресор викликає значний викид катехоламінів і глюкокортикоїдів, підвищення кров'яного тиску і різке пригнічення імунітету. При хронічному дистресі сильний стресор призводить до виснаження резервів цих гормонів. Це створює тло для формування важкої депресії. Дистрес при тривалому перебігу може призводити до неврозів та психозів [5, 6].

Дані багатьох досліджень свідчать, що у хворих на ЦД часто зустрічається низка психологічних проблем і психічних розладів [7]. За даними різних авторів, розладами психіки страждають 17-84% хворих на ЦД [8]. Для ЦД 2-го типу (ЦД2) характерна гіперактивація симпатoadреналової та гіпоталамо-гіпофізарної системи, що сприяє виділенню стресових гормонів і підвищенню нервово-психічної напруги на тлі хронічного стресу [9]. Крім цього, психологічний стрес є чинником ризику розвитку ЦД, особливо 2-го типу [10]. Відзначається двонапрямна взаємодія між ЦД та стресом – з одного боку, стрес сприяє розвитку захворювання, а з іншого боку, при ЦД посилюється стресорна реакція і створюються передумови формування дистресу [9].

Формуванню дистресу при ЦД сприяють нові проблеми, які з'являються разом із

захворюванням. Хворий на ЦД повинен продовжувати піклуватися про роботу, добробут, фінанси та сім'ю. Крім того, йому слід контролювати рівень глікемії, підраховувати кількість спожитих вуглеводів, слідкувати за дозуванням та прийманням ліків тощо [11]. Дистрес у хворого на ЦД проявляється негативними емоційними реакціями, пов'язаними з цим захворюванням. Хворому починає здаватися, що не дивлячись на всі намагання, його стан погіршується і він не в змозі вплинути на перебіг захворювання [12].

Дистрес посилюється у разі наявності переживань, пов'язаних із напруженими періодами життя (наприклад, втратою роботи, розлученням, смертю члена сім'ї), коли в людини вперше діагностують ЦД, якщо з'являються проблеми з погіршенням здоров'я або розвиваються ускладнення ЦД [13]. Цьому можуть сприяти зміни режиму лікування ЦД, пов'язані з корегуванням способу життя, підбором дієти, фізичних вправ і лікарських засобів. Значний внесок у формування дистресу додає зміна лікаря, з яким консультується хворий [14].

Дистрес посилює страждання хворих і впливає на результативність лікування [4, 6]. У хворих на ЦД2 дистрес виявляється у 2 рази частіше, ніж у людей без діабету [8].

Дистрес потребує відповідних засобів для його вивчення. З'явилися дослідження, у яких життєве виснаження, тобто сполучення втомлюваності, недостатньої енергії, відчуття безнадії, втрати лібідо та підвищеної дратівливості, розглядалися як предиктори виникнення дистресу. Життєве виснаження є характерним для особистості типу D («дистрес-особистості»), яка страждає. Для неї характерна наявність двох головних і стійких складових: негативної емоційності (наявності переживань протягом тривалого часу) та соціального стримування (гальмування цих негативних емоцій при соціальній взаємодії) [15].

Для визначення типу особистості D розроблена шкала дослідження дистресу-14 (Distress Scale-14, DS-14) з використанням анкети з 14 запитаннями [15]. Ця методика прийнята у країнах Європейського Союзу (European Union) та Американським психосоматичним товариством (American Psychosomatic Society) [16, 17].

Огляди

Обстеження на наявність дистрес-особистості було проведено у хворих на серцево-судинні захворювання (ССЗ) [17, 18]. Зокрема, серед 929 учасників одного з міжнародних досліджень у 53,4% діагностували ішемічну хворобу серця (ІХС), у 21,0% – застійну серцеву недостатність і в 9,0% – артеріальну гіпертензію. Загалом особистість типу D була визначена за допомогою шкали DS-14 у 21,4% хворих на ССЗ. У них відзначали високі значення балів при оцінці тривоги, депресії, психосоціального стресу та гніву, і разом із тим низький рівень соціальної підтримки [18]. Наявність особистості типу D у пацієнтів з ІХС асоціювалася з посиленням тривоги, депресії та погіршенням прогнозу захворювання (прогностичні ризики зростали в 3 рази) [17].

Через те, що ССЗ є коморбідними з ЦД, особливо при наявності ожиріння, використання шкали DS-14 дало змогу отримати інформативні результати при обстеженні хворих на ЦД [19].

Так, проведене у Нідерландах обстеження 3314 хворих на ЦД 1-го типу (ЦД1) та ЦД2 з використанням шкали DS-14 виявило у 29% осіб дистрес-особистість [20]. Як правило, ці хворі не дотримувалися дієтичних рекомендацій та не зверталися до лікаря в разі погіршення перебігу ЦД. Для них характерними були проблеми з підбором ефективних ліків, самотність, загострення пов'язаної з діабетом тривожності та депресії. Особистість типу D асоціювалася з нездоровою поведінкою та негативними емоціями, які несприятливо впливали на перебіг ЦД.

У дослідженні Diabetes MILES (Management and Impact for Long-term Empowerment and Success), яке було проведено у Нідерландах, за допомогою шкали DS-14 було обстежено 621 дорослого пацієнта з ЦД [21]. Хворі з особистістю типу D відчували самотність і депресивний настрій, ангедонію і тривожність, мали меншу соціальну підтримку і більше стресових життєвих подій, їм важче вдавалося налагоджувати відносини з оточенням. Все це ускладнювало їх лікування.

Хворі на ЦД часто страждають від депресії та дистресу. Їх поєднання збільшує ризик смерті, сприяє виникненню ускладнень, погіршує ефективність лікування та знижує якість життя. Американська діабетична асоціація (American Diabetes Association) рекомендує

проводити регулярну оцінку цих станів у дорослих хворих на ЦД для оптимізації лікування захворювання та запобігання виникненню загрозливих для життя ускладнень [22].

У 2005 році була розроблена спеціалізована шкала дослідження діабетичного дистресу (Diabetes Distress Scale, DDS), надійність та валідність якої знайшли підтвердження в багатьох роботах [23-33]. З методом дослідження дистресу при ЦД за шкалою DDS, який широко використовується у всьому світі, можна ознайомитися на сайтах <https://diabetesdistress.org/> і <https://behavioraldiabetes.org/>. Опитувальник перекладено на 36 мов світу. Авторська шкала доступна безплатно для використання некомерційними установами в клінічній практиці та наукових дослідженнях.

Шкала DDS являє собою універсальний інструмент і призначена для оцінки психоемоційного стану і дослідження дистресу в дорослих хворих на ЦД1 і ЦД2. В основу даної шкали покладено оцінювання 17 найбільш важливих потенційних проблем, з якими стикаються ці хворі [28].

З метою запобігання спотворення чи невірному перекладу наводимо авторський англійський переклад запитань шкали DDS-17 з перекладом на українську мову (таблиця) [23, 31].

Оцінка хворим вищезазначених проблем може варіювати, а відповідь за 6-бальною шкалою може знаходитись у діапазоні від «немає проблеми» до «дуже серйозна проблема». Загальний бал за усіма 17 пунктами опитування шкали DDS показує загальну оцінку наявності проблем, пов'язаних із ЦД.

Крім того, оцінюються відповіді по 4 субшкалам:

- субшкала «Емоційне навантаження» (питання 1, 3, 8, 11 і 14) показує страхи, які виникають у хворого через появу додаткових проблем і клопотів, пов'язаних з усвідомленням того, що він хворий на ЦД;
- субшкала «Дистрес, пов'язаний із режимом» (питання 5, 6, 10, 12 і 16) показує переживання хворих із приводу того, чи в змозі вони успішно справлятися з лікуванням ЦД, зокрема, чи здатні налагодити режим харчування, фізичних вправ і приймання ліків;
- субшкала «Міжособистісний дистрес» (питання 7, 13 і 17) оцінює психологічні

Таблиця. Запитання шкали DDS-17.

Table. Questions of of 17-item Diabetes-related Distress Scale (DDS-17).

#	Questions	Запитання
1	Feeling that diabetes is taking up too much of my mental and physical energy every day	Відчуття, що діабет щодня забирає занадто багато моєї розумової та фізичної енергії
2	Feeling that my doctor doesn't know enough about diabetes and diabetes care	Відчуття, що мій лікар недостатньо знає про діабет та його лікування
3	Feeling angry, scared and/or depressed when I think about living with diabetes	Відчуваю гнів, страх та/або депресію, коли я думаю про життя з діабетом
4	Feeling that my doctor doesn't give me clear enough directions on how to manage my diabetes	Відчуття, що мій лікар не дає мені чітких вказівок щодо того, як управляти діабетом
5	Feeling that I am not testing my blood sugars frequently enough	Відчуття, що я недостатньо часто перевіряю рівень цукру в крові
6	Feeling that I am often failing with my diabetes regimen	Відчуття, що я часто помиляюсь в управлінні своїм діабетом
7	Feeling that friends or family are not supportive enough of my self-care efforts (eg planning activities that conflict with my schedule, encouraging me to eat the «wrong» foods)	Відчуття, що друзі чи сім'я недостатньо підтримують мої зусилля щодо самообслуговування (наприклад, планування заходів, які суперечать моему розкладу, заохочення їсти «неправильну» їжу)
8	Feeling that diabetes controls my life	Відчуття, що діабет контролює моє життя
9	Feeling that my doctor doesn't take my concerns seriously enough	Відчуваю, що мій лікар не сприймає мої проблеми достатньо серйозно
10	Not feeling confident in my day-to-day ability to manage diabetes	Не впевнений у своїй повсякденній здатності керувати діабетом
11	Feeling that I will end up with serious long-term complications, no matter what I do	Відчуття, що в кінцевому підсумку у мене будуть серйозні довгострокові ускладнення, що б я не робив
12	Feeling that I am not sticking closely enough to a good meal plan	Відчуття, що я недостатньо ретельно дотримуюся хорошого режиму харчування
13	Feeling that friends or family don't appreciate how difficult living with diabetes can be	Відчуття, що друзі або сім'я не розуміють, наскільки важким може бути життя з діабетом
14	Feeling overwhelmed by the demands of living with diabetes	Почуття перевантаженості вимогами життя з діабетом
15	Feeling that I don't have a doctor who I can see regularly about my diabetes	Відчуття, що в мене немає лікаря, до якого я можу регулярно звертатися щодо свого діабету
16	Not feeling motivated to keep up my diabetes self-management	Не відчуваю мотивації продовжувати своє самолікування цукрового діабету
17	Feeling that friends or family don't give me the emotional support that I would like	Відчуття, що друзі чи родина не надають мені тієї емоційної підтримки, яку я хотів би

проблеми, пов'язані з недостатньою підтримкою друзів і сім'ї;

- субшкала «Дистрес, пов'язаний із лікарем» (питання 2, 4, 9 і 15) показує переживання хворих щодо можливості отримання фахової та чуйної допомоги від лікаря.

Підраховується середнє значення кількості балів за загальною шкалою та окремо за кожною з субшкал.

Надалі оцінюється вагомість внеску по кожній зі субшкал у формування дистресу по середньому значенню балів [23]:

0-1,9 – відсутність ознак дистресу;

2,0-2,9 – помірний дистрес;

≥3,0 – виразний дистрес.

За допомогою шкали DDS можливо оцінити ступінь загального дистресу у хворих на ЦД і визначити найбільш важливі чинники його формування. Залежно від того, якими є найвагоміші чинники, що зумовлюють дистрес у хворого, лікар може спрямувати свої зусилля на його корекцію: заспокоїти хворого, надати рекомендації щодо раціонального лікування, намагатись посилити підтримку від його близьких, уважніше ставитися до хворого [23, 30].

Розроблені модифікації шкал для дослідження дистресу:

- шкала для дослідження дистресу в дорослих хворих на ЦД1 (T1-Diabetes Distress Scale, T1-DDS);
- шкала для дослідження дистресу в батьків дітей, хворих на ЦД1 (Parent-Diabetes Distress Scale, Parent-DDS);
- шкала для дослідження дистресу в близьких пацієнтів із ЦД (Partner-Diabetes Distress Scale, Partner-DDS);
- шкала для оцінки дистресу при ЦД2 (T2-Diabetes Distress Assessment Scale, T2-DDAS).
Метод DDS позитивно оцінений Американською діабетичною асоціацією [22].

Нижче наводимо результати досліджень хворих на ЦД за допомогою шкали DDS.

Обстеження 704 хворих на ЦД із використанням шкали DDS продемонструвало значну кореляцію отриманих даних за результатами дослідження депресії. Найвищі загальні бали шкали DDS були у хворих, які знаходилися на інсулінотерапії, а найнижчі бали – у хворих, які успішно контролювали свій стан за допомогою дієти [23].

Огляди

Проведене в США обстеження 305 хворих на ЦД1 встановило наявність діабетичного дистресу в 41,6% осіб. Цей стан частіше спостерігався в жінок, молодих людей, самотніх осіб і афроамериканців, а також при поганому глікемічному контролі [24].

Проведене в Бразилії обстеження 100 підлітків та молодих людей, хворих на ЦД1, виявило в 53% осіб високі показники дистресу, особливо в дівчат, а також при наявності мікросудинних ускладнень [34].

Проведене в Греції обстеження 102 хворих на ЦД1 виявило значну позитивну кореляцію між показниками дистресу, рівнем глікованого гемоглобіну та індексом маси тіла. У хворих чоловіків і молодих людей формуванню дистресу сприяла недостатня підтримка друзів і сім'ї [26].

Проведене в Канаді обстеження 74 підлітків, хворих на ЦД1, продемонструвало, що наявність дистресу корелює з погіршенням глікемічного контролю [35].

Вісім рандомізованих досліджень дистресу у хворих на ЦД1 показали, що його формуванню сприяють більша тривалість захворювання, важкі гіпоглікемії, молодий вік і жіноча стать [36].

Проведене в Литві обстеження 214 хворих на ЦД1 встановило, що жінки, які захворіли на ЦД у дитинстві, мали більш виражений дистрес, пов'язаний із режимом, порівняно з жінками, які захворіли в дорослому віці, та чоловіками [37]. Жінки, які захворіли на ЦД1 у дорослому віці, мали важчий дистрес, пов'язаний із лікарем, та менший дистрес, пов'язаний із режимом, ніж чоловіки, які захворіли в дорослому віці.

Проведене в США обстеження 203 хворих на ЦД1, які використовували різні методи введення інсуліну (багаторазові щоденні ін'єкції або безперервна інфузія інсуліну), продемонструвало, що можливість індивідуального підбору найбільш зручного методу інсулінотерапії знижувало ризик розвитку дистресу. Жінки частіше вибирали безперервну інфузію інсуліну ніж чоловіки [22].

Проведене в Індії обстеження 250 дорослих хворих на ЦД2 показало, що 29,2-38,8% осіб (залежно від методу оцінки) страждали на депресію, а у 24,8% осіб відзначався тяжкий дистрес [14]. Авторами дослідження було

зроблено висновок про необхідність одночасної оцінки у хворих на ЦД2 наявності депресії та специфічного діабетичного дистресу.

Проведене в Саудівській Аравії обстеження 509 хворих на ЦД2 виявило у 25% осіб помірний та виражений діабетичний дистрес [38]. Основні порушення були відзначені за субшкалами «Емоційне навантаження» та «Дистрес, пов'язаний із лікарем». Встановлена значна кореляція між показниками DDS і рівнями глікозильованого гемоглобіну, тригліцеридів, індексом маси тіла, тривалістю захворювання на ЦД 2 та інтервалами між відвідуваннями лікаря.

Проведене в США обстеження 438 молодих хворих на ЦД2 (середній вік – 26,8 років) встановило наявність дистресу у 24% осіб [39]. Основні зміни було виявлено за субшкалами «Дистрес, пов'язаний із режимом» (у 40,0% хворих) та «Емоційне навантаження» (у 29,7% хворих). Високий рівень дистресу відзначався в жінок при наявності артеріальної гіпертензії та ретинопатії, у хворих, які знаходились на інсулінотерапії та мали високий рівень глікозильованого гемоглобіну, у пацієнтів, які мали симптоми депресії та тривоги, а також при недостатньому охопленні медичною допомогою.

Проведене в Таїланді обстеження 370 пацієнтів із ЦД2 (середній вік – 60,95 років) виявило дистрес у 8,9% осіб [40]. Основний внесок у його формування було зроблено проблемами, пов'язаними з режимом та емоційним навантаженням. Проведений аналіз за допомогою методу множинної лінійної регресії встановив позитивний зв'язок дистресу з високим рівнем глікованого гемоглобіну та жіночою статтю, а також його залежність від рівня освіти, підтримки сім'ї, тривалості ЦД2, наявності супутніх захворювань та ускладнень.

Проведене в США ретроспективне дослідження, в якому прийняли участь 74 хворих на ЦД2, показало, що поширеність дистресу в групі з низькою складністю схеми приймання лікарських препаратів була вдвічі нижчою, ніж у групі з високою складністю [41].

Проведене в Китаї обстеження 98 госпіталізованих молодих хворих на ЦД2 виявило діабетичний дистрес, у розвитку якого важливу роль відіграли переживання, пов'язані з режимом, емоційними навантаженнями та міжособистісними відносинами [32].

Результати п'ятидесяти п'яти досліджень із залученням 36 998 осіб встановили наявність діабетичного дистресу в 36% хворих на ЦД2, який був значно виразнішим у хворих із депресивними симптомами та в жінок [31].

Таким чином, можна зробити висновок про наявність загальних чинників формування діабетичного дистресу у хворих на ЦД1 і ЦД2, який виявлявся більшою мірою в жінок [25, 33, 34, 36, 39, 40]. Цьому сприяла значна тривалість захворювання [36, 38, 40]. Поганий глікемічний контроль посилював важкість дистресу [25, 26, 38-40]. Цей стан частіше зустрічався в молодих пацієнтів [25, 26, 32, 36]. Дистрес у хворих на ЦД1 і ЦД2 відзначався за підшкалами «Дистрес, пов'язаний із лікарем» і «Дистрес, пов'язаний із режимом» [32, 37-39].

Встановлені певні особливості діабетичного дистресу у хворих із різними типами ЦД.

Так, при ЦД1 діабетичний дистрес виявлявся у 41,6-53,0% хворих [25, 34]. Частіше він відзначався в самотніх осіб та афроамериканців [25]. Його формуванню сприяла наявність мікросудинних ускладнень [34]. Недостатня підтримка друзів збільшувала ризик дистресу [26]. Гіпоглікемії погіршували прогноз його розвитку [35]. Важча ситуація відзначалася в жінок, які захворіли в дитячому віці [37]. Можливість індивідуального вибору найбільш зручного методу інсулінотерапії знижувала прояви дистресу у хворих [22].

У хворих на ЦД2 поширеність діабетичного дистресу становила, згідно з більшістю публікацій, 24-36% [14, 31, 38, 39]. В окремих дослідженнях відзначена залежність його формування від віку хворих. В одному дослідженні він був виявлений лише у 8,9% хворих із середнім віком 60,95 року [41]. В іншому дослідженні діабетичний дистрес зафіксовано в більшості молодих хворих на ЦД2 [32]. Дистрес у хворих на ЦД2 поєднувався з депресією та тривогою [14, 31, 39]. Його формуванню сприяв високий рівень тригліцеридів та індексу маси тіла [38]. Необхідність застосування інсулінотерапії збільшувала ризик розвитку дистресу [39]. Теж саме відзначалося при складних схемах приймання препаратів [41]. Наявність супутніх захворювань сприяла формуванню дистресу [40]. Недостатність медичної допомоги обтяжувала його розвиток [38, 39]. Дистрес у хворих на ЦД2 виявлявся головним

чином за субшкалами «Емоційне навантаження» та «Міжособистісний дистрес» [32, 37-39].

Як зазначалося вище, для ЦД2 характерна гіперактивація симпатoadреналової та гіпоталамо-гіпофізарної системи, що сприяє виділенню стресових гормонів і підвищенню нервово-психічної напруги на тлі хронічного стресу [9]. Це визначає високий рівень психоемоційних ускладнень при ЦД.

Разом із тим, у багатьох дослідженнях виявлено поширеність неврологічних порушень у хворих на COVID-19: у 62% осіб виявлено цереброваскулярну патологію, а в 31% осіб — зміни психічного статусу, причому 41% хворих із психічними порушеннями мали енцефалопатію або енцефаліт.

Накопичено значну кількість доказів на користь того, що SARS-CoV-2 може долати гематоенцефалічний бар'єр і проникати в мозок. Коронавірус здатен перебувати там тривалий час і активізуватися через багато років.

Поєднання негативних змін, спричинених ЦД2 та викликаних коронавірусом, суттєво погіршує психосоматичний стан хворих [42, 43]. Це дає підстави припустити, що при цьому створюються передумови для формування дистресу у хворих на ЦД у постковідному періоді.

Певні, хоча і недостатні, дослідження в цьому напрямку вже проведені, зокрема з дітьми, хворими на ЦД1, та їх батьками [44]. Проведене в Медичному центрі Лейденського університету (Leiden University Medical Center, Нідерланди) під час карантину, пов'язаного з пандемією COVID-19, обстеження 280 хворих на ЦД1 та 155 хворих на ЦД2 встановило збільшення в них рівня стресу та тривоги [45].

Військові дії Російської Федерації визначають додатковий сильний негативний стресорний ефект на населення України. Дослідження впливу військових дій на формування депресії та дистресу у військових та цивільного населення широковідомі [46, 47]. Метааналіз 33 досліджень показав, що депресія і посттравматичний стресовий розлад (ПТСР), як окремо, так і поєднано, дуже поширені серед тих, хто пережив війну або залишався в зоні конфлікту. Цим розладам сприяють пов'язані з війною безробіття та інші негативні чинники [46]. Дослідження продемонстрували високу поширеність ПТСР і депресії серед населення,

Огляди

яке пережили війни (1989-2019 років). Мета-аналіз 22 досліджень щодо ПТСР (n=15 420), 13 обстежень депресії (n=9836) та 6 обстежень щодо супутньої патології ПТСР та депресії (n=1131) показав, що у 26,51% осіб виявляється ПТСР, а у 23,31% осіб – депресія. Із числа тих, хто постраждав від ПТСР, 55,26% осіб мали супутню депресію [47]. Війна безумовно сприяє розвитку психологічного дистресу.

Поєднання таких чинників, як наявність ЦД, перенесене захворювання на COVID, а також страждань, викликаних війною, можуть сприяти обтяженню розвитку діабетичного дистресу. Проте, публікацій про дослідження дистресу у хворих на ЦД, зокрема, у постковідному періоді та в умовах війни, вкрай мало. Тому вважаємо, що це питання заслуговує пильної уваги та детального вивчення.

Список використаної літератури

- Jorm AF, Kelly CM, Morgan AJ. Participant distress in psychiatric research: a systematic review. *Psychol Med.* 2007 Jul;37(7):917-26. doi: 10.1017/S0033291706009779.
- Moran KJ, Burson R. Understanding diabetes distress. *Home Healthc Now.* 2017 Mar;35(3):171. doi: 10.1097/NNH.0000000000000510.
- Mascott C. Diabetes distress. *Diabetes Self Manag.* 2014 Oct;31(5):68-70.
- Zotcheva E, Bergh S, Selbjæk G, Krokstad S, Häberg AK, Strand BH, et al. Midlife Physical Activity, Psychological distress, and dementia risk: The HUNT study. *J Alzheimers Dis.* 2018;66(2):825-33. doi: 10.3233/JAD-180768.
- Moult A, Kingstone T, Chew-Graham CA. How do older adults understand and manage distress? A qualitative study. *BMC Fam Pract.* 2020 May 4;21(1):77. doi: 10.1186/s12875-020-01152-7.
- Guo J, Wang H, Luo J, Guo Y, Xie Y, Lei B, et al. Factors influencing the effect of mindfulness-based interventions on diabetes distress: a meta-analysis. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2019 Dec 11;7(1):e000757. doi: 10.1136/bmjdr-2019-000757.
- Iturralde E, Rausch JR, Weissberg-Benchell J, Hood KK. Diabetes-related emotional distress over time. *Pediatrics.* 2019 Jun;143(6):e20183011. doi: 10.1542/peds.2018-3011.
- Perrin NE, Davies MJ, Robertson N, Snoek FJ, Khunti K. The prevalence of diabetes-specific emotional distress in people with Type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med.* 2017 Nov;34(11):1508-20. doi: 10.1111/dme.13448.
- Bădescu SV, Tătaru C, Kobylinska L, Georgescu EL, Zăhău DM, Zăgrean AM, et al. The association between diabetes mellitus and depression. *J Med Life.* 2016 Apr-Jun;9(2):120-5.
- Hackett RA, Steptoe A. Type 2 diabetes mellitus and psychological stress – a modifiable risk factor. *Nat Rev Endocrinol.* 2017 Sep;13(9):547-60. doi: 10.1038/nrendo.2017.64.
- Kretschy IA, Koduah A, Ohene-Agyei T, Boima V, Appiah B. The Association between diabetes-related distress and medication adherence in adult patients with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *J Diabetes Res.* 2020 Mar 1;2020:4760624. doi: 10.1155/2020/4760624.
- Snoek FJ, Bremmer MA, Hermanns N. Constructs of depression and distress in diabetes: time for an appraisal. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015 Jun;3(6):450-60. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00135-7.
- Al-Ozairi E, Al Ozairi A, Blythe C, Taghadom E, Ismail K. The Epidemiology of depression and diabetes distress in type 2 diabetes in Kuwait. *J Diabetes Res.* 2020 Jun 1;2020:7414050. doi: 10.1155/2020/7414050.
- Roy M, Sengupta N, Sahana PK, Das C, Talukdar P, Baidya A, et al. Type 2 diabetes and influence of diabetes-specific distress on depression. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018 Sep;143:194-8. doi: 10.1016/j.diabres.2018.07.006.
- Denollet J. DS14: standard assessment of negative affectivity, social inhibition, and Type D personality. *Psychosom Med.* 2005 Jan-Feb;67(1):89-97. doi: 10.1097/01.psy.0000149256.81953.49.
- Batselè E, Denollet J, Lussier A, Loas G, Vanden Eynde S, Van de Borne P, et al. Type D personality: application of DS14 French version in general and clinical populations. *J Health Psychol.* 2017 Jul;22(8):1075-83. doi: 10.1177/1359105315624499.
- Yu DS, Thompson DR, Yu CM, Pedersen SS, Denollet J. Validating the Type D personality construct in Chinese patients with coronary heart disease. *J Psychosom Res.* 2010 Aug;69(2):111-8. doi: 10.1016/j.jpsychores.2010.01.014.
- Pushkarev G, Denollet J, Kuznetsov V, Spek V, Yaroslavskaya E. Type D personality in Russian patients with cardiovascular disease: validity of the Russian DS14 (DS14-RU). *BMC Cardiovasc Disord.* 2019 Apr 2;19(1):78. doi: 10.1186/s12872-019-1056-9.
- Nefs G, Speight J, Pouwer F, Pop V, Bot M, Denollet J. Type D personality, suboptimal health behaviors and emotional distress in adults with diabetes: results from Diabetes MILES-The Netherlands. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015 Apr;108(1):94-105. doi: 10.1016/j.diabres.2015.01.015.
- Nefs G, Pouwer F, Pop V, Denollet J. Type D (distressed) personality in primary care patients with type 2 diabetes: validation and clinical correlates of the DS14 assessment. *J Psychosom Res.* 2012 Apr;72(4):251-7. doi: 10.1016/j.jpsychores.2012.01.006.
- Spek V, Nefs G, Mommersteeg PMC, Speight J, Pouwer F, Denollet J. Type D personality and social relations in adults with diabetes: results from diabetes MILES – The Netherlands. *Psychol Health.* 2018 Dec;33(12):1456-71. doi: 10.1080/08870446.2018.1508684.
- Wardian JL, True MW, Folaron I, Colburn J, Tate JM, Beckman DJ. The choice should be yours: diabetes-related distress by insulin delivery method for people with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2020 Jan;22(1):42-7. doi: 10.1089/dia.2019.0228.
- Polonsky WH, Fisher L, Earles J, Dudl RJ, Lees J, Mullan J, et al. Assessing psychosocial distress in diabetes: development of the diabetes distress scale. *Diabetes Care.* 2005 Mar;28(3):626-31. doi: 10.2337/diacare.28.3.626.
- Fisher L, Polonsky WH, Hessler DM, Masharani U, Blumer I, Peters AL, et al. Understanding the sources of diabetes distress in adults with type 1 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2015 May-Jun;29(4):572-7. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2015.01.012.
- Barry-Menkhaus SA, Wagner DV, Riley AR. Small interventions for big change: brief strategies for distress and self-management amongst youth with type 1 diabetes. *Curr Diab Rep.* 2020 Jan 30;20(1):3. doi: 10.1007/s11892-020-1290-7.
- Griva F, Thomakos P, Kepaptsoglou O, Ginieri-Coccosis M, Mitrakou A, Zoupas C, et al. Internal structure and psychometric properties of diabetes distress scale for type 1 diabetes. *Psychiatriki.* 2020 Oct-Dec;31(4):302-9. doi: 10.22365/jpsych.2020.314.302.
- Martinez K, Lockhart S, Davies M, Lindsay JR, Dempster M. Diabetes distress, illness perceptions and glycaemic control in adults with type 2 diabetes. *Psychol Health Med.* 2018 Feb;23(2):171-7. doi: 10.1080/13548506.2017.1339892.
- Fisher L, Polonsky WH, Hessler D. Addressing diabetes distress in clinical care: a practical guide. *Diabet Med.* 2019 Jul;36(7):803-12. doi: 10.1111/dme.13967.
- Dennick K, Sturt J, Speight J. What is diabetes distress and how can we measure it? A narrative review and conceptual model. *J Diabetes Complications.* 2017 May;31(5):898-911. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.12.018.
- Skinner TC, Joensen L, Parkin T. Twenty-five years of diabetes distress research. *Diabet Med.* 2020 Mar;37(3):393-400. doi: 10.1111/dme.14157.
- Fisher L, Glasgow RE, Mullan JT, Skaff MM, Polonsky WH. Development of a brief diabetes distress screening instrument. *Ann Fam Med.* 2008 May-Jun;6(3):246-52. doi: 10.1370/afm.842.
- Hu Y, Li L, Zhang J. Diabetes distress in young adults with type 2 diabetes: a cross-sectional survey in China. *J Diabetes Res.* 2020 Jun 18;2020:4814378. doi: 10.1155/2020/4814378.

33. Owens-Gary MD, Zhang X, Jawanda S, Bullard KM, Allweiss P, Smith BD. The importance of addressing depression and diabetes distress in adults with type 2 diabetes. *J Gen Intern Med.* 2019 Feb;34(2):320-4. doi: 10.1007/s11606-018-4705-2.
34. Cechetti JV, Puñales M, da Cunha LZV, Rigo L. Emotional distress in patients with type 1 diabetes mellitus. *Spec Care Dentist.* 2020 Nov;40(6):589-96. doi: 10.1111/scd.12516.
35. Alwadiy F, Mok E, Dasgupta K, Rahme E, Frei J, Nakhla M. Association of self-efficacy, transition readiness and diabetes distress with glycemic control in adolescents with type 1 diabetes preparing to transition to adult care. *Can J Diabetes.* 2021 Jul;45(5):490-5. doi: 10.1016/j.jcjd.2021.05.006.
36. Sturt J, Dennick K, Due-Christensen M, McCarthy K. The detection and management of diabetes distress in people with type 1 diabetes. *Curr Diab Rep.* 2015 Nov;15(11):101. doi: 10.1007/s11892-015-0660-z.
37. Lašaitė L, Ostrauskas R, Žalinkevičius R, Jurgevičienė N, Radzevičienė L. Diabetes distress in adult type 1 diabetes mellitus men and women with disease onset in childhood and in adulthood. *J Diabetes Complications.* 2016 Jan-Feb;30(1):133-7. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2015.09.012.
38. Aljuaid MO, Almutairi AM, Assiri MA, Almalki DM, Alswat K. Diabetes-related distress assessment among type 2 diabetes patients. *J Diabetes Res.* 2018 Mar 26;2018:7328128. doi: 10.1155/2018/7328128.
39. Trief PM, Uschner D, Tung M, Marcus MD, Rayas M, MacLeish S, et al. Diabetes distress in young adults with youth-onset type 2 diabetes: TODAY2 study results. *Diabetes Care.* 2022 Jan 11;dc211689. doi: 10.2337/dc21-1689.
40. Tunsuchart K, Lerttrakarnnon P, Srihanaviboonchai K, Likhitsathian S, Skulphan S. Type 2 diabetes mellitus related distress in Thailand. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Mar 30;17(7):2329. doi: 10.3390/ijerph17072329.
41. Luzuriaga M, Leite R, Ahmed H, Saab PG, Garg R. Complexity of antidiabetic medication regimen is associated with increased diabetes-related distress in persons with type 2 diabetes mellitus. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2021 Sep;9(1):e002348. doi: 10.1136/bmjdc-2021-002348.
42. Carod-Artal FJ. Neurological complications of coronavirus and COVID-19. *Rev Neurol.* 2020 May 1;70(9):311-22. English, Spanish. doi: 10.33588/rn.7009.2020179.
43. Carod-Artal FJ. Post-COVID-19 syndrome: epidemiology, diagnostic criteria and pathogenic mechanisms involved. *Rev Neurol.* 2021 Jun 1;72(11):384-96. English, Spanish. doi: 10.33588/rn.7211.2021230.
44. Monzon A, Kahhan N, Marker A, Patton S. Challenges and considerations for reducing diabetes distress and fear of hypoglycemia in parents of youth with type 1 diabetes during the COVID-19 pandemic. *JMIR Pediatr Parent.* 2021 Apr 23;4(2):e25106. doi: 10.2196/25106.
45. Ruissen MM, Regeer H, Landstra CP, Schroijen M, Jazet I, Nijhoff MF, et al. Increased stress, weight gain and less exercise in relation to glycemic control in people with type 1 and type 2 diabetes during the COVID-19 pandemic. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2021 Jan;9(1):e002035. doi: 10.1136/bmjdc-2020-002035.
46. Morina N, Stam K, Pollet TV, Priebe S. Prevalence of depression and posttraumatic stress disorder in adult civilian survivors of war who stay in war-afflicted regions. A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *J Affect Disord.* 2018 Oct 15;239:328-38. doi: 10.1016/j.jad.2018.07.027.
47. Hoppen TH, Priebe S, Vetter I, Morina N. Global burden of post-traumatic stress disorder and major depression in countries affected by war between 1989 and 2019: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Glob Health.* 2021 Jul;6(7):e006303. doi: 10.1136/bmjgh-2021-006303.

Список скорочень

ПТСР — посттравматичний стресовий розлад

ССЗ — серцево-судинні захворювання

ЦД — цукровий діабет

ЦД1 — цукровий діабет 1-го типу

ЦД2 — цукровий діабет 2-го типу

DS — Distress Scale (шкала дослідження дистресу)

DDS — Diabetes Distress Scale (шкала дослідження діабетичного дистресу)

Distress in diabetes mellitus

L.V. Zinich, V.V. Korpachev, V.V. Hovaka

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

Abstract. Stressors cause different and even opposite reactions in different people and even in one person. The impact of various factors on the body can be divided by strength of action on the sub-threshold, threshold, stress (extraordinary) and destructive. In the event of stressful situations in the human body, the reserves of adaptation are activated. Prolonged exposure to strong stressors with a sharply negative emotional assessment and possible undesirable detrimental effects on health leads to the formation of «distress» — a manifestation of the most destructive stress effect. Distress is a condition in which a person is unable to fully adapt to stressful situations and the consequences caused by them. It is characterized by fatigue, irritability, loss of sexual desire for a partner, as well as a number of individual characteristics. Distress can manifest in 2 forms — acute and chronic. In the acute form, excessive stressor causes a significant release of catecholamines and glucocorticoids, increased blood pressure, and severe suppression of immunity. In chronic distress, severe stressors lead to depletion of reserves of these hormones. This creates the background for the formation of severe depression. Prolonged distress can lead to neuroses and psychoses. Data from many studies show that people with diabetes often have a number of psychological problems and mental disorders. Diabetes mellitus is characterized by hyperactivation of the sympathoadrenal and hypothalamic-pituitary systems, which contributes to the release of stress hormones, as well as increased mental stress on the background of chronic stress. There is a two-way interaction between diabetes and stress - on the one hand, it contributes to the development of the disease, and on the other hand, diabetes increases the stress response and creates the preconditions for the formation of distress. There is a bidirectional interaction between DM and stress — on the one hand, stress contributes to the development of the disease, and on the other hand, in DM, the stress reaction intensifies and prerequisites for the formation of distress are created. Psychological distress is one of the reasons for the decrease in a person's physical activity due to depressive moods, which can occur against the background of diabetes, which complicates the course of the disease. Distress enhances the suffering of patients and also affects the effectiveness of treatment. In patients with DM distress is 2 times more common than in people without DM. Distress requires appropriate means to study it. A combination of factors such as having diabetes, a history of COVID-19, and suffering caused by the war may contribute to exacerbating the devel-

Огляди

opment of diabetic distress. The publication discusses the issues of approaches to the study of distress and its features in patients with DM, in particular, in the post-COVID period and in war conditions.

Keywords: diabetes mellitus, depression, stress, distress, research methods.

Для цитування: Зінич ЛВ, Корпачев ВВ, Ховака ВВ. Дистрес при цукровому діабеті. Ендокринологія. 2022;27(2):124-132. DOI: 10.31793/1680-1466.2022.27-2.124.

Адреса для листування: Ховака Віталій Васильович; haviki33@gmail.com; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Зінич Леся Вадимівна, д-р мед. наук, завідувачка відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології, ORCID:0000-0002-0516-0148; Корпачев Вадим Валерійович, д-р мед. наук, проф., головний наук. співроб. відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології, ORCID: 0000-0003-0182-9753; Ховака Віталій Васильович, канд. мед. наук, пров. наук. співроб. відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології, ORCID: 0000-0001-7358-8843.

Особистий внесок: Зінич Л.В. — аналіз проблеми і розробка концепції статті; Корпачев В.В. — аналіз даних; Ховака В.В. — підготовка статті.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування Національної академії медичних наук України.

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

Стаття: надійшла до редакції 05.05.2022 р.; перероблена 01.06.2022 р.; прийнята до друку 21.06.2022 р.; надрукована 30.06.2022 р.

For citation: Zinich LV, Korpachev VV, Hovaka VV. Distress in diabetes mellitus. Endokrynologia. 2022;27(2):124-132. DOI: 10.31793/1680-1466.2022.27-2.124.

Correspondence address: Hovaka Vitaliy Vasilievich; haviki33@gmail.com; State Institution «V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 69 Vyshgorodska Str., Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Zinich Lesya Vadimovna, Dr. Sci. (Medicine), Head of the Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology. ORCID: 0000-0002-0516-0148; Korpachev Vadim Valerievich, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Chief Researcher of the Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology. ORCID: 0000-0003-0182-9753; Hovaka Vitaliy Vasilievich, Cand. Sci. (Medicine), Leading Researcher of the Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology. ORCID: 0000-0001-7358-8843.

Personal contribution: Zinich L.V. — problem analysis and development of the concept of the article; Korpachev V.V. — analysis of data; Hovaka V.V. — preparation of an article.

Funding: the article was prepared within the budget funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Declaration of ethics: authors have declared no conflict of interest and financial obligations.

Article: received May 05, 2022; revised June 01, 2022; accepted June 21, 2022; published June 30, 2022.

DOI: 10.31793/1680-1466.2022.27-2.133

Основні напрямки досліджень і досягнення відділу фундаментальних та прикладних проблем ендокринології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

М.Д. Тронько,
О.І. Ковзун,
В.М. Пушкарьов,
Н.І. Левчук,
О.С. Лукашеня,
В.В. Пушкарьов

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

Резюме. Огляд літератури присвячено історії створення і науковим здобуткам відділу фундаментальних та прикладних проблем ендокринології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Впродовж багатьох років проводилися дослідження, які були пов'язані з вивченням механізмів регуляції ендокринних залоз за умов норми та патології, пошуку нових шляхів стимуляції та гальмування їх функцій. Особлива увага приділялася виявленню агоністів, що регулюють стероїдогенез у надниркових залозах (НЗ) та з'ясуванню внутрішньоклітинних механізмів їх впливу. Застосування сучасних біохімічних та молекулярних методів дало змогу проаналізувати механізми реалізації стероїдогенного ефекту естрадіолу в корі НЗ. Отримані результати виконаних досліджень дозволили доповнити та розширити сучасні уявлення про біологічну роль естрогенів. Виконано цикл робіт, присвячених ролі пролактину (ПРЛ) в регуляції фундаментальних метаболічних процесів і стероїдогенезу в корі НЗ. З'ясовано основні етапи внутрішньоклітинного перенесення сигналу та визначено місце та значення цього гормону в системі регуляції функції кори НЗ. Вагомими є результати фундаментальних досліджень щодо вивчення впливу іонів калію на функцію НЗ. Була висунута та обґрунтована гіпотеза, за якою головним регулятором біосинтезу альдостерону є іони калію, тоді як адренкортикотропний гормон (АКТГ) контролює в клубочковій зоні переважно синтез глюкокортикоїдів та ростові процеси, а ангіотензин II (АII) головним чином регулює кров'яний тиск.

© М.Д. Тронько, О.І. Ковзун, В.М. Пушкарьов, Н.І. Левчук, О.С. Лукашеня, В.В. Пушкарьов

Лекції

Великий інтерес викликають роботи співробітників відділу щодо пошуку речовин, здатних цілеспрямовано пригнічувати синтез кортикостероїдів. Результати багаторічних експериментальних досліджень продемонстрували, що орто,пара'-дихлордифенілдіхлоретан (о,п'-ДДД) є сполукою з вираженою адренкортиколітичною дією. Особливе місце в роботі відділу приділялось вивченню молекулярно-генетичних механізмів тиреоїдного канцерогенезу та пошуку способів лікування раку. Виявлення специфічних біологічних мішеней злоякісної трансформації щитоподібної залози (ЩЗ), НЗ та метастатичної активності пухлин є перспективними напрямками наукових досліджень, які необхідно буде вирішити в найближчому майбутньому. Це дасть змогу забезпечити високу ефективність лікування, запобігати важким ускладненням та подовжити життя пацієнта.

Ключові слова: надниркові залози, стероїдогенез, естрогени, пролактин, іони калію, о,п'-ДДД, тиреоїдний канцерогенез.

Відділ фундаментальних та прикладних проблем ендокринології створено на базі лабораторії патофізіології, яка була організована ще в 1965 році та вперше очолена засновником Київського науково-дослідного інституту ендокринології та обміну речовин — академіком АН УРСР Василем Павловичем Комісаренком (обраний 19 травня 1951 року) — відомим українським вченим-патофізіологом, ендокринологом, ініціатором і засновником української школи ендокринології. З 1986 року відділ очолює його учень, фахівець у галузі патофізіології ендокринної системи, доктор медичних наук, професор Микола Дмитрович Тронько — нині директор інституту, віцепрезидент НАМН України, член-кореспондент НАН України, академік НАМН України.

Основна наукова діяльність відділу була пов'язана з вивченням механізмів регуляції ендокринних залоз за умов норми та патології, пошуку нових шляхів стимуляції та гальмування їх функцій. Особливе місце в дослідженнях відводилось НЗ — життєво важливим органам внутрішньої секреції та їх гормонам — кортикостероїдам. Важко назвати біохімічний процес або фізіологічну функцію в організмі, які б не залежали від дії цих гормонів. Виявлення агоністів, що регулюють стероїдогенез і з'ясування внутрішньоклітинних механізмів їх впливу стало предметом досліджень відділу впродовж останніх років.

Відомо, що більшість гормонів у крові зв'язується зі специфічними білками плазми й кортикостероїди не є виключенням. Їх біологічна активність та швидкість обміну значною мірою залежить від зв'язування з білком, який

отримав назву кортикостероїд-зв'язуючий глобулін або транскортин. Була встановлена залежність рівня транскортину в плазмі крові від функціонального стану кори НЗ [1].

Тривалий час вважалося, що гормональна регуляція НЗ здійснюється АКТГ, який контролює синтез і секрецію глюкокортикоїдів та АП — основним регулятором мінералокортикоїдів. З часом накопичились дані, які продемонстрували існування інших, не менш важливих, агоністів адренкортикальної функції. Так, естрогени розглядали насамперед як сполуки, що регулюють роботу репродуктивної системи поки не було виявлено їх рецептори в корі НЗ різних видів тварин та людини [2-4]. Стало зрозуміло, що адренкортикальна тканина є органом-мішенню і для естрогенів.

Кортикостероїди та естрогени належать до гормонів стероїдного походження, які мають спільні етапи біосинтезу і механізм впливу на клітини. Їх регуляція відбувається однією залозою — гіпофізом та має ряд загальних рис. Раніше вплив естрогенів у різних типах клітин здебільшого вивчався на геномному рівні, проте внутрішньоклітинні механізми, що опосередковують їх дію в НЗ, залишались невідомими.

Співробітниками відділу було досліджено функціональні зміни в первинних культурах клітин НЗ новонароджених поросят та адренкортикоцитах людини за прямої дії 17β -естрадіолу. Продемонстровано, що синтез сумарних 11-гідроксикортикостероїдів вірогідно збільшувався зі зростанням концентрації гормону в середовищі культивування. Введення естрадіолу бензоату щурам *in vivo*

спричиняло істотне зростання рівня кортикостероїдів у плазмі крові та вмісту РНК і ДНК у корі НЗ, аденогіпофізі, гіпоталамусі, що свідчить про залучення центральних ланок гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикальної системи та опосередкований ефект гормону [5].

Застосування сучасних біохімічних і молекулярних методів дало змогу проаналізувати механізми реалізації стероїдогенного ефекту естрадіолу в корі НЗ. Було встановлено, що під впливом гормону в тканині залози відбувається накопичення цАМФ, активація протеїнкіназ А і С (ПКС), збільшення вмісту протеїнкіназ 1 і 2, що регулюються позаклітинними сигналами (ERK1/2), зростання рівня експресії білка-регулятора гострої фази стероїдогенезу, фактора транскрипції *c-fos* та десмолази, які регулюються на рівні мРНК [5, 6]. Отримані результати виконаних досліджень дозволили доповнити та розширити сучасні уявлення про біологічну роль естрогенів. Доведено їх стимулювальний вплив на кортикостероїдогенез і виявлено механізми активації. Ці ефекти можуть розглядатись як одна із можливостей посилення адаптаційних характеристик жіночого організму до несприятливих чинників зовнішнього середовища.

Відомо, що естрогени здатні забезпечувати диференціювання, проліферацію, а також генетично запрограмовану загибель різних типів клітин (апоптоз) [7-10]. Апоптоз відіграє вкрай важливу роль у нормальній життєдіяльності організму, визначаючи динамічну рівновагу між проліферацією та елімінацією клітин, регулюючи тим самим клітинну масу органів. Порушення цього процесу часто лежить в основі різних патологічних станів, включаючи злоякісні новоутворення. Важливим шляхом розвитку антиапоптотичного сигналу естрадіолу *in vivo* та *in vitro* є пригнічення активації проапоптотичного білка Вах, який, своєю чергою, може впливати на експресію білків-інгібіторів апоптозу IAP [7, 8]. Для з'ясування можливої участі 17 β -естрадіолу в розвитку апоптозу в адренкортикоцитах визначали експресію мРНК проапоптотичного білка Вах методом зворотної транскрипції/полімеразної ланцюгової реакції та аналізували фрагментацію ДНК, яка є свідченням переходу клітин до термінальної стадії апоптозу. Показано, що внесення 17 β -естрадіолу в концентрації

10⁻⁴ моль/л до середовища інкубації викликає зниження експресії мРНК проапоптотичного білка Вах та інтенсивності фрагментації ДНК в адренкортикоцитах людини [11]. Таким чином, вперше було показано, що 17 β -естрадіол проявляє антиапоптотичну дію в клітинах кори НЗ.

Серед потенційних регуляторів функції кори НЗ особливу увагу привернув ПРЛ. Виконано цикл робіт, присвячених ролі ПРЛ у регуляції фундаментальних метаболічних процесів і стероїдогенезу в корі НЗ. З'ясовано основні етапи внутрішньоклітинного перенесення сигналу та визначено місце й значення цього гормону в системі регуляції функції кори НЗ.

Поодинокі, але досить переконливі факти, накопичені до моменту розгортання даної роботи свідчили, що ПРЛ може бути стимулятором секреції кортикостероїдів та/або модулятором дії АКТГ. Результати експериментальних досліджень цілком виправдали припущення про можливість впливу ПРЛ на широкий спектр фундаментальних метаболічних процесів у корі НЗ. Одержані дані вказують на те, що ПРЛ, у першу чергу, є модулятором дії АКТГ і не має помітного самостійного впливу на біосинтез кортикостероїдів. Результати досліджень *in vitro* та *in vivo* не зафіксували вірогідних змін впливу ПРЛ на секрецію глюко- та мінералокортикоїдів [12].

Найцікавішими, є результати тих експериментів, що вказують на існування трофічної, проліферативної функції ПРЛ у корі НЗ. Глибина прояву ефекту залежала від дози гормону та функціонального стану кори. В умовах гіпофункції та атрофії кори ПРЛ не тільки стимулював біосинтез ДНК, а й викликав зростання маси НЗ та вмісту ДНК в ній, тобто – збільшення кількості клітин [13].

На ізольованих та очищених адренкортикоцитах людини й морської свинки ми показали наявність специфічного зв'язування ПРЛ [14]. Як у людини, так і в морської свинки виявляється один тип зв'язування ПРЛ, характерний для рецепторів високої спорідненості з низькою ємністю. Нами було вперше знайдено специфічні рецептори ПРЛ в адренкортикальних клітинах морської свинки та людини. Враховуючи результати наших експериментальних досліджень, згідно

Лекції

з якими ПРЛ здатен, не змінюючи біосинтез кортикостероїдів, активізувати синтез ДНК, початкової фази проліферації тканин, можна припустити, що зміни в рецепторному апараті ПРЛ можуть бути ключовим етапом у розвитку деяких патологій НЗ, у першу чергу, новоутворень. Зміни в рецепції, а можливо й інших факторів, що регулюють функцію та проліферацію адренкортикальної тканини, заслуговують на серйозну увагу в подальшому вивченні патогенезу хвороб НЗ.

Поглиблення розуміння фізіологічного впливу ПРЛ на кору НЗ, продемонстрованого в дослідях як *in vivo*, так і *in vitro* неможливо без досліджень і перенесення на молекулярний рівень. Вивчення пострецепторних каскадів, по яких переноситься сигнал від активованого рецептора на внутрішньоклітинні процеси в адренкортикоцитах, продемонструвало, що в опосередкуванні дії ПРЛ у цих клітинах залучений сигнальний каскад, який починається з гідролізу фосфатидилхоліну фосфоліпазою С із вивільненням диацилгліцеринів, наступною активацією ПКС і фосфорилуванням ряду білків. Паралельно з диацилгліцеринами за дії ПРЛ внаслідок активації фосфатидилхолін-специфічної фосфоліпази A_2 вивільнюються й інші ліпідні месенджери — арахідонова кислота та лізофосфатидилхолін [12].

Отримані результати дають підстави стверджувати, що ПРЛ є плейотропним регулятором адренкортикальної функції, впливає на фундаментальні метаболічні процеси в клітинах, модулює ефекти основного стероїдогенного регулятора — АКТГ, взаємодіючи з ним на всіх внутрішньоклітинних етапах реалізації його дії.

Вагомими є результати фундаментальних досліджень щодо вивчення впливу іонів калію на функцію НЗ. K^+ разом з іншими модуляторами функції НЗ — серотоніном, дофаміном, ПРЛ — відносили до другорядних регуляторів. На момент досліджень не було повної ясності щодо його впливу на процеси синтезу альдостерону адренкортикоцитами. Крім того, вивчення механізмів регуляції секреції альдостерону калієм мало важливе практичне значення для розробки нових терапевтичних підходів лікування хвороб, пов'язаних із серцево-судинною системою, гіпертензією і гіперальдостеронізмом при альдостеромах НЗ.

Виконані дослідження продемонстрували, що підвищення концентрації калію в інкубаційному середовищі призводить до зростання синтезу альдостерону в тканині НЗ морських свинок. Максимальний ефект спостерігали в діапазоні від 5 до 9 ммоль/л, а при подальшому зростанні його вмісту утворення гормону знижувалось. Включення мітки 3H -холестерину в альдостерон також зростало при підвищенні концентрації іонів калію. При цьому відмічено закономірність, що при низькому вмісті K^+ в інкубаційному середовищі швидкість мічення альдостерону вірогідно знижувалась.

У дослідженнях із вивчення трансдукції сигналів іонів калію в адренкортикоцитах було виявлено, що його стероїдогенний ефект опосередкований через три основні месенджерні системи: Ca^{2+} /кальмодулін-залежну протеїнкіназу, цАМФ-залежну протеїнкіназу А та Ca^{2+} /фосфоліпід-залежну ПКС. Грунтуючись на одержаних нами даних було з'ясовано вагоме значення участі іона в загальній системі регуляції стероїдогенезу в корі НЗ, а підтримка на фізіологічному рівні концентрації K^+ в плазмі крові регулюється, головним чином, самим іоном. Наступним завданням, що постає перед науковцями, є вивчення послідовності активації месенджерних систем в часі та взаємодія між ними [15]. Виходячи із залежності синтезу та мічення стероїдів, білка та РНК від концентрації калію в середовищі, було виділено 3 основних стани, в яких може перебувати нормальний адренкортикоцит. 1 — базальний стан, який спостерігається при фізіологічних концентраціях K^+ і характеризується базальним, таким, що підтримує необхідну концентрацію гормону в крові, синтезом альдостерону і максимально спокійним, урівноваженим метаболізмом. 2 — стан збудження клітин, який виникає при підвищенні вмісту K^+ і пов'язаний з активацією процесів, що забезпечують посилення секреції альдостерону. Тривале знаходження адренкортикоцитів у цьому стані, можливо, викликає глибші зміни метаболізму, які призводять до переходу клітин у S-фазу клітинного циклу і можуть бути основою проліферативних ефектів іона. 3 — стан збудження, який виникає при зниженні вмісту K^+ і може бути пов'язаний з активацією процесів, що пригнічують утворення альдостерону.

Була висунута та обґрунтована гіпотеза, за якою головним регулятором біосинтезу альдостерону є іони калію, тоді як АКТГ контролює в клубочковій зоні переважно синтез глюкокортикоїдів і ростові процеси, а АП головним чином регулює кров'яний тиск. Одержані нами результати та дані літератури свідчать про те, що роль іонів калію в регуляції стероїдогенезу значною мірою недооцінювалась. Іони калію є головним, якщо не виключним, регулятором калієвого гомеостазу в організмі. Участь інших систем регуляції концентрації K^+ не є суттєвою. Іони калію також беруть участь у регуляції судинного тону, дублюючи ренін-ангіотензинову систему.

Доказами на користь цих положень можуть слугувати наступні факти [15, 16]:

1. Калій здійснює пряму (безпосередню) та швидко дію на адренкортикоцити, стимулюючи утворення гормону за простим і найнадійнішим механізмом, на відміну від інших основних регуляторів, активація яких пов'язана зі складною, багатоступеневою, а отже, більш тривалою низкою біохімічних перетворень та взаємодій.
2. Підвищення вмісту калію в плазмі крові призводить до негайної його екскреції дистальними нефронами. Це, так би мовити, «передова лінія захисту» організму від надлишку іона. У регуляції цієї екскреції, очевидно, може брати участь лише сам K^+ .
3. Зменшення концентрації K^+ , напевно, ініціює механізми, які забезпечують пригнічення синтезу альдостерону, що підкреслює універсальність дії іона. Таке гальмування важко уявити у випадку дії АП та АКТГ, які здатні в нормальних умовах лише стимулювати стероїдогенез.
4. Концентрація K^+ у плазмі крові слугує фоном, що визначає дію інших фізіологічних агоністів — АП та кортикотропіну. Часто ця залежність має абсолютний характер. K^+ також стимулює утворення ангіотензину в НЗ та регулює кількість рецепторів до АП.
5. Ефект K^+ опосередковується активацією універсальних месенджерних механізмів, характерних як для АКТГ, так і ангіотензину II.
6. Дія АП та АКТГ на адренкортикоцити опосередковується калієвими каналами, що викликає деполяризацію клітинної мембрани та ініціацію транспорту Ca^{2+} в клітину, що є, своєю чергою, необхідною умовою для стимуляції стероїдогенезу цими агоністами.
7. Про універсальність дії K^+ свідчить і той факт, що калій стимулює синтез не тільки альдостерону, але й глюкокортикоїдів.
8. Відповідь адренкортикоцитів на K^+ часто значно перевищує ефект АП.
9. Тривала дія АКТГ та АП, на відміну від K^+ , зазвичай призводить до пригнічення гормонотворення.
10. Дослідження на рівні транскрипції показали, що цАМФ-залежні механізми, властиві АКТГ, здійснюють переважний вплив на транскрипцію *CYP11B1*, а не *CYP11B2* (альдостеронсинтази). ПКС-залежні механізми, які опосередковують дію АП, не пов'язані з активацією транскрипції обох генів. Активация кальцієвих каналів, характерна для K^+ , стимулює синтез мРНК $P450_{11\beta}$. Тільки K^+ посилює транскрипцію гена $P450_{sc}$.
11. Нокаут генів ренін-ангіотензинової системи не призводить до зменшення кількості альдостерону.
12. Гіпофізектомія та нефректомія не призводять до серйозних порушень біосинтезу альдостерону.
13. Іони K^+ можуть дублювати дію ренін-ангіотензинової системи в організмі. Досліди з використанням адренкортикоцитів, мутантних за ангіотензиногенезом, показали, що існує потужний, незалежний від ангіотензину II, механізм регуляції тону судин, центральною ланкою якого є K^+ .

Встановлено, що збільшення кількості кінази глікогенсинтази-3 β в адренкортикоцитах може бути конкретним механізмом гальмування стероїдогенезу при низьких концентраціях іона [17], тоді як посилення цього процесу пов'язане з підвищеними рівнями експресії білка-регулятора гострої фази стероїдогенезу та цитохрому $P450_{sc}$ [18].

Серед основних метаболічних процесів, білковий синтез відіграє надзвичайно важливу роль у життєдіяльності клітини. Його активація є необхідною умовою для регуляції стероїдогенезу основними агоністами адренкортикальної тканини. Ми показали, що підвищення іонів калію в інкубаційному середовищі стимулює мічення білків, РНК і ДНК,

Лекції

що свідчить про можливі мітогенні та проліферативні ефекти K^+ у корі НЗ [15].

Велику зацікавленість викликають роботи співробітників відділу щодо пошуку речовин здатних цілеспрямовано пригнічувати синтез кортикостероїдів. Це мало важливе значення для покращення лікувальної тактики хворих на патологію НЗ, яка характеризується підвищеним рівнем кортикостероїдних гормонів.

Результати багаторічних експериментальних досліджень, виконаних на собаках, продемонстрували, що о,п'-ДДД є сполукою з вираженою адренкортиколітичною дією. У собак, які отримували о,п'-ДДД, спостерігались численні біохімічні зміни в адренкортикоцитах: змінювалась активність низки ферментів біосинтезу стероїдів, пригнічувалась продукція гормонів, підвищувалась зв'язувальна здатність транскортину, розвивалась атрофія тканини кори НЗ [19-22]. Але основною внутрішньоклітинною мішенню дії сполуки виявилися мітохондріальні мембрани та інші мембранні структури адренкортикоцитів [21, 22]. Після ретельного всебічного дослідження властивостей о,п'-ДДД, його було впроваджено у виробництво як лікарський препарат під фармацевтичною назвою «Хлодитан», який із часом почали застосовувати на практиці для лікування пацієнтів із неоперабельним раком кори НЗ, хворобою Іценка-Кушинга, а також для створення моделі експериментального гіпокортицизму [22]. Подальші дослідження були пов'язані з вивченням розчинної форми о,п'-ДДД для внутрішньовенного введення для підвищення його ефективності, зниження дозування та зменшення побічної дії [23, 24]. Також виявлені нові ефекти сполуки — його цитотоксичність, здатність викликати апоптоз [25-27].

Важливим напрямком було вивчення дії іонів літію та N-ацилетаноламінів на кору НЗ. Li^+ є інгібітором ПКС і кінази глікогенсинтази-3 β , здійснює негативний вплив на ЩЗ, тому дослідження його дії на НЗ мало не тільки теоретичне, але й практичне значення. Виявилось, що літій пригнічує стероїдогенез, а в низьких концентраціях імітує ефект іонів калію [28]. Крім того, Li^+ пригнічує в НЗ K^+ -залежну стимуляцію NO-синтаз [29].

У пухлинах НЗ N-ацилетаноламіни викликають апоптоз, а у високих концентраціях —

некроз і можуть бути перспективними для подальших доклінічних досліджень в якості канцеростатичних агентів [30-35].

Особливе місце в роботі відділу приділялось вивченню молекулярно-генетичних механізмів тиреоїдного канцерогенезу. Зацікавленість до цієї проблематики була пов'язана зі значним зростанням захворюваності на рак ЩЗ за дії іонізуючої радіації в результаті аварії на Чорнобильській АЕС [36-48].

Згідно із сучасними уявленнями процес канцерогенезу забезпечується надмірною активацією або пригніченням компонентів сигнальних мереж, зокрема, RET/RAS/RAF/MEK/ERK та PI3K/Akt, відповідальних за ріст і проліферацію клітин, виживання, метаболізм, ангиогенез тощо [40, 47, 48]. Для перевірки можливості їх залучення до патогенезу тиреоїдного раку та прогресії пухлинного росту виконали низку досліджень, метою яких було визначення активації та рівня експресії ключових протеїнкіназ проліферативних сигнальних шляхів — ERK і Akt, а також ядерного антигену клітин, що проліферують та ядерного ферменту полі(АДФ-рибозо)полімерази. За даними проведених експериментів було виявлено, що в тканині папілярних і фолікулярних карцином, на тлі суттєвого посилення інтенсивності проліферації та відсутності змін апоптозу, експресія, а також активність ERK і Akt виявилась зниженою. Це свідчить про існування механізмів, які пригнічують ці каскади та спрямовані на захист пухлини від апоптозу, сенесценції та зупинки клітинного циклу [49-54]. Виявилось, що надекспресія RET/RAS/RAF/MEK/ERK та PI3K/Akt у нормальній тканині ЩЗ може призвести до злоякісної трансформації, тоді як їх посилення експресія в трансформованій тканині викликає загибель пухлинних клітин, їх сенесценцію та зупинку мітозу. Це явище, яке було вперше встановлено в нашому відділі для папілярної та фолікулярної карцином, одержало назву «токсичності онкогенів» [51, 55].

Аналіз післяопераційного матеріалу хворих на папілярну та фолікулярну карциноми також виявив зміни експресії хромосомних транслокацій RET/PTC1, RET/PTC3 та мутацій BRAF ($BRAF_{V600E}$) у зразках тканини залози. Вищу інтенсивність експресії RET/PTC1 і RET/PTC3 спостерігали одночасно в тканині

неінкапсульованих папілярних карцином; одночасну перебудову RET/PTC1 і підвищену експресію немутованої протеїнкінази BRAF (BRAF_{WT}) — у тканині агресивної, мультифокальної, оксифільноклітинної папілярної карциноми [56].

Виявлені зміни рівня експресії ядерного антигену клітин, що проліферують, ERK, Akt, RET/PTC1, RET/PTC3 і BRAF (BRAF_{V600E}), які є додатковими молекулярними маркерами агресивності пухлини, також можуть слугувати діагностичним та прогностичним критеріями та бути корисними для точнішого розрахунку об'єму хірургічного втручання на ЩЗ за умов її патології та визначення подальших лікувальних процедур [56-59].

Як відомо, однією з причин виникнення та розвитку онкологічних захворювань є порушення регуляції апоптозу. Дослідження його механізмів і пошуку сполук, що здатні специфічно впливати на перебіг цього процесу в клітині, має вагомe значення для розробки та впровадження нових підходів до лікування пухлин. Це також повною мірою стосується новоутворень НЗ, які у зв'язку з впровадженням у практику новітніх методів діагностики, почали частіше виявляти в пацієнтів.

Одним із біохімічних методів виявлення апоптозу є міжнуклеосомна фрагментація ДНК, яку визначають методом електрофорезу в агарозному гелі. Застосування цього методу дало змогу з'ясувати, що інтенсивність міжнуклеосомної фрагментації ДНК у тканині та пухлинах НЗ залежить від гормонального фону: у тканині гормонально неактивних пухлин кори НЗ фрагментація ДНК є нижчою порівняно з позапухлинною тканиною НЗ хворих із гормонально неактивними пухлинами, тоді як у тканині гормонально активних пухлин кори та мозкового шару НЗ, у гіперплазованій тканині кори НЗ хворих із хворобою Іценка-Кушинга та в позапухлинній тканині кори НЗ хворих із гормонально активними пухлинами інтенсивність міжнуклеосомної фрагментації ДНК — підвищена [60].

Отримані нами дані експериментальних досліджень свідчать, що гормони, які секретуються пухлинами кори та мозкового шару НЗ, можуть модулювати апоптотичні процеси, що підтверджується посиленням міжнуклеосомної фрагментації ДНК. Певне зниження

інтенсивності апоптозу в тканині гормонально неактивних пухлин може сприяти її росту, а його підвищення в гормонально активних пухлинах не спроможне стримувати їх прогресування, у результаті незбалансованості проліферативних процесів у трансформованих клітинах.

Впродовж останніх років значна зацікавленість дослідників приділяється вивченню нових лікарських засобів, які можуть вибірково впливати на різні компоненти системи запрограмованої загибелі клітин. Деякі з них використовуються як монотерапія або в комбінації з традиційними протипухлинними препаратами.

Однією із таких речовин є паклітаксел (фармакологічна назва препарату «Таксол») — дитерпеноїд, який екстрагують із деревини деяких видів тису [61]. Цей препарат успішно використовували при раку молочної залози, легень, передміхурової залози, яєчників тощо [62-65]. Нашу увагу ця сполука привернула здатністю проявляти апоптотичні й антипроліферативні ефекти в агресивних типах раку [66-69].

У результаті виконаних досліджень було встановлено, що паклітаксел викликає апоптоз у тканині гормонально неактивних пухлин кори НЗ шляхом посилення фрагментації ДНК, експресії проапоптотичного білка Вах, активації ефекторної каспази-3 і, як наслідок, розщеплення субстрату останньої — полі(АДФ-рибозо)полімерази [70, 71]. Апоптотичні процеси індуковані в цих клітинах паклітакселем опосередковуються двома MAP-кіназами — ERK1/2 і p38MAPK. Вперше було з'ясовано, що ця сполука в гормонально неактивних пухлинах, у клітинах яких спостерігається невисокий рівень фонового апоптозу, викликає посилення апоптотичних процесів, модулюючи їх на мітохондріальних і постмітохондріальних етапах [71]. Уперше показано вплив таксолу на стероїдогенну функцію в доброякісній гормонально-неактивній пухлині та позапухлинній тканині кори НЗ, а також на рівень фосфоліпідів та мічення ДНК, РНК і білків у позапухлинній тканині та тканині пухлин кори НЗ людини [70, 72].

Ефекти паклітакселю щодо апоптотичних і проліферативних процесів також було продемонстровано на клітинах анапластичного раку ЩЗ ліній KTC-2/3 та ARO, які є похідними

Лекції

недиференційованої карциноми цього органу. Показано, що клітини анапластичної карциноми ЩЗ чутливіші до дії паклітакселу порівняно з нормальними тироцитами [73-75]. Водночас малі концентрації сполуки (0,1-25 нмоль/л) викликали характерні для апоптозу зміни в пухлинних клітинах — фрагментацію ДНК, інверсію фосфатидилсерину, активацію каспаз 3, 8 і 9, розщеплення полі(АДФ-рибозо)полімерази, а також пригнічували протеїнкіназу Akt і не впливали на інші компоненти сигнального каскаду RAS/PI3K/Akt, що відповідають за підготовку клітини до поділу [73, 76-80].

Одними з основних протеїнкіназ, які опосередковують цитотоксичні ефекти паклітакселу в пухлинних клітинах виявились кіназа глікогенсинтази-3 β та mTOR [78, 81]. Висловлено припущення, що активність останньої є необхідною умовою прогресування індукованого паклітакселем апоптозу. Причиною зупинки клітинного циклу при дії таксанів може бути активація чекпойнт-кінази CHK1 та зменшення кількості пептидилпроліл цис-/транс-ізомерази Pin1 [78, 79]. Ключовим механізмом, що пов'язує зупинку клітинного циклу таксанами з індукованим цими сполуками апоптозом є активація циклін-залежних кіназ [82-86]. Показана перспективність використання комбінації низьких концентрацій паклітакселу та специфічного інгібітора циклін-залежних кіназ — росковітину в подальших доклінічних дослідженнях [85, 87]. Важливим напрямком також було дослідження комбінації паклітакселу з іншими агентами, які б могли підсилити його токсичність щодо анапластичної карциноми ЩЗ. Перспективною виявилась комбінація з іонізуючою радіацією [88-91]. Разом із тим, при певних концентраціях паклітакселу останній демонстрував захисний ефект від радіації щодо пухлинних клітин [92, 93]. Ще однією вдалою комбінацією виявилось використання інгібітора NF- κ B [92, 94, 95] — фактора, який пов'язує хронічне запалення і рак та сприяє розвитку пухлини [96].

Отже, паклітаксел продемонстрував виразні проапоптотичні та антипроліферативні ефекти щодо новоутворень ЩЗ та НЗ.

Отримані дані дозволили зрозуміти внутрішньоклітинні механізми дії таксанів у клітинах анапластичної карциноми ЩЗ, розкрити

зв'язок між порушеннями клітинного циклу сполукою та індукованого ним апоптозу і запропонувати нову схему лікування цього типу раку [92, 97]. Подальшим завданням залишається продовження доклінічних досліджень із метою розробки та тестування нових хіміотерапевтичних засобів для лікування пацієнтів з онкопатологією цих залоз. Можливо використання низьких і наднизьких (метрономічних) концентрацій канцеростатичних препаратів (зокрема, таксанів) дозволить нам відкрити нові терапевтичні перспективи.

Підсумовуючи вищезазначене, слід зазначити, що сучасні підходи діагностики та лікування ендокринної онкопатології залишаються актуальною проблемою сьогодення і залежать насамперед від досягнень фундаментальних досліджень на різних її рівнях: молекулярному, клітинному, органному та в організмі в цілому. Успіх у лікуванні раку можливий завдяки розумінню процесів, що призводять до пухлинної трансформації та опановування методами впливу на їх прогресію.

Наразі молекулярно-генетичні механізми, що спричиняють канцерогенез і ріст пухлин ЩЗ і НЗ, ще до кінця не з'ясовані й тривалий час залишаються предметом дискусій серед науковців та лікарів-онкологів. Відповідно до сучасних уявлень про природу канцерогенезу, виникнення пухлини є тривалим багатоступеневим процесом.

Детальний аналіз даних літератури продемонстрував, що причиною розвитку злоякісних новоутворень є суттєві порушення механізмів програмованої загибелі та елімінації трансформованих клітин, нелімітований потенціал реплікації, аномальний ангиогенез, надмірна активація ключових білків сигнальних каскадів, накопичення множинних мутацій різних генів у геномі клітини, асоційованих із розвитком раку тощо [98-101].

Вдосконалення молекулярно-генетичних методів діагностики сприяло розвитку нового напрямку — таргетній терапії, яка передбачає визначити оптимальну тактику лікування онкозахворювання в конкретного пацієнта, що базується на результатах досліджень експресії молекулярно-біологічних маркерів [99-101]. Ця терапія націлена на знищення лише ракових клітин, залишаючи здорові — неушкодженими. Ще одним важливим напрямком

розвитку діагностики є вивчення мікрооточення пухлин, з'ясування метастатичної активності первинних пухлин, визначення умов, маркерів і механізмів, що призводять до утворення метастазів [102].

Таким чином, виявлення специфічних біологічних мішеней злоякісної трансформації ЩЗ, НЗ і метастатичної активності пухлин стане перспективним фундаментальним напрямком майбутніх досліджень відділу з метою впровадження в клінічну практику цільової терапії хворих на онкопатологію, що наразі погано піддаються або резистентні до стандартних схем лікування. Такий підхід забезпечить високу ефективність лікування, дозволить запобігти важким ускладненням та подовжить тривалість життя пацієнта.

Список використаної літератури

1. Кравченко ВИ. Гормональная регуляция содержания транскортина в крови [диссертация]. Киев, Украина; Институт физиологии им. А.А. Богомольца Академии наук УССР; 1969. 144 с. (Kravchenko VI. Hormonal regulation of transcortin content in the blood [dissertation]. Kiev, Ukraine; A.A. Bogomolets Institute of Physiology, Academy of Sciences of USSR; 1969. 144 p. Russian).
2. Albrecht ED, Babischkin JS, Davies WA, Leavitt MG, Pepe GJ. Identification and developmental expression of the estrogen receptor alpha and beta in the baboon fetal adrenal gland. *Endocrinology*. 1999 Dec;140(12):5953-61. doi: 10.1210/endo.140.12.7182.
3. Vaquedano MS, Saraco N, Berensztein E, Pepe C, Bianchini M, Levy E, et al. Identification and developmental changes of aromatase and estrogen receptor expression in prepubertal and pubertal human adrenal tissues. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Jun;92(6):2215-22. doi: 10.1210/jc.2006-2329.
4. Barzon L, Masi G, Pacenti M, Trevisan M, Fallo F, Remo A, et al. Expression of aromatase and estrogen receptors in human adrenocortical tumors. *Virchows Arch*. 2008 Feb;452(2):181-91. doi: 10.1007/s00428-007-0542-0.
5. Тронько МД, Микоша ОС, Ковзун ОІ, Пушкар'єв ВМ. Регулятори функції кори надниркових залоз. Київ: ТОВ «Доктор-Медіа»; 2009. 244 с. (Tronko MD, Mikosha OS, Kovzun OI, Pushkarev VM. Regulators of adrenal cortex function. Kyiv: TOV «Doktor-Media»; 2009. 244 p. Ukrainian).
6. Ковзун ОІ, Костюченко НМ, Грінченко ЄМ, Микоша ОС. 17β-естрадіол *in vitro* збільшує експресію мРНК білка-регулятора швидкої фази стероїдогенезу та десмолази в корі надниркових залоз людини. *Ендокринологія*. 2009;14(1):120-5 (Kovzun OI, Kostuchenko NN, Grinchenko EM, Mykosha AS. Effect of 17β-estradiol on the mRNA expression of steroidogenic acute regulatory protein StAR and cytochrome P450_{sec} in human adrenal cortex. *Endokrynologia*. 2009;14(1):120-5. Ukrainian).
7. Tsukahara S, Hojo R, Kuroda Y, Fujimaki H. Estrogen modulates Bcl-2 family protein expression in the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area of postnatal rats. *Neurosci Lett*. 2008 Feb 13;432(1):58-63. doi: 10.1016/j.neulet.2007.12.006.
8. Zeng Q, Chen GG, Vlantis AC, van Hasselt CA. Oestrogen mediates the growth of human thyroid carcinoma cells via an oestrogen receptor-ERK pathway. *Cell Prolif*. 2007 Dec;40(6):921-35. doi: 10.1111/j.1365-2184.2007.00471.x.
9. Jiang HP, Teng RY, Wang Q, Zhang X, Wang HH, Cao J, et al. Estrogen receptor alpha variant ERalpha46 mediates growth inhibition and apoptosis of human HT-29 colon adenocarcinoma cells in the presence of 17beta-oestradiol. *Chin Med J (Engl)*. 2008 Jun 5;121(11):1025-31.
10. Kanagaraj P, Vijayababu MR, Ilangoan R, Senthilkumar K, Venkataraman P, Aruldas MM, et al. Effect of 17beta-estradiol on apoptosis, IGF system components and gelatinases A and B in prostate cancer cells (PC-3). *Clin Chim Acta*. 2007 Feb;377(1-2):70-8. doi: 10.1016/j.cca.2006.07.030.
11. Тронько МД, Ковзун ОІ, Грінченко ЄМ, Микоша ОС. Вплив 17β-естрадіолу на експресію мРНК проапоптотичного протеїну Bax і рівень фрагментації. *Укр біохім журн*. 2009;81(2):80-4 (Tronko MD, Kovzun OI, Grinchenko EM, Mykosha AS. Effect of 17β-estradiol on mRNA expression of proapoptotic protein Bax and DNA fragmentation level in human adrenal cortex. *Ukr Biokhim Zh* (1999). 2009 Mar-Apr;81(2):80-4. Ukrainian).
12. Саутин ЮЮ. Дослідження ролі пролактину в регуляції функції кори надниркових залоз та біохімічні механізми його дії [дисертація]. Київ, Україна; Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України; 1997. 297 с. (Sautin YuYu. Investigation of the prolactin role in the adrenal cortex function regulation and biochemical mechanisms of its action [dissertation]. Kyiv, Ukraine; V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of Academy of Medical Sciences of Ukraine; 1997. 297 p. Ukrainian).
13. Саутин ЮЮ, Ковзун ЕІ, Тронько НД, Микоша АС. Эффекты пролактина на биосинтез ДНК, запасы холестерина и стероидогенез в коре надпочечников морских свинок, получавших дексаметазон. *Бюл эксперим биол мед*. 1997;123(1):18-21 (Sautin YuYu, Kovzun EI, Tronko ND, Mikosha AS. Effects of prolactin on DNA biosynthesis, cholesterol stores and steroidogenesis in the adrenal cortex of guinea pigs receiving dexamethasone. *Bull Exp Biol Med*. 1997;123(1):18-21. Russian).
14. Саутин ЮЮ, Микоша АС. Аутоstimуляція рецепторів пролактину в корі надпочечників морських свинок. *Бюл эксперим биол мед*. 1997;123(5):548-50 (Sautin YuYu, Mikosha AS. Autostimulation of prolactin receptors in the adrenal cortex of guinea pigs. *Bull Exp Biol Med*. 1997;123(5):548-50. Russian).
15. Тронько МД, Ковзун ОІ, Пушкар'єв ВМ. Механізми регуляції стероїдогенезу в корі надниркових залоз. Київ: Центр навчальної літератури; 2006. 304 с. (Tronko MD, Kovzun OI, Pushkarev VM. Mechanisms of regulation of steroidogenesis in the adrenal cortex. Kyiv: Center of educational literature; 2006. 304 p. Ukrainian).
16. Пушкар'єв ВМ. Біохімічні механізми регуляції стероїдогенезу в корі надниркових залоз іонами калію [дисертація]. Київ, Україна; Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України; 2005. 329 с. (Pushkarev VM. Biochemical mechanisms of steroidogenesis regulation by potassium ions in the adrenal cortex [dissertation]. Kyiv, Ukraine; V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of Academy of Medical Sciences of Ukraine; 2005. 329 p. Ukrainian).
17. Ковзун ОІ, Левчук НІ, Пушкар'єв ВМ, Пушкар'єв ВВ, Тронько МД. Вплив іонів калію та літію на рівень експресії кінази глікогенсинтази в аденокортикоцитах морських свинок. *Ендокринологія*. 2013;18(4):11-5 (Kovzun OI, Levchuk NI, Pushkarev VM, Pushkarev VV, Tronko MD. Effect of potassium ions on the level of expression of glycogen synthase kinase in guinea pigs adrenocortical cells. *Endokrynologia*. 2013;18(4):11-5. Ukrainian).
18. Ковзун ОІ, Костюченко НМ, Пушкар'єв ВМ, Лукашеня ОС, Микоша ОС. Вплив різних концентрацій калію на експресію мРНК протеїну StAR та цитохрому P450_{sec} в аденокортикальній тканині людини. *Укр біохім журн*. 2011;83(4):104-7 (Kovzun OI, Kostuchenko NM, Pushkar'ov VM, Lukashenia OS, Mykosha OS. The effect of potassium different concentrations on mRNA expression of protein StAR and cytochrome P-450_{sec} in human adrenocortical tissue. *Ukr Biokhim Zh* (1999). 2011 Jul-Sep;83(4):104-7. Ukrainian).
19. Комісаренко ВП, Микоша ОС, Тронько МД. Вплив о,п'-ДДД на зв'язувальну здатність транскортину у собак. *Фізіол журн*. 1970;XVI(1):10-3 (Komisarenko VP, Mikosha AS, Tronko MD. Effect of o,p'-DDD on transcortin-binding ability in dogs. *Fiziol Zh*. 1970;XVI(1):10-3. Ukrainian).
20. Челнакова ИС. Изучение влияния о,п'-ДДД на минералокортикоидную функцию надпочечников и некоторые показатели водно-солевого обмена у животных и человека [диссертация]. Киев, Украина; Киевский научно-исследовательский институт фарма-

Лекції

- кології та токсикології Міністерства здравоохранення УССР; 1974. 161 с. (Chelnakova IS. Study of the effect of the o,p'-DDD on mineralocorticoids adrenal function and some indicators of water-salt metabolism in animals and humans [dissertation]. Kiev, Ukraine; Kiev Scientific Research Institute of Pharmacology and Toxicology of the Ministry of Health of USSR; 1974. 161 p. Russian).
21. Mikosha AS, Kovzun OI. Biochemical mechanism of the o,p'-DDD effect on the adrenal cortex. Ukr Biochem J. 2017;89(5):5-14. doi: <https://doi.org/10.15407/ubj89.05.005>.
 22. Микоша АС, Ковзун ОІ, Тронько НД. Хлодитан, митотан, о,п'-ДДД – современные взгляды и оценки. Эндокринология. 2017;22(3):284-92 (Mikosha AS, Kovzun OI, Tronko ND. Chloditan, mitotan, o,p'-DDD – modern views and evaluations. Endokrynologia. 2017;22(3):284-92. Russian).
 23. Bal'on YG, Simurov AV, Paster IP, Vakulenko LI, Tochilkina LM, Kuzminskaya LA, et al. Adrenocorticolytic activity of o,p'-DDD (chloditan) solution *in vitro* and *in vivo* tests. Pharm Chem J. 2012 Dec 04;46(8):504-6. doi: 10.1007/s11094-012-0835-8.
 24. Бальон ЯГ, Коляса ОС, Ховака ВВ, Сімуров ОВ, Ковзун ОІ. Дослідження токсичності інгібітора функції надниркових залоз – розчину для ін'єкцій о,п'-ДДД (хлодитану). Ендокринологія. 2014;19(4):272 (Balyon YaG, Koliasa OS, Novaka VV, Simurov OV, Kovzun OI. Toxicity study of adrenal function inhibitor – solution for injection o,p'-DDD (chloditan). Endokrynologia. 2014;19(4):272. Ukrainian).
 25. Mikosha AS, Kostyuchenko NN, Pushkarev VM. *In vitro* effects of adrenocorticolytic drug, mitotane on the responses of guinea pig adrenal tissue to different K⁺ concentrations. Exp Oncol. 1999;21(1):64-9.
 26. Pushkarev VM, Tronko ND, Kostyuchenko NN, Mikosha AS. Effect of o,p'-DDD and Li⁺ on apoptotic DNA fragmentation in conventionally normal and tumour tissues of human adrenal cortex. Ukr Biokhim Zh (1999). 2007 Mar-Apr;79(2):44-9.
 27. Лукашеня ОС, Левчук НІ, Ковзун ОІ. Дослідження механізмів цитотоксичної дії аденокортиколітичних та антимітотичних препаратів в аденокортикоцитах людини. Ендокринологія. 2019;24(4):331-5 (Lukashenia OS, Levchuk NI, Kovzun OI. Study of the mechanisms for cytotoxic effects of adrenocorticolytic and antimetabolic drugs in human adrenocortical cells. Endokrynologia. 2019;24(4):331-5. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2019.24-4.332.
 28. Mikosha AS, Pushkarev VM, Tronko ND, Yarovaya LV. Lithium ions effect *in vitro* on K⁺-dependent stimulation of RNA and protein biosynthesis in adrenal cortex of guinea pig. Lithium. 1994;5:47-52.
 29. Kovzun OI, Lukashenia OS, Pushkarev VM, Mikosha AS, Tronko ND. Effect of ions of potassium and lithium on NO synthase expression in the human adrenal cortex. Bull Exp Biol Med. 2014 Jan;156(3):332-4. doi: 10.1007/s10517-014-2342-2.
 30. Tronko N, Pushkarev V, Kostyuchenko N, Kovalenko A, Mikosha A. Modulation by N-stearoylethanolamine of K⁺ and mitotane effects on steroid hormones labelling in human adrenocortical tissue. Biomedical Res. 2001;22(4):191-5.
 31. Kostyuchenko N, Pushkarev V, Kashevarov G, Tronko M, Komisarenko I, Mikosha O. Effects of N-acylethanolamines and various antimetabolic agents on apoptotic DNA fragmentation in conventionally normal and tumor tissue of human adrenals. Exp Oncol. 2005 Sep;27(3):215-9.
 32. Левчук НІ, Ковзун ОІ, Тронько МД, Пушкар'єв ВМ. Вплив N-стеароїлетаноламіну на інтенсивність апоптозу в пухлинних тканинах надниркових залоз людини. Ендокринологія. 2007;12(1):121-5 (Levchuk NI, Kovzun OI, Tronko MD, Pushkarev VM. Effect of N-stearoylethanolamine on the apoptosis intensity in tumor tissues of human adrenals. Endokrynologia. 2007;12(1):121-5. Ukrainian).
 33. Pushkarev VM, Kovzun OI, Tronko MD. Antineoplastic and apoptotic effects of cannabinoids. N-acylethanolamines: protectors or killers. Exp Oncol. 2008;30(1):6-21.
 34. Левчук НІ, Пушкар'єв ВМ, Тронько МД. Вплив N-стеароїлетаноламіну на апоптозні процеси в гормонально активних пухлинних тканинах кори надниркових залоз людини. Допов Нац акад наук Укр. 2010;(4):189-92 (Levchuk NI, Pushkarev VM, Tronko MD. The effect of N-stearoylethanolamine on the apoptotic processes in hormonally active tumor tissues of human adrenal cortex. Dopov Nac akad nauk Ukr. 2010;(4):189-92. Ukrainian).
 35. Левчук НІ, Пушкар'єв ВМ, Ковзун ОІ, Микоша ОС, Гула НМ, Тронько МД. Вплив N-стеароїлетаноламіну на інтенсивність фрагментації ДНК у пухлинній та позапухлинній тканинах кори надниркових залоз людини. Укр біохім журн. 2012;84(4):49-53 (Levchuk NI, Pushkarev VM, Kovzun OI, Mykosha AS, Gula NM, Tronko MD. Effect of N-stearoylethanolamine on the DNA fragmentation intensity in tumour and extratumoral tissues of the human adrenal cortex. Ukr Biokhim Zh (1999). 2012 Jul-Aug;84(4):49-53. Ukrainian).
 36. Пушкар'єв ВМ, Ковзун ОІ, Тронько МД. Молекулярно-генетичні механізми утворення злоякісних пухлин щитоподібної залози. Журнал АМН України. 2009;15(1):116-27 (Pushkarev VM, Kovzun OI, Tronko MD. Molecular genetic mechanisms of thyroid malignancies. Journal of the Academy of Medical Sciences of Ukraine. 2009;15(1):116-27. Ukrainian).
 37. Воскобойник ЛІ, Костюченко НМ, Пушкар'єв ВМ, Богданова ТІ, Тронько МД. Аналіз експресії онкогенів RET/PTC в постчорнобильських папілярних карциномах щитоподібної залози пацієнтів різних вікових груп. Укр біохім журн. 2010;82(5):79-84 (Voskoboynik LG, Kostyuchenko NM, Pushkarev VM, Bogdanova TI, Tronko MD. Analysis of the expression of RET/PTC oncogenes in post-chernobyl papillary thyroid carcinomas of patients from different age groups. Ukr Biokhim Zh (1999). 2010 Sep-Oct;82(5):79-84. Ukrainian).
 38. Тронько МД, Пушкар'єв ВМ, Попадюк ІД, Ковзун ОІ. Низькодиференційовані карциноми щитоподібної залози: молекулярно-генетичні механізми злоякісної трансформації (огляд літератури). Ендокринологія. 2010;15(1):122-32 (Tronko MD, Pushkarev VM, Popadiuk ID, Kovzun OI. Poorly differentiated thyroid carcinomas: molecular-genetic mechanisms of malignant transformation (review of literature). Endokrynologia. 2010;15(1):122-32. Ukrainian).
 39. Пушкар'єв ВМ, Ковзун ОІ, Пушкар'єв ВВ, Гуда ББ, Тронько МД. Хронічне запалення і рак. Значення ядерного фактора NF-κB (огляд літератури та власних досліджень). Журнал НАМН України. 2015;21(3-4):287-98 (Pushkarev VM, Kovzun OI, Pushkarev VV, Guda BB, Tronko MD. Chronic inflammation and cancer. Role of nuclear factor NF-κB (review of literature and own data). Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine. 2015;21(3-4):287-98. Ukrainian).
 40. Tronko ND, Pushkarev VM. 30 years of the Chernobyl accident. Molecular genetic mechanisms of carcinogenesis of thyroid gland. Tsitol Genet. 2016 Nov-Dec;50(6):15-22.
 41. Tronko M, Brenner A, Olijnyk V, Robbins J, Epstein O, McConnell R, et al. Autoimmune thyroiditis and exposure to iodine 131 in the Ukrainian cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chernobyl accident: results from the first screening cycle (1998-2000). J Clin Endocrinol Metab. 2006 Nov;91(11):4344-51. doi: 10.1210/jc.2006-0498.
 42. Tronko M, Bogdanova T, Voskoboynyk L, Zurnadzy L, Shpak V, Gulak L. Radiation induced thyroid cancer: fundamental and applied aspects. Exp Oncol. 2010 Sep;32(3):200-4.
 43. Tronko M, Bogdanova T, Komisarenko I, Kovalenko A, Olijnyk V, Zurnadzy L, et al. Thyroid cancer in Ukraine after the Chernobyl catastrophe: 25-year experience of follow-up. A challenge of radiation health risk management. In: Nakashima M, Takamura N, Suzuki K, Yamashita S, editors. A challenge of radiation health risk management. Nagasaki: Newspaper Publish; 2012:239-44.
 44. Tronko M, Shpak V, Bogdanova T, Saenko V, Yamashita S. Chapter 3. Epidemiology of thyroid cancer in Ukraine after Chernobyl. In: Tronko M, Bogdanova T, Saenko V, Thomas G, Likhtarov I, Yamashita S, editors. Thyroid cancer in Ukraine after Chernobyl: dosimetry, epidemiology, pathology, molecular biology. Nagasaki: IN-TEX; 2014:39-64.
 45. Tronko M, Bogdanova T, Shpak V, Gulak L. Chapter 5. Thyroid cancer in Ukraine during 1986-2014. In: Bazyka D, Sushko V, Chumak A, Chumak V, Yanovych I, editors. Health effects of the Chernobyl accident thirty years aftermath. Kyiv: DIA; 2016:85-103.
 46. Tronko M, Brenner A, Bogdanova T, Shpak V, Olijnyk V, Cahoon E, et al. Thyroid neoplasia risk is increased nearly 30 years after the Chernobyl accident. Int J Cancer. 2017 Oct 15;141(8):1585-8. doi: 10.1002/ijc.30857.
 47. Гуда ББ, Пушкар'єв ВМ, Коваленко АС, Пушкар'єв ВВ, Ковзун ОІ, Тронько МД. Молекулярно-генетичні меха-

- нізми патогенезу злоякісних пухлин щитоподібної залози (Огляд літератури та власні дані, частина 1). *Ендокринологія*. 2019;24(1):53-65 (Guda BB, Pushkarev VM, Kovalenko AE, Pushkarev VV, Kovzun OI, Tronko MD. Molecular genetic mechanisms of the pathogenesis of thyroid malignant tumors (review of literature and own data, part 1). *Endokrynologia*. 2019;24(1):53-65. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2019.24-1.53.
48. Гуда ББ, Пушкар'єв ВМ, Коваленко АЄ, Пушкар'єв ВВ, Ковзун ОІ, Тронько МД. Молекулярно-генетичні механізми патогенезу злоякісних пухлин щитоподібної залози (Огляд літератури та власні дані). Ч.2. *Ендокринологія*. 2019;24(2):159-70 (Guda BB, Pushkarev VM, Kovalenko AE, Pushkarev VV, Kovzun OI, Tronko MD. Molecular genetic mechanisms of the pathogenesis of thyroid malignant tumors (part 2). *Endokrynologia*. 2019;24(2):159-70. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2019.24-2.159.
 49. Гуда ББ, Пушкар'єв ВВ, Журавель ОВ, Коваленко АЄ, Пушкар'єв ВМ, Журнаджі ЛЮ, та ін. Експресія ядерного антигену проліферуючих клітин (PCNA) в нормальних тканинах, доброякісних та високодиференційованих злоякісних (з наявністю метастатичного ураження та без метастазів) пухлинах щитоподібної залози людини. *Допов Нац акад наук Укр*. 2015;(10):94-8 (Guda BB, Pushkarev VV, Zhuravel OV, Kovalenko AYe, Pushkarev VM, Zurnadzhii LYu, et al. Proliferating cells nuclear antigen (PCNA) expression in normal tissues, benign and malignant (metastatic and not metastatic) differentiated human thyroid tumors. *Dopov Nac akad nauk Ukr*. 2015;(10):94-8. Ukrainian). doi: 10.15407/dopovidi2015.10.093.
 50. Гуда ББ, Пушкар'єв ВВ, Ковзун ОІ, Пушкар'єв ВМ, Тронько МД. Експресія PCNA як маркера проліферації у доброякісних та високодиференційованих злоякісних пухлинах щитоподібної залози людини (огляд літератури та власні дані). *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2019;15(4):339-43 (Guda BB, Pushkarev VV, Kovzun OI, Pushkarev VM, Tronko MD. PCNA expression as a marker of proliferation in benign and highly differentiated malignant tumors of the human thyroid gland (literature review and clinical case). *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2019;15(4):339-43. Ukrainian). doi: 10.22141/2224-0721.15.4.2019.174822.
 51. Гуда ББ, Пушкар'єв ВВ, Ковзун ОІ, Пушкар'єв ВМ, Тронько МД. Токсичність MAPK у карциномах щитоподібної залози. Механізми пригнічення сигнального каскаду (огляд літератури та власних даних). *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л.Я. Ковальчука*. 2019;(3):84-96 (Guda BB, Pushkarev VV, Kovzun OI, Pushkarev VM, Tronko MD. Toxicity of MAPK in thyroid carcinoma. Mechanisms of suppression of signal cascade (review of literature and own data). *Hospital Surgery. Journal named after L.Ya. Kovalchuk*. 2019;(3):84-96. Ukrainian). doi: 10.11603/2414-4533.2019.3.10551.
 52. Guda B, Pushkarev V, Tronko M, Kovalenko A, Taraschenko Y, Pushkarev V, et al. The expression and activity of extracellular signal-regulated kinase-1/2(ERK1/2) and proliferating cell nuclear antigen content in normal tissue and human thyroid tumors. *SM J Endocrinol Metab*. 2015;1(1):1002.
 53. Guda BB, Pushkarev VM, Pushkarev VV, Kovalenko AYe, Taraschenko YM, Zhuravel OV, et al. Role of mitogen-activated protein kinase (MAPK) in processes of proliferation in human thyroid tumors. *Endokrynologia*. 2016;21(1):5-9.
 54. Guda BB, Pushkarev VV, Zhuravel OV, Kovalenko AY, Pushkarev VM, Taraschenko YM, et al. Protein kinase Akt activity in human thyroid tumors. *Ukr Biochem J*. 2016 Sep-Oct;88(5):90-5. doi: 10.15407/ubj88.05.090.
 55. Pushkarev V, Guda B, Pushkarev V, Tronko N. Oncogene toxicity in thyroid carcinomas and other types of tumors. *Cytol Genet*. 2018;52(1):54-61. doi: 10.3103/S0095452718010103.
 56. Гуда ББ, Пушкар'єв ВМ, Журавель ОВ, Коваленко АЄ, Тарасенко ЮМ, Тронько МД. Експресія мРНК RET/PTC1/3 та BRAF^{WT/V600E} у пухлинах щитоподібної залози людини. Проблеми ендокринної патології. 2017;(2):31-7 (Guda BB, Pushkarev VM, Zhuravel OV, Kovalenko AYe, Taraschenko YM, Tronko MD. RET/PTC1/3 and BRAF^{WT/V600E} mRNA expression in tumors of the human thyroid. *Problems of Endocrine Pathology*. 2017;(2):31-7. Ukrainian). doi: 10.21856/j-PEP.2017.2.05.
 57. Гуда ББ, Пушкар'єв ВМ, Журавель ОВ, Коваленко АЄ, Пушкар'єв ВВ, Тарасенко ЮМ, та ін. Експресія та активність позаклітинної сигнал-регульованої-1/2 (ERK1/2) в нормальних тканинах та пухлинах щитоподібної залози людини. *Допов Нац акад наук Укр*. 2016;(1):105-9 (Guda BB, Pushkarev VM, Zhuravel OV, Kovalenko AYe, Pushkarev VV, Taraschenko YuM, et al. Expression and activity of extracellular signal-regulated kinase-1/2 (ERK1/2) in normal tissues and human thyroid tumors. *Dopov Nac Akad Nauk Ukr*. 2016;(1):105-9. Ukrainian). doi: 10.15407/dopovidi2016.01.105.
 58. Гуда ББ, Пушкар'єв ВМ, Журавель ОВ, Пушкар'єв ВВ, Коваленко АЄ, Тарасенко ЮМ, та ін. Експресія та активація протеїнкінази Akt/PKB в нормальних тканинах, доброякісних та високодиференційованих злоякісних пухлинах щитоподібної залози людини. *Допов Нац акад наук Укр*. 2016;(7):120-4 (Guda BB, Pushkarev VM, Zhuravel OV, Pushkarev VV, Kovalenko AYe, Taraschenko YuM, et al. The expression and the activation of protein kinase Akt/PKB in normal tissues, benign and highly differentiated malignant human thyroid tumors. *Dopov Nac Akad Nauk Ukr*. 2016;(7):120-4. Ukrainian). doi: 10.15407/dopovidi2016.07.120.
 59. Гуда ББ, Пушкар'єв ВМ, Журавель ОВ, Пушкар'єв ВВ, Коваленко АЄ, Тарасенко ЮМ, та ін. RET/PTC перебудови та BRAF мутації у високодиференційованих злоякісних та доброякісних пухлинах щитоподібної залози людини. *Журнал НАМН України*. 2016;22(3-4):435-9 (Guda BB, Pushkarev VM, Zhuravel OV, Pushkarev VV, Kovalenko AYe, Taraschenko YM, et al. RET/PTC rearrangements and BRAF mutations in highly differentiated malignant and benign tumors of the human thyroid. *Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine*. 2016;22(3-4):435-9. Ukrainian).
 60. Левчук НІ. Інтенсивність міжнуклеосомної фрагментації ДНК у тканині надниркових залоз хворих із гормонально активними та гормонально неактивними пухлинами. *Укр біохім журн*. 2010;82(5):98-103 (Levchuk NI. Intensity of internucleosome DNA fragmentation in tissues of the adrenal glands in patients with hormonally inactive tumours. *Ukr Biokhim Zh* (1999). 2010 Sep-Oct;82(5):98-103. Ukrainian).
 61. Тронько МД, Пушкар'єв ВМ. Механізм дії таксолу та перспективи його використання для лікування злоякісних пухлин щитоподібної залози (огляд літератури). *Ендокринологія*. 2003;8(2):228-42 (Tronko MD, Pushkarev VM. The mechanism of taxol action and perspectives of its use for treatment of thyroid tumours (review of literature). *Endokrynologia*. 2003;8(2):228-42. Ukrainian).
 62. Saloustros E, Mavroudis D, Georgoulas V. Paclitaxel and docetaxel in the treatment of breast cancer. *Expert Opin Pharmacother*. 2008 Oct;9(15):2603-16. doi: 10.1517/14656566.9.15.2603.
 63. Ramalingam S, Barstis J, Perry MC, La Rocca RV, Nattam SR, Rinaldi D, et al. Treatment of elderly non-small cell lung cancer patients with three different schedules of weekly paclitaxel in combination with carboplatin: subanalysis of a randomized trial. *J Thorac Oncol*. 2006 Mar;1(3):240-4. doi: 10.1016/s1556-0864(15)31574-4.
 64. Berry W, Friedland D, Fleagle J, Jackson D, Ilegbodun D, Boehm KA, et al. A phase II study of weekly paclitaxel/estramustine/carboplatin in hormone-refractory prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 2006 Sep;5(2):131-7. doi: 10.3816/CGC.2006.n.029.
 65. Baird RD, Tan DS, Kaye SB. Weekly paclitaxel in the treatment of recurrent ovarian cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2010 Oct;7(10):575-82. doi: 10.1038/nrclinonc.2010.120.
 66. Li R, Moudgil T, Ross HJ, Hu HM. Apoptosis of non-small-cell lung cancer cell lines after paclitaxel treatment involves the BH3-only proapoptotic protein Bim. *Cell Death Differ*. 2005 Mar;12(3):292-303. doi: 10.1038/sj.cdd.4401554.
 67. Mielgo A, Torres VA, Clair K, Barbero S, Stupack DG. Paclitaxel promotes a caspase 8-mediated apoptosis through death effector domain association with microtubules. *Oncogene*. 2009 Oct 8;28(40):3551-62. doi: 10.1038/onc.2009.210.
 68. Choi YH, Yoo YH. Taxol-induced growth arrest and apoptosis is associated with the upregulation of the Cdk inhibitor, p21WAF1/CIP1, in human breast cancer cells. *Oncol Rep*. 2012 Dec;28(6):2163-9. doi: 10.3892/or.2012.2060.
 69. Shafer A, Zhou C, Gehrig PA, Boggess JF, Bae-Jump VL. Rapamycin potentiates the effects of paclitaxel in endometrial cancer cells

Лекції

- through inhibition of cell proliferation and induction of apoptosis. *Int J Cancer*. 2010 Mar 1;126(5):1144-54. doi: 10.1002/ijc.24837.
70. Левчук НІ, Пушкарєв ВМ. Вплив таксолу на рівень фрагментації ДНК і стероїдогенну функцію в доброякісній гормонально-неактивній пухлині та позапухлинній тканині кори надниркових залоз людини. *Ендокринологія*. 2008;13(1):98-103 (Levchuk NI, Pushkarev VM. Effect taxol upon DNA laddering extent and steroidogenesis in benign hormonally inactive tumour tissue and extratumoral tissue of human adrenal cortex. *Endokrynologia*. 2008;13(1):98-103. Ukrainian).
 71. Левчук НІ, Пушкарєв ВМ, Ковзун ОІ, Шестакова ТС. Вплив таксолу на розвиток апоптотичних процесів в тканинах гормонально неактивних пухлин кори надниркових залоз людини. *Ендокринологія*. 2010;15(1):115-21 (Levchuk NI, Pushkarev VM, Kovzun OI, Shestakova TS. Effect of taxol on the development of apoptotic processes in the tissues of hormonally inactive tumors of human adrenal cortex. *Endokrynologia*. 2010;15(1):115-21. Ukrainian).
 72. Левчук НІ, Пушкарєв ВМ, Ковзун ОІ, Хмель ТО, Тронько МД. Вплив таксолу на рівень фосфоліпідів та мічення ДНК, РНК і білків в позапухлинній тканині та тканині пухлин кори надниркових залоз людини. *Ендокринологія*. 2009;14(2):247-52 (Levchuk NI, Pushkarev VM, Kovzun OI, Khmel TO, Tronko MD. The effect of Taxol on level of phospholipids and DNA, RNA and proteins labeling in extratumoral and tumor tissues of human adrenal cortex. *Endokrynologia*. 2009;14(2):247-52. Ukrainian).
 73. Pushkarev VM, Starenki DV, Saenko VA, Namba H, Kurebayashi J, Tronko MD, et al. Molecular mechanisms of the effects of low concentrations of taxol in anaplastic thyroid cancer cells. *Endocrinology*. 2004 Jul;145(7):3143-52. doi: 10.1210/en.2004-0127.
 74. Тронько МД, Левчук НІ, Попадюк ІД, Гончарук ВМ, Пушкарєв ВМ. Дія протипухлинного препарату таксолу на клітини анапластичного раку щитоподібної залози. *Допов Нац акад наук Укр*. 2006;8:204-6 (Tronko MD, Levchuk NI, Popadiuk ID, Goncharuk VM, Pushkarev VM. The effect of the antitumor drug taxol on anaplastic thyroid cancer cells. *Dopov Nac Akad Nauk Ukr*. 2006;8:204-6. Ukrainian).
 75. Тронько МД, Пушкарєв ВМ, Старенький ДВ, Пушкарєв ВВ, Ковзун ОІ, Попадюк ІД. Вплив низьких та високих концентрацій протипухлинного препарату таксолу на клітини анапластичного раку щитоподібної залози. *Допов Нац акад наук Укр*. 2008;4:172-5 (Tronko MD, Pushkarev VM, Starenki DV, Pushkarev VV, Kovzun OI, Popadiuk ID. Effect of low and high concentrations of the antitumor drug taxol on anaplastic thyroid cancer cells. *Dopov Nac Akad Nauk Ukr*. 2008;4:172-5. Ukrainian).
 76. Пушкарєв ВВ, Ковзун ОІ, Попадюк ІД, Пушкарєв ВМ, Тронько МД. Роль сигнального каскаду Ras/PI3K/Akt у формуванні стійкості клітин анапластичного раку щитоподібної залози до паклітакселу. *Допов Нац акад наук Укр*. 2011;3:169-71 (Pushkarev VV, Kovzun OI, Popadiuk ID, Pushkarev VM, Tronko MD. The role of the signal cascade Ras/PI3K/Akt in the formation of the resistance of thyroid anaplastic cancer cells to paclitaxel. *Dopov Nac Akad Nauk Ukr*. 2011;3:169-71).
 77. Пушкарєв ВВ, Ковзун ОІ, Пушкарєв ВМ, Стаценко ОА, Тронько МД. Дія паклітакселу на стійку до препарату лінію клітин анапластичного раку щитоподібної залози КТС-3. *Допов Нац акад наук Укр*. 2012;7:176-9 (Pushkarev VV, Kovzun OI, Pushkarev VM, Statsenko OA, Tronko MD. Paclitaxel action on thyroid anaplastic cancer cell line KTC-3 stable to drug. *Dopov Nac Akad Nauk Ukr*. 2012;7:176-9).
 78. Пушкарєв ВВ. Регуляція механізмів клітинного циклу при анапластичній карциномі щитоподібної залози за дії таксанів [дисертація]. Київ, Україна; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»; 2013. 131 с. (Pushkarev VV. Taxanes effect upon cell cycle regulatory mechanisms in anaplastic thyroid carcinoma [dissertation]. Kyiv, Ukraine; SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 2013. 131 p. Ukrainian).
 79. Pushkarev VM, Starenki DV, Saenko VA, Pushkarev VV, Kovzun OI, Tronko MD, et al. Differential effects of low and high doses of taxol in anaplastic thyroid cancer cells: possible implication of the Pin1 prolyl isomerase. *Exp Oncol*. 2008 Sep;30(3):190-4.
 80. Pushkarev VM, Starenki DV, Saenko VA, Yamashita S, Kovzun OI, Popadiuk ID, et al. Effects of low and high concentrations of antitumor drug taxol in anaplastic thyroid cancer cells. *Exp Oncol*. 2009 Mar;31(1):16-21.
 81. Пушкарєв ВМ, Левчук НІ, Пушкарєв ВВ, Ковзун ОІ, Тронько МД. Роль кінзи глікогенсинтази-3 β в опосередкуванні індукованого паклітакселем апоптозу в клітинах анапластичного раку щитоподібної залози. *Ендокринологія*. 2011;16(2):217-20 (Pushkarev VM, Levchuk NI, Pushkarev VV, Kovzun OI, Tronko MD. Role of glycogen synthase kinase-3 β in mediation of paclitaxel-induced apoptosis in anaplastic cancer cells. *Endokrynologia*. 2011;16(2):217-20. Ukrainian).
 82. Пушкарєв ВМ, Пушкарєв ВВ, Тронько МД. Вплив таксолу на активність регуляторів клітинного циклу в клітинах анапластичного раку щитоподібної залози. *Буковинський медичний вісник*. 2005;9(2):216-7 (Pushkarev VM, Pushkarev VV, Tronko MD. Effect of taxol upon cell cycle regulators activity in anaplastic thyroid cancer cells. *Bukovinian Medical Herald*. 2005;9(2):216-7. Ukrainian).
 83. Пушкарєв ВМ, Старенький ДВ, Саєнко ВО, Попадюк ІД, Ковзун ОІ, Пушкарєв ВВ, та ін. Характеристика змін клітинного циклу залежно від концентрації та часу дії таксолу на клітини раку щитоподібної залози. *Допов Нац акад наук Укр*. 2009;7:182-6 (Pushkarev VM, Starenki DV, Saenko VO, Popadiuk ID, Kovzun OI, Pushkarev VV, et al. The characteristic of the cell cycle changes depending on the concentration and the duration of Taxol action on thyroid anaplastic cancer cells. *Dopov Nac Akad Nauk Ukr*. 2009;7:182-6. Ukrainian).
 84. Пушкарєв ВМ, Ковзун ОІ, Пушкарєв ВВ, Тронько МД. Вплив паклітакселу на клітинний цикл клітин анапластичного раку щитоподібної залози. *Ендокринологія*. 2010;15(2):342-3 (Pushkarev VM, Kovzun OI, Pushkarev VV, Tronko MD. Effect of paclitaxel upon cell cycle of anaplastic thyroid cancer cells. *Endokrynologia*. 2010;15(2):342-3. Ukrainian).
 85. Пушкарєв ВМ, Старенький ДВ, Пушкарєв ВВ, Ковзун ОІ, Тронько МД. Ефект паклітакселу на клітинний цикл та ініціація апоптозу в клітинах раку щитоподібної залози. *Допов Нац акад наук Укр*. 2011;2:163-5 (Pushkarev VM, Starenki VV, Pushkarev VV, Kovzun OI, Tronko MD. Effect of paclitaxel upon cell cycle and apoptosis initiation in thyroid anaplastic cancer cells. *Dopov Nac Akad Nauk Ukr*. 2011;2:163-5. Ukrainian).
 86. Тронько МД, Пушкарєв ВМ, Попадюк ІД, Ковзун ОІ. Внутрішньоклітинні сигнальні механізми, що опосередковують дію таксанів у пухлинній клітині. *Журнал АМН України*. 2010;16(3):408-23 (Tronko MD, Pushkarev VM, Popadiuk ID, Kovzun OI. The intracellular signal mechanisms mediating action of taxanes in tumor cell. *Journal of the Academy of Medical Sciences of Ukraine*. 2010;16(3):408-23. Ukrainian).
 87. Pushkarev VV, Kovzun OI, Pushkarev VM, Tronko MD. The effect of the combined action of roscovitine and Paclitaxel on the apoptotic and cell cycle regulatory mechanisms in colon and anaplastic thyroid cancer cells. *ISRN Biochem*. 2012 Aug 30;2012:826305. doi: 10.5402/2012/826305.
 88. Пушкарєв ВМ, Старенький ДВ, Попадюк ІД, Ямашита С, Саєнко ВО, Тронько МД. Ефект комбінованої дії таксолу та іонізуючої радіації на клітини анапластичного раку щитоподібної залози. *Допов Нац акад наук Укр*. 2009;5:209-12 (Pushkarev VM, Starenki DV, Popadiuk ID, Yamashita S, Saenko VO, Tronko MD. The effect of combined action of Taxol and ionizing radiation on thyroid anaplastic cancer cells. *Dopov Nac Akad Nauk Ukr*. 2009;5:209-12. Ukrainian).
 89. Пушкарєв ВМ, Старенький ДВ, Саєнко ВО, Тронько МД. Посилення цитотоксичної дії таксолу щодо анапластичного раку щитоподібної залози γ -опроміненням. *Допов Нац акад наук Укр*. 2010;3:190-3 (Pushkarev VM, Starenki DV, Saenko VO, Tronko MD. The enhancement of cytotoxic action of Taxol on thyroid anaplastic cancer by γ -irradiation. *Dopov Nac Akad Nauk Ukr*. 2010;3:190-3. Ukrainian).
 90. Pushkarev VM, Starenki DV, Saenko VO, Tronko MD, Yamashita S. Effects of Paclitaxel and combination of the drug with radiation therapy in an *in vivo* model of anaplastic thyroid carcinoma. *Exp Oncol*. 2011 Mar;33(1):24-7.
 91. Pushkarev VM, Kovzun OI, Pushkarev VV, Tronko MD. Biochemical effects of combined action of gamma-irradiation and paclitaxel on anaplastic thyroid cancer cells. *Ukr Biokhim Zh* (1999). 2013 Jan-Feb;85(1):51-61. doi: 10.15407/ubj85.01.051.

92. Pushkarev VM, Kovzun OI, Pushkarev VV, Guda BB, Tronko MD. Biochemical aspects of the combined use of taxanes, irradiation and other antineoplastic agents for the treatment of anaplastic thyroid carcinoma. *Ukr Biochem J*. 2018 Sep-Oct;90(5):5-19.
93. Ковзун ОІ, Пушкар'єв ВВ, Пушкар'єв ВМ, Гуда ББ, Тронько МД. Захисна дія паклітакселу від гама-випромінювання у клітинах анапластичної карциноми щитоподібної залози. *УРЖ*. 2015;XXIII(3):75-7 (Kovzun OI, Pushkarev VV, Pushkarev VM, Guda BB, Tronko MD. Protective effects of paclitaxel on γ -irradiation action on anaplastic thyroid cancer cells. *UJR*. 2015;XXIII(3):75-7. Ukrainian).
94. Пушкар'єв ВМ, Ковзун ОІ, Пушкар'єв ВВ, Тронько МД. Дія паклітакселу та інгібітора ядерного фактора NF- κ B на пухлини раку щитоподібної залози *in vivo*. *Допов Нац акад наук Укр*. 2014;5:164-7 (Pushkarev VM, Kovzun OI, Pushkarev VV, Tronko MD. Effects of paclitaxel and nuclear factor NF- κ B inhibitor in thyroid cancer tumors *in vivo*. *Dopov Nac Akad Nauk Ukr*. 2014;5:164-7. Ukrainian).
95. Pushkarev VV, Starenki DV, Pushkarev VM, Kovzun OI, Tronko MD. Inhibitor of the transcription factor NF- κ B, DHMEQ, enhances the effect of paclitaxel on cells of anaplastic thyroid carcinoma *in vitro* and *in vivo*. *Ukr Biochem J*. 2015 May-Jun;87(3):63-74. doi: 10.15407/ubj87.03.063.
96. Пушкар'єв ВМ, Ковзун ОІ, Пушкар'єв ВВ, Гуда ББ, Тронько МД. Хронічне запалення і рак. Значення ядерного фактора NF- κ B (огляд літератури та власних досліджень). *Журнал НАМН України*. 2015;21(3-4):287-98 (Pushkarev VM, Kovzun OI, Pushkarev VV, Huda BB, Tronko MD. Chronic inflammation and cancer. Role of nuclear factor NF- κ B (review of literature and own data). *Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine*. 2015;21(3-4):287-98. Ukrainian).
97. Тронько МД, Пушкар'єв ВВ, Ковзун ОІ, Пушкар'єв ВМ. Анапластична карцинома щитоподібної залози: нові підходи до її лікування (огляд літератури). *Ендокринологія*. 2013;18(2):78-91 (Tronko MD, Pushkarev VV, Kovzun OI, Pushkarev VM. Anaplastic carcinoma of the thyroid gland: new approaches for its treatment (review). *Endokrynologia*. 2013;18(2):78-91 Ukrainian).
98. Rajabi M, Mousa SA. The role of angiogenesis in cancer treatment. *Biomedicines*. 2017 Jun 21;5(2):34. doi: 10.3390/biomedicines5020034.
99. Jin J, Wu X, Yin J, Li M, Shen J, Li J, et al. Identification of genetic mutations in cancer: challenge and opportunity in the new era of targeted therapy. *Front Oncol*. 2019 Apr 16;9:263. doi: 10.3389/fonc.2019.00263.
100. Yip HYK, Papa A. Signaling pathways in cancer: therapeutic targets, combinatorial treatments, and new developments. *Cells*. 2021 Mar 16;10(3):659. doi: 10.3390/cells10030659.
101. Gökbayrak Atay IN, Gezer AH, Kasap E. The importance of apoptosis in cancer development and treatment. *Turk J Oncol*. 2021 June 16;36(3):381-88. doi: 10.5505/tjo.2021.2574.
102. Зініч ПП, Пушкар'єв ВМ, Болгов МЮ, Гуда ББ, Пушкар'єв ВВ. Молекулярні механізми утворення метастазів. Маркери метастазування при карциномах щитоподібної залози. Огляд власних та літературних даних. *Ендокринологія*. 2020;25(3):227-42 (Zinich PP, Pushkarev VM, Bolgov MYu, Guda BB, Pushkarev VV. Molecular mechanisms of the formation of metastases. Markers of metastasis in thyroid carcinoma (review literary). *Endokrynologia*. 2020;25(3):227-42. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2020.25-3.227.

Список скорочень

АП – ангіотензин-ІІ
АКТГ – адренокортикотропний гормон
НЗ – надниркові залози
о,п'-ДДД – орто,пара'-дихлордифенілдихлоретан
ПКС – протеїнкіназа С
ПРЛ – пролактин
ЩЗ – щитоподібна залоза
ЕРК – extracellular signal-regulated kinase, протеїнкіназа, що регулюється позаклітинними сигналами

Main research directions and achievements of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology of state institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

M.D. Tronko, O.I. Kovzun, V.M. Pushkarev, N.I. Levchuk, O.S. Lukashenia, V.V. Pushkarev

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

Abstract. The literature review is devoted to the history of creation and scientific achievements of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine». For many years, studies have been carried out related to the study of the mechanisms of regulation of the endocrine glands under normal and pathological conditions, the search for new ways to stimulate and inhibit their functions. Particular attention was paid to the identification of agonists that regulate steroidogenesis in the adrenal glands (AG) and the elucidation of the intracellular mechanisms of their action. The use of modern biochemical and molecular methods made it possible to analyze the mechanisms of realization of the steroidogenic effect of estradiol in the adrenal cortex. The obtained results of the conducted research allowed to supplement and expand the modern understanding of the biological role of estrogens. A series of works devoted to the role of prolactin (PRL) in the regulation of fundamental metabolic processes and steroidogenesis in the adrenal cortex has been carried out. The main pathways of intracellular signal transduction have been clarified, and the place and significance of this hormone in the system of regulation of adrenal cortical function have been determined. The results of fundamental research on the study of the effect of potassium ions on the AG function are significant. It has been hypothesized and substantiated that potassium ions are the main regulator of aldosterone biosynthesis, as well as adrenocorticotropic hormone (ACTH) control mainly the synthesis of glucocorticoids and growth processes in the glomerular zone, and angiotensin (All) mainly regulates blood pressure. Of great interest are the works of the staff of the Department on the search for substances that can purposefully suppress the synthesis of corticosteroids. The results of many years of experimental studies have shown that ortho-,para'-dichlorodiphenyldichloroethane (o,p'-DDD) is a compound with a pronounced adrenocorticolytic effect. A special place in the work of the department was given to the study of molecular genetic mechanisms of thyroid carcinogenesis and the search for ways to treat cancer. The detection of specific biological targets of malignant transformation of the thyroid gland (TG), AG and metastatic activity of tumors are promising directions of research that will need to be addressed in the near future. This will ensure high efficiency of treatment, prevent serious complications and prolong the life of the patient.

Лекції

Keywords: adrenal glands, steroidogenesis, estrogens, prolactin, potassium ions, o,p'-DDD, thyroid cancer.

Для цитування: Тронько МД, Ковзун ОІ, Пушкарьов ВМ, Левчук НІ, Лукашеня ОС, Пушкарьов ВВ. Основні напрямки досліджень і досягнення відділу фундаментальних та прикладних проблем ендокринології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Ендокринологія. 2022;27(2):133-146. DOI: 10.31793/1680-1466.2022.27-2.133.

Адреса для листування: Левчук Наталія Іванівна, levnaty@meta.ua; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Тронько Микола Дмитрович, д-р мед. наук, чл.-кор. НАН України, акад. НАМН України, завідувач відділу фундаментальних та прикладних проблем ендокринології, директор Інституту, ORCID: 0000-0001-7421-0981; Ковзун Олена Ігорівна, д-р біол. наук, проф., чл.-кор. НАМН України, заступник директора Інституту з наукових питань, ORCID: 0000-0001-8164-7671; Пушкарьов Володимир Михайлович, д-р біол. наук, старш. наук. співроб., головний науковий співробітник відділу фундаментальних та прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0003-0347-7771; Левчук Наталія Іванівна, канд. біол. наук, старш. наук. співроб., старший науковий співробітник відділу фундаментальних та прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0003-0482-5176; Лукашеня Оксана Сергіївна, канд. біол. наук, старший науковий співробітник відділу фундаментальних та прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0003-0088-4099; Пушкарьов Віктор Володимирович, канд. біол. наук, старший науковий співробітник відділу фундаментальних та прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0001-5940-5510.

Особистий внесок: Тронько М.Д. — ідея роботи та консультація під час редагування статті; Ковзун О.І., Пушкарьов В.М., Левчук Н.І. та Лукашеня О.С. — аналіз літературних джерел, написання і редагування тексту; Пушкарьов В.В. — оформлення статті та переклад.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування НАМН України.

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

Стаття: надійшла до редакції 27.04.2022 р.; перероблена 04.05.2022 р.; прийнята до друку 21.06.2022 р.; надрукована 30.06.2022 р.

For citation: Tronko MD, Kovzun OI, Pushkarev VM, Levchuk NI, Lukashenia OS, Pushkarev VV. Main research directions and achievements of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology of state institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine». Endokrynologia. 2022;27(2):133-146. DOI: 10.31793/1680-1466.2022.27-2.133.

Correspondence address: Levchuk Nataliia Ivanivna, levnaty@meta.ua; State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Vyshgorodska Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Tronko Mykola Dmytrovych, Dr. Sci. (Medicine), Cor. Member of the NAS of Ukraine, Acad. of the NAMS of Ukraine, Head of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, Director of the Institute, ORCID: 0000-0001-7421-0981; Kovzun Olena Igorivna, Dr. Sci. (Biology), Prof., Cor. Member of the NAMS of Ukraine, Deputy Director of the Institute for Scientific Affairs, ORCID: 0000-0001-8164-7671; Pushkarev Volodymyr Mykhaylovych, Dr. Sci. (Biology), Senior Scientist, Chief Researcher of the Fundamental and Applied Problems of Endocrinology Department, ORCID: 0000-0003-0347-7771; Levchuk Nataliia Ivanivna, Cand. Sci. (Biology), Senior Scientist, Senior Research Fellow of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, ORCID: 0000-0003-0482-5176; Lukashenia Oksana Serhiivna, Cand. Sci. (Biology), Senior Research Fellow of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, ORCID: 0000-0003-0088-4099; Pushkarev Viktor Volodymyrovych, Cand. Sci. (Biology), Senior Research Fellow of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, ORCID: 0000-0001-5940-5510.

Personal contribution: Tronko M.D. — idea of work and consultation when editing an article; Kovzun O.I., Pushkarev V.M., Levchuk N.I. and Lukashenia O.S. — analysis of literary sources, writing and editing text; Pushkarev V.V. — article preparation and translation.

Funding: the article was prepared within the framework of budgetary funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

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

Article: received April 27, 2022; revised May 04, 2022; accepted June 21, 2022; published June 30, 2022.

DOI: 10.31793/1680-1466.2022.27-2.147

Показники контролю рівня глікемії: сучасний стан питання

А.Р. Кондратишин,
М.С. Фік,
У.О. Наумова,
Л.В. Наумова

Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Резюме. Сьогодні проблема порушення вуглеводного обміну є однією з найважливіших в ендокринології, що сприяє залученню світовим товариством більшої кількості ресурсів для її вирішення. Огляд присвячено висвітленню та оцінці новітніх показників контролю рівня глюкози в крові, їх інтерпретації та можливості використання в практиці. Наголошується на ролі безперервного моніторингу рівня глюкози (continuous glucose monitoring, CGM) як нового методу дослідження глікемії та його перевагах. Забезпечуючи вимірювання концентрації глюкози в крові майже безперервно протягом кількох днів поспіль, малоінвазивний датчик глюкози зробив революцію в лікуванні цукрового діабету (ЦД) і стає все більш поширеною технологією, особливо для інсулінзалежних пацієнтів. Цілодобове спостереження за ЦД, здійснюване системою контролю рівня глюкози, може спрогнозувати та попереджати гіпо- або гіперглікемію. Час у діапазоні (time in range, TIR) вимірюється за допомогою CGM і повинен використовуватися з іншими показниками, включаючи час нижче діапазону (time below range, TBR), що вказує на гіпоглікемію, і час вище діапазону (time above range, TAR), що вказує на гіперглікемію, адже необхідно враховувати не тільки значення TIR, але й ступінь відхилення від нього (TAR і TBR). Показано, що TIR обернено корелює з ризиком виникнення або прогресування пов'язаних із ЦД мікросудинних ускладнень, таких як діабетична ретинопатія, мікроальбумінурія та периферична нейропатія. У статті також розглянуто недоліки найпопулярніших методів оцінки глікемії, зокрема, за рівнем глікозильованого гемоглобіну (glycated hemoglobin, HbA1c). Цей показник не показує короточасних відхилень глікемії від цільових значень. Крім того, результати глікемічного контролю за допомогою HbA1c можуть спотворюватися у вагітних та пацієнтів із хворобами крові. Показано взаємозв'язок між показниками CGM із HbA1c та середнім рівнем глюкози в крові: TIR і середній рівень глюкози високо корелюють між собою, але лише помірно — із HbA1c.

Ключові слова: цукровий діабет, безперервний моніторинг рівня глюкози, глікозильований гемоглобін, довготривалі ускладнення.

На сьогодні проблема порушення вуглеводного обміну є однією з провідних в ендокринології, що, своєю чергою, змушує світове товариство залучати все більше ресурсів для її вирішення. Неодмінною частиною терапії ЦД

є правильна його діагностика. У наш час еталонним методом дослідження якості контролю глікемії є визначення рівня HbA1c [1]. Однак, останні досягнення у використанні технології CGM надали пацієнтам із ЦД і медичним працівникам доступ до нових індикаторів

Діагностика та лікування

контролю рівня глікемії, які неможливо було застосовувати раніше [2]. Деякі з цих показників є корисними дослідницькими інструментами, тоді як інші були схвалені пацієнтами, оскільки вони дають уявлення про якість контролю глюкози, яку не можуть забезпечити звичайні лабораторні тести. Серед них – TIR, TAR і TBR, які є достатньо зрозумілими показниками для пацієнтів [3].

TIR позначає пропорцію часу, протягом якого рівень глюкози в крові людини знаходиться в межах рекомендованого цільового діапазону (відносний показник становить 3,9-10,0 ммоль/л і 3,5-7,8 ммоль/л під час вагітності) [2]. TAR показує відсоток часу, протягом якого рівень глікемії знаходиться вище меж цільового діапазону (відносний показник становить >10,0 ммоль/л і >7,8 ммоль/л під час вагітності), TBR – частку часу, під час якого рівень глюкози в крові знаходиться нижче меж цільового діапазону (відносний показник становить <3,9 ммоль/л і <3,5 ммоль/л під час вагітності) [4].

Недоліки найпопулярніших методів оцінки глікемії

На сьогодні найпоширенішими методами дослідження глікемії в Україні є самоконтроль рівня глюкози в крові (self-monitoring blood glucose) пацієнтів щонайменше чотири рази на день залежно від приймання їжі та регулярне лабораторне вимірювання HbA1c кожні 3 місяці [5]. Попри на інформативність аналізу HbA1c, цей показник не розкриває повної картини рівня глюкози в крові. Інтерпретуючи середній рівень глікемії за попередні 12 тижнів, HbA1c не показує відхилення глікемії від цільових значень. Наприклад, чергування гіпо- та гіперглікемічних станів у пацієнта може призвести до неправильного трактування рівня HbA1c [6].

Своєю чергою, результати оцінки глікемічного контролю за допомогою HbA1c можуть спотворюватися у вагітних та пацієнтів із хворобами крові (гемоглобінопатії, залізодефіцитні анемії або переливання крові) [7]. Крім того, повторне вимірювання рівня глюкози в крові за допомогою глюкометра створює дискомфорт для пацієнта, адже у всіх пристроїв такого типу присутній один вагомий недолік – для аналізу необхідна крапля крові, яку отримують шляхом проколювання пальця за

допомогою спеціального одноразового скарифікатора. Ці рутинні маніпуляції призводять до емоційного виснаження пацієнтів, ухилянь від дослідження та втрати інформації, що веде до неякісного контролю [8].

CGM як новий метод дослідження глікемії

Переконливою альтернативою самоконтролю рівня глюкози в крові є метод добового CGM, позбавлений недоліку багаторазової реінвазії. Забезпечуючи вимірювання концентрації глюкози в крові майже безперервно протягом кількох днів поспіль, малоінвазивний датчик глюкози зробив революцію в лікуванні ЦД і стає все більш поширеною технологією, особливо для пацієнтів з інсулінзалежною формою. Цілодобове спостереження за ЦД, здійснюване системою контролю рівня глюкози, може спрогнозувати та попереджати гіпо- або гіперглікемію (рис. 1) [9].

Технологія пройшла тестування та довела точність глікемічних прогнозів. Висновок за вимірюваннями видається у вигляді графіків, за якими можна відстежити загальні закономірності коливання глюкози, діаграми підвищеного, зниженого і нормального рівнів глюкози крові протягом дня у відсотках. На графіках може зазначатися приймання їжі, фізичне навантаження або інші події та пов'язані з ними коливання рівня глюкози крові.

Сьогодні зосередженість на особистому догляді та досягнення в технологіях моніторингу рівня глюкози в крові надають можливість користуватися різноманітними альтернативними показниками якості контролю глікемії людям, які мають бажання застосовувати технологію CGM. Серед цих показників TIR став

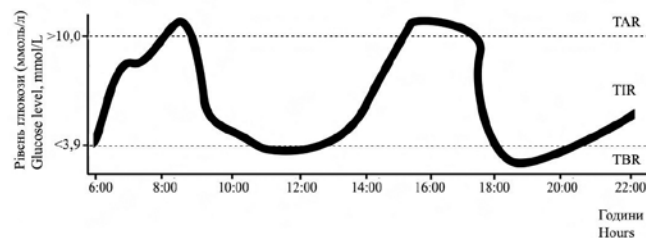


Рис. 1. Рівень глюкози в пацієнтів із ЦД при безперервному моніторингу.

Примітка: TIR — час у діапазоні, TAR — час вище діапазону, TBR — час нижче діапазону.

Fig. 1. Glucose levels in patients with diabetes mellitus with continuous monitoring.

Note: TIR — time in range, TAR — time above range, TBR — time below range.

кращим індикатором вимірювання для пацієнтів через його вплив на повсякденне життя [3]. Водночас є докази того, що TIR може передбачати ризик віддалених ускладнень ЦД та результати вагітності [10, 11]. Використання CGM під час вагітності в пацієнтів із ЦД корелює з покращенням неонатальних показників, які, ймовірно, пов'язані зі зниженням впливу гіперглікемії матері на розвиток дитини [12].

Інтерпретація показників CGM

За допомогою CGM вимірюється TIR – новий клінічний показник відсотку часу, який людина з ЦД проводить у межах цільового діапазону глікемії, TBR, що вказує на гіпоглікемію, і TAR, що вказує на гіперглікемію (рис. 2) [13].

Для визначення TAR гіперглікемію розділяють на два рівні: перший (концентрація глюкози 10,1-13,9 ммоль/л) та другий (концентрація глюкози >13,9 ммоль/л). Своєю чергою, для визначення TBR гіпоглікемію також розділяють на два рівні: перший (концентрація

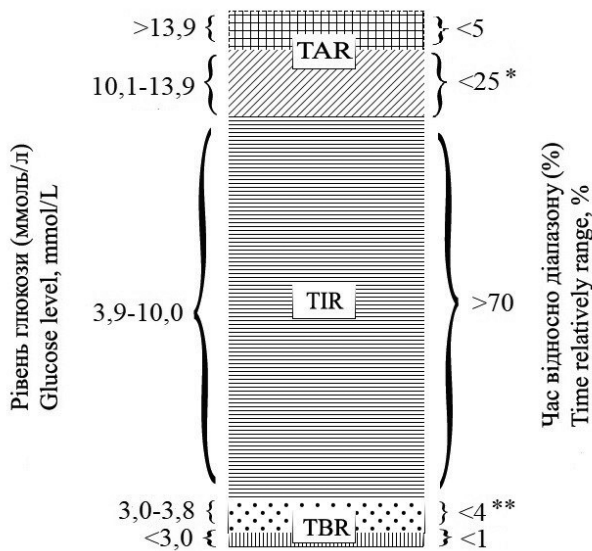


Рис. 2. Час відносно діапазону залежно від рівня глюкози в пацієнтів із ЦД (згідно з [2] і [4]).

Примітка: TIR — час у діапазоні, TAR — час вище діапазону, TBR — час нижче діапазону, * — включає відсоток значень >13,9 ммоль/л, ** — включає відсоток значень <3,0 ммоль/л.

Fig. 2. Time relative to the range depending on the level of glucose in patients with diabetes mellitus (according to [2] and [4]).

Note: TIR — time in range, TAR — time above range, TBR — time below range, * — includes percentage of values >13,9 mmol/L, ** — includes percentage of values <3,0 mmol/L.

глюкози 3,0-3,8 ммоль/л) і другий (концентрація глюкози <3,0 ммоль/л) [4].

У рекомендаціях Американської діабетичної асоціації (American Diabetes Association) 2020 р. пропонують застосовувати TIR, TAR і TBR як нові індикатори, контроль яких кращою мірою забезпечує стабільний «гомеостаз глюкози» [4, 14]. Міжнародний консенсус щодо TIR рекомендує застосовувати дані індекси як терапевтичні цілі в пацієнтів із ЦД. Для більшості людей із ЦД 1-го або 2-го типів рекомендованими цільовими показниками є TIR >70% при цільовому діапазоні 3,9-10,0 ммоль/л і 3,5-7,8 ммоль/л під час вагітності, TBR <4% при <3,9 ммоль/л і <1% при <3,0 ммоль/л [2].

Взаємозалежність TIR із довготривалими ускладненнями ЦД

Для пацієнтів із ЦД збільшення часу перебування в TIR може допомогти знизити ризик різноманітних ускладнень здоров'я, пов'язаних із ЦД. Дослідження виявили, що TIR обернено корелює з ризиком виникнення або прогресування пов'язаних із ЦД мікросудинних ускладнень, таких як діабетична ретинопатія, мікроальбумінурія та нейропатія (рис. 3).

Для прикладу, кожне зниження TIR на 10% збільшує прогресування ретинопатії на 64% [10], мікроальбумінурії на 40% [10] та діабетичної периферичної нейропатії на 25% при ЦД 1-го типу [15]. З'являється все більше доказів того, що зниження показника TIR у пацієнтів із ЦД 2-го типу також пов'язане з підвищеним ризиком макросудинних ускладнень, таких як серцево-судинні захворювання та смертність від усіх причин [16, 17].

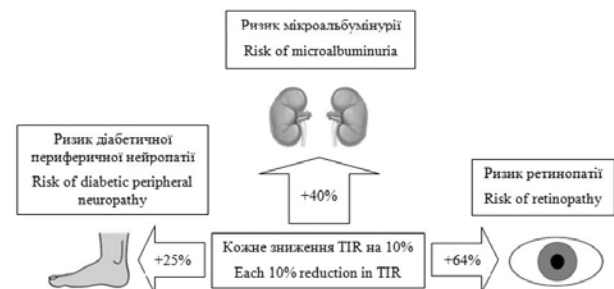


Рис. 3. Ризики виникнення довгострокових ускладнень у пацієнтів із ЦД залежно від ступеня зниження TIR.

Fig. 3. Risks of long-term complications in patients with diabetes mellitus depending on the degree of reduction in TIR.

Діагностика та лікування

Зв'язок TIR та HbA1c

TIR є доповненням до HbA1c, поточного золотого стандарту для оцінки контролю рівня глюкози [2, 3], однак цей показник разом із TBR і TAR дає повнішу картину рівнів глюкози та має потенціал для виявлення моделей гіпо- й гіперглікемії протягом дня та ночі. Разом із тим, потрібно враховувати, що CGM — це короткочасний метод дослідження (максимум 1-2 тижні), а HbA1c дає інформацію про рівень глікемії протягом 3 місяців.

Існує кореляція між показником TIR, рівнем HbA1c та середнім рівнем глюкози в крові. Так, цільові значення TIR ~65% та 70% порівнюються до HbA1c $\leq 7\%$ і $\leq 6,5\%$ відповідно, а абсолютна зміна TIR на 10% асоціюється зі зміною HbA1c на 0,8% [18]. Іншими словами, TIR і середній рівень глюкози високо корелюють між собою, але лише помірно — із HbA1c. Це пояснюється тим фактом, що для конкретних значень TIR існує широкий діапазон можливих відповідних показників HbA1c.

Ці факти підтверджують важливість показників CGM, які можуть вважатися прийнятними кінцевими точками для клінічних випробувань і відповідно використовуватися для прийняття клінічних рекомендацій у майбутньому [19].

Висновок

Отже, за останні роки міжнародні медичні організації досягли успіху в розробці, узгодженні та поширенні стандартизованих цільових показників глікемії, заснованих на ризиках розвитку гострих та хронічних ускладнень. Одним із нових індексів є нормальний часовий показник глікемії TIR (час у цільовому діапазоні), який вимірюється CGM і повинен використовуватися з іншими показниками: TBR, що вказує на гіпоглікемію, і TAR, що вказує на гіперглікемію. Зручність та інформативність показників значно розширюють можливості оцінки глікемічного контролю протягом дня і надають важливі дані для прийняття клінічних рекомендацій. Цілі глікемії повинні бути індивідуалізовані, оскільки особисте використання CGM надає кращу можливість для корекції лікування. TIR у поєднанні з HbA1c може розповісти персоналізовану історію про рівні глюкози, сприяючи пацієнтам із ЦД у розумінні модифікуючих

факторів і допомагаючи медичним працівникам приймати більш обґрунтовані рішення для кращого лікування ЦД.

Список використаної літератури

1. Khadanga S, Singh G, Pakhare AP, Joshi R. Diagnostic accuracy of point-of-care tests measuring glycosylated haemoglobin (HbA1c) for glycemic control: A field study in India. *Cureus*. 2021 Sep;13(9):e17920. doi:10.7759/cureus.17920.
2. Advani A. Positioning time in range in diabetes management. *Diabetologia*. 2020 Feb;63(2):242-52. doi: 10.1007/s00125-019-05027-0.
3. Runge AS, Kennedy L, Brown AS, Dove AE, Levine BJ, Koontz SP, et al. Does time-in-range matter? Perspectives from people with diabetes on the success of current therapies and the drivers of improved outcomes. *Clin Diabetes*. 2018 Apr;36(2):112-9. doi: 10.2337/cd17-0094.
4. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: Recommendations from the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. 2019 Aug;42(8):1593-603. doi: 10.2337/dci19-0028.
5. Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, et al. Diabetes Control and Complications: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993 Sep;30(14):977-86. doi: 10.1056/NEJM199309303291401.
6. Ceriello A. The glucose triad and its role in comprehensive glycaemic control: current status, future management. *Int J Clin Pract*. 2010 Nov;64(12):1705-11. doi: 10.1111/j.1742-1241.2010.02517.x.
7. Klonoff DC. Hemoglobinopathies and hemoglobin A1c in diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol*. 2020 Jan;14(1):3-7. doi: 10.1177/1932296819841698.
8. Younes ZMH, Abuali AM, Tabba S, Farooqi MH, Hassoun AAK. Prevalence of diabetes distress and depression and their association with glycemic control in adolescents with type 1 diabetes in Dubai, United Arab Emirates. *Pediatr Diabetes*. 2021 Jun;22(4):683-91. doi: 10.1111/pedi.13204.
9. Kalra S, Shaikh S, Priya G, Baruah MP, Verma A, Das AK, et al. Individualizing time-in-range goals in management of diabetes mellitus and role of insulin: clinical insights from a multinational panel. *Diabetes Ther*. 2021 Feb;12(2):465-85. doi: 10.1007/s13300-020-00973-0.
10. Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, Kollman C, Li Z, Brown AS, et al. Validation of time in range as an outcome measure for diabetes clinical trials. *Diabetes Care*. 2019 Mar;42(3):400-5. doi: 10.2337/dc18-1444.
11. Lu J, Ma X, Zhou J, Zhang L, Mo Y, Ying L, et al. Association of time in range, as assessed by continuous glucose monitoring, with diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2018 Nov;41(11):2370-6. doi: 10.2337/dc18-1131.
12. Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, Murphy KE, Amiel SA, Hunt KF, et al. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. *Lancet*. 2017 Nov;390(10110):2347-59. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32400-5.
13. Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH, et al. International consensus on use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Care*. 2017 Dec;40(12):1631-40. doi: 10.2337/dc17-1600.
14. Dehghani Zahedani A, Shariat Torbaghan S, Rahili S, Karlin K, Scilley D, Thakkar R, et al. Improvement in glucose regulation using a digital tracker and continuous glucose monitoring in healthy adults and those with type 2 diabetes. *Diabetes Ther*. 2021 Jul;12(7):1871-86. doi: 10.1007/s13300-021-01081-3.
15. Mayeda L, Katz R, Ahmad I, Bansal N, Batacchi Z, Hirsch IB, et al. Glucose time in range and peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020 Jan;8(1):e000991. doi: 10.1136/bmjdr-2019-000991.

16. Lu J, Ma X, Shen Y, Wu Q, Wang R, Zhang L, et al. Time in range is associated with carotid intima-media thickness in type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2020 Feb;22(2):72-8. doi: 10.1089/dia.2019.0251.
17. Lu J, Wang C, Shen Y, Chen L, Zhang L, Cai J, et al. Time in range in relation to all-cause and cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes: A Prospective Cohort Study. *Diabetes Care.* 2021 Feb;44(2):549-55. doi: 10.2337/dc20-1862.
18. Vigersky RA, McMahon C. The relationship of hemoglobin A1C to time-in-range in patients with diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2019 Feb;21(2):81-5. doi: 10.1089/dia.2018.0310.
19. Beyond A1C Writing Group. Need for regulatory change to incorporate beyond A1C glycemic metrics. *Diabetes Care.* 2018 Jun;41(6):e92–e94. doi: 10.2337/dci18-0010.
20. Murphy HR. Continuous glucose monitoring targets in type 1 diabetes pregnancy: every 5% time in range matters. *Diabetologia.* 2019 Jul;62(7):1123-8. doi: 10.1007/s00125-019-4904-3.
21. Hirsch IB. Glycemic variability and diabetes complications: Does it matter? Of course it does! *Diabetes Care.* 2015 Aug;38(8):1610-4. doi: 10.2337/dc14-2898.
22. Peyser TA, Balo AK, Buckingham BA, Hirsch IB, Garcia A. Glycemic variability percentage: A novel method for assessing glycemic variability from continuous glucose monitor data. *Diabetes Technol Ther.* 2018 Jan;20(1):6-16. doi: 10.1089/dia.2017.0187.
23. Kovatchev BP. Metrics for glycaemic control – from HbA1c to continuous glucose monitoring. *Nat Rev Endocrinol.* 2017 Jul;13(7):425-36. doi: 10.1038/nrendo.2017.3.
24. Sandig D, Grimsmann J, Reinauer C, Melmer A, Zimny S, Müller-Korbsch M, et al. Continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes: Real-world data from the German/Austrian Prospective Diabetes Follow-Up Registry. *Diabetes Technol Ther.* 2020 Aug;22(8):602-12. doi: 10.1089/dia.2020.0019.
25. Rodrigues R, Rossi ICB, Rossi BF, Gomes DC, Penha-Silva N. New glycemic metrics and traditional clinical and laboratory profiles of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus in an outpatient follow-up. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021 Mar;173:108680. doi: 10.1016/j.diabres.2021.108680.
26. American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care.* 2021 Jan;44(Suppl 1):S73-S84. doi: 10.2337/dc21-S006.
27. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet.* 2010 Jun;26;375(9733):2215-22. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9.
28. Chehregosha H, Khamseh ME, Malek M, Hosseinpanah F, Ismail-Beigi F. A view beyond HbA1c: role of continuous glucose monitoring. *Diabetes Ther.* 2019 Jun;10(3):853-63. doi: 10.1007/s13300-019-0619-1.
29. Hirakawa Y, Arima H, Zoungas S, Ninomiya T, Cooper M, Hamet P, et al. Impact of visit-to-visit glycemic variability on the risks of macrovascular and microvascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes: The ADVANCE Trial. *Diabetes Care.* 2014 Aug;37(8):2359-65. doi: 10.2337/dc14-0199.
30. Borkowska A, Szymańska-Garbacz E, Kwiecińska E, Ignaczak A, Czupryniak L. Glucose variability and glycated hemoglobin HbA1c in type 1 and type 2 diabetes. *Clinical Diabetology.* 2017 Aug;6(2):48-56. doi: 10.5603/DK.2017.0009

Список скорочень

ЦД — цукровий діабет

CGM — continuous glucose monitoring, безперервний моніторинг глюкози

HbA1c — glycated hemoglobin, глікозильований гемоглобін

TAR — time above range, час вище діапазону

TBR — time below range, час нижче діапазону

TIR — time in range, час у діапазоні

Glycemic control indicators: the current state of the issue

A.R. Kondratyshyn, M.S. Fik, U.O. Naumova, L.V. Naumova

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

Abstract. Today, the problem of carbohydrate metabolism disorders is one of the most important in endocrinology, which helps to attract more resources from the world community to solve it. The review is devoted to highlighting and evaluating the latest indicators of blood glucose control, their interpretation and possibilities of use in practice. The role of continuous glucose monitoring (CGM) as a new method of glycemic control and its benefits is emphasized. By providing blood glucose measurements almost continuously for several days, the wearable minimally invasive glucose sensor has revolutionized the treatment of diabetes and is becoming an increasingly common technology, especially insulin-dependent patients. Round-the-clock monitoring of DM by a glucose monitoring system can predict and prevent hypo- or hyperglycemia. Time in range (TIR) is measured by CGM and should be used with other CGM indicators, including time below range (TBR), which indicates hypoglycemia, and time above range (TAR), which indicates hyperglycemia, as it is necessary to take into account not only the normal value TIR, but also the degree of deviation (TAR and TBR) from it. TIR has been shown to be inversely correlated with the risk of developing or progressing diabetes-related microvascular complications such as diabetic retinopathy, microalbuminuria, and peripheral neuropathy. The article also discusses the shortcomings of the most popular methods for assessing glycemia, in particular, by the level of glycated hemoglobin (HbA1c). This indicator does not reflect short-term deviations of glycemia from the target values. In addition, the results of glycemic control with glycosylated hemoglobin may be impaired in pregnant women and patients with blood diseases. The relationship between CGM with HbA1c and mean blood glucose is shown: TIR and mean glucose are highly correlated with each other, but only moderately with HbA1c.

Keywords: diabetes mellitus, continuous monitoring of glucose levels, glycosylated hemoglobin, long-term complications.

Для цитування: Кондратишин АР, Фік МС, Наумова УО, Наумова ЛВ. Показники контролю рівня глікемії: сучасний стан питання. *Ендокринологія.* 2022;27(2):147-152. DOI: 10.31793/1680-1466.2022.27-2.147.

Адреса для листування: Наумова Людмила Валеріївна; naumova@tdmu.edu.ua; Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, майдан Волі, 1, Тернопіль 46001, Україна.

Відомості про авторів: Кондратишин Андрій Романович, студент 4 курсу медичного факультету, ORCID: 0000-0001-5641-7989; Фік Максим Сергійович, студент 4 курсу медичного факультету, ORCID: 0000-0001-5772-0234; Наумова Уляна Олегівна, студентка 2 курсу медичного факультету, ORCID: 0000-0002-1578-5600; Наумова Людмила Валеріївна, канд. мед. наук, доцент кафедри внутрішньої медицини №1, ORCID: 0000-0002-3135-3509.

Діагностика та лікування

Особистий внесок: Кондратишин А.Р. — аналіз літературних джерел, написання тексту, створення рисунків і підготовка до друку; Фік М.С. — аналіз літературних джерел, написання тексту і підготовка до друку; Наумова У.О. — підготовка до друку та переклад резюме; Наумова Л.В. — ідея роботи й консультація під час редагування статті.

Фінансування: ініціативна публікація.

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

Стаття: надійшла до редакції 06.03.2022 р.; перероблена 11.04.2022 р.; прийнята до друку 21.06.2022 р.; надрукована 30.06.2022 р.

For citation: Kondratyshyn AR, Fik MS, Naumova UO, Naumova LV. Glycemic control indicators: the current state of the issue. *Endokrynologia*. 2022;27(2):147-152. DOI: 10.31793/1680-1466.2022.27-2.147.

Correspondence address: Naumova Lyudmyla; naumova@tdmu.edu.ua; I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Maidan Volya, 1, Ternopil 46001, Ukraine.

Information about the authors: Kondratyshyn Andriy Romanovych, 4th year student of the Medical Faculty, 0000-0001-5641-7989; Fik Maksym Serhiyovych, 4th year student of the Medical Faculty, ORCID: 0000-0001-5772-0234; Naumova Ulyana Olehivna, 2nd year student of the Medical Faculty, ORCID: 0000-0002-1578-5600; Naumova Lyudmyla Valeriyivna, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor of the Department of Internal Medicine №1, ORCID: 0000-0002-3135-3509.

Personal contribution: Kondratyshyn A.R. — analysis of literature sources and writing the text, creating drawings, preparation for printing; Fik M.S. — analysis of literature sources and writing the text, preparation for printing; Naumova U.A. — preparation for printing and translation of resume; Naumova L.V. — idea of work and consultation during article editing.

Funding: initiative publication.

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

Article: received March 06, 2022; revised April 11, 2022; accepted June 21, 2022; published June 30, 2022.

DOI: 10.31793/1680-1466.2022.27-2.153

Рідкісний випадок папілярної тиреоїдної карциноми в горбику Цуркенкандля: особливості оперативного лікування

С.В. Чернишов^{1,2},
А.В. Тимків²

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

²КНП «Київська міська клінічна лікарня №3»

Резюме. Горбик Цуркенкандля (ГЦ) розташований на задньомедіальному краї часток щитоподібної залози (ЩЗ) та представлений масою тиреоїдної тканини різного розміру та форми. За даними численних досліджень як операційного, так і секційного матеріалу ГЦ визначається в 60-95% спостережень. Важливість знання анатомії та взаємовідносин між ГЦ, зворотним гортанним нервом (ЗГН) і верхньою прищитоподібною залозою (ПЩЗ) нині не піддається сумніву більшістю ендокринних хірургів, але можливості виникнення в ньому пухлинного новоутворення не приділяється достатньої уваги. **Мета** — навести детальний опис рідкісного випадку наявності папілярної тиреоїдної карциноми (ПТК) у ГЦ. Опис випадку. Жінку віком 45 років прооперовано з приводу ПТК (за цитологічним висновком після проведення тонкоіголкової аспіраційної пункційної біопсії) у правій частці ЩЗ (за висновком ультразвукового дослідження (УЗД)). **Результати.** Спочатку, зважаючи на наполегливе бажання пацієнтки та відсутність строгих протипоказань, планувалося виконання органозбережної операції — правобічної гемитиреоїдектомії з використанням мінімально інвазивної методики. З огляду на те, що при ревізії зони операції в правій частці ЩЗ пухлина знайдена не була, обсяг оперативного втручання було розширено до стандартного за Кохером, що дозволило знайти пухлину в ГЦ. **Висновок.** При плануванні оперативного втручання на ЩЗ з приводу злоякісної пухлини з використанням мінімально інвазивних методик слід брати до уваги можливість розташування пухлини в частці ЩЗ щодо передньої поверхні шиї, трахеї та капсули ЩЗ. При зазначенні за даними УЗД на субкапсулярність розташування, ближче до задньої поверхні частки ЩЗ та медіальніше до трахеї, можна припускати, що пухлина буде розташована в ГЦ. Це робить операцію за будь-якою мінімально інвазивною методикою технічно ще складнішою і може призвести до виконання оперативного втручання зі стандартного доступу за Кохером.

Ключові слова: Горбик Цуркенкандля, папілярна тиреоїдна карцинома, ультразвукова діагностика, мінімально інвазивна хірургія, оперативний доступ.

ГЦ є ембріональним залишком, який утворюється в місці злиття серединного та бічного зачатків ЩЗ [1]. У 1902 р. Еміль Цуркенкандль

© С.В. Чернишов, А.В. Тимків

(Emil Zurkenkandl) описав його як «задній відросток щитоподібної залози» (processus posterior glandulae thyroideae) [2]. ГЦ розташований на задньомедіальному краї часток

VERTÉ ►

Випадки з практики

ЩЗ та представлений тиреоїдною тканиною різної маси, розміру та форми (рис.).

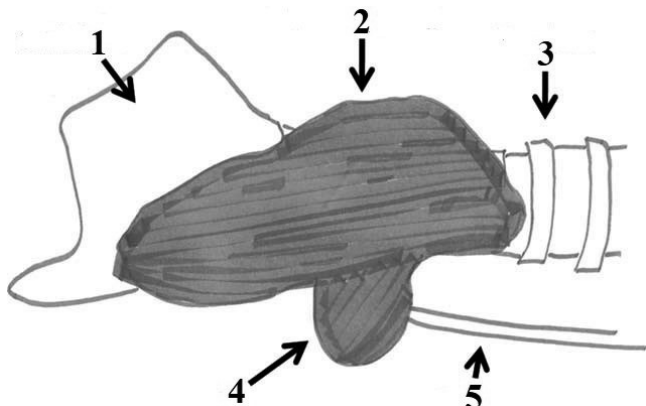


Рис. Горбик Цуркенкандля в правій долі ЩЗ [3].

Примітка: 1 — щитоподібний хрящ, 2 — ЩЗ, 3 — трахея, 4 — горбик Цуркенкандля, 5 — зворотний гортанний нерв.

Fig. Tubercle of Zurkenkandl in right lobe of thyroid gland [3].

Note: 1 — thyroid cartilage, 2 — thyroid gland, 3 — trachea, 4 — tubercle of Zurkenkandl, 5 — recurrent laryngeal nerve.

За даними численних досліджень як операційного, так і секційного матеріалу, ГЦ визнається в 60-95% спостережень [4-6].

Починаючи з 1938 року, коли вперше було описано анатомічний зв'язок між ГЦ, ЗГН і верхньою ПЩЗ, проведено безліч досліджень, результати яких переконливо довели клінічну цінність ГЦ як маркера розташування зазначених структур при проведенні операції на ЩЗ [1, 5-7]. У 1998 році запропоновано класифікацію Пеліццо (Pelizzo) для оцінки розміру ГЦ, за якою виділяють 4 ступені збільшення останнього: 0 — не визначається, I — ≤ 5 мм, II — 6-10 мм, III — >10 мм [7]. Найчастіше зустрічається II ступінь збільшення ГЦ [4].

Значущість оцінки стану ГЦ показана в дослідженнях Nisham A.N. — як причина виникнення відчуття «кому в горлі» через тиск тиреоїдної маси ГЦ на стінку трахеї [8], Wang Feng — як місце можливого розташування залишкової тканини ЩЗ після тиреоїдектомії з приводу раку за даними післяопераційної комп'ютерної томографії [9] і Lee T.C. — як вузлове утворення в області ЩЗ, що імітує пухлину, за даними комп'ютерної томографії [10]. Також дослідження спрямовані на вивчення можливостей УЗД для пошуку ЗГН та місця проекції ГЦ на передопераційному етапі [11].

Описано клінічні випадки розвитку вузлового зоба в ГЦ із поширенням його до

середостіння [12] або в простір між трахеєю та ЗГН [13]. Однак повідомлень щодо розвитку тиреоїдної карциноми в тканині ГЦ з описом клінічної картини та лікувальних заходів нами не виявлено.

Мета роботи — навести детальний опис рідкісного випадку наявності ПТК у ГЦ.

Опис випадку

Пацієнтка Д., жінка віком 45 років, була госпіталізована для планового оперативного втручання з приводу ПТК. Показники загальноклінічних аналізів, електрокардіограми, УЗД органів черевної порожнини та рентгенографія легень — у межах норми.

За даними гормонального дослідження — еутиреоз: рівень тиреотропного гормону — 0,9 мкМО/мл (референтні значення: 0,4-4,0 мкМО/мл), рівень вільного тироксину — 0,97 нг/мл (референтні значення: 0,61-1,47 нг/мл), рівень антитіл до тиреоглобуліну <20 Од/мл (референтні значення: <20 Од/мл) і рівень тиреоглобуліну — 20,2 нг/мл (референтні значення: 1,59-50,03 нг/мл).

За даними УЗД: об'єм ЩЗ у межах норми, ознак тиреоїдиту не виявлено, регіонарні лімфатичні вузли без особливостей; у правій частці ЩЗ, у сагітальній площині у верхньо-середньому сегменті, ближче до задньої поверхні, в аксіальній — ближче до трахеї та задньої поверхні, візуалізується гіпоехогенне утворення 13×11 мм, правильної форми, із чіткими межами.

За цитологічним висновком тонкоголкової аспіраційної пункційної біопсії — ПТК.

Під час дослідження автори дотримувались принципів біоетики: основних положень «Конвенції про захист прав і гідності людини щодо застосування біології та медицини: Конвенції про права людини та біомедицину», прийнятої Радою Європи 04.04.1997 р., належної клінічної практики (Good Clinical Practice, GCP) від 1996 р., Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини в якості об'єкта дослідження», прийнятої в червні 1964 р. та переглянутої з 1975 по 2008 рр., і наказу Міністерства охорони здоров'я України «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань

і Типового положення про комісію з питань етики» №66 від 13.02.2006 р. зі змінами за 2006-2008 рр.

Пацієнтка підписала інформовану згоду на участь у дослідженні.

Результати та обговорення

Враховуючи бажання пацієнтки щодо проведення органозбережної операції, розмір пухлини та відсутність даних за тиреоїдит було прийнято рішення про виконання мінімально інвазивної гемітиреоїдектомії за власним оригінальним методом [14], опис якого стосовно зазначеного випадку наводиться нижче.

Після виконання бічного доступу довжиною 2 см вище на 1 см правої ключиці під предтиреоїдні м'язи гемітиреоїдетомія проводилася з використанням латеральної методики, починаючи від нижнього полюса з поступовою дисекцією правої частки ЩЗ із латерального боку та від трахеї з перетином перешийку. Після досягнення середини правої частки ЩЗ напрямком дисекції було зміщено в бік верхнього полюса. У результаті права частка ЩЗ практично повністю була мобілізована, за винятком ділянки розміром 10 мм³, представленою зв'язкою Беррі, судинними та нервовими структурами.

При ревізії правої частки ЩЗ пухлину не знайдено, тому було проведено інтубування стравоходу та зміщення його вправо. У результаті, по бічній поверхні задньої частини 2-3 кілець трахеї з поширенням на бічну поверхню стравоходу була виявлена пухлина щільно-еластичної консистенції розміром <15 мм, що майже повністю заміщала ГЦ. Зважаючи на обмеженість та глибину операційного поля, доступ було розширено до стандартного за Кохером та виконано правосторонню гемітиреоїдектомію. ГЦ із пухлиною розташовувався стандартно латерально щодо правого ЗГН без зв'язку з ним. Права ПЩЗ знаходилася каудальніше і медіальніше ГЦ на відстані <10 мм. Розмір ГЦ із пухлиною становив 15×10×7 мм, тобто відповідав стадії III за Пеліццо (Pelizzo) [7].

Враховуючи субкапсулярну локалізацію пухлини та високу ймовірність екстратиреоїдного розповсюдження, було виконано тиреоїдектомію. При ревізії регіонарних колекторів

лімфовідтоку патології знайдено не було. За даними патогістологічного дослідження пухлина ГЦ — ПТК папілярно-фолікулярної будови з екстратиреоїдним розповсюдженням до жирової та сполучної тканин.

За 7-м виданням TNM класифікації ПТК було віднесено до рТ3NхMх. Слід зазначити, що за 8-м виданням категорія «Т» змінюється на рТ1bNхMх [15-16].

За даними гормонального дослідження через 6 тижнів після операції: рівень тиреотропного гормону — 45,5 мкОд/мл, рівень антитіл до тиреоглобуліну — <20 Од/мл і рівень тиреоглобуліну — 0,4 нг/мл.

За даними сцинтиграфії з Na¹³¹I спостерігалось незначне накопичення радіофармпрепарату в зоні під'язової кістки (щитозачична протока).

Важливість знання анатомії та взаємовідносини ГЦ, ЗГН і верхньої ПЩЗ нині не піддається сумніву більшістю ендокринних хірургів [1, 2, 4-8]. Результати досліджень, проведених при виконанні операції традиційним способом і на секційному матеріалі, застосовуються при оперативних втручаннях на ЩЗ із використанням різних мінімально інвазивних методик: безгазових, газових, відеоасистованих і роботизованих [17]. За період із 1996 р., коли професор Gagner М. виконав перше відеоасистоване видалення ПЩЗ, сформовані покази та протипокази до проведення різних мінімально інвазивних втручань [18].

За багатьма дослідженнями наявність запалення в ЩЗ, рубцевий процес після проведеного раніше оперативного втручання та/або опромінення області шиї в анамнезі вважаються абсолютними/відносними протипоказаннями до проведення мінімально інвазивної операції. Між тим, оцінці локалізації пухлини в ЩЗ, а також характеру її взаємин з капсулою залози, не приділяється, на нашу думку, достатньої уваги [19, 20]. Ультразвукові критерії наявності ГЦ з оцінкою його стану та розміру не входять до протоколу УЗД ЩЗ. Однак, як показує наведений клінічний випадок, розташування пухлини за даними УЗД ближче до задньої поверхні частки ЩЗ і медіально, ближче до трахеї, може свідчити про її локалізацію саме в ГЦ, а це може створити труднощі при виконанні операції мінімально інвазивним способом.

Випадки з практики

Висновок

При плануванні оперативного втручання на ЩЗ із приводу злоякісної пухлини з використанням мінімально інвазивних методик слід брати до уваги розташування пухлини в частці ЩЗ щодо передньої поверхні шиї, трахеї та капсули ЩЗ. При зазначенні за даними УЗД на субкапсулярне розташування, ближче до задньої поверхні частки та медіальніше до трахеї, можна припускати, що пухлина буде розташована в ГЦ. Це робить операцію за будь-якою мінімально інвазивною методикою технічно ще складнішою і може спонукати до виконання оперативного втручання зі стандартного доступу за Кохером.

Список використаної літератури

1. Yun JS, Lee YS, Jung JJ, Nam KH, Chung WY, Chang HS, et al. The Zurkenkandl's tubercle: a useful anatomical landmark for detecting both the recurrent laryngeal nerve and the superior parathyroid during thyroid surgery. *Endocr J*. 2008 Oct;55(5):925-30. doi: 10.1507/endocrj.k08e-132.
2. Yalçın B, Tağil SM, Kocabiyik N, Ozan N. Incidence and morphology of the zuckerandl's tubercle: An anatomic dissection study. *SDB Tip Fakültesi Dergisi*. 2006;13(2):1-4.
3. Sheahan P, Murphy MS. Thyroid Tubercle of Zurkenkandl: importance in thyroid surgery. *Laryngoscope*. 2011 Nov;121(11):2335-7. doi: 10.1002/lary.22188.
4. Mehanna R, Murphy MS, Sheahan P. Thyroid tubercle of zuckerandl is more consistently present and larger on the right: a prospective series. *Eur Thyroid J*. 2014 Mar;3(1):38-42. doi: 10.1159/000355823.
5. Pradeep PV, Jayashree B, Harshita SS. A closer look at laryngeal nerves during thyroid surgery: a descriptive study of 584 nerves. *Anat Res Int*. 2012;2012:490390. doi: 10.1155/2012/490390.
6. Giordano D, Valcavi R, Thompson GB, Pedroni C, Renna L, Gradoni P, et al. Complications of central neck dissection in patients with papillary thyroid carcinoma: results of a study on 1087 patients and review of the literature. *Thyroid*. 2012 Sep;22(9):911-7. doi: 10.1089/thy.2012.0011.
7. Pelizzo MR, Toniato A, Gemo G. Zurkenkandl's tuberculum: an arrow pointing to the recurrent laryngeal nerve (constant anatomical landmark). *J Am Coll Surg*. 1998 Sep;187(3):333-6. doi: 10.1016/s1072-7515(98)00160-4.
8. Hisham AN, Aina EN. Zurkenkandl's tubercle of the thyroid gland in association with pressure symptoms: a coincidence or consequence? *Aust N Z J Surg*. 2000 Apr;70(4):251-3. doi: 10.1046/j.1440-1622.2000.01800.x.
9. Wang F, Nie H, Li W, Zhang R, Li W. The clinical significance of remnant thyroid tissue in thyroidectomized differentiated thyroid cancer patients on 131I-SPECT/CT. *BMC Med Imaging*. 2021 May 8;21(1):78. doi: 10.1186/s12880-021-00612-5.
10. Lee TC, Selvarajan SK, Curtin H, Mukundan S. Zurkenkandl tubercle of the thyroid: a common imaging finding that may mimic pathology. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012 Jun;33(6):1134-8. doi: 10.3174/ajnr.A2914.
11. Roy HS, Zhu Q, Luo Y, Li Y, Mao Y, Yang S, et al. Ultrasound guided delineation of the recurrent laryngeal nerve and the tubercle of Zurkenkandl. *J Radiol Diagn Methods*. 2019 Apr 08;1(1):1-5.
12. Sadacharan D, Mahadevan S, Muthukumar S, Ravikumar K. A rare giant tubercle of Zurkenkandl with retrosternal extension encountered during total thyroidectomy. *BMJ Case Rep*. 2015 Jun 25;2015:bcr2015210307. doi: 10.1136/bcr-2015-210307.
13. Gurleyik E. Two cases of enlarged Zurkenkandl's tubercle of the thyroid displacing the recurrent laryngeal nerve laterally. *Case Rep Med*. 2011;2011:303861. doi: 10.1155/2011/303861.
14. Чернишов СВ, винахідник; Чернишов СВ, правовласник. Спосіб мінімально інвазивного доступу до щитоподібної залози. Патент України № 52522. листопад 10, 2010. Chernyshov SV, inventor; Chernyshov SV, assignee. Method of minimally invasive access to the thyroid gland. Patent of Ukraine 52522. Nov 10, 2010. Ukrainian.
15. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors. TNM classification of malignant tumours. Seventh edition. Chichester, UK: Wiley-Blackwell; 2011. 336 p.
16. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors. TNM classification of Malignant Tumours. Eighth edition. Oxford: Wiley-Blackwell; 2017. 272 p.
17. Liu SY, Kim JS. Bilateral axillo-breast approach robotic thyroidectomy: review of evidences. *Gland Surg*. 2017 Jun;6(3):250-7. doi: 10.21037/gs.2017.04.05.
18. Gagner M. Endoscopic subtotal parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *Br J Surg*. 1996 Jun;83(6):875. doi: 10.1002/bjs.1800830656.
19. Bae DS, Koo do H, Choi JY, Kim E, Lee KE, Youn YK. Current status of robotic thyroid surgery in South Korea: a web-based survey. *World J Surg*. 2014 Oct;38(10):2632-9. doi: 10.1007/s00268-014-2606-z.
20. Lee KE, Koo do H, Kim SJ, Lee J, Park KS, Oh SK, et al. Outcomes of 109 patients with papillary thyroid carcinoma who underwent robotic total thyroidectomy with central node dissection via the bilateral axillo-breast approach. *Surgery*. 2010 Dec;148(6):1207-13. doi: 10.1016/j.surg.2010.09.018.

Список скорочень

ГЦ — горбик Цуркенкандля

ЗГН — зворотний гортанний нерв

ПТК — папілярна тиреоїдна карцинома

ПЩЗ — прищитоподібна залоза

УЗД — ультразвукове дослідження

ЩЗ — щитоподібна залоза

A rare case of papillary thyroid carcinoma in the Zurkenkandl tubercle: features of surgical treatment

S.V. Chernyshov^{1,2}, A.V. Tymkiv²

¹ State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

² UNCE (Utility non-commercial enterprise) «Kyiv City Clinical Hospital №3»

Abstract. The Zurkenkandl tubercle (ZT) is located on the posterior medial edge of the thyroid gland and is represented by a mass of thyroid tissue of various sizes and shapes. According to numerous studies of sectional operating materials, the ZT is determined in 60-95% of cases. The importance of knowing the anatomy and relationship between the ZT, the recurrent laryngeal nerve, and the upper parathyroid gland is currently unquestioned by most endocrine surgeons, but the possibility of a malignant neoplasm in the ZT is not given enough attention. **The aim** is to provide a detailed description of the rare case of papillary thyroid carcinoma in the ZT. Case description. A 45-year-old woman underwent surgery for papillary thyroid carcinoma (according to cytological conclusion after fine-needle aspiration puncture biopsy) in the right thyroid lobe (in accordance with the ultrasound examination).

Results. At first, organ-sparing surgery — right hemithyroidectomy, using a minimally invasive technique, was planned, taking into account the persistent desire of the patient and the absence of strict contraindications. Due to the fact that during the revision of the operation area in the right lobe of the thyroid gland, the tumor was not detected, the scope of surgery intervention was extended to the standard Kocher, which made it possible to identify the tumor in the TZ. **Conclusion.** When planning thyroid surgery for a malignant tumor using minimally invasive techniques, one should take into account the possibility of the tumor being located in the lobe of the thyroid gland relative to the anterior surface of the neck, trachea, and thyroid capsule. If an ultrasound indicates a subcapsular location, closer to the posterior surface of the thyroid particle and medial to the trachea, it can be assumed that the tumor will be located in the ZT. This makes surgery, using any minimally invasive technique, more technically difficult and may lead to surgery using the standard Kocher approach.

Keywords: Zurkenkandl tubercle, papillary thyroid carcinoma, minimally invasive thyroid surgery, ultrasound diagnosis of the thyroid gland, surgical approach to the thyroid gland.

Для цитування: Чернишов С.В., Тимків А.В. Рідкісний випадок папілярної тиреоїдної карциноми в горбку Цуркенкандля: особливості оперативного лікування. *Ендокринологія*. 2022;27(2):153-157. DOI: 10.31793/1680-1466.2022.27-2.153.

Адреса для листування: Чернишов Сергій Вікторович, serviccher@gmail.com; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Чернишов Сергій Вікторович, канд. мед. наук, старш. наук. співроб. відділу хірургії ендокринних залоз ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0003-3530-2124; Тимків Андрій Васильович, лікар-хірург відділення ендокринної хірургії КНП «Київська міська клінічна лікарня №3», ORCID: 0000-0001-9209-6596.

Особистий внесок: Чернишов С.В. — розробка концепції статті,

виконання операції, аналіз клінічних даних і написання рукопису; Тимків А.В. — участь у виконанні операції та аналіз клінічних даних.

Фінансування: дослідження проводилось в рамках бюджетного фінансування за планом науково-дослідних робіт ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (№ державної реєстрації: 0118U002160).

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

Стаття: надійшла до редакції 03.05.2022 р.; перероблена 11.05.2022 р.; прийнята до друку 21.06.2022 р.; надрукована 30.06.2022 р.

For citation: Chernyshov SV, Tymkiv AV. A rare case of papillary thyroid carcinoma in the Zurkenkandl tubercle: features of surgical treatment. *Endocrinology*. 2022;27(2):153-157. DOI: 10.31793/1680-1466.2022.27-2.153.

Correspondence address: Chernyshov Serghiy Viktorovich, serviccher@gmail.com; State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Vyshgorodska Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Chernyshov Serhiy Viktorovich, Cand. Sci. (Medicine), Senior Researcher of the Department of Endocrine Surgery, State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0003-3530-2124; Tymkiv Andriy Vasylovych, Surgeon, Department of Endocrine Surgery, UNCE «Kyiv City Clinical Hospital №3», ORCID: 0000-0001-9209-6596.

Personal contribution: Chernyshov S.V. — development of the concept of the paper, performing the operation, analysis of clinical data and writing of the manuscript; Tymkiv A.V. — participation in the performing the operation and analysis of clinical data.

Funding: the study was conducted within the budget funding according to the plan of research work of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine» (№ state registration: 0118U002160).

Declaration of ethics: The authors declare that there is no conflict of interest or financial commitment.

Article: received May 03, 2022; revised May 11, 2022; accepted June 21, 2022; published June 30, 2022.

Результати роботи ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» за 2021 рік

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

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

Резюме. Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка Національної академії медичних наук України» (далі — Інститут) є консультативним і лікувальним закладом, що надає допомогу дорослим і дітям з 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. **Мета** — аналіз результатів роботи Інституту за 2021 рік. **Матеріал і методи.** Об'єктом дослідження став звіт Інституту за 2021 рік, а предметом дослідження — наукові звіти за темами та проектами, статистичні дані по науці й клініці. Методи дослідження — відбір, групування та аналіз наукових звітів і статистичних даних. **Результати.** У 2021 році в Інституті продовжено виконання 3 фундаментальних досліджень у сфері теоретичної та клінічної медицини, 10 прикладних і науково-технічних розробок, 1 міжнародної наукової програми й 1 проекту за грант міжнародних організацій. Створено 3 нові технології, впроваджено в практику 13 власних нововведень і 1 нововведення іншої установи. Опубліковано 134 праці, зокрема 28 – за кордоном. 21 статтю опубліковано у виданнях, що індексуються наукометричними базами Web of Science та/або Scopus. Видано 1 розділ у книзі, державний формуляр та інформаційний лист. На засіданні спеціалізованої вченої ради зі спеціальності «ендокринологія» захищено 1 докторську дисертацію. У стаціонарі проліковано 3268 хворих і проведено 1307 операцій, у поліклініці прийнято 35 205 хворих. За результатами державної атестації Інститут віднесено до I кваліфікаційної групи та внесено до Державного реєстру наукових установ, яким надається підтримка держави. У складі Інституту працюють 2 академіки Національної академії медичних наук (НАМН) України та член-кореспонденти Національної академії наук (НАН) України, 2 член-кореспонденти НАМН України, 10 професорів, 23 доктори наук і 44 кандидати наук, 8 заслужених діячів науки й техніки України й 6 заслужених лікарів України.

Висновок. Інститут займає провідні позиції серед установ НАМН України.

Ключові слова: ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», наука, клініка, кадри.

Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка створено згідно з постановою КМ України №1244 від 19.12.64 р. (наказ Міністерства охорони здоров'я України №40 від 18.01.65 р.). Відповідно до постанови КМ України №211 від 22.03.93 р. Інститут передано в підпорядкування Академії медичних наук України. Відповідно до постанови КМ України №732 від 13.07.2011 р. «Про внесення змін до постанови Кабінету Міністрів України від 18.10.1999 р. №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 НАМН України №19/8 від 6.10.2011 р.).

На сьогодні Інститут є науковим, консультативним і лікувальним закладом, що надає допомогу дорослим і дітям з 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 (ЧАЕС) Інститут є базовим закладом в Україні з питань дослідження її впливу на стан щитоподібної залози (ЩЗ). Протягом багатьох років провідним напрямом наукової діяльності Інституту є вивчення етіології, патогенезу, клініки цукрового діабету (ЦД), удосконалення діагностики, лікування та профілактики цього захворювання. Доволі тривалий час Інститут вивчає проблему йодного дефіциту в Україні. Більш детальну інформацію про досягнення Інституту за останній період можна прочитати в попередніх публікаціях [1-3].

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, з 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 чинний до 21.11.2021 р.

Відповідно до Закону України «Про наукову і науково-технічну діяльність», Порядку проведення державної атестації наукових установ, затвердженого постановою КМ України від 19.07.2017 р. №540 і Наказу Міністерства освіти і науки (МОН) України від 17.09.2018 р. №1008 «Деякі питання державної атестації наукових установ» у 2020 році проведена державна атестація Інституту. Експертною комісією з проведення державної атестації наукових установ було визначено атестаційну оцінку Інституту (3,18/3,96) і установу було віднесено до I кваліфікаційної групи (згідно з Протоколом №04-ЕК/2020 від 29.05.2020 р. і Наказу МОН України від 17.06.2020 р. №817).

У 2020 році Інститут внесено до Державного реєстру наукових установ, яким надається підтримка держави (підстава: Свідоцтво МОН України №02816, серія ДР від 04.09.2020 р., яке чинне до 04.09.2023 р.).

Інститут виконує широке коло фундаментальних і прикладних науково-дослідних робіт (НДР), результати яких високо цінуються науковими співробітниками та лікарями, що практикують.

Фундаментальні дослідження у сфері теоретичної та клінічної медицини

У 2021 році в Інституті продовжено виконання 3 НДР, що фінансувалися з бюджету НАМН України за КПКВ 6561040 «Фундаментальні дослідження у сфері теоретичної та клінічної медицини», з термінами виконання 2020-2022 рр.:¹

НДР «Вивчення активності сигнального каскаду РІЗК/Акт у мононуклеарах периферичної крові у хворих на цукровий діабет 2 типу» (науковий керівник: д-р мед. наук, проф., акад. НАМН України, чл.-кор. НАН України Тронько М.Д.).

Вступ. Виникнення і розвиток інсулінорезистентності (ІР) пов'язують із порушеннями регуляції декількох важливих факторів: IRS, РІЗК, Акт, mTOR і p70S6K, що входять до складу РІЗК-каскаду, який контролює метаболічні та ростові процеси в клітинах. У результаті по-

¹ Резюме підготовлено науковими керівниками та відповідальними виконавцями науково-дослідних робіт

Актуальна інформація

рушення функції зазначених білків та їх комплексів при гіперінсулінемії, сигнальний каскад IRS/PI3K/Akt/mTOR/p70S6K надмірно активується і кінцеві ланки цього каскаду фосфорилують субстрат інсулінового рецептора – IRS, що призводить до його інактивації та деградації у протеасомах і до порушення сигналіngu інсуліну. **Мета:** дослідити активність кінцевих ланок сигнальних каскадів PI3K/Akt/mTOR/p70S6K та Ret/Ras/Raf/Mek/ERK у мононуклеарах периферичної крові (PBMC) хворих на цукровий діабет 2-го типу (ЦД2). **Матеріал і методи.** Матеріалом для досліджень слугувала плазма і PBMC хворих на ЦД2. Використано біохімічні, імуноферментні та статистичні методи аналізу. **Результати.** У пацієнтів із ЦД2 порівняно з контрольною групою спостерігали значно вищі рівні інсуліноподібного фактора росту 1 (ІФР-1) (175,5 нг/мл проти 141,6 нг/мл) та, особливо, інсуліну (24,4 мОд/мл проти 7,7 мОд/мл). Підвищений рівень інсуліну у хворих на ЦД підтверджує стан гіперінсулінемії, яка пов'язана з ожирінням, резистентністю до інсуліну та ЦД. Рівень ІФР-1 пов'язаний із вмістом інсуліну в крові, оскільки гіперінсулінемія підвищує біодоступність ІФР-1 шляхом зменшення вмісту ІФР-1-зв'язуючого глобуліну-1. Опосередкована інсуліном та ІФР-1 хронічна гіперактивація сигнальних шляхів через IRS, спричиняє їх дисфункцію та порушення контролю над процесами метаболізму, клітинної проліферації та виживання. Наукова робота включала дослідження активності певних ланок внутрішньоклітинних сигнальних каскадів PI3K/Akt/mTOR/p70S6K та Ret/Ras/Raf/MEK/ERK у хворих на ЦД2. Не було виявлено значних змін кількості фосфо-Akt (Серин473) у пацієнтів із ЦД2 порівняно з контрольною групою. Також була відсутня різниця в експресії кінази та кількості Akt нормалізованої щодо загальної кількості кінази в клітинах. Водночас, спостерігали активацію Akt за її фосфорилуванням по залишку (Треонін308) у PBMC. Активність Akt у плазмі крові хворих на ЦД2 суттєво знижувалась. Вміст фосфорильованого PRAS40 і p70S6K1 вірогідно зростав у PBMC хворих на ЦД2 і рак, що свідчить про активацію mTORC1. Були набрані групи пацієнтів, які отримували: метформін (МФ); МФ+інсулін; МФ+сульфонілсечовина (СС); МФ+СС+інгібітор дипептидилпепти-

дази-4 (іДПП-4). За отриманими даними, у хворих на ЦД2 виявлено вірогідно нижчий вміст фосфо-PRAS40 порівняно з показником пацієнтів, які перебували на комбінованій терапії метформіном і похідними СС, а також вірогідно нижчий вміст фосфо-p70S6K порівняно з показниками хворих, які отримували інші схеми ЦЗТ: комбіновану терапію метформіном та похідними СС, комбіновану терапію метформіном, похідними СС та інгібіторами ДПП-4, комбіновану терапію метформіном та інсуліном і монотерапію інсуліном. Також було досліджено активацію основної ефекторної протеїнкінази мітоген-активованого сигнального шляху фосфо-ERK (ф-Треонін202/Треонін204 ф-Треонін185/Тирозин187) з використанням наборів «Invitrogen» (США). Активацію ERK1/2 у лейкоцитах хворих на ЦД2 не спостерігали, тоді як у хворих із ЦД 1-го типу (ЦД1) чи аутоімунним тиреоїдитом (АІТ) вона суттєво зростала. Однак у хворих на ЦД1 з АІТ активація ERK1/2 у лейкоцитах знижувалась до контрольного рівня. **Обговорення.** Показано, що рівень фосфо-Akt (Треонін308) зростав у пацієнтів із ЦД2. Як відомо, для повної активації Akt необхідне фосфорилування по обох залишках. Отримані результати обґрунтовують і дозволяють запропонувати гіпотезу про ймовірне реципрокне фосфорилування Akt у хворих на ЦД2 шляхом взаємодії PDK-1-залежного фосфорилування Akt (Треонін308) і mTORC2-опосередкованого фосфорилування Akt (Серин473). У лейкоцитах хворих на ЦД2 також підвищена кількість фосфорильованої кінази p70S6K. Підвищення вмісту фосфо-PRAS40 і фосфо-p70S6K вказує на гіперактивацію сигнального шляху PI3K/Akt і комплексу mTORC1 у хворих на ЦД2. Відсутність активації Akt (Серин473) у хворих на ЦД2 можливо пояснюється гіперактивацією комплексу mTORC1 у цих пацієнтів, через p70S6K-опосередковане пригнічення mTORC2 та Akt (Серин473) (регуляція шляхом зворотного зв'язку mTORC1/mTORC2). Проте в цьому випадку пригнічення активності Akt (Серин473) не спостерігали, що можна пояснити здатністю метформіну, який застосовували більшість хворих цієї групи, збільшувати рівень АМПК, яка активує mTORC2 та Akt. Аутоімунні процеси, характерні для хворих на ЦД1 або аутоімунний тиреоїдит, спричиняють

посилення активації ERK1/2 у РВМС, що напевно пов'язано з посиленням проліферації лімфоцитів та секреції лімфоцитами та макрофагами прозапальних цитокінів. Водночас, зниження активації цієї кінази у хворих на ЦД1 та АІТ до контрольного рівня, цілком можливо, пов'язано з конкуренцією спільних сигнальних механізмів, ініційованих патогенетичними процесами при цих хворобах. Показано, що МФ здатний пригнічувати сигнальний шлях PI3K/Akt/mTOR/p70S6K, що своєю чергою сприяє зменшенню передумов злоякісної трансформації за ЦД2. Визначені властивості МФ є підґрунтям для застосування препарату з метою профілактики злоякісних новоутворень у хворих на ЦД2. **Висновки.** 1. При ЦД2 спостерігалась активація Akt (Треонін 308) в РВМС, що свідчить про активність інсулінового каскаду та активацію основної ефекторної кінази через шлях PI3K/PDK1. 2. У плазмі крові хворих на ЦД2 активація Akt суттєво знижується. 3. Стан фосфорилування p70S6K та PRAS40 у РВМС свідчить про активність mTORC1 та її субстратів при ЦД2, що може бути важливим для оцінки патологічного процесу та ефективності лікарських препаратів. 4. Активація mTORC1 та її субстратів при ЦД2 свідчить про активацію Akt шляхом її фосфорилування PDK1, а не mTORC2, тобто, про реципрокність, а не адитивність фосфорилування та активації цієї кінази. 5. Комплекс mTORC2 не бере участі в посиленні активації та експресії Akt у РВМС пацієнтів з ЦД2. 6. Показано, що активації ERK1/2 у РВМС хворих на ЦД2 не спостерігається, тоді як у хворих на ЦД1 чи АІТ вона суттєво зростала. Однак у хворих на ЦД1 з АІТ активація ERK1/2 у РВМС знижувалася до контрольного рівня, що можна пояснити конкуренцією між двома автоімунними процесами за спільні сигнальні шляхи. 7. У хворих із ЦД2 на монотерапії МФ виявлено нижчий вміст фосфо-PRAS40, а отже знижену активність mTORC1, у РВМС порівняно з показником пацієнтів на комбінованій терапії МФ і похідними СС. 8. Встановлено знижений вміст фосфо-p70S6K у РВМС хворих на ЦД2, які отримували монотерапію МФ, порівняно з показниками хворих, які отримували інші схеми ЦЗТ, зокрема: комбіновану терапію метформіном та похідними СС, комбіновану терапію метформіном, похідними СС та інгібіторами

ДПП-4, комбіновану терапію метформіном та інсуліном та монотерапію інсуліном.

НДР «Експериментальне дослідження репродуктивних, адаптивних та поведінкових ефектів пренатальної дії ендокринних дизрапторів» (науковий керівник: д-р мед. наук, проф., акад. НАМН України, чл.-кор. НАН України Резніков О.Г.).

Вступ. Однією з причин зменшення фертильного потенціалу населення в Україні та інших країнах вважають забруднення довкілля хімічними ендокринними дизрапторами, зокрема, дибутилфталатом (ДБФ). У попередні роки нами та іншими дослідниками було встановлено функціональні розлади репродуктивної системи та статевої поведінки за відсутності анатомічних вад розвитку в щурів чоловічої статі, матері яких під час вагітності зазнали дії низької дози ДБФ. Натомість даних щодо впливу материнської експозиції до ДБФ на репродуктивну систему нащадків жіночої статі замало. **Мета:** дослідити віддалені ефекти пренатальної експозиції самиць щурів до ДБФ щодо репродуктивної системи та стрес-реактивності гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи (ГГАС) у потомства першої генерації. **Матеріал і методи.** Щури лінії Вістар отримували ДБФ у дозі 100 мг/кг маси тіла від 15 до 21 доби вагітності. Досліди виконували у віці 2 дні, 10 днів і 6-10 міс. **Результати.** У самиць контрольної та дослідної груп тривалість гестації та середня кількість потомків на самицю не відрізнялись. Однак, співвідношення нащадків жіночої та чоловічої статі в дослідній групі становило 1,80 проти 1,04 у контролі. У тварин дослідної групи спостерігали зменшення абсолютної аногенітальної відстані (АГВ) на 2-й постнатальний день, однак на 10-й день показник не відрізнявся від контролю. У самиць-нащадків обох груп не виявлено змін маси тіла та співвідношення АГВ/маса тіла на 2-й та 10-й постнатальні дні. У самиць дослідної групи прискорювались терміни статевого дозрівання. Пренатальна експозиція до ДБФ не призводила до зміни маси яєчників чи матки у тварин та не впливала на структуру естральних циклів. Кількість жовтих тіл та морфологічна будова яєчників у групі тварин, що зазнали пренатальної дії ДБФ, не відрізнялись від контролю. У тварин цієї групи спостерігали чітку тенденцію до зменшення загальної кількості фолікулів у яєчниках. Вміст

Актуальна інформація

тестостерону в плазмі крові тварин обох груп був однаковим, однак спостерігали збільшення концентрації естрадіолу у тварин дослідної групи. Статева поведінка самиць ДБФ-групи за жіночим та чоловічим типами не відрізнялась від контрольної групи. Самиці обох груп проявляли процептивну та рецептивну поведінку при вивченні жіночої статевої поведінки й квазікопулятивну поведінку за чоловічим типом. Вміст продуктів перекисного окиснення в яєчниках самиць ДБФ-групи не відрізнявся від контрольної групи. Базальний вміст кортикостерону та стрес-реактивність ГГАС не змінювались. **Висновки.** 1. У новонароджених нащадків жіночої статі, матерям яких вводили ДБФ перорально в дозі 100 мг/кг маси тіла в останній тиждень вагітності, прискорювались терміни статевого дозрівання. 2. Гістологічна будова яєчників контрольної та дослідної груп не відрізнялася, однак спостерігається чітка тенденція до зменшення загальної кількості фолікулів у самиць, які зазнали пренатальної дії ДБФ. 3. Тривалість і структура естральних циклів не змінювалась у тварин групи ДБФ. 4. Пренатальне застосування ДБФ не призводило до зміни вмісту тестостерону, кортикостерону чи стрес-реактивності ГГАС. Натомість у дорослих самиць ДБФ-групи підвищувалась концентрація естрадіолу в плазмі крові. 5. Введення ДБФ щурам протягом останнього тижня вагітності в нащадків жіночої статі не призводило до збільшення продуктів перекисного окислювання ліпідів у яєчниках дорослого жіночого потомства. 6. Введення ДБФ вагітним щурам може призводити до часткової маскулінізації статевої поведінки в нащадків жіночої статі, проте не супроводжується її дефемінізацією. 7. Отримані дані узгоджуються з концепцією щодо меншої уразливості репродуктивної системи самиць до пренатальної дії ДБФ порівняно з самцями.

НДР «Клініко-імунологічне дослідження механізму дії та особливостей застосування холекальциферолу в дітей та підлітків на етапах розвитку цукрового діабету 1 типу» (наукові керівники: д-р мед. наук Попова В.В., д-р мед. наук, проф. Зак К.П.).

Вступ. Питання імуносупресивної дії вітаміну D на автоімунний процес при цукровому діабеті 1-го типу (ЦД1) наразі знаходиться в епіцентрі наукових дискусій, характер яких

спрямований на обґрунтування можливості створення алгоритму його застосування в клініці педіатричної діабетології. На сьогоднішній день численними клінічними дослідженнями встановлено, що вітамін D₃ бере активну участь у модулюванні функції імунної системи при розвитку ЦД1. Проте, механізм даного впливу досі не вивчено. **Мета:** клініко-імунологічне дослідження стану дітей та підлітків із генетичною схильністю до розвитку ЦД1, позитивних за наявності діабетасоціюваних автоантитіл (ДААт) до острівцевих антигенів підшлункової залози, які знаходяться на прогнозованій доклінічній стадії розвитку ЦД1 терміном <5 років та дітей і підлітків, які захворіли на ЦД1 з термінами тривалості доклінічної стадії ЦД1 <5 років за умов застосування в них холекальциферолу на різних етапах розвитку ЦД1. **Матеріал і методи:** імуноферментний аналіз для дослідження титрів ДААт, рівнів цитокінів, хемокінів і 25-гідроксихолекальциферолу; метод проточної цитометрії для встановлення вмісту лімфоцитів різного імунологічного фенотипу. **Результати.** Проведено аналіз проспективних клініко-імунологічних даних у дітей, позитивних за наявністю ДААт із доклінічним періодом розвитку ЦД1 <5 років (27 дітей) і в дітей із прогнозованим дебютом ЦД (25 дітей) з пероральним застосуванням вітаміну D₃ порівняно з аналогічними групами дітей без приймання вітаміну D₃. Також було продовжено вивчення продукції ДААТ, а саме автоантитіл до інсуліну (ІАА), автоантитіл до декарбоксилази глутамінової кислоти (GADA), автоантитіл до протеїну тирозинфосфатази (ІА-2А) і автоантитіл до транспортера цинку (ZnT8A) як нового, найбільш раннього маркера деструкції β-клітин. Встановлено, що найвищий рівень ДААт у загальній групі дітей як на доклінічній стадії розвитку ЦД1, так і в дебюті захворювання належить ZnT8A. При рандомізації пацієнтів за віковими групами, яку було зроблено вперше, встановлено, що максимально високі титри ZnT8A відзначалися в групі дітей <6 років (39,05 Од/мл), набагато менші значення титрів фіксувалися в групі дітей <10 років (25,09 Од/мл), а в групі дітей ≥10 років вже домінувало підвищення титрів автоантитіл до ІА-2А з тенденцією до подальшого стійкого зростання. У групі дітей із дебютом

ЦД1 спостерігали аналогічний розподіл значень підвищених титрів за віковими групами: <10 років домінували ZnT8A, >10 років — IA-2A, що дозволило внести корективи в алгоритм доклінічної діагностики ЦД1 для пацієнтів із прогнозованою тривалістю доклінічної стадії розвитку ЦД1 <5 років як для уточнення отриманих раніше даних щодо прогностичної значущості комбінації сумісно підвищених титрів IA-2A і GADA на різних етапах розвитку ЦД1, так і дослідження нових предикторних можливостей нового виду антитіл. Виявлений вплив перорального використання вітаміну D₃ на рівень титрів ДААт дозволяє ефективно застосовувати його на всіх етапах до клінічної еволюції захворювання з метою можливого запобігання дебюту ЦД1. При аналізі впливу застосування вітаміну D₃ у дозі 1000 Од/добу на прогнозовано ранніх доклінічних стадіях розвитку ЦД1 та в дозі 2000 Од/добу на пізніх стадіях доклінічного періоду формування ЦД1 на рівні цитокінів у ДААт+пацієнтів у доклінічному періоді, відзначалося зниження рівнів прозапальних цитокінів інтерлейкіна-1β (IL-1β), фактора некрозу пухлин-α (TNFα), інтерлейкіна-17 (IL-17), інтерлейкіна-6 (IL-6) та підвищення рівня протекторного цитокіну інтерлейкіна-10 (IL-10), а також підвищення абсолютної кількості CD3+, CD4+, CD56+ щодо групи ДААт+ дітей без приймання холекальциферолу з аналогічними групами ДААт дітей із дебютом ЦД1 та здоровими дітьми. Наші дані підтверджують патогенетичну роль холекальциферолу в пригніченні автоімунної агресії та можливої превенції розвитку ЦД1 та цілком ймовірно можуть бути підґрунтям для створення терапевтичних і профілактичних алгоритмів курації пацієнтів на різних стадіях прогресії ЦД1. **Висновки.** 1. Визначено вірогідне підвищення титрів ДААт ZnT8 у зрівнянні з вмістом автоантитіл IA-2A і GADA як на пізній стадії доклінічного періоду розвитку ЦД1 із прогнозованим терміном тривалості захворювання <5 років, так і в дебюті захворювання. 2. Встановлено протективний ефект вітаміну D₃ щодо ризику розвитку ЦД1: при аналізі впливу вживання вітаміну D₃ в дозі 1000 Од/добу на прогнозованих ранніх доклінічних стадіях розвитку ЦД1 і в дозі 2000 Од/добу на пізніх стадіях доклінічного періоду формування ЦД1 на значення титрів ДААт у

групі ДААт+ дітей із прогнозованою мінімальною тривалістю доклінічної стадії ЦД1 <5 років відповідно до зведеного алгоритму прогнозування термінів дебюту ЦД1 у ДААт+ дітей, було визначено вірогідне зниження рівнів ДААт. При аналізі впливу вживання вітаміну D₃ в дозі 2000 Од/добу на значення титрів у групі ДААт+ дітей із вперше виявленим ЦД1, було визначено зниження титрів ДААт як тандемної комбінації IA-2A і GADA у ДААт+пацієнтів із дебютом ЦД1 із тривалістю доклінічної стадії розвитку захворювання <5 років. Також було визначено вірогідне зниження титрів ДААт ZnT8 порівняно з вмістом автоантитіл IA-2A і GADA на цій же стадії доклінічного періоду розвитку ЦД1. 3. При аналізі впливу вживання вітаміну D₃ в дозі 1000 Од/добу на прогнозованих ранніх доклінічних стадіях розвитку ЦД1 і в дозі 2000 Од/добу на пізніх стадіях доклінічного періоду формування ЦД1 на рівні цитокінів у групі ДААт+ дітей із прогнозованою мінімальною тривалістю доклінічної стадії ЦД1 <5 років відповідно до зведеного алгоритму прогнозування термінів дебюту ЦД1 у ДААт+ дітей, було визначено вірогідне зниження рівнів прозапальних цитокінів TNFα та IL-1β та значуще підвищення протекторного антидіабетичного цитокіну IL-10. Аналогічне вірогідне зниження рівнів прозапальних цитокінів TNFα, IL-1β, IL-17 та значуще підвищення протекторного антидіабетичного цитокіну IL-10 відмічалось на пізній стадії доклінічного періоду формування ЦД1 у групі ДААт+ дітей із прогнозованою мінімальною тривалістю доклінічної стадії ЦД1 <5 років. 4. Виявлений ефект зниження титрів ДААт і рівнів прозапальних цитокінів TNFα та IL-1β і значуще підвищення протекторного антидіабетичного цитокіну IL-10 спостерігався і в інших групах ДААт+ дітей із клінічним дебютом ЦД1 із різними термінами тривалості доклінічних стадій розвитку ЦД1, що свідчить про патогенетичну роль холекальциферолу в процесах пригнічення автоімунної агресії та можливої участі у превенції розвитку ЦД1. 5. Розроблений алгоритм доклінічної діагностики ЦД1 і схема вживання вітаміну D₃ на різних стадіях прогресування захворювання та теоретично узагальнено й надано нове розв'язання актуальної науково-практичної проблеми ендокринології — встановлення імунологічних

Актуальна інформація

механізмів розвитку ЦД1 на різних стадіях його формування в осіб молодого віку, зокрема в різні терміни після клінічного дебюту захворювання, а також удосконалені підходи до алгоритму доклінічної діагностики захворювання, що дозволить чіткіше окреслити групу маркерпозитивних дітей з обтяженою спадковістю та прогнозованим ризиком розвитку ЦД1, що, своєю чергою, дасть змогу рекомендувати нові схеми діагностики, профілактики та терапії як самого захворювання, так і його ускладнень.

Прикладні та науково-технічні розробки

У 2021 році в Інституті завершено (перші 5 робіт із термінами виконання 2019-2021 рр.) і продовжено (наступні 5 робіт із термінами виконання 2020-2022 рр.) виконання НДР, що фінансувалися з бюджету НАМН України за КПКВ 6561040 «Прикладні та науково-технічні розробки»:²

«Розробка, впровадження та оцінка ефективності рекомендацій щодо профілактики розвитку цукрового діабету другого типу серед населення України» (наукові керівники: д-р мед. наук, проф. Кравченко В.І., д-р мед. наук, проф. Халангот М.Д.).

Вступ. Первинна профілактика ЦД2 залишається одним із найголовніших завдань медичної науки та практики. У 2010 році було опубліковано засновані на принципах доказової медицини відповідні Європейські рекомендації (A European Evidence-Based Guideline for the Prevention of Type 2 Diabetes), які є результатом систематичного аналізу ефективності скринінгу предіабетичних категорій та інтервенційних заходів щодо їх прогресування до стадії ЦД. Згідно з цими рекомендаціями особи з порушеною толерантністю до глюкози та/або порушеною глікемією натще підлягають інтенсивній інтервенції, тобто, проведенню щодо них активних заходів із метою запобігання переходу гіперглікемії до стадії ЦД. **Мета:** розробити та оцінити методи профілактики ЦД2. **Матеріал і методи:** фізіологічні (оральний тест толерантності до глюкози — ОТТГ; актиграфія), біохімічні (визначення рівня глюкози в плазмі крові, тригліцеридів (ТГ)

та ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), сечової кислоти (СК) та гамма-глутамілтранспептидази (ГГТ) в плазмі крові; глікованого гемоглобіну (HbA1c) в цільній крові), антропометричні (композиція тіла), генетичні (відносна середня довжина теломер хромосом лейкоцитів периферичної крові (ВДТЛ)). **Результати.** Досліджений популяційний зразок (n=50, Me віку — 60,5 року) сільського населення характеризується двократним переважанням частки жінок, недостатнім рівнем фізичної активності та ожирінням. Частка жиру, що оцінювалася різними методами, у жінок майже вдвічі вища ніж у чоловіків. Зафіксовано вкрай низький медіанний рівень помірної фізичної активності (ФА) — 11,4 хв/тиждень, який істотно менший рекомендації ВООЗ (150 хв/тиждень). Не виявлено статевої різниці щодо кількісних характеристик ФА. В категорії порушеної толерантності до глюкози (ПТГ) зафіксовані нижчі показники ФА. Порушена глікемія натще (ПГН) не демонструє зв'язку з ФА. 30 осіб із ПГН було включено до інтервенційного дослідження впливу модифікації харчування (3-х місячне щоденне вживання 15 г концентрату нерозчинних харчових волокон VITACEL Weat Fiber, WF) на чинники ризику розвитку ЦД2. Помічена тенденція до збільшення систолічного та невелике збільшення діастолічного артеріального тиску після вживання харчових волокон. За даними ОТТГ зареєстровані зниження глікемії натще ($5,34 \pm 0,7$ ммоль/л проти $5,63 \pm 0,54$ ммоль/л, $p=0,042$), збільшення толерантності до глюкози ($5,05 \pm 1,32$ ммоль/л проти $5,88 \pm 1,30$ ммоль/л, $p=0,005$), зниження HbA1c ($5,92 \pm 0,36\%$ проти $6,20 \pm 0,31\%$, $p<0,001$). Вживання WF не вплинуло на рівні ТГ, ЛПВЩ, СК, ГГТ і ВДТЛ. За антропометричними даними зареєстровані зниження індексу маси тіла ($32,05 \pm 5,7$ проти $31,46 \pm 5,71$, $M \pm SD$, $p<0,001$), абсолютної кількості ($36,3(27,0-44,0)$ кг проти $36,2(25,2-43,0)$ кг, Me(Q1–Q3), $p<0,001$) та частки жиру тіла ($42,5(33,2-48,3)\%$ проти $41,5(31,6-48,2)\%$, Me(Q1–Q3), $p=0,006$). **Висновки.** 1. Дорослі сільські мешканці мають низький рівень помірної ФА. 2. Приналежність до категорії ПТГ пов'язана з нижчою ФА. 3. Дані щодо позитивних змін глікемії та композиції тіла протягом відносно нетривалого періоду вживання нерозчинних харчових волокон особами з

² Резюме підготовлено науковими керівниками та відповідальними виконавцями науково-дослідних робіт

ПГН є новими та заслуговують на більш масштабне вивчення з метою профілактики ЦД2 в Україні.

«Вивчити особливості ураження серцево-судинної системи та формування коронарного атеросклерозу у хворих на цукровий діабет» (науковий керівник: д-р мед. наук Соколова Л.К.).

Вступ. ЦД є основним чинником ризику розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ), таких як ретинопатія, нефропатія, захворювання периферичних судин, інсульту та хвороби коронарних артерій. Захворювання також впливає на серцевий м'яз, викликаючи серцеву недостатність (СН). Наразі етіологія серцево-судинної захворюваності та смертності не повністю з'ясована. **Мета:** вивчити особливості патофізіологічних і патоморфологічних механізмів ураження серцево-судинної системи та формування коронарного атеросклерозу у хворих на ЦД. **Матеріал і методи:** загальноклінічні, інструментальні, лабораторні, імуноферментні та статистичні методи. **Результати.** 1. Згідно бази даних відділення хірургічного лікування ішемічної хвороби серця ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова НАМН України» частота зустрічальності ЦД у пацієнтів із серцево-судинною патологією становить 9,2%. У жінок, які страждають на ЦД, цей показник в 1,5 вище, ніж у жінок без захворювання. У хворих на ЦД ми виявили значне збільшення частоти зустрічальності таких чинників ризику як артеріальна гіпертензія (виявлена у 84,9% хворих на ЦД) і дисліпідемія (частота в 2,7 раза вища у хворих на ЦД). Множинні ураження коронарних судин в 1,3 раза частіше спостерігаються у хворих на ЦД, що потребує специфічних підходів до лікування серцево-судинної патології. 2. Вперше показано, що метформін підвищує активність аденозинмонофосфат-активованої протеїнкінази (АМПК) у лімфоцитах крові хворих на ЦД2. Дапагліфлозин — інгібітор натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (іНЗКТГ-2), також підвищував активність протеїнкінази в клітинах крові та чинив адитивний ефект щодо метформіну. Передбачається, що активність АМПК у клітинах крові може бути одним із показників ефективності дії цукрознижувальних препаратів. Підвищення активності АМПК у

клітинах крові свідчить про можливу універсальну дію метформіну та дапагліфлозину на всі тканини організму. 3. Підвищений рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) та аполіпопротеїну А1 (АроА1) у плазмі асоціюється зі зниженим ризиком розвитку ССЗ. Окрім потенційної кардіопротекторної функції, ЛПВЩ та АроА1 також мають протидіабетичні властивості. Комбіноване лікування інсуліном та іншими препаратами чинило позитивний вплив на рівень АроА1. Відомо, що гіперінсулінемія є атерогенним фактором, але не виключено, що лікування інсуліном у поєднанні з інгібітором дипептидпептидази-4 (іДПП-4) та іНЗКТГ-2 і призводить до збільшення рівня АроА1 у плазмі. 4. Рівень АроА1 у крові хворих на ЦД і на тлі з COVID-19 був значно нижчим, ніж у крові здорових людей. Рівень АроА1 може бути одним із перспективних маркерів важкого COVID-19. На рівень АроА1 впливають супутні захворювання: наявність артеріальної гіпертензії, хронічної хвороби нирок призводять до зниження його рівня в крові. Лікування метформіном як у поєднанні з іншими препаратами (переважно інсуліном), так і у вигляді монотерапії суттєво не впливає на рівень АроА1 порівняно із середнім показником для всієї групи. У хворих, які отримували препарати сульфонілсечовини, рівень АроА1 був значно нижчим від середнього рівня для групи та норми. Значний позитивний вплив на рівень АроА1 спостерігався у хворих, які отримували комбінацію препаратів з іНЗКТГ-2 та, особливо, інгібіторів ДПП-4. Позитивний вплив метформіну щодо серцево-судинної функції можливо пояснюється зниженням концентрацій ендотеліну-1 (ЕТ-1) та N-кінцевого поліпептиду натрійдиуретичного гормону, а також збільшенням вмісту глюкагоноподібного пептиду-1. 5. Встановлено, що рівень ЕТ-1 у периферичній крові був вірогідно підвищеним у хворих на ЦД з СН зі збереженою фракцією викиду порівняно з хворими на ЦД без СН. Найбільш високий рівень ЕТ-1 (майже в 22 рази порівняно зі здоровими особами) виявлений при тривалості захворювання на ЦД >10 років, що свідчить про глибокі порушення в ендотелії судин. 6. Застосування протягом 2 місяців стандартизованої комбінації рослинних препаратів звіробію та валеріани в

Актуальна інформація

комплексній терапії хворих на ЦД позитивно впливає на симптоматику тривожно-депресивного синдрому зі збереженням антидепресивного ефекту після закінчення його приймання. 7. 2-місячне приймання хворими на ЦД1 і ЦД2 з тривожно-депресивним синдромом стандартизованої комбінації рослинних препаратів звіробою та валеріани на тлі традиційної цукрознижувальної терапії сприяє покращенню вуглеводного обміну зі зниженням через 3 місяці рівня глікованого гемоглобіну на 1,3%, що вказує на можливість використання цієї комбінації рослинних препаратів не тільки для лікування тривожно-депресивного синдрому, але й задля покращення вуглеводного обміну у хворих на ЦД. 8. У чоловіків, хворих на ЦД2, спостерігається вірогідне підвищення концентрації ЕТ-1 в крові незалежно від віку пацієнтів, причому вірогідно вищі показники спостерігалися у групі пацієнтів з супутніми тестостероновою недостатністю та еректильною дисфункцією. 9. Встановлено, що середні рівні ЕТ-1 в крові чоловіків з ЦД2 та ожирінням були вірогідно вищими порівняно з групою пацієнтів з ЦД2 та нормальним індексом маси тіла. 10. Встановлено вірогідне підвищення концентрації інтерлейкіна-6 в крові чоловіків з ЦД2 віком >50 років і чоловіків з ЦД2 з супутніми тестостероновою недостатністю та еректильною дисфункцією. Концентрація інтерлейкіна-10 була вірогідно підвищена в крові чоловіків з ЦД2 незалежно від віку пацієнтів та у пацієнтів, хворих на ЦД2 з тестостероновою недостатністю та еректильною дисфункцією. **Висновок.** Отримані дані свідчать, що в основі ураження серцево-судинної системи у хворих на ЦД лежить поєднання традиційних чинників атеросклерозу і характерних для ЦД особливостей ліпопротеїдного обміну, хронічного неспецифічного запалення та ендотеліальної дисфункції, показники яких можуть бути використані як маркери прогресуючого атеросклеротичного ураження.

«Дослідити гормонально-метаболічні показники та особливості фармакотерапії у хворих на цукровий діабет 2 типу з нормальною масою тіла» (науковий керівник: д-р мед. наук, проф. Корпачев В.В.).

Вступ. Відомо, що ожиріння є фактором ризику розвитку ЦД2 та прогресування його ускладнень, проте останніми роками

відновився інтерес до вивчення особливостей формування, маніфестації та перебігу цього захворювання у пацієнтів з недостатньою або нормальною вагою. Патофізіологічні особливості та клінічні відмінності перебігу ЦД у пацієнтів без ожиріння досі остаточно не вивчені і є предметом численних дискусій. **Мета:** дослідити гормонально-метаболічні порушення у хворих на ЦД2 з нормальною масою тіла та розробити персоналізовані підходи до фармакотерапії з врахуванням фенотипових особливостей пацієнта. **Матеріал і методи:** Обстежено 369 хворих на ЦД2, серед яких індекс маси тіла (ІМТ) >30 кг/м² встановлено у 287 осіб, ІМТ <30 кг/м² – у 82 осіб (основна група). Кожну групу розділяли на підгрупи залежно від рівня віцерального жиру (ВЖ) та призначеної антидіабетичної терапії. **Результати.** У пацієнтів з ІМТ <30 кг/м² на тлі нижчого вмісту загального жиру ВЖ складав вірогідно більшу частку жирової тканини. За даними біоімпедансометрії в осіб з ІМТ >30 кг/м² та ВЖ >12 од виявлено вірогідно вищий показник кісткової маси та менший відсоток водного компонента. У осіб із фенотипом ожиріння визначено високий рівень сечової кислоти (СК) у сироватці крові, що зумовлено нижчою фракційною екскрецією (тобто більшою нирковою реабсорбцією) уратів. У пацієнтів з ожирінням на тлі високого рівня ВЖ виявлено найвищі з усіх підгруп концентрації інсуліну та СК. У жінок з ВЖ >12 од зафіксовано вищий рівень урикемії. Також у жінок без ожиріння виявлено вищі значення розрахункового показника – гіпоксантингуанін-фосфорибозил-трансферази (ГГРФТ). У чоловіків з ВЖ >12 од виявлено вищий показник добової екскреції СК, що показує продукцію СК за добу. В усіх обстежуваних виявлено порушення ліпідного обміну: у хворих без ожиріння визначено нижчі рівні тригліцеридів і холестерину ліпопротеїдів низької щільності. У хворих на ЦД2 без ожиріння прояви дистресу (за даними анкетування) менш виражені: зокрема, у них відзначався нижчий відсоток осіб з проявами негативної емоційності, соціального стримування та Дистрес-особистості. У хворих на ЦД2 без ожиріння встановлена менша кількість балів, які характеризують негативну емоційність, соціальне стримування та особистість типу D, а також менша кількість балів

за шкалами дослідження депресії, реактивної та особистісної тривожності. У хворих на ЦД2 без ожиріння рівень остеокальцину (ОК) був вірогідно вищим. Аналіз ефектів антидіабетичних препаратів показав: а) після 3-місячного приймання агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (ліраглутид) найбільш виражене зниження вмісту загального і вісцерального жиру зафіксовано в жінок з ЦД2 й ожирінням III ступеня на тлі вірогідного поліпшення показників вуглеводного і ліпідного обмінів в усіх групах; б) після 12-місячного лікування інгібіторами натрійзалежного ко-транспортера глюкози 2-го типу (іНЗКТГ-2) (дапагліфлозин) відзначено поступове зниження ІМТ, рівня загального та вісцерального жиру. У чоловіків виявлено вірогідне зниження рівня урикемії. Вірогідних змін рівнів ЗХС та фракцій ліпопротеїнів сироватки крові в процесі лікування не спостерігалось. Серед пацієнтів, які отримували терапію іНЗКТГ-2, високий рівень проінсуліну до лікування асоціювався з вищими концентраціями глюкагону і С-пептиду. Після проведеного лікування дапагліфлозином протягом 12 місяців не виявлено вірогідних змін рівнів глюкагону, С-пептиду і проінсуліну. Ліраглутид призводив до зниження рівня глюкагону, особливо в підгрупі з високим проінсуліном, та вірогідного зниження концентрації проінсуліну в підгрупі з низьким проінсуліном. На відміну від дапагліфлозину приймання ліраглутиду протягом 12 місяців призводило до зниження відсотка вісцерального жиру. У пацієнтів без ожиріння, які перебували на інсулінотерапії, спостерігалися вищі значення ОК порівняно з пацієнтами з ожирінням та тими, що приймали іНЗКТГ-2. **Висновки.** 1. Розширені уявлення щодо патогенетичних особливостей формування гормонально-метаболических порушень у хворих на ЦД без ожиріння та обґрунтована актуальність розробки персоналізованої тактики лікування з урахуванням механізмів реалізації фенотипу. 2. Встановлені відмінності механізмів порушення анаболічно-катаболічного балансу щодо обміну пуринів у хворих на ЦД2 залежно від фенотипових особливостей. Показано, що підвищений вміст ВЖ та інсуліну сприяє підвищенню рівня СК у жінок з високим рівнем ВЖ та в обох підгрупах чоловіків, завдяки анаболічному впливу інсуліну,

шляхом синтезу *de novo* ТГ і пуринів, з наступним утворенням СК, а також внаслідок збільшення реабсорбції уратів у осіб обох статей. Відсутність різниці показників ГГРФТ між підгрупами пацієнтів чоловіків із різним рівнем ВЖ може пояснюватись меншим впливом ВЖ на реутилізацію пуринів. 3. Обґрунтована доцільність вивчення негативного впливу психологічного дистресу, а також особистісно обумовлену схильність відчувати негативні емоції на більш ранніх етапах захворювання на ЦД з метою нівелювання розвитку несприятливих наслідків на гормонально-метаболическі показники. 4. Аналіз даних, що віддзеркалюють особливості змін СК на тлі застосування препаратів іНЗКТГ-2, дозволить персоналізувати терапію у хворих на ЦД2 з різними фенотипами, зокрема зменшити дози класичних урикозуриків або нівелювати їх раннє призначення, реалізувати адитивний вплив щодо виникнення кардіоренальних катастроф у хворих із високим серцево-судинним ризиком. 5. При терапії дапагліфлозином або ліраглутидом у пацієнтів із високим рівнем проінсуліну виявлено вірогідно вищий рівень глюкагону, що свідчить про своєрідний синергізм у функціонуванні α - та β -клітин. При терапії іНЗКТГ-2 рівень глюкагону не підвищувався, отже рівень проінсуліну чи С-пептиду не може бути прогностичним маркером підвищеної секреції глюкагону. 6. Зміни вмісту ОК є свідченням тяжкості метаболических зрушень при ЦД2 і показом інтенсивності вісцерального ожиріння навіть за умов відсутності загально-го ожиріння. Зниження рівня ОК є закономірним наслідком метаболических змін внаслідок реалізації шляху збільшення адипоцитів та, відповідно, зменшення пулу остеобластів при диференціації мезенхімальних клітин. Корекція вмісту ОК за зворотним зв'язком сприятиме зменшенню інсулінорезистентності та притаманих їй метаболических ускладнень.

«Вивчити стан системи гормон росту/ростові фактори у дітей та підлітків в залежності від забезпеченості вітаміном D» (науковий керівник: д-р мед. наук, проф. Большова О.В.).

Вступ. Дослідження вмісту вітаміну D (віт D) у дітей та підлітків з ендокринної точки зору вкрай обмежені. Тільки в останні роки з'явилися поодинокі роботи відносно вивчення ролі віт D у дітей із ЦД1, із надлишковою

Актуальна інформація

масою тіла (МТ)/ожирінням. Практично не вивчена роль віт D у патогенезі різних форм патології росту та фізичного розвитку, не досліджений вплив віт D на функціонування системи гормон росту (ГР)/ростові фактори в дітей та підлітків з захворюваннями ендокринної системи. **Мета:** вивчити особливості стану системи гормон росту/ростові фактори, забезпеченості віт D у дітей із низькорослістю, ожирінням на тлі дисфункції гіпоталамуса та ЦД1. **Матеріали і методи.** У дослідження було включено репрезентативні групи дітей та підлітків із різними формами відставання в рості – соматотропна недостатність (СН), затримки внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР), ідіопатична низькорослість, синдром біологічно неактивного гомону росту (СБНГР), з ожирінням на тлі дисфункції гіпоталамуса (ДГ) і ЦД1. Визначено BsmI поліморфізм гена VDR (rs1544410) у дітей із низькорослістю внаслідок СН. Обстеження проводили за допомогою клінічних, антропометричних, біохімічних, імуноферментних, імунохемилюмінесцентних, спектрометричних, радіоімунологічних, генетичних, молекулярно-генетичних, інструментальних і статистичних методів. **Результати.** У переважній більшості дітей із низькорослістю, ожирінням, ЦД1 встановлено недостатній рівень (25ОН)D у сироватці крові. Вірогідно найменший ступінь відставання в рості спостерігали в дітей із достатнім рівнем віт D. Виявлено прямий позитивний зв'язок між рівнем віт D та базальним і піковим рівнями ГР, інсуліноподібного чинника росту-1 (ІПЧР-1) у пацієнтів із СН. Гіповітаміноз D присутній у всіх пацієнтів препубертатного віку, які народилися з ознаками ЗВУР. Дефіцит росту в дітей із ЗВУР асоціювався з вірогідним зниженням рівнів ІПЧР-1 і ІПЧР-3Б-3 тривалий час після народження і супроводжувався вірогідним зниженням рівнів кислотно-лужної субодиниці (КЛС) в сироватці крові; найнижчі рівні КЛС були пов'язані з найбільшим відставанням у рості пацієнтів із ЗВУР. Встановлено прямий кореляційний зв'язок між зниженими рівнями КЛС та ІПЧР-1. У дітей із симетричним типом ЗВУР шанси мати недостатність віт D були в 3,6 раза вищі порівняно з асиметричним (OR=3,3; 95% довірчий інтервал 0,8-15,8). У пацієнтів із симетричним типом ЗВУР встановлено прямий кореляційний зв'язок між SD ІПЧР-1 та вмістом віт

D ($r_{xy}=+0,45$, $p<0,05$). Встановлена залежність між ступенем ожиріння, інсулінорезистентністю та рівнем віт D. У пацієнтів із СБНГР встановлено найбільш суттєве підвищення рівня греліну в перші години після засинання та під час фізіологічного нічного піка ГР порівняно з дітьми, хворими на СН і практично здоровими. Проба на чутливість до ГР є вірогідним діагностичним методом у хворих на СБНГР та ефективним критерієм для призначення патогенетичної терапії. Частота алелей поліморфізму BsmI гена VDR (rs1544410) становила 62,5% для алелі G і 37,5% для алелі A. Носійство алелі G поліморфного локусу rs1544410 BsmI гена рецептора віт D VDR (rs11568820) асоціюється з підвищеним ризиком розвитку СН. **Висновки.** 1. Більшість дітей та підлітків із низькорослістю, а також пацієнти з ожирінням на тлі ДГ та з ЦД1 мають дефіцит або недостатність 25-гідроксикальциферола в сироватці крові. 2. У пацієнтів із частковою та повною соматотропною недостатністю з достатнім рівнем віт D спостерігали вірогідно найменший ступінь відставання в рості; виявлено прямий позитивний зв'язок між рівнем віт D та максимальним рівнем ГР, базальним ГР, рівнем ІПЧР-1 у крові. 3. Найнижчі рівні кислото-лабільної субодиниці пов'язані з найбільшим відставанням у зрості пацієнтів із ЗВУР ($r_{xy}=+0,66$, $p<0,05$). Встановлено прямий кореляційний зв'язок між зниженими рівнями КЛС та ІПЧР-1 ($r_{xy}=+0,79$, $p<0,01$). Ризик мати дефіцит віт D у дітей із симетричним типом ЗВУР був у 2 рази вищим порівняно з асиметричним (RR=2,0; 95% довірчий інтервал 0,9-3,9, Se=63%, Sp=69%). 4. У пацієнтів із СБНГР встановлено найбільш суттєве підвищення рівня греліну в перші години після засинання та під час фізіологічного нічного піка ГР порівняно з дітьми, хворими на СН і практично здоровими. Взаємозв'язку між рівнями греліну та ІПЧР-1 у пацієнтів із СБНГР, СН і в здорових осіб не виявлено. Введення клонідину не викликає вірогідних змін у рівні греліну в дітей із низькорослістю внаслідок СБНГР, дефіциту ГР та у дітей без порушення росту. 5. Наявність гіповітамінозу D потребує відповідної корекції, а саме – додавання в комплекс терапії препаратів віт D у вікових дозах. Недостатність/дефіцит віт D у дітей із дефіцитом ГР повинні бути нормалізовані до початку терапії препаратами рГР. Додавання

препаратів віт D дозволяє незалежно від стану соматотропної функції гіпофіза підвищити швидкість росту таких пацієнтів і досягти ними цільового росту. 6. Підвищення індексу маси тіла супроводжується зниженням рівня віт D у 38,0% дітей та підлітків з ожирінням на тлі ДГ; інсулінорезистентність асоціюється з вірогідним зниженням рівня віт D. У 18,8% обстежених рівень віт D знижувався із підвищенням рівня паратгормону. Підвищення рівня віт D у 63% випадків супроводжуються підвищенням рівня віт D-зв'язувального білка. 7. До переліку досліджень при обстеженні дітей із низькорослістю, ожирінням на тлі ДГ та з ЦД1 рекомендовано включати визначення рівня віт D у плазмі крові незалежно від типу захворювання та стану соматотропної функції. 8. Носійство алелі G поліморфного локусу rs1544410 BsmI гена рецептора віт D VDR (rs11568820) значно підвищує ризик розвитку СН.

«Дослідження частоти $BRAF^{V600E}$ мутації в радіогенних і спорадичних папілярних тиреоїдних карциномах залежно від віку хворих на час операції» (наукові керівники: д-р мед. наук, проф., акад. НАМН України, чл.-кор. НАН України Тронько М.Д., д-р біол. наук, проф. Богданова Т.І.).

Вступ. Післячорнобильський радіогенний рак ЩЗ (РЩЗ) в опроміненіх дітей та підлітків України, як доведений основний медичний наслідок аварії на ЧАЕС, потребує довгострокового моніторингу захворюваності серед відповідного населення та детального аналізу поведінки папілярної тиреоїдної карциноми (ПТК). Розвиток ПТК пов'язаний із численними молекулярно-генетичними пошкодженнями в МАПК шляху, головним чином, із різними перебудовами в генах, так званими «fusions», і з точковими мутаціями, найчастіше $BRAF^{V600E}$ мутацією. **Мета:** продовжити моніторинг захворюваності на РЩЗ у групі підвищеного ризику (діти та підлітки України на момент аварії на ЧАЕС), визначити частоту $BRAF^{V600E}$ мутації в радіогенних і спорадичних ПТК в однакових за віком групах, порівняти клініко-морфологічні показники $BRAF$ -позитивних і $BRAF$ -негативних карцином, а також провести клініко-гістопатологічний аналіз радіогенних ПТК пацієнтів віком до 49 років, опроміненіх у дитинстві, залежно від $BRAF^{V600E}$ -статусу та рівня ймовірності причинно-наслідкового

зв'язку (ЙПНЗ) між «чорнобильським» опроміненням та розвитком ПТК. **Матеріал і методи.** Моніторинг захворюваності проводився з використанням епідеміологічних методів, наявність $BRAF^{V600E}$ -мутації визначалася сумісно з Університетом Нагасакі (Японія) за допомогою імуногістохімічного дослідження з моноклональними антитілами anti- $BRAF$ V600E (VE1) на 428 випадках радіогенних ПТК (пацієнти, які народилися до аварії на ЧАЕС) та 138 випадках спорадичних ПТК (пацієнти, які народилися після аварії на ЧАЕС). Висновки зроблено на основі детального статистичного одно- та багатоваріантного аналізу. **Результати.** Встановлено, що захворюваність на РЩЗ у групі підвищеного ризику, як у цілому по Україні, так і в шести найбільш постраждалих північних регіонах, характеризувалася зростальним трендом протягом періоду від 1990 до 2020 року. Суттєвою залишилася різниця між показниками захворюваності в найбільш і найменш постраждалих регіонах України протягом 2018-2020 рр.: 2,2 раза в дітей та 1,9 раза в підлітків на момент аварії на ЧАЕС. Захворюваність серед дітей, підлітків і дорослих (віком від 19 до 33 років), які народилися після аварії на ЧАЕС, протягом означеного періоду, як і в попередні роки спостереження, була значно нижчою в цілому по Україні, ніж у відповідних вікових групах осіб, які народилися до 1987 року. Зафіксоване в останні роки зростання захворюваності серед осіб, які народилися після аварії на ЧАЕС і не зазнали впливу радіаційного опромінення, віддзеркалює світову тенденцію поширення РЩЗ внаслідок значного покращення діагностичних можливостей щодо виявлення та видалення пухлин низького ступеня ризику. Частота $BRAF^{V600E}$ мутації у пацієнтів віком до 28 років була вірогідно нижчою в радіогенних ПТК порівняно зі спорадичними (10,5% проти 30,4%, $p < 0,001$). $BRAF^{V600E}$ -позитивні ПТК характеризувалися подібними структурними та інвазійними властивостями, незалежно від етіології, та не були пов'язані з більш агресивним перебігом захворювання. На відміну від цього, $BRAF^{V600E}$ -негативні ПТК частіше мали солідно-трабекулярний характер росту, екстратиреоїдне розповсюдження, віддалені метастази та вищий загальний показник інвазійності ($p < 0,001$ для всіх означених характеристик).

Актуальна інформація

У пацієнтів віком до 49 років, опромінених у дитинстві, наявність $BRAF^{V600E}$ мутації в ПТК асоціювалася з більш дорослим віком на момент аварії на ЧАЕС та на час операції, подовженим періодом латентності, низькими показниками ЙПНЗ, суттєвими розбіжностями в частоті різних структурних, інвазійних характеристик порівняно з пацієнтами з відсутністю $BRAF^{V600E}$ мутації ($p < 0,001$ для всіх означених характеристик), а також схильністю до розвитку радіоїод-рефрактерних $BRAF^{V600E}$ -позитивних рецидивів метастазів. **Висновки.** 1. Встановлено, що захворюваність на РЩЗ в осіб віком до 18 років на момент аварії на ЧАЕС характеризувалася зростальними часовими трендами до 2020 року в різних регіонах України; наявна різниця між показниками в найбільш і найменш постраждалих регіонах може свідчити за наявність додаткової радіогенної компоненти захворюваності в забруднених регіонах України понад 30 років. 2. Захворюваність серед осіб віком до 33 років, що народилися після аварії на ЧАЕС була значно нижчою в цілому по Україні в усі періоди спостереження. 3. У пацієнтів віком до 28 років на час операції $BRAF^{V600E}$ -мутація була більш властива спорадичним, ніж радіогенним ПТК. 4. У пацієнтів віком до 49 років, опромінених у дитинстві, наявність $BRAF^{V600E}$ -мутації в ПТК порівняно з пацієнтами з відсутністю такої мутації асоціювалася з більш дорослим віком на момент аварії на ЧАЕС та на час операції, подовженим періодом латентності та низькими показниками ЙПНЗ. 5. Гістопатологічні та клінічні характеристики ПТК, пов'язані виключно з позитивним $BRAF^{V600E}$ -статусом, незалежно від вікового конфаундери та рівня ЙПНЗ — це висока частота мікрокарцином, переважання папілярної будови та частіші онкоцитарні зміни. 6. $BRAF^{V600E}$ -позитивні ПТК не асоціювалися з ознаками вищих інвазійних властивостей із підвищенням рівня ЙПНЗ, що не дає підстав для будь-яких особливих рекомендацій щодо первинного лікування хворих середнього віку з $BRAF^{V600E}$ -позитивними ПТК, які зазнали опромінення внаслідок аварії на ЧАЕС. 7. З огляду на те, що $BRAF^{V600E}$ -позитивний статус ПТК мав прогностичний вплив на безрецидивну виживаність і підвищував шанс розвитку рецидивів радіоїод-рефрактерних метастазів, визначення цього

статусу та врахування специфічних патологічних ознак первинної пухлини, можуть бути корисними при проведенні радіоїодтерапії та для більш ретельного післяопераційного спостереження за такими пацієнтами.

«Оптимізація діагностики, хірургічного лікування та прогнозування перебігу пухлин щитоподібної залози, інциденталом надниркових залоз та паратиреоїдних аденом» (науковий керівник: д-р мед. наук, проф., членкор. НАМН України Коваленко А.Є.).

Вступ. В останні роки велике клінічне значення набуло молекулярне тестування як додатковий метод оцінки ризику злоякісності. Встановлено, що при тиреоїдних карциномах більшість молекулярних подій пов'язані з мутацією генів $BRAF$, RAS , RET/PTC і $PAX8/PPAR\gamma$. Очікується, що молекулярні тести зможуть передбачити ризик раку в тиреоїдних вузлах із високою точністю, усуваючи невизначеність цитологічного дослідження, а генетичний портрет пухлини визначатиме характер лікування та прогноз. Впровадження молекулярно-генетичного тестування в клінічну практику як діагностичного доповнення до цитопатології може знизити кількість необґрунтованих оперативних втручань діагностичного характеру. **Мета:** визначити діагностичну значущість молекулярно-генетичного тесту, який складається з мутацій та транслокацій 7 генів $BRAF^{V600E}$, $HRAS$, $NRAS$, $KRAS$, $RET/PTC1$, $RET/PTC3$ і $PAX8/PPAR\gamma$ в цитоморфологічній діагностиці вперше виявлених тиреоїдних вузлів. **Матеріал і методи.** У дослідження ввійшли 228 пацієнтів із вперше виявленими вузловими утвореннями ЩЗ, серед яких 82 були згодом прооперовані та морфологічно верифіковані. Збір матеріалу для молекулярно-генетичних досліджень проводився шляхом тонкоголкової аспіраційної пункційної біопсії вузла ЩЗ. Нуклеїнова кислота була ізольована за допомогою афінних колонок та набору реагентів «Quick-DNA miniprep kit» («Zymo Research», США), після чого з нею був проведений ПЛР-аналіз. **Результати.** Одночасний цитологічний та молекулярно-генетичний аналіз пунктатів вузлів ЩЗ показав, що позитивні генетичні маркери можуть виявлятися у всіх інформативних варіантах цитологічних висновків по класифікації The Bethesda System for Reporting Thyroid

Cytopathology (TBSRTC). Відмічено, що частота мутаційно-позитивних спостережень збільшувалася від нижнього діагностичного класу — II (доброякісні) (12 із 82 біопсій, 14,6%) до вищих класів. Діагностичні класи III і IV (атипія невизначеної значущості та фолікулярна неоплазія) показали вірогідне збільшення ($p < 0,001$) частини мутаційно-позитивних спостережень (20 із 93 біопсій, 21,5%). У діагностичних класах V і VI (підозра на злоякісність і злоякісність) мутаційно-позитивні спостереження становили вже 47,2% (25 із 53 біопсій). Також відзначено, що BRAF-подібні генетичні альтерації (BRAF^{V600E}, RET/PTC1 RET/PTC3) вірогідно частіше ($p < 0,001$) відзначалися в діагностичних класах V та VI вищим ризиком малігнізації (24 з 25 біопсій, 96%) порівняно з більш «спокійними» діагностичними класами II (4 з 10 біопсій, 40%), III і IV (9 із 20 біопсій, 45%). Навпаки, RAS-подібні мутації (HRAS, NRAS, KRAS і PAX8/PPAR γ) частіше спостерігалися в діагностичних класах із нищим ризиком злоякісності: II (6 із 10 біопсій, 60%); III і IV (11 із 20 біопсій, 55%) на відміну від діагностичних класів V і VI (1 із 25 біопсій, 4%). При оцінці результатів молекулярного тестування тиреоїдних вузлів після їх хірургічного видалення виявлено, що найбільш показовою була присутність BRAF мутацій (56,2%) при класичному варіанті папілярної карциноми. Мутації онкогену RET при цьому типі карциноми були не так значущі та позитивні лише в одному спостереженні. RAS-подібні мутації (HRAS, NRAS, KRAS і PAX8/PPAR γ) найчастіше були виявлені у випадках фолікулярного варіанта папілярної тиреоїдної карциноми (18,7% спостереження), неінвазивної фолікулярної неоплазії з ядерними ознаками папілярної карциноми (NIFTP) (28,6% спостереження) і фолікулярної аденоми (28,5% спостереження). **Висновки.** 1. Проведення молекулярно-генетичного тестування на доопераційному етапі може виявити наявність генетичних альтерацій, навіть у цитологічно доброякісних вузлах, та вплинути на тактику ведення таких пацієнтів. 2. Частота мутаційно-позитивних біопсій тиреоїдних вузлів була пов'язана з ризиком малігнізації в кожному діагностичному класі, що підтримувало ідентифікацію прогностично значущих діагностичних категорій. 3. Тест 7 генів може

бути дієвим додатковим методом до аналізу стратифікації ризику малігнізації тиреоїдних вузлів цитологічних діагностичних класів III (AUS/FLUS) і IV (FN/SFN) зі складною невизначеною інтерпретацією результатів. 4. Для папілярної карциноми найбільш характерна присутність BRAF^{V600E} мутацій, але не у всіх випадках, що дозволяє їх розділити на BRAF-позитивні та BRAF-негативні. 5. Присутність RAS-подібних мутацій в тиреоїдних вузлах свідчить про необхідність хірургічного втручання у зв'язку з високим ризиком їх злоякісності.

«Оптимізація лікування хворих на дифузний токсичний зоб з автоімунною офтальмопатією на підставі аналізу клініко-імунологічних особливостей перебігу захворювання та віддалених результатів лікування» (науковий керівник: канд. мед. наук, старш. наук. співроб. Терехова Г.М.).

Вступ. Автоімунна офтальмопатія (АО) — автоімунне захворювання, що характеризується комплексним ураженням тканин орбіти та супроводжується інфільтрацією, набряком, проліферацією ретробульбарної жирової клітковини, м'язів та сполучної тканини. Патогенез АО тісно пов'язаний з автоімунними захворюваннями ЩЗ: із хворобою Грейвса (дифузний токсичний зоб, ДТЗ) — у 90% випадків, із тиреоїдитом Хашимото — у 10% випадків, але може перебігати і як незалежне від патології ЩЗ захворювання. Відомо, що ДТЗ — це автоімунне захворювання, яке характеризується інфільтрацією тиреоїдних антиген-специфічних Т клітин у тканини, що експресують рецептори тиреотропного гормону (рТТГ). Доведено, що цитокіни беруть активну участь у розвитку АО при ДТЗ, однак залишаються дискусійними питання щодо специфічності цитокінів при АО. Актуальною проблемою є дослідження результатів лікування АО за ДТЗ та створення новітніх схем профілактики та лікування цієї патології. **Мета:** оптимізувати лікування ДТЗ з АО на підставі аналізу клініко-імунологічних особливостей перебігу захворювання та оцінки віддалених результатів. **Матеріал та методи:** анкетування, клінічні ендокринологічне та офтальмологічне обстеження, ультразвукове дослідження орбіт, гормональні, імуноферментні та біохімічні дослідження. **Результати.** Зі 100 пацієнтів

Актуальна інформація

із ДТЗ і АО еутиреоз діагностували в 65% осіб, гіпертиреоз – у 18% і субклінічний гіпертиреоз – у 17%. Рівень антитіл до рецепторів тиреотропного гормону (АТ рТТГ) становив $11,07 \pm 1,03$ Од/мл (норма: $<0,55$ Од/мл), що підтверджувало наявність ДТЗ. Ці зміни супроводжувалися збільшенням рівня фактора некрозу пухлин α у сироватці крові до $7,12 \pm 1,3$ пг/мл (індивідуальні показники: 4,0-9,3 пг/мл), що можна розглядати як один з аспектів патогенезу формування змін із боку органу зору. Рівень прозапального цитокіну Іл-1 β вірогідно зростає в пацієнтів із ДТЗ порівняно з групою здорових осіб. У пацієнтів з активною стадією АО при ДТЗ рівень Іл-1 β вірогідно перевищує цей показник у групі пацієнтів без АО, що може вказувати на специфічність даного цитокіну як маркера активності запального автоімунного процесу в орбітах. Клінічне обстеження стану орбіт виявило, що більшість осіб мали АО III-IV стадії за класифікацією NOSPECS і активність за шкалою CAS складала 2,64 бала (неактивна АО), тоді як у 49 осіб активність за шкалою CAS складала 5,20 бала (активна АО). За допомогою ультразвукового дослідження орбіт встановлені специфічні зміни ретробульбарної жирової клітковини та міопатія м'язів орбіти. Недостатність 25-гідроксिवітаміна D є у всіх пацієнтів із ДТЗ, а в пацієнтів з АО його рівень вірогідно нижчий, ніж у пацієнтів без АО. Комплексне лікування АО з використанням пульс-терапії метілпреднізолоном, препаратів селену та вітаміну D₃ призводить до регресу проявів офтальмопатії. Рівень прозапального цитокіну інтерлейкіну-1 β (Іл-1 β) вірогідно зростає в пацієнтів із ДТЗ порівняно з групою здорових осіб. У пацієнтів з активною стадією АО при ДТЗ рівень Іл-1 β вірогідно перевищує цей показник у групі пацієнтів без АО, що може вказувати на специфічність даного цитокіну як маркера активності запального автоімунного процесу в орбітах. Лікування хворих з активним перебігом АО, що прогресує, на тлі ДТЗ препаратом цитостатиків мофетилмікофенілатом дозволило отримати виразний позитивний ефект шляхом зменшення проявів активності АО за шкалою CAS, рівнів АТ рТТГ і С-реактивного білка. **Висновки.** 1. АО за ДТЗ призводить до значного зниження самооцінки та якості життя хворих, серед яких

переважали жінки середнього віку; клінічне обстеження стану орбіт виявило, що більшість осіб мали неактивну АО III-IV стадії за NOSPECS; 49 осіб мали активну форму АО. 2. У хворих на АО виявлено підвищення рівня фактора некрозу пухлин α і рівня АТ рТТГ, який за тиреостатичної терапії вірогідно знижується; недостатність 25-гідроксिवітаміна D є у всіх пацієнтів із ДТЗ, а в пацієнтів з АО його рівень вірогідно нижчий, ніж у пацієнтів без АО. 3. У хворих на ДТЗ з АО спостерігається збільшення об'єму ретробульбарної жирової клітковини, набряк хоріоретинального комплексу та міопатія м'язів органу зору. 4. Вірогідне підвищення концентрації прозапального цитокіну Іл-1 β та АТ рТТГ у пацієнтів із ДТЗ та АО, порівняно з пацієнтами без АО, може свідчити про специфічність цього показника як діагностичного маркера при автоімунному процесі в тканинах орбіт.

«Розробити та дослідити ефективність нових засобів профілактики захворювань ендокринної системи з метою їх впровадження в клінічну практику» (науковий керівник: д-р мед. наук, проф. Кравченко В.І.).

Вступ. Фактори зовнішнього середовища (зокрема, мікро- та макроелементи) чинять сильну дію на виникнення захворювань організму, зокрема ендокринних. Ми виявили дефіцит Zn, Fe, Se в раціоні населення північних регіонів України, який був більш виразний у пацієнтів із тиреоїдною патологією. Виявлені порушення вмісту мікроелементів у крові під час першої та другої половини вагітності. **Мета:** розробити нові препарати для групової та індивідуальної профілактики ендокринної патології, дослідити їх ефективність та рекомендувати для впровадження. **Матеріал і методи.** Обстежено 260 мешканців м. Києва та Київської області: 104 – із хворобою Грейвса, 16 – з автоімунним тиреоїдитом (АІТ), 35 – із зобом і 105 – без тиреоїдної патології (контрольна група), у сироватці крові яких визначали рівень селену спектрофлуориметричним методом, рівні інших елементів – масспектрометричним методом. **Результати.** Рівень селену в сироватці крові хворих Грейвса був вірогідно нижчим порівняно з контролем: Ме становила 29,35 та 1-3 квартилі [6,85-58,77] мкг/л. З віком селенодефіцит посилювався. У пацієнтів із хворобою Грейвса спостерігали

підвищений рівень тиреоїдних гормонів, знижений рівень тиреотропного гормону (ТТГ) і збільшений об'єм ЩЗ. Через 3 і 6 місяців після приймання тирозолу відбулася повна нормалізація рівня тиреоїдних гормонів і ТТГ, а також збільшення рівня селену в крові, який залишався нижчим порівняно з контролем. У групі хворих зареєстрований зв'язок між рівнем селену та йодурією ($p < 0,05$), спостерігається кореляція між титром антитіл до рецептора ТТГ та рівнем селену в сироватці крові ($p < 0,05$), та як і в контролі кореляція між показниками функції ЩЗ та рівнем селену в сироватці крові ($p < 0,05$). Показано зниження титру антитіл до рецепторів ТТГ при підвищенні рівня селену в крові. У пацієнтів з автоімунним тиреоїдитом встановлено збільшення об'єму ЩЗ, підвищення рівнів антитіл до тиреопероксидази та ТТГ. Ме екскреції йоду з сечею в дослідних групах був вірогідно нижчим порівняно з контролем (51,7 мкг/л проти 80,5 мкг/л, $p < 0,05$), що свідчить про наявність йододефіциту слабкого ступеня. Відносний ризик розвитку АІТ при низькому вмісту магнію становив $RR=5,4$ (95% ДІ [2,7-8,8], $p < 0,001$), при низькому вмісту кальцію — 2,9 (95% ДІ [1,8-3,6], $p < 0,001$) та при низькому вмісту цинку — 2,3 (95% ДІ [1,6-2,6], $p < 0,01$). У хворих із тиреоїдною патологією (тиреотоксикоз, зоб і гіпотиреоз) Ме екскреції йоду з сечею був вірогідно нижчим порівняно з хворими з еутиреозом (71,7 мкг/л проти 87,9 мкг/л), що свідчить про наявність йододефіциту слабкого ступеня. Встановлена вірогідна кореляція між вмістом цинку та заліза в сироватці крові контрольної групи та групи з тиреоїдною патологією. Розроблений лабораторний регламент виготовлення таблеток із цитратом кальцію і вітаміном D_3 , таблеток з йодом, таблеток із селеном і таблеток із йодом та селеном. **Висновки.** 1. Виявлено низький рівень селену в сироватці крові та високий титр антитіл до рецепторів тиреотропного гормону (АТрТТГ) при хворобі Грейвса, зареєстрований зв'язок між рівнем селену та йодурією ($p < 0,05$), спостерігається кореляція між титром АТрТТГ, та, як і в групі контролю, кореляція між показниками функції ЩЗ ($p < 0,05$). 2. При лікуванні тирозолом підвищення рівня ТТГ та селену в крові знижувало ризик основного показника хвороби Грейвса — титру АТрТТГ у сироватці

крові. 3. При автоімунному тиреоїдиті у хворих Житомирської області вміст елементів Ca, Mg, Zn і Cu в сироватці крові був знижений порівняно з показниками в контрольній групі. 4. Відносний ризик розвитку АІТ при низькому вмісту магнію становив $RR=5,4$ (95% ДІ [2,7-8,8], $p < 0,001$), при низькому вмісту кальцію — 2,9 (95% ДІ [1,8-3,6], $p < 0,001$) та при низькому вмісту цинку — 2,3 (95% ДІ [1,6-2,6], $p < 0,01$). 5. У хворих із тиреоїдною патологією (тиреотоксикоз, зоб і гіпотиреоз) встановлено йододефіцит слабкого ступеня. 6. Створені ефективні та зручні для широкого кола споживачів і водночас доступні засоби для профілактики та лікування недостатності йоду, селену, кальцію, магнію та цинку — швидкорозчинні шипучі таблетки, основною дієвою речовиною яких є цитрат кальцію; запропоновані таблетки можуть бути застосовані як самостійна біологічно активна добавка, або ж як носій інших мікроелементів/макроелементів з вітамінами.

«Удосконалення методів діагностики, прогнозування та корекції ендокринопатій (раку щитоподібної залози та цукрового діабету)» (наукові керівники: д-р мед. наук, проф., акад. НАМН України, чл.-кор. НАН України Тронько М.Д., д-р мед. наук, проф. Кваченюк А.М.).

Вступ. Проблема діагностики та лікування злоякісних пухлин ЩЗ і ЦД залишається актуальною в сучасній медицині. **Мета:** розробити ефективні методи передопераційної діагностики та прогнозування радіюдрезистентності папілярного раку (ПР) ЩЗ для вибору тактики адекватного лікування. **Матеріал і методи.** Цитологічні дослідження проводили на матеріалі тонкогільчастих аспіраційних пункційних біопсій (ТАПБ), отриманих від пацієнтів із патоморфологічно верифікованими ПРЩЗ. Імуноцитохімічні дослідження проводили з використанням моноклональних антитіл (МКАТ) миші проти тиреоїдної пероксидази (ТПО). Концентрацію інтерлейкіну-10 (IL-10) визначали за допомогою методу імуноферментного аналізу, кількість Treg у периферичній крові — методом проточної цитометрії. Для визначення взаємозв'язку довжини теломер й активності теломерази з показниками ліпідного спектра, структурно-функціонального стану серця та церебральних судин і варіабельністю ритму серця (ВРС) у пацієнтів із церебральним

Актуальна інформація

атеросклерозом (ЦА) 1-3-ї стадій і ЦД2, пацієнтів розподілили на 2 групи: 1-а — із ЦА 1-2-ї стадій, 2-а — із ЦА 3-ї стадії, які перенесли ішемічний інсульт (ІІ). Для виявлення чинників, що впливають на довжину теломер, використовували метод побудови логістичних моделей регресії. **Результати.** Встановлено наявність зворотного кореляційного зв'язку між вмістом епітеліальних клітин, які реагують з антитілами до ТПО, та частотою виявлення метастазів у цих пацієнтів у післяопераційний період (після проведення тиреоїдектомії та радіоїодтерапії (РЙТ)) ($p < 0,05$) як за визначенням гама-кореляції ($-0,489362$), так і за методом Спірмена ($-0,344788$). Показано, що при високому вмісті тиреоцитів із позитивною реакцією антитіл до ТПО у пунктатах ПРЩЗ (від 50,0% до 92,0%) не було визначено метастазів у післяопераційний період. При цьому, появу радіоїодрезистентних метастазів (РЙРМ) реєстрували лише у випадках відсутності експресії ТПО в матеріалі ТАПБ ПРЩЗ, або якщо вона мала місце щонайбільше у 25,0% тиреоцитів у пунктатах. Показано, що визначення вмісту тиреоцитів за наявності ТПО у матеріалі ТАПБ ПРЩЗ може бути використано для прогнозування їх поведінки та тенденцій їх метастазування в післяопераційний період. Післяопераційні метастази, зокрема РЙРМ, були визначені в 60,97% (25 із 41 випадків) за наявності особливих фенотипів епітеліоцитів (S-, або «світлих» клітин) у пунктатах первинних ПРЩЗ. Водночас у пацієнтів за відсутності цих клітин у пунктатах ПРЩЗ, такі метастази визначено лише в 35,42% (17 із 48 випадків). Вірогідно підтверджена різниця між частотою метастазування в групах за наявності та відсутності S-клітин у пунктатах первинних ПРЩЗ ($p = 0,0272$). Вперше запропоновано використання визначення експресії ТПО та S-епітеліоцитів у матеріалі ТАПБ ПРЩЗ із метою передопераційного прогнозування поведінку ПРЩЗ у післяопераційний період та розвитку радіоїодрезистентності. Показано, що пік змін кількості регуляторних клітин в обох групах хворих як за наявності легневих метастазів, так і без них, визначається через місяць після РЙТ, а через 3 місяці показник поступово нормалізується. Через півроку після РЙТ кількість Treg повністю відновлюється. Виявлено, що у хворих на ПРЩЗ із віддаленими метастазами вміст протизапального

ІЛ-10 у периферичній крові перевищує показники здорових донорів майже в 4 рази, у групі пацієнтів без віддалених метастазів середні показники були вище норми, але різниця не є вірогідною. У ранні строки (6-7 доба) після РЙТ не виявлено змін вмісту ІЛ-10; через місяць спостерігається збільшення його секреції у хворих обох груп — у період максимальної продукції прозапальних цитокінів; через 6 місяців у більшості хворих показники повертаються до норми. Вміст ІЛ-10 залишається високим у 21% пацієнтів із віддаленими метастазами та в 6% пацієнтів без метастазів. Зважаючи на роль ІЛ-10 у патогенезі фіброзів, визначення його вмісту може мати прогностичну цінність при оцінці можливих радіаційно-індукованих побічних ефектів. Вперше проведено комплексне дослідження структурно-функціонального стану серця, екстра- та інтракраніальних артерій, системної та мозкової гемодинаміки, варіативності серцевого ритму, особливостей довжини теломер та активності теломерази, маркерів оксидативного стресу, оцінено когнітивний статус у хворих із ЦА 1-3-ї стадій залежно від наявності порушень вуглеводного обміну різного ступеня. Встановлено, що для хворих на некомпенсований ЦД2 із ЦА 1-2 стадій порівняно з хворими на компенсований ЦД2 характерні більш суттєві потовщення стінок лівого шлуночка і збільшення міжшлуночкової перегородки, задньої стінки ЛШ, збільшення маси міокарда ЛШ, зниження фракції викиду (ФВ) і ударного об'єму (УО) на фоні пригнічення симпато/парасимпатичного балансу (НЧ/ВЧ) та гіперсимпатикотонії за відсутності значущих відмінностей у церебральній гемодинаміці. Доведено, що ЦА 3-ї стадії у хворих на ЦД2 супроводжується значним зниженням показників антиоксидативного захисту та розвитком атерогенної дисліпідемії на тлі скорочення довжини теломер і нижчого рівня фізичної активності порівняно з пацієнтами із ЦА 3 стадії без ЦД. Виявлено зв'язок довжини теломер із ЛПДНЩ, фракцією викиду і характеристиками діастолічної функції лівого шлуночка (ЛШ) у пацієнтів із ЦД2, а також активності теломерази з індексом атерогенності та індексом загальної напруги вегетативної регуляції ритму серця. **Висновки.** 1. Доведено зворотний кореляційний зв'язок між вмістом епітеліальних клітин із позитивною імуноцитохімічною

реакцією до ТПО у пунктатах ПРЩЗ та частотою їх післяопераційного метастазування. 2. Вміст ТПО-позитивних тиреоцитів у пунктатах ПРЩЗ <25% клітин не виключає його післяопераційного метастазування та появи РЙРМ, а вміст >50% дозволяє прогнозувати їх сприятливу поведінку без розвитку післяопераційних метастазів. 3. Доведена різниця між частотою післяопераційного прогнозування залежно від наявності особливих S-епітеліоцитів у пунктатах ПРЩЗ. Визначення експресії ТПО та S-епітеліоцитів у пункційному матеріалі ПРЩЗ може бути використано для прогнозування їх післяопераційного метастазування та радіоїодрезистентності. 4. У хворих на ПРЩЗ із віддаленими метастазами вміст протизапального Іл-10 у периферичній крові перевищує показники здорових донорів майже в 4 рази, у групі пацієнтів без відділених метастазів середні показники вище норми, але різниця не є вірогідною. 5. У ранні строки (6-7 доба) після РЙТ не виявлено змін вмісту ІЛ-10; через місяць спостерігається збільшення його секреції у хворих обох груп — у період максимальної продукції прозапальних цитокінів; через 6 місяців у більшості хворих показники повертаються до норми. 6. Вміст ІЛ-10 залишається високим у 21% пацієнтів із віддаленими метастазами та в 6% пацієнтів без метастазів. 7. Визначення вмісту ІЛ-10 може мати прогностичну цінність при оцінці можливих радіаційно-індукованих побічних ефектів. 8. Введення терапевтичних активностей РЙ хворим на тиреоїдний рак призводить до порушення кількості регуляторних Т-клітин периферичної крові: максимальні зміни вмісту Трег клітин лімфоцитів периферичної крові визначаються через один місяць після РЙТ; за наявності легневих метастазів вірогідні зміни кількості Трег клітин спостерігається вже на 6 день. 9. Виявлено зв'язок довжини теломер із ЛПДНЩ, фракцією викиду і характеристиками діастолічної функції ЛШ у пацієнтів із різними стадіями ЦА, зокрема із ЦД2), а також активності теломерази з індексом атеросклерозу (ІА) та індексом загальної напруги вегетативної регуляції ритму серця. 10. У пацієнтів із ЦА 1-3-ї стадій виявлено асоціацію певних маркерів оксидативного стресу — каталази, глутатіону — із довжиною теломер й активністю теломерази незалежно від наявності ЦД2. 11. Для пацієнтів

із ЦА 1-3-ої стадій, у яких активність теломерази є більшою, визначено вірогідно нижчі рівні каталази порівняно з даними показниками в пацієнтів із нижчою активністю теломерази. Найбільш стійкий прямий кореляційний зв'язок у даній категорії пацієнтів виявлено між глутатіоном та активністю теломерази, що може свідчити про ключову роль глутатіону в швидкості вкорочення теломер і розвитку атеросклерозу. 12. Встановлено позитивні зв'язки довжини теломер із комплексом інтіма-медіа та показником НЧ/ВЧ, а також негативний зв'язок із діастолічною функцією ЛШ.

«Удосконалити методи лікування хворих на ожиріння на основі вивчення деяких патогенетичних чинників цього захворювання» (науковий керівник: д-р мед. наук Орленко В.Л.).

Вступ. Поширеність ожиріння та його ускладнень обумовлює необхідність вивчення жирової тканини як ендокринного органу, а саме рівня гормонів, що виробляються в жировій тканині (лептин), гормонів шлунково-кишкового тракту (пептид YY), дослідження шляхів їх регуляції та взаємозв'язку з забезпеченістю вітаміном D (віт D), що поглибить розуміння патогенезу ожиріння у хворих на ЦД і буде сприяти розробці індивідуальних методів його профілактики та лікування. Останніми роками велику увагу приділяють проблемі коморбідності, особливо в пацієнтів із метаболічним синдромом або ЦД на тлі ожиріння. Коморбідність коронавірусної інфекції (COVID-19) із ЦД та надмірною вагою/ожирінням підвищує ризик важкого перебігу цього інфекційного захворювання. Оскільки мішенями COVID-19 є ті ж органи та системи, які вже пошкоджені внаслідок дії метаболічних порушень на тлі ЦД та/або ожиріння, тому прогресивно зростає ризик несприятливих серцево-судинних подій та ризик декомпенсації основного захворювання. Це обумовлює необхідність пошуку нових шляхів попередження ускладнень і надання коректної медичної допомоги. **Мета:** оптимізувати виявлення факторів ризику розвитку ожиріння у хворих із порушенням вуглеводного обміну для запобігання його прогресуванню та розробки методів профілактики та лікування. **Матеріал і методи:** біохімічні, імуноферментні, інструментальні та статистичні. **Результати.** Аналіз результатів обстеження хворих після перенесеного COVID-19 із наявним ЦД2 до

Актуальна інформація

захворювання, вперше виявленим ЦД на тлі COVID-19, предіабетом та без порушення вуглеводного обміну з постковідним синдромом виявив вірогідне зниження показників якості життя в пацієнтів із ЦД2. Пацієнти з ЦД2, який був діагностований до перенесеного COVID-19, мали більше проявів постковідного синдрому по шкалі «біль/дискомфорт», ніж група контролю. Також було встановлено, що виникнення тривоги/депресії після перенесеного COVID-19 імовірно не пов'язане із наявністю порушення вуглеводного обміну. Також пацієнти із ЦД2 мали більше труднощів у своїй звичайній повсякденній діяльності порівняно з іншими групами. Таким чином доведено, що перенесений COVID-19 значною мірою вплинув на якість життя пацієнтів із ЦД2, як вперше виявленим, так і з вже наявним. Шляхом дисперсійного аналізу отриманих даних показано, що для пацієнтів з ЦД2, незалежно від перенесеного COVID-19, був характерний дефіцит або недостатність віт D. Також актуальним є вивчення особливостей перебігу COVID-19 у гострому періоді у хворих на ЦД та ожиріння. Проаналізовані результати обстеження та лікування у стаціонарі 75 пацієнтів із середнім та тяжким ступенем перебігу COVID-19 залежно від ступеня порушення вуглеводного обміну та наявності ожиріння. Ускладнення перебігу COVID-19 під час стаціонарного лікування зафіксовані в 30,4% пацієнтів. Встановлено, що частка хворих з ускладненнями протягом лікування в стаціонарі мала пряму кореляційну залежність від рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c) та індексу маси тіла (ІМТ). Так, порівняно з групою пацієнтів, що мають значення HbA1c $\leq 6,4\%$, шанси мати ускладнення в пацієнтів зі значенням HbA1c 6,5-7,0% – вищі у 2,5 раза, у пацієнтів зі значенням HbA1c 7,1-8,0% – вищі в 6,3 раза, а в пацієнтів зі значенням HbA1c $\geq 8,1\%$ – у 14,6 раза. При значенні ІМТ 25,0-29,9 кг/м² шанси на ускладнення в стаціонарі вищі в 3,4 раза, а при значенні ІМТ $\geq 30,0$ кг/м² – вищі в 11,5 раза, ніж при значенні ІМТ $\leq 24,9$. Встановлено, що для чоловіків шанси важкого перебігу COVID-19 вищі в 6,3 раза. У хворих на ЦД2 з ожирінням рівень лептину підвищувався на тлі ожиріння, мав позитивний кореляційний зв'язок з ІМТ, рівнем інсуліну та рівнем загального та вісцерального жиру за показниками біоімпедансного вимірювання; його

рівень не залежав від віку пацієнтів та статі. Вміст лептину суттєво не відрізнявся ($p > 0,05$) при різних ступенях ожиріння. У групі жінок із I ступенем ожиріння виявлено позитивну кореляцію між рівнями лептину і холестерину ЛПНЩ ($r = 0,788$, $p = 0,002$), що дозволяє припустити вплив гіперлептинемії на формування дисліпідемії. Найвищий вміст лептину виявлено при абдомінальному типі ожиріння, що підтверджує численні дані про активну роль вісцеральної жирової тканини в розвитку гіперлептинемії. Також встановлено, що вміст лептину вірогідно не відрізнявся між собою в групах пацієнтів з HbA1c $< 7,5\%$ і 7,5-8,5%, а при HbA1c $\geq 8,5\%$ цей показник вірогідно знижувався. У хворих із HbA1c 7,5-8,5% лептин позитивно корелював з ІМТ ($r = 0,683$, $p = 0,042$) і рівнем глікемії ($r = 0,750$, $p = 0,02$). Виявлено, що концентрація лептину також знижується зі збільшенням тривалості ЦД2. При ультразвуковому дослідженні брахіоцефальних судин виявлено вірогідне підвищення показника товщини комплексу інтима медіа (КІМ) як у групі з глутеофеморальним типом ожиріння ($1,00 \pm 0,06$ мм, $p = 0,001$), так і з абдомінальним ($0,97 \pm 0,02$ мм, $p < 0,001$) порівняно з контрольною групою без метаболічних порушень ($0,56 \pm 0,02$ мм). Існують дані, що на тлі ожиріння порушується транспорт лептину в ЦНС і знижується його вплив на нейропептиди ЦНС, що мають анорексигенний вплив. Зниження рівня лептину у хворих на ЦД з ожирінням може стимулювати на тлі підвищення апетиту набір ваги та сприяти прогресуванню ступеня декомпенсації ЦД та інсулінорезистентності. Рівень пептиду YY був вірогідно нижчим у хворих на ожиріння порівняно зі здоровими особами ($49,04 \pm 1,95$ пг/мл проти $64,72 \pm 3,41$ пг/мл, $p < 0,05$), не залежав від наявності та ступеня компенсації ЦД і показників інсулінорезистентності. Спостерігалась обернена пропорційна залежність між ІМТ, показниками інсулінорезистентності та рівнем пептиду YY. Зниження рівня YYР може впливати на харчову поведінку хворих і порушувати центральні механізми харчового задоволення. У хворих з ожирінням виявлено низький рівень гідроксिवітаміну D (25-ОН-D3), що мав обернений кореляційний зв'язок із рівнем інсуліну і лептину. Мінімальний вміст вітаміну виявлено при абдомінальному типі ожиріння. Не було встановлено

суттєвих змін рівня віт D залежно від ступеня ожиріння, тривалості та компенсації ЦД. У пацієнтів була виявлена негативна кореляція 25-ОН-D3 та КІМ ($r=-0,36$, $p=0,016$). Аналогічні негативні кореляції цих параметрів виявлено у хворих із тривалістю ЦД ≥ 10 років ($r=-0,769$, $p=0,015$) та рівнем HbA1c ($r=-0,486$, $p=0,008$). Очевидно, вітамін 25-ОН-D3 відіграє певну роль у розвитку атеросклеротичного ураження судин. Негативна кореляція рівня 25-ОН-D3 та обводу талії (ОТ) і обводу стегна (ОС) ($r=-0,85$, $p=0,004$) у групі хворих із тривалістю ЦД ≥ 10 років дозволяє припустити, що вміст віт D залежить від типу ожиріння. Крім того, рівень 25-ОН-D3 був вірогідно нижчим у хворих із вперше виявленим ЦД2 та в осіб чоловічої статі. Отже, наші дані підтверджують важливу роль вітаміну 25-ОН-D3 в розвитку інсулінорезистентності та ЦД2. Важливим є дослідження позитивного впливу адекватних доз віт D на прогресування інсулінорезистентності та розвиток ЦД в групах ризику. **Висновки.** 1. Метаболічні порушення є значущим фактором, що негативно впливає на перебіг інфекції COVID-19 та її можливі ускладнення. Особливо небезпечними є наслідки для осіб із вперше виявленим і декомпенсованим ЦД, надмірною вагою та ожирінням. 2. Контроль рівня HbA1c є важливим фактором для планування рекомендацій щодо лікування кожного конкретного пацієнта під час лікування хворих на COVID-19, оцінки тяжкості та прогнозу перебігу інфекційного процесу. 3. Наявність ЦД2 можна вважати фактором ризику виникнення постковідного синдрому в пацієнтів, які одужали від COVID-19. 4. У хворих з ожирінням виявлено вірогідне підвищення рівня адипокінів, а саме лептину та зниження пептиду YY і віт D на тлі підвищених показників інсулінорезистентності та рівня вісцерального жиру. Рівні лептину, пептиду YY та віт D залежали від компенсації ЦД і не змінювались залежно від ступеня ожиріння.

Міжнародні наукові програми

Спільний Українсько-Американський «Науковий проєкт дослідження раку та інших захворювань щитоподібної залози в Україні в результаті аварії на Чорнобильській АЕС» (науковий керівник: д-р мед. наук, проф.,

акад. НАМН України, чл.-кор. НАН України Тронько М.Д.)

Вступ. Аварія на ЧАЕС в Україні 26.04.1986 р. призвела до викиду в атмосферу великої кількості радіоактивного йоду, який накопичується в ЩЗ людини при споживанні забруднених харчових продуктів і призводить до значного збільшення захворюваності на рак ЩЗ серед дітей та підлітків. Понад 20 років назад в рамках Українсько-Американського тиреоїдного проєкту (УАТП) було сформовано когорту з 15 826 суб'єктів віком до 18 років на момент аварії на ЧАЕС з індивідуальними дозами опромінення ЩЗ, які кожні 2-3 роки проходили комплексне обстеження стану тиреоїдної системи. Під час першого обстеження в суб'єктів когорти було виявлено 3612 випадків основних нозологічних одиниць тиреоїдної патології. Протягом 17 років було проведено 6 скринінгів, однак надалі вони були призупинені через фінансові проблеми. Під час вагітності та лактації можливе підвищення чутливості до радіації через швидку проліферацію клітин і концентрацію радіоїоду в молочних залозах, однак відповідні епідеміологічні дані вкрай обмежені. **Мета:** встановити поточний демографічний статус і наявність певних захворювань у членів когорти УАТП та жінок, які народили живу дитину в період з 01.04.1985 р. по 30.06.1986 р. **Матеріал і методи.** Інформація від членів когорти та жінок була отримана шляхом заповнення спеціальних опитувальників через пошту, через телефонні контакти та під час перевірки суб'єкта і внесена в базу даних MS Access. **Результати.** З вересня 2018 року проводиться моніторинг когорти за допомогою демографічного опитування. Оновлено демографічну анкету. Зібрано 13 445 демографічних анкет для 12 979 членів когорти (86,9% від загальної кількості в когорті), в тому числі 3604 анкети — через пошту, 8187 анкет — через телефонні контакти та 1654 анкети — під час перевірки суб'єкта. Зібрано демографічні анкети або уточнено життєвий статус для 3502 (87,1%) жителів Житомирської області, 1783 (79,3%) жителів Київської області, 6084 (91,8%) жителів Чернігівської області, 1444 (89,0%) жителів міста Києва, 292 (81,8%) жителів інших областей України та 52 (20,2%) осіб, які перебувають поза межами України. У рамках пасивного

Актуальна інформація

скринінгу когорти УАТП обстежено 79 осіб та виконано 5 тонкогілкових аспіраційних пункційних біопсій ЩЗ. За цитологічними висновками двом суб'єктам була проведена операція та діагностовано два випадки папілярної карциноми. Отримана інформація про смерть 40 осіб. Завершено розподіл усіх наявних 230 випадків карцином ЩЗ, виявлених у членів когорти УАТП, за 7-м і 8-м виданнями Класифікації TNM, підготовлено електронні таблиці в цифровому форматі з детальними гістопатологічними та клінічними характеристиками 217 папілярних, 11 фолікулярних і 2 медулярних карцином. Підготовлено демографічне дос'є для 15 826 членів когорти УАТП, яке передано співробітникам Національного реєстру раку України для процедури зв'язування. У базу даних додатково внесено 1344 анкети жінок, які народили живу дитину в період з 01.04.1985 р. по 30.06.1986 р. Завершено розрахунок можливих баз даних посилянь для приблизно 12 500 жінок для виявлення випадків раку молочної залози. У результаті попереднього аналізу було виявлено 21 випадок захворювання (ICD10:C50) серед матерів членів когорти УАТП та 145 випадків – серед інших учасників дослідження. За даними Національного реєстру раку України 57 осіб вже померли. **Висновки.** 1. Оновлено демографічну інформацію для 12 979 членів когорти УАТП, серед яких виявлено 230 випадків карцином ЩЗ. 2. Виявлено 166 випадків раку молочної залози, з яких 57 закінчилися летально. 3. Отримані дані дозволять зробити висновок щодо впливу опромінення радіоїодом під час лактації на ризик розвитку раку молочних залоз.

Гранти міжнародних організацій

Міжнародний проект «Чорнобильський банк тканин» (наукові керівники: д-р мед. наук, проф., акад. НАМН України, чл.-кор. НАН України Тронько М.Д., д-р біол. наук, проф. Богданова Т.І.).³

Вступ. Аварія на ЧАЕС призвела до значного зростання захворюваності на рак ЩЗ (РЩЗ) в осіб, які зазнали впливу ¹³¹I у дитячому чи підлітковому віці. У жовтні 1998 року за

підтримки Європейської комісії, Національного інституту раку (США), Меморіального фонду Сасакави (Японія) та ВООЗ було розпочато першу фазу багаторічного міжнародного проекту «Чорнобильський банк тканин» (ЧБТ), який вже понад 20 років сприяє доступу міжнародної наукової спільноти до біологічних зразків пацієнтів із тиреоїдними пухлинами, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС. Останні 5 років ЧБТ фінансово підтримувався лише Національним інститутом раку (США) та Меморіальним фондом Сасакави (Японія), а координувався Імперським коледжем науки, технологій та медицини (Велика Британія). **Мета:** збір і зберігання біологічних зразків доброякісних і злоякісних тиреоїдних пухлин, пов'язаних і не пов'язаних з опроміненням ¹³¹I внаслідок аварії на ЧАЕС, а також збір і зберігання загальних, клінічних і гістопатологічних даних на кожного пацієнта – донора ЧБТ. **Матеріал і методи.** Біологічні зразки (свіжозаморожені пухлинні, позапухлинні та метастатичні (за наявності) тканини, відповідні парафінові блоки та зразки крові) збиралися в пацієнтів, які народилися в 1968 і наступні роки, постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС або не зазнали впливу ¹³¹I (народилися в 1987 і наступні роки), мали доброякісні та злоякісні тиреоїдні пухлини, підписали інформовану згоду та виявили бажання стати донорами ЧБТ. Інститут з самого початку виконання проекту ЧБТ повністю забезпечував збір і зберігання зразків та інформації щодо них. Усі означені дані заносилися онлайн у ЧБТ базу даних за наявності відповідного доступу до сервера Координаційного Центру ЧБТ в Імперському Коледжі науки, технологій та медицини (Велика Британія). **Результати.** Тиреоїдні пухлини в мешканців України (4002 випадки станом на 01.01.2022 р.) становлять більшість (>80%) випадків у ЧБТ. З 2017 року українська частина ЧБТ, окрім повної загальної та гістопатологічної інформації, включає також детальну клінічну інформацію про кожен випадок щодо гормонального стану, цитологічних висновків ТАПБ за класифікацією TBSRTC-2017, даних УЗД, тривалості спостереження, TNM-категорій (за 7-м та 8-м виданнями Класифікації TNM), результатів повторних операцій та радіоїодтерапії, наявності додаткових видів раку, дати та причини можливої смерті від прогресії РЩЗ.

³ Резюме підготовлено науковим керівником міжнародного проекту д-ром біол. наук, проф. Богдановою Т.І.

Електронні таблиці з такою інформацією були автоматично згенеровані з клінічної бази даних Інституту за спеціально розробленим алгоритмом. Протягом 2017-2022 рр. перевірені електронні таблиці з клінічними даними щодо зібраних 4002 випадків було передано до Координаційного Центру ЧБТ. Зібрані випадки проходили додаткову верифікацію гістологічних препаратів Патологічною Панеллю (ПП) проєкту із затвердженням погодженого діагнозу (представник України проф. Т.І. Богданова була Головою ПП протягом 2010-2019 рр.). Українські біологічні зразки всі роки існування ЧБТ проєкту були найбільш популярними зразками для проведення наукових досліджень радіогенного РЩЗ. Понад 4000 українських зразків (заморожені тканини, парафінові блоки, цільна кров і аліквоти з екстрагованими нуклеїновими кислотами) розповсюджено до 38 провідних наукових центрів Європи, США та Японії, що дозволило науковій спільноті за участю співробітників Інституту отримати нові пріоритетні дані щодо гістопатологічних та молекулярно-генетичних особливостей радіогенного РЩЗ. **Висновки.** 1. ЧБТ — це унікальний банк біологічних зразків тиреоїдних пухлин, отриманих від донорів з групи підвищеного ризику щодо розвитку радіогенного РЩЗ після аварії на ЧАЕС. 2. ЧБТ має електронну базу даних з детальною загальною, клінічною, дозиметричною та патологічною інформацією, яка разом зі зразками може надаватися дослідникам за домовленістю з ЧБТ та Інститутом після затвердження Керівним комітетом ЧБТ, членом якого є директор Інституту академік М.Д. Тронько. 3. Виконання Інститутом ЧБТ-проєкту сприяло підвищенню рівня наукових досліджень в Україні в галузі радіаційної медицини завдяки можливості стажування в провідних наукових центрах світу та участі в спільних наукових проєктах, а також дозволило вдосконалити патологічну діагностику тиреоїдної патології внаслідок придбання сучасного обладнання та високоякісних реагентів. 4. Подальша підтримка вже існуючого ЧБТ та продовження збору нових зразків радіогенних і спорадичних тиреоїдних пухлин дозволить світовій науковій спільноті отримати нові знання, спрямовані на з'ясування особливостей радіаційного тиреоїдного канцерогенезу.

Співробітництво з науковими установами

Впродовж 2021 р. Інститут продовжив широке міжнародне співробітництво з питань, пов'язаних із вивченням впливу аварії на ЧАЕС на структуру та функцію ЩЗ. Проєкти виконуються в рамках Всесвітньої організації охорони здоров'я, Комісії Європейського Союзу, Дитячого фонду Організації Об'єднаних Націй, з установами США (Національний інститут раку, Колумбійський та Каліфорнійський університети), Великобританії (Імперіал-коледж, м. Лондон), Німеччини (Науково-дослідний центр екології та здоров'я, м. Нойєрберг, Університет м. Бюрсбург, Університет ім. Гумбольдта, м. Берлін), Японії (Медичний університет, м. Нагасакі, Фонд «Сасакава»), Італії (Навчальний університет, м. Неаполь, Університет м. Мілан, Університет м. Піза), Франції (Університет м. Реймс), Канади (Університет м. Торонто), Бельгії (Вільний Брюссельський університет).

Поданий на конкурс Національного фонду досліджень України «Наука для безпеки і сталого розвитку України» проєкт № 2021.01/0213 «Дослідження перебігу та наслідків COVID-19 у хворих на ЦД та впливу інфекції SARS-CoV-2 на темп біологічного старіння» отримав грант на 2022-2024 рр. (Підстава: Рішення Наукової ради НФДУ, протокол №52 від 07.12.2021 р.).

За підтримки Європейського Союзу, Національного інституту раку (США) і Фонду «Сасакава» (Японія) в Інституті виконується проєкт СП5-Євроатом №211712 «Чорнобильський банк тканин — координовані міжнародні дослідження радіоіндукованого тиреоїдного раку» (строки виконання 2008-2022 рр.).

У співпраці з лабораторіями тиреоїдного канцерогенезу Кембриджського університету (Великобританія), молекулярної біології Волтер Рід шпиталю (США), молекулярної патології Уельського університету та молекулярної патології Імперіал-коледжу м. Лондон (Великобританія) проведені молекулярно-біологічні дослідження з метою пошуку нових маркерів раку ЩЗ.

З 1998 р. в Інституті спільно з Національним інститутом раку (США) виконується Українсько-Американський тиреоїдний проєкт «Дослідження раку та інших захворювань

Актуальна інформація

ЩЗ в Україні, спричинених аварією на Чорнобильській АЕС».

Здійснюється наукове співробітництво між Інститутом молекулярної біології і генетики НАН України та відділом фундаментальних і прикладних проблем ендокринології й відділом хірургії ендокринних залоз Інституту з визначення активності кінази S_6K у відібраних зразках аденом та карцином ЩЗ в рамках виконання НДР «Оптимізація діагностики, хірургічного лікування та прогнозування перебігу пухлин щитоподібної залози, інциденталом надниркових залоз та паратиреоїдних аденом» (науковий керівник д-р мед. наук, проф. Коваленко А.Є., строки виконання 2020-2022 рр.). Рибосомальна протеїн- S_6 -кіназа 2 (S_6K_2) — це серин/треонінова кіназа, що належить до сімейства AGC-кіназ, яке включає Akt, PKC, PDK1 та SGK1. Клітини ссавців експресують дві ізоформи S_6K — S_6K_1 і S_6K_2 . Кожна з них має ядерні та цитоплазматичні варіанти сплайсингу, які ініціюються з різних кодонів. Біохімічні та генетичні дослідження свідчать про участь S_6K в регуляції клітинного розміру, росту та енергетичного обміну.

Дерегуляція функції S_6K тісно пов'язана з низкою патологій, включаючи ожиріння, діабет та рак. Тому S_6K вважаються хорошими мішенями для розробки нових діагностичних та терапевтичних підходів. У співробітництві з проф. Філоненко В.В. планується дослідити вміст ізоформ S_6K в умовно-нормальній та пухлинній тканині папілярної карциноми ЩЗ. На цей час зібрано біоматеріал і проводиться екстракція мРНК та аналіз її чистоти та цілісності. У наступному році одержана мРНК буде аналізуватись методом кількісної ПЛР із використанням праймерів, синтезованих у відділі В.В. Філоненка.

У звітному році тривало наукове співробітництво між відділом епідеміології ендокринних захворювань інституту і лабораторією епігенетики ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» з метою проведення спільних досліджень, спрямованих на вивчення довжини теломер лейкоцитів периферичної крові хворих на ЦД і осіб із порушеною регуляцією рівнів глюкози. (НДР «Розробка, впровадження та оцінка ефективності рекомендацій щодо профілактики розвитку цукрового діабету другого типу серед населення України»,

наукові керівники д-р мед. наук, проф. Кравченко В.І. і д-р мед. наук, проф. Халангот М.Д., строки виконання 2019-2021 рр.). Вперше детально проаналізовані та опубліковані результати вимірювання відносної середньої довжини теломер лейкоцитів крові (LTL) в різних категоріях глікемії. Виконані епідеміологічні дослідження дали можливість встановити новий науковий факт: скорочення LTL переважно пов'язане не з гіперглікемією натще, а з порушеною толерантністю до глюкози.

Тривало наукове співробітництво між відділом епідеміології ендокринних захворювань інституту і ДУ «Інститут медицини праці НАМН України» з метою проведення аналізу біологічного матеріалу на вміст макро- і мікроелементів (хрому, цинку, селену, мангану та молібдену) та їх біомоніторингу в рамках НДР «Розробити та дослідити ефективність нових засобів профілактики захворювань ендокринної системи з метою їх впровадження в клінічну практику» (науковий керівник д-р мед. наук, проф. Кравченко В.І., строки виконання 2020-2022 рр.).

Триває наукове співробітництво між ДУ «Інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України» і відділом діабетології інституту з дослідження провідних чинників ризику, механізмів розвитку та особливостей перебігу серцево-судинної патології у хворих на ЦД для з'ясування основних клініко-діагностичних критеріїв формування кардіальної патології в цієї категорії хворих. (НДР «Вивчити особливості ураження серцево-судинної системи та формування коронарного атеросклерозу у хворих на цукровий діабет», науковий керівник д-р мед. наук Соколова Л.К., строки виконання 2019-2021 рр.). Охарактеризовані особливості перебігу серцево-судинної патології у хворих на ЦД, їх виживання при динамічному спостереженні, виявлені кількісні і якісні характеристики коронарного атеросклерозу, морфологічні особливості ураження коронарних артерій, оцінені особливості медикаментозного лікування хворих на ЦД із серцево-судинною патологією, визначений вплив різних класів цукрознижувальної терапії на формування і перебіг кардіальної патології.

У рамках виконуваної НДР «Удосконалити методи лікування хворих на ожиріння на основі вивчення деяких патогенетичних чинників

цього захворювання» (строки виконання: 2020-2022 рр.). Науково-консультативний відділ амбулаторно-профілактичної допомоги хворим з ендокринними захворюваннями інституту спільно з кафедрою хірургії та судинної хірургії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика проводить доопераційне та післяопераційне спостереження хворих на ЦД з морбідним ожирінням. Розробляються протоколи до-, та післяопераційного обстеження та підготовки, дієтичні рекомендації для цієї категорії хворих. Підготовлена до друку стаття «Роль метаболічної хірургії в лікуванні пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та ожирінням».

У рамках виконуваної НДР «Удосконалення методів діагностики, прогнозування та корекції ендокринопатій (раку щитоподібної залози та цукрового діабету)», (наукові керівники: д-р мед. наук, проф., акад. НАМН України, чл.-кор. НАН України Тронько М.Д. і д-р мед. наук, проф. Кваченюк А.М., лабораторія ультразвукової та функціональної діагностики) спільно з ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» проводиться розробка і вдосконалення методів профілактики, ранньої діагностики та корекції гіперпроліферативної дисгормональної патології репродуктивної системи в жінок, прооперованих із приводу диференційованого раку ШЗ з метою збереження репродуктивного здоров'я жінок.

У 2021 році розпочато наукове співробітництво інституту з медичною клінікою «Добробут» для оцінки клініко-лабораторних та імунологічних показників у хворих на ЦД та COVID-19 з метою створення персоналізованих практичних рекомендацій лікування таких пацієнтів. Аналіз захворюваності та характеру перебігу COVID-19 залежно від наявності ЦД дозволить отримати унікальні для України епідеміологічні дані, які стануть основою для організації подальших проспективних досліджень, спрямованих на вивчення відтермінованих наслідків COVID-19 на здоров'я пацієнтів із ЦД. Визначення в рамках дослідження молекулярних механізмів важкого перебігу COVID-19 при ЦД дозволить визначити панель біомаркерів для предикції розвитку ускладнень, дозволить запобігти їх

розвитку в пацієнтів, хворих на ЦД, обмежити витрати на лікувальні заходи, запобігти розвитку ускладнень та покращити якість життя хворих на ЦД.

Участь у міжнародних наукових організаціях

Наукові співробітники Інституту є членами й беруть участь у роботі міжнародних наукових організацій і комітетів: Експертної групи проекту «Моніторинг щитоподібної залози після ядерних аварій (ТМ-NUC)» – 1, Європейської асоціації ендокринологів – 13, 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 товариства хірургів-ендокринологів – 1.

Інновації

Патенти

У 2021 році заявки на видачу охоронних документів на об'єкти права інтелектуальної власності не подавались у зв'язку з положенням Закону України «Про внесення змін до деяких законодавчих актів України щодо реформи патентного законодавства» від 21.07.2020 р. №816-IX.

Нововведення

За 2021 рік створено 3 нових технології:

- спосіб комбінованого лікування низькорослості в осіб препубертатного віку зі затримкою внутрішньоутробного розвитку (№ держреєстрації 0621U000104);
- спосіб оцінки ефективності корекції порушень обміну сечової кислоти у хворих на цукровий діабет 2-го типу на фоні лікування інгібіторами SGLT-2 (№ держреєстрації 0621U000136);
- технологія оцінки важкого перебігу COVID-19 на основі аполіпропротеїну А1 (ApoA1) у хворих на цукровий діабет (№ держреєстрації 0621U000140).

Актуальна інформація

За результатами перехідних НДР впроваджено в практику 13 власних нововведень, з яких 7 нововведень із методів діагностики, 4 – із методів лікування та 2 – із методів прогнозування ендокринних захворювань та їхніх ускладнень:

- порівняльне імуногістохімічне дослідження BRAF^{V600E}-позитивних і BRAF^{V600E}-негативних радіогенних й спорадичних папілярних тиреоїдних карцином;
- спосіб визначення взаємозв'язку між вмістом остеокальцину в сироватці крові та тяжкістю вісцерального ожиріння й інсулінорезистентністю у хворих на цукровий діабет 2-го типу;
- спосіб оцінки показників композиції тіла та індексу вісцерального ожиріння у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу з різними фенотипічними особливостями на фоні лікування інгібіторами НЗКТГ-2;
- спосіб прогнозування ускладнень цукрового діабету за рівнем остеопротегерину;
- спосіб діагностики діабетасоційованих остеоартритів за маркерами обміну сполучної тканини;
- спосіб діагностики надлишкової маси тіла за допомогою біоімпедансу;
- спосіб корекції дефіциту та недостатності вітаміну D у хворих із надмірною масою тіла та ожирінням;
- оцінка важкого перебігу COVID-19 на основі визначення рівня аполіпопротеїну A1(ApoA1) у хворих на цукровий діабет;
- вплив показників «time in range» при безперервному моніторингу глікемії в дітей та підлітків із цукровим діабетом 1-го типу на компенсацію захворювання;
- взаємозв'язок стану системи гормон росту/ростові чинники, рівні вітаміну D та показників зросту в дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку;
- аналіз поліморфізму гена рецептора вітаміну D у дітей із дефіцитом гормону росту;
- переваги безперервного моніторингу глікемії для оптимізації глікемічного контролю цукрового діабету 1-го типу у дітей та підлітків;

- стратегії хірургічного лікування рецидивних радіюдрезистентних метастазів диференційованої тиреоїдної карциноми в лімфатичні вузли шиї.

Впровадження всіх нововведень підтверджено 51 актом.

Крім того, у 2021 році в Інституті було впроваджено 1 нововведення іншої установи:

- спосіб визначення предикторів регресу та сповільнення прогресування гіпертензивного ураження серця в пацієнтів із резистентною артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом.

Видання

У 2021 р. видано розділ «Епідеміологія автоімунного тиреоїдиту» (автор Кравченко В.І.) в книзі «Автоімунний тиреоїдит у новій реальності (інтригуюча хвороба через століття після першого опису)» (Шидловський В.І., Паньків В.І., редактори. Тернопіль, «Укрмедкнига», 2021. 297 с.).

Видано державний формуляр лікарських засобів «Ендокринологія. Лікарські засоби» (Тронько М.Д., Резніков О.Г., Ховака В.В., Корпачев В.В. та ін.) та інформаційний лист «Стратегії хірургічного лікування рецидивних радіюдрезистентних метастазів диференційованої тиреоїдної карциноми в лімфатичні вузли шиї» (Остафійчук М.В., Коваленко А.Є.).

Також видано 4 планових номери та 1 додаток до науково-практичного медичного журналу «Ендокринологія/Endokrynologia», який внесено до міжнародної наукометричної бази Index Copernicus Journal Master List і бази даних повнотекстових наукових журналів Open Academic Journal Index. Наказами МОН України від 02.07.2020 р. №886 і від 24.09.2020 р. №1188 журнал внесено до Переліку наукових фахових видань України (медичні й біологічні науки відповідно).

Наукові співробітники Інституту опублікували 134 праці, зокрема 28 – за кордоном. До них входять: 79 статей у періодичних наукових журналах (із них 13 – за кордоном), 30 тез в наукових збірниках (із них 6 – за кордоном), 21 статтю опубліковано у виданнях, що індексуються наукометричними базами Web of Science та/або Scopus. Крім цього, співробітники Інституту оформили 2 автореферати дисертацій.

Троє науковців Інституту є членами редколегій іноземних періодичних видань, що входять до наукометричних баз Scopus/Web of Science: Тронько М.Д. — «Obesity and Metabolism» Q4, Резніков О.Г. — «Neurophysiology» Q4 і Халангот М.Д. — «Experimental Biology and Medicine» Q1.

Вчена рада

Вчена рада Інституту працювала згідно із Законом України «Про наукову і науково-технічну діяльність» від 26.11.2015 р. №848-VIII, Законом України «Про внесення змін до Закону «Про наукову та науково-технічну діяльність» від 03.09.2020 р. №870-IX, Типовим положенням про Вчену раду науково-дослідної установи НАМН України, затвердженим Постановою Бюро Президії НАМН від 22.12.2017 р. №25/3, Положенням про Вчену раду Інституту та іншими нормативно-правовими актами, що регламентують діяльність науково-дослідних установ.

Відповідно до п. 6 Типового Положення про Вчену раду наукової установи було обрано новий склад Вченої ради, який затверджено постановою Бюро Президії НАМН України від 08.04.2021 р. №9/4. Серед членів вченої ради 2 академіки НАМН України та члена-кореспондента НАН України, 2 члени-кореспонденти НАМН України, 14 докторів і 7 кандидатів наук. Очолює вчену раду директор Інституту, д-р мед. наук, проф., акад. НАМН України, член-кор. НАН України Тронько М.Д.

У 2021 році відбулося 7 засідань Вченої ради, на яких розглянуто 41 питання. Серед них 79% стосувалися наукової, 9% — організаційно-методичної, 8% — лікувальної та 4% — 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 2021 року на засіданні спеціалізованої вченої ради зі спеціальності «ендокринологія» захищено одну дисертацію «Кардіocereбральні порушення у хворих на цукровий діабет з церебральним атеро-

склерозом: особливості взаємозв'язків, чинники прогресування, діагностика та шляхи корекції» (Черська М.С., дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук).

Підготовка кадрів

Рішенням Атестаційної колегії МОН України від 2.11.1999 р., протокол №4/9-2/4, затверджено постійну докторантуру зі спеціальності 14.01.14 — «ендокринологія» в Інституті, яку перереєстровано рішенням Атестаційної колегії МОН 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 — «ендокринологія» та підготовку дисертацій здобувачами. На кінець 2021 року на базі Інституту здобувачами виконувалися 7 докторських і 7 кандидатських дисертацій.

Відповідно до пункту 1 частини другої статті 6 Закону України «Про ліцензування видів господарської діяльності» та на підставі рішень Ліцензійної комісії МОН 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») з ліцензійним обсягом освітньої послуги — 10 осіб. (Підстава: Наказ МОН України №123-л від 16.06.2017 р.).

Станом на 01.01.2021 р. в аспірантурі зі спеціалізації 14.01.14 — «ендокринологія» навчалися: без відриву від виробництва на умовах контракту — 2 особи та з відривом від виробництва державним коштом — 1 особа.

Протягом року до аспірантури зі спеціалізації 14.01.14 — «ендокринологія» зараховано 4 лікарів: з відривом від виробництва державним коштом — 3 особи та без відриву від виробництва на умовах контракту — 1 особа. 1 особа була відрахована з аспірантури з відривом від виробництва за власним бажанням.

Станом на 01.01.2022 р. в аспірантурі навчаються 6 аспірантів: в аспірантурі з відривом від виробництва коштом державного бюджету — 3 особи та в аспірантурі без відриву від виробництва на умовах контракту — 3 особи.

Актуальна інформація

Поза аспірантурою виконують дисертаційні роботи на здобуття ступеня доктора філософії 7 осіб.

З метою підвищення фахової кваліфікації лікарів-ендокринологів України по системі on line проведено 6 науково-практичних конференцій «Школа ендокринолога» з питань сучасної теоретичної та клінічної ендокринології.

Усього протягом 2021 року на планових циклах підвищили кваліфікацію 324 лікарів.

Лікувально-профілактична робота

Клініка Інституту є науково-практичним структурним підрозділом, на базі якого надається високоспеціалізована медична допомога профільним хворим, проводиться апробація нових методів діагностики та лікування, фармпрепаратів і медичної техніки. Клініка є базою для підготовки аспірантів, клінічних ординаторів і підвищення кваліфікації лікарів. Структура спеціалізованих відділень клініки відповідає науковій тематиці Інституту.

Фондом клініки було перепрофільовано 40 ліжок для лікування хворих на ЦД, інфікованих COVID-19; проліковано 25 хворих.

Аналіз ефективності роботи клініки Інституту свідчить, що планові показники її роботи істотно не відрізняються від показників інших клінік: проліковано хворих у стаціонарі — 3268, проведено ліжко-днів — 24 482, середнє число зайнятості ліжок — 124,91, середній обіг ліжка — 16,67, середня тривалість перебування хворого на ліжку — 7,49 дня, що є оптимальним на даному етапі з врахуванням санітарно-епідеміологічної ситуації в країні та світі (план ліжко-днів виконано на 44,8% через складну санітарно-епідеміологічну ситуацію в країні).

У стаціонарі проліковано 0,77% хворих I категорії складності, 1,19% — II, 35,13% — III, 32,74% — IV і 30,17% — V категорії складності, тобто в клініку Інституту госпіталізують хворих зі складною ендокринною патологією (летальність — 0,0%). Проведено 1307 операцій (післяопераційна летальність — 0,0%). За звітний період госпіталізовано 2861 тематичний хворий (87,54%).

У консультативній поліклініці Інституту прийнято 35 205 хворих, у т.ч. 32 159 дорослих і 3046 дітей, 15 897 киян і 19 308 осіб з інших населених пунктів (зокрема, 6476 мешканців сільської місцевості).

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

У звітному році Інститут був визначений госпітальною базою для приймання хворих та осіб з підозрою на COVID-19 відповідно до Розпорядження Керівника робіт з ліквідації наслідків надзвичайної ситуації від 27.10.2021 р. №21.

Штат співробітників

Станом на 31.12.2021 р. в Інституті працюють 446 співробітників, у т.ч. за розділом «клініка» — 327 (59 лікарів, 3 доктори наук і 10 кандидатів наук) і за розділом «наука» — 119 (72 наукових співробітники, 20 докторів наук і 34 кандидати наук).

16.09.2021 р. НАМН України на підставі Статуту НАМН України обрала заступника директора Інституту з наукової роботи, д-ра біол. наук, проф. Ковзун О.І. членом-кореспондентом НАМН України зі спеціальності «молекулярна ендокринологія» і завідувача відділу хірургії ендокринних залоз, д-ра мед. наук, проф. Коваленка А.Є. членом-кореспондентом НАМН України зі спеціальності «ендокринна хірургія».

У звітному році присвоєно: почесне звання «Заслужений діяч науки і техніки України» заступниці директора Інституту з наукової роботи, д-ру біол. наук, проф. Ковзун О.І. (Указ Президента України №257/2021 від 18.06.2021 р.), почесне звання «Заслужений лікар України» заступниці головного лікаря, канд. мед. наук Вишневській О.А. (Указ Президента України №92/2021 від 08.03.2021 р.), вчене звання професор за спеціальністю 222 «Медицина» д-ру мед. наук Болгову М.Ю. (Підстава: Наказ МОН України №1290 від 30.11.2021 р.).

У складі вчених Інституту працюють: акад. НАМН України й чл.-кор. НАН України Трощко М.Д., акад. НАМН України й чл.-кор. НАН України Резніков О.Г., чл.-кор. НАМН України Коваленко А.Є., чл.-кор. НАМН України Ковзун О.І., а також 10 професорів, 8 заслужених діячів науки й техніки України та 6 заслужених лікарів України. Провідні вчені Інституту є членами та експертами міжнародних організацій — Організації Об'єднаних Націй, Всесвітньої організації охорони здоров'я, членами іноземних академій наук і наукових товариств.

У 2021 році Почесною Грамотою Президії НАМН України нагороджено завідувачку відділу загальної ендокринної патології Інституту, канд. мед. наук, старш. наук. співроб. Терехову Г.М. Канд. біол. наук Фалюш О.А. отримувала стипендію Кабінету Міністрів України для молодих учених (Підстава: Рішення президії Комітету з Державних премій України від 06.11.2020 р. №6, від 29.04.2021 р. №1 і від 26.10.2021 р. №5).

Список використаної літератури

1. Тронько МД, Ковзун ОІ, Сологуб НВ, Гончар ІВ, Пастер ІП. Результати роботи ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» у 2018 році. *Ендокринологія*. 2019;24(1):81-92 (Tronko MD, Kovzun OI, Sologub NV, Gonchar IV, Pasteur IP. The results of the work at the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine» for 2018. *Endokrynologia*. 2019;24(1):81-92. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2019.24-1.81.
2. Тронько МД, Ковзун ОІ, Сологуб НВ, Пастер ІП. Результати роботи ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» за 2019 рік. *Ендокринологія*. 2020;25(2):184-194 (Tronko MD, Kovzun OI, Sologub NV, Pasteur IP. The results of the work at the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine» for 2019. *Endokrynologia*. 2020;25(2):184-194. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2020.25-2.184.
3. Тронько МД, Ковзун ОІ, Сологуб НВ, Пастер ІП. Результати роботи ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» за 2020 рік. *Ендокринологія*. 2021;26(2):205-220 (Tronko MD, Kovzun OI, Sologub NV, Pasteur IP. The results of the work at the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine» for 2020. *Endokrynologia*. 2021;26(2):205-220. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2021.26-2.205.

Список скорочень

Інститут – Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка Національної академії медичних наук України»

МОН – Міністерство освіти і науки (України)

НАМН – Національна академія медичних наук (України)

НАН – Національна академія наук (України)

НДР – науково-дослідна робота

ЦД – цукровий діабет

ЦД1 – цукровий діабет 1-го типу

ЦД2 – цукровий діабет 2-го типу

ЧАЕС – Чорнобильська АЕС

ЩЗ – щитоподібна залоза

Примітка: в резюме науково-дослідних робіт і міжнародних проєктів використані локальні скорочення.

Подяка

Автори висловлюють подяку д-ру мед. наук, проф., акад. НАМН України, чл.-кор. НАН України Резнікову О.Г., д-ру біол. наук, проф.

Богдановій Т.І., д-ру мед. наук, проф. Большовій О.В., д-ру мед. наук, проф. Кравченку В.І., д-ру мед. наук, проф. Халанготу М.Д., д-ру біол. наук Зелінській Г.В., д-ру мед. наук Зінич О.В., д-ру мед. наук Орленко В.Л., д-ру мед. наук Поповій В.В., д-ру біол. наук Пушкарьову В.М., д-ру мед. наук Соколовій Л.К., канд. мед. наук Таращенко Ю.М. і канд. мед. наук, старш. наук. співроб. Тереховій Г.М. за підготовку резюме науково-дослідних робіт і міжнародних проєктів.

The results of the work at the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine» for 2021

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

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

Abstract. State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (hereinafter — the Institute) is an advisory and hospital institution which provides care to adults and children with endocrine pathology. The Institute is also the leading scientific research base in Ukraine to prepare graduate students, clinical residents, defense of doctoral and candidate dissertations in the field of «endocrinology», to train specialists in internship and information courses. The goal is to analyze the results of the Institute's work for 2021. **Material and methods.** The object was the report of the Institute for 2021, and the subject — scientific reports on topics and projects, statistics on science and clinic ones. Research methods include the selection, grouping and analysis of scientific reports and statistics. **Results.** Realization of 3 fundamental researches in the field of theoretical and clinical medicine was continued at the Institute in 2021. There were 10 applied and scientific, and technical developments, 1 international research program and 1 project for a grant of international organizations among them. 3 new technologies were created, 13 own and 1 innovations of other institutions were implemented into practice. There were 134 works, including 28 ones published abroad. 21 articles have been published in publications indexed by Web of Science, and/or Scopus scientometric bibliographic databases. One chapter in the textbook, state formula and information letter were published. One doctoral dissertation was defended at the meetings of the specialized scientific council in the specialty «endocrinology». 3268 patients were treated in the Institute hospital and 1307 patients were operated in the Surgical Department, 35205 patients were received in the polyclinic. According to the results of the state attestation the Institute is referred to the 1st qualification category and it is entered into the State Register of Scientific Institutions, which are provided with state sup-

Актуальна інформація

port. Two academicians of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine and corresponding members of the National Academy of Sciences of Ukraine, two corresponding members of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, 10 professors, 23 doctors of sciences and 44 candidates of sciences, 8 honored workers of science and technology of Ukraine and 6 honored doctors of Ukraine work at the Institute. **Conclusion.** The Institute occupies a leading position among the institutions of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Keywords: State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», science, clinic, staff.

Для цитування: Тронько МД, Ковзун ОІ, Сологуб НВ, Пастер ІП. Результати роботи ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» за 2021 рік. Ендокринологія. 2022;27(2):158-186. DOI: 10.31793/1680-1466.2022.27-2.158.

Адреса для листування: Пастер Ігор Петрович, pasteur@ukr.net, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Тронько Микола Дмитрович, д-р мед. наук, проф., чл.-кор. НАН України, акад. НАМН України, директор Інституту, ORCID: 0000-0001-7421-0981; Ковзун Олена Ігорівна, д-р біол. наук, проф., заступник директора Інституту з наукової роботи, ORCID: 0000-0001-8164-7671; Сологуб Неля Віталіївна, канд. мед. наук, старш. наук. співроб., вчений секретар Інституту, ORCID: 0000-0001-6872-0854; Пастер Ігор Петрович, канд. мед. наук, старш. наук. співроб., головний науковий співробітник відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0002-8199-833X.

Особистий внесок: Тронько М.Д. — ідея статті; Ковзун О.І. — редактування статті; Сологуб Н.В. — підготовка звіту; Пастер І.П. — написання статті.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування НАМН України.

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

Стаття: надійшла до редакції 09.06.2022 р.; перероблена 09.06.2022 р.; прийнята до друку 21.06.2022 р.; надрукована 30.06.2022 р.

For citation: Tronko MD, Kovzun OI, Sologub NV, Pasteur IP. The results of the work at the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine» for 2021. Endokrynologia. 2022;27(2):158-186. DOI: 10.31793/1680-1466.2022.27-2.158.

Correspondence address: Pasteur Ihor Petrovych, pasteur@ukr.net, State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Vyshgorodska Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Tronko Mykola Dmytrovych, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Cor. Member of the NAS of Ukraine, Acad. of the NAMS of Ukraine, Director of the Institute, ORCID: 0000-0001-7421-0981; Kovzun Olena Igorivna, Dr. Sci. (Biology), Prof., Cor. Member of the NAMS of Ukraine, Deputy Director of the Institute for Scientific Affairs, ORCID: 0000-0001-8164-7671; Sologub Nelia Vitaliivna, Cand. Sci. (Medicine), Scientific Secretary of the Institute, ORCID: 0000-0001-6872-0854; Pasteur Ihor Petrovych, Cand. Sci. (Medicine), Senior Scientist, Chief Research Fellow of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, ORCID: 0000-0002-8199-833X.

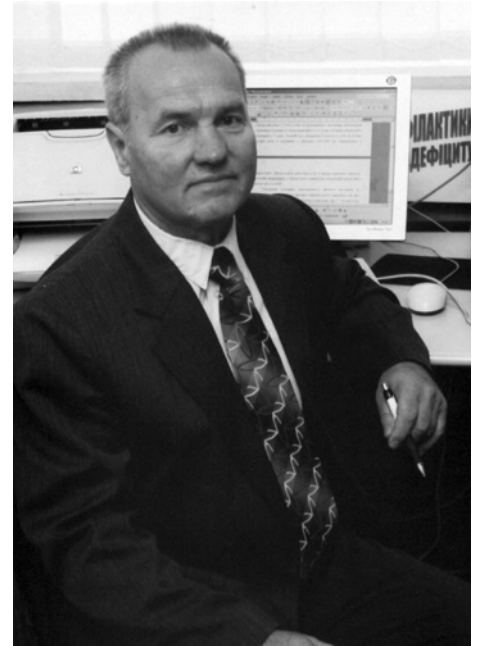
Personal contribution: Tronko M.D. — the idea of article; Kovzun O.I. — editing the article; Sologub N.V. — reporting; Pasteur I.P. — writing an article.

Funding: The article was prepared within the framework of budgetary funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

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

Article: received June 09, 2022; revised June 09, 2022; accepted June 21, 2022; published June 30, 2022.

Віктор Іванович Кравченко — до 80-річчя від дня народження



8 березня 2022 року виповнилося 80 років від дня народження завідувача відділу епідеміології ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», доктора медичних наук, професора, відмінника охорони здоров'я, заслуженого діяча науки і техніки України Віктора Івановича Кравченка.

Після закінчення Київського медичного інституту в 1965 році за спеціальністю «лікарська справа» В.І. Кравченко вступив до аспірантури, де став першим аспірантом Київського науково-дослідного інституту ендокринології та обміну речовин МОЗ УРСР. У відділі патофізіології під керівництвом акад. В.П. Комісаренка він працював над виконанням кандидатської дисертації на тему «Гормональна регуляція транскортину», яку успішно захистив у 1969 році та здобув вчений ступінь кандидата медичних наук. Докторську дисертацію на тему «Компенсаторные механизмы регуляции глюкокортикостероидов в организме при экспериментальном гипо- и гиперкортицизме» В.І. Кравченко успішно захистив у 1985 році та здобув вчений ступінь доктора медичних наук.

Понад 50 років наукова діяльність Віктора Івановича пов'язана з ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»: він пройшов шлях від

аспіранта до завідувача відділу епідеміології ендокринних захворювань.

Після присвоєння В.І. Кравченку наукового звання старшого наукового співробітника в 1973 році він працював у відділі патофізіології Інституту на посаді старшого наукового співробітника та очолив важливу роботу по народногосподарській тематиці «Розробка засобів стимуляції м'ясної продуктивності тварин». Робота дістала схвалення та дозвіл на впровадження в Білоцерківському сільськогосподарському інституті. У результаті застосування методу було отримано понад 12 тисяч тонн м'ясної продукції.

У 1985 році Віктора Івановича було обрано керівником науково-організаційного відділу Інституту, секретарем товариства ендокринологів України та секретарем проблемної комісії з ендокринології МОЗ УРСР та було залучено до роботи ендокринологічної служби: планування наукових досліджень, підготовки спеціалістів, організації конференцій, семінарів і з'їздів ендокринологів України.

У липні 1993 року В.І. Кравченко пройшов курси з епідеміології «Громадське здоров'я: аспекти цукрового діабету» в Кембриджському університеті (Великобританія) та отримав відповідний сертифікат.

Як керівник науково-організаційного відділу провідного інституту з ендокринології

Актуальна інформація

В.І. Кравченко проводив перевірку роботи ендокринологічної служби в областях України та за підтримки керівництва Інституту надавав допомогу в організації роботи ендокринологів. За результатами аналізу роботи ендокринологічної служби щорічно робив підсумки та разом із науковою частиною Інституту готував до видання «Показники роботи ендокринологічної служби в Україні».

У 1986-2001 роках В.І. Кравченко брав активну участь у дослідженні наслідків аварії на Чорнобильській АЕС та її впливу на стан ендокринної системи в населення радіаційно забруднених територій, організував роботу мобільних бригад лікарів, розробляв функціональні обов'язки для медичних працівників, реєстраційні карти обліку патології, організував виїзди бригад у контрольовані райони для проведення масових оглядів дітей і визначення стану щитоподібної залози, безпосередньо сам брав участь в обстеженні населення. За результатами цієї роботи він створив реєстр стану щитоподібної залози на 149 тисяч дітей та реєстр раку щитоподібної залози в мешканців радіаційно забруднених територій за період до 2001 року.

У 2001 році з ініціативи В.І. Кравченка створено відділ епідеміології ендокринних захворювань та обрано його керівником.

Протягом 2001-2009 років за безпосередньої участі В.І. Кравченка розроблені та виконувалися Державні програми «Цукровий діабет» і «Профілактика йодної недостатності у населення». Під його керівництвом створено Державний реєстр хворих на цукровий діабет, завдяки якому поліпшено забезпечення хворих інсулінами та зменшено кількість ускладнень.

Згідно з програмою «Профілактика йодної недостатності у населення» В.І. Кравченко організував та брав активну участь в обстеженні населення України, постраждалого внаслідок аварії на ЧАЕС. За безпосередньої участі Віктора Івановича підготовлені важливі методичні рекомендації з діагностики, лікування та профілактики йододефіциту, захворювань щитоподібної залози та цукрового діабету.

Віктор Іванович розробив методику дослідження йодного статусу в людей, створив і налагодив роботу єдиної в Україні відповідної лабораторії. За підтримки ВООЗ та ЮНІСЕФ

організував обстеження кількох тисяч дітей і дорослих, здійснив разом зі своїми учнями 24 тисячі досліджень йодного статусу.

Лабораторія діагностики і профілактики йодозалежних захворювань відділу епідеміології ендокринних захворювань Інституту, яку очолює В.І. Кравченко, співпрацює з ВООЗ, ЮНІСЕФ, Світовим центром із ліквідації йододефіциту, Міжнародним центром контролю і профілактики захворювань (Атланта, США) та Інститутом з вивчення раку (США) і входить у світову мережу лабораторій із контролю йододефіцитних захворювань із центром в Атланти (США). Впродовж багатьох років лабораторія проходить міжнародний контроль якості досліджень і має відповідні сертифікати.

Наукові розробки В.І. Кравченка є підґрунтям для впровадження законодавчих актів із поліпшення здоров'я населення України. На підставі досліджень його відділу прийняті Постанови Головного санітарного лікаря України «Запровадження йодної профілактики» №57 і №68 2001 року, а також Постановою Кабінету Міністрів України №1418 від 26.09.2002 року затверджена Державна програма профілактики йодозалежних захворювань на 2002-2005 роки.

У 2002 році Віктор Іванович очолив розроблений ним проєкт і разом зі створеними ним бригадами лікарів здійснив Національне дослідження мікроелементного забезпечення населення 30 міст України.

У 2004 році В.І. Кравченко підготував проєкт обстеження населення щодо стану йодного забезпечення в різних регіонах України та у 2005-2008 роках провів відповідні дослідження в мешканців 11 областей, м. Києва та АР Крим.

17 вересня 2019 року за ініціативою НАМН України разом із Міжнародним фондом ЮНІСЕФ було проведено Міжнародний семінар «Преодоление барьеров для всеобщего йодирования соли в Украине» для підтримки необхідності прийняття відповідного закону, на який були запрошені відомі закордонні вчені, представники Міжнародної ради з ліквідації йододефіциту, Кабінету Міністрів України, Верховної Ради України, НАМН України та громадських організацій. Восени цього ж року за програмою ВООЗ «STEPS» Віктором Івановичем було проведено дослідження йодного

статусу населення в низці областей України, яке на жаль, було призупинено через епідемію на коронавірусну інфекцію COVID-19.

У 2020 році за ініціативи В.І. Кравченка розроблені нові препарати есенціальних елементів серії «Нео», на які отримав патенти та сертифікати України. У 2021-2022 роках за підтримки ЮНІСЕФ і Міжнародного центру контролю і профілактики захворювань (Атланта, США) очолюваний ним відділ разом із ГО «Український інститут соціальних досліджень ім. Олександра Яременка» провели національне дослідження йодного забезпечення населення України, яке може бути підґрунтям для прийняття законодавчих актів із профілактики йодозалежних захворювань в Україні та поліпшення здоров'я населення.

Наукові розробки В.І. Кравченка викладе-но більше ніж у 400 працях, серед них 11 монографій. Він є автором 11 винаходів. Під його керівництвом підготовлено й успішно захищено 2 докторські та 6 кандидатських дисертацій. Його наукові розробки мають важливе практичне значення для діагностики, лікування та профілактики захворювань у дітей, дорослих і вагітних, а також для підвищення інтелекту нації.

Крім того, В.І. Кравченко за час роботи в Інституті брав участь і здійснював наукове керівництво 28 науково-дослідними темами, із них 3 — за міжнародними програмами: українсько-американський проєкт із вивчення епідеміології захворювань щитоподібної залози на територіях, що постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС, і програми ВООЗ з вивчення йодного дефіциту в дітей та підлітків північних регіонів України.

В.І. Кравченко — відмінник охорони здоров'я, за важливі наукові дослідження неодноразово нагороджений грамотами та відзначений подяками Кабінету міністрів України та НАМН України. Результати досліджень доповідалися на конгресах європейських країн у Белграді, Туреччині та Німеччині, а також

на з'їздах і конференціях ендокринологів, патофізіологів і мікроелементологів в Україні тощо.

Нині Віктор Іванович плідно працює в Інституті, виконує значну роботу з підготовки Державних програм, наказів та інших нормативних документів, а також при проведенні конференцій. Як секретар Координаційних рад «Цукровий діабет» та «Профілактика йодозалежних захворювань» при Кабінеті Міністрів України В.І. Кравченко брав безпосередню участь у підготовці й проведенні їх засідань, ініціював прийняття регіональних програм у багатьох областях України, результатом виконання яких стало збільшення споживання йодованої солі населенням від 0,5% до 20%, зменшення кількості захворювань щитоподібної залози та поліпшення здоров'я населення.

Наразі Віктор Іванович є членом правління Асоціації ендокринологів України, членом правління Української асоціації хворих на цукровий діабет (Української діабетичної федерації), членом вченої ради Інституту, членом Нью-Йоркської академії наук, членом Американської діабетичної асоціації, членом редколегій багатьох вітчизняних і закордонних наукових журналів.

В.І. Кравченко зробив значний внесок у розвиток медичної науки в галузі ендокринології, створив новий науковий напрям в епідеміології ендокринних захворювань і школу спеціалістів в Україні цієї галузі.

Віктора Івановича відрізняє висока ерудиція та професіоналізм, організаторський і педагогічний талант, широкий світогляд і творча натхненність.

Редколегія журналу «Ендокринологія», колектив ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» та наукова спільнота України щиро вітають Віктора Івановича з ювілеєм і зичать йому міцного здоров'я, творчої наснаги та успіхів у реалізації творчих задумів.

Актуальна інформація

5-7 ЖОВТНЯ 2022

МВЦ, Броварський пр-т, 15, Київ



**International
Dental
Forum**

Міжнародна виставка стоматологічного обладнання та матеріалів
і серія науково-практичних та бізнес заходів



ВСЕ ДЛЯ СТОМАТОЛОГА



Виставка новітніх технологій
стоматологічної індустрії



TOP спікери



Понад 100 лідерів ринку (виробники,
імпортери матеріалів та обладнання)



Актуальні питання в стоматології:
ток-шоу, дискусійні клуби



Гарячі новинки та акційні пропозиції
продукції від учасників



Non-stop
майстер-класи

ОРГАНІЗАТОРИ / ORGANISERS:

PREMIER
www.pe.com.ua

ВА ІВСТІ
www.imdp.in.ua

ПРОХОДИТЬ ОДНОЧАСНО:

31-а Міжнародна медична виставка
PUBLIC HEALTH

Тел: +38 (044) 496-86-45
e-mail: dentalforum@pe.com.ua
www.dentalforum.com.ua

Запрошення на сайті виставки **dentalforum.com.ua**
з промокодом **MEDVB** безкоштовно

31^{-а} Міжнародна медична виставка

Public Health

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я



PUBLIC HEALTH

НАЙБІЛЬША МЕДИЧНА ПОДІЯ ОСЕНІ!

5-7

ЖОВТНЯ

2022

Київ, Міжнародний Виставковий Центр (М) Лівобережна



Міжнародна
виставка та конференція
медичного туризму



Міжнародна виставка лабораторного
та аналітичного обладнання,
інноваційних технологій та рішень



International
Dental
Forum

Міжнародна виставка
стоматологічного обладнання
та матеріалів і серія науково-практичних
та бізнес-заходів

Організатор виставки:

PREMIER EXPO

Тел: +38 (044) 496 86 45

E-mail: ph@pe.com.ua

Безкоштовний квиток на сайті www.publichealth.com.ua

Ваш промокод MEDB

D₃ Декрістол[®]

НИМЕЦЬКИЙ
ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ
20 000 МО

Відтепер лише
1 капсула
на тиждень!*

Зручні правила прийому:

**ПРОФІЛАКТИКА ДЕФІЦИТУ
ВІТАМІНУ D***

**1 капсула
на тиждень**

(незалежно від початкового рівня
у період з листопада по квітень)

**1 упаковка
на 5 місяців**



**ЛІКУВАННЯ ДЕФІЦИТУ
ВІТАМІНУ D***

**2 капсули
на тиждень**

(протягом 6–12 тижнів)

потім

**1 капсула
на тиждень**

(протягом періоду до 6 місяців)

**2 упаковки
для подолання
дефіциту**



1 000 МО

2 000 МО

4 000 МО

5 600 МО

20 000 МО

* Інструкція для медичного застосування препарату Декрістол 20 000 МО. Круглі прозорі м'які капсули, по 20 капсул. Реєстраційне посвідчення № UA/17901/01/01, наказ МОЗ України № 1605 від 30.07.2021 р. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в інструкції з медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «Мібе Україна». Склад: 1 капсула містить холекальциферолу 20,0 мкг, що відповідає 0,5 мкг, або 20 000 МО, вітаміну D₃. Показання: Лікування клінічно підтвердженого дефіциту вітаміну D у дорослих; профілактика дефіциту вітаміну D у пацієнтів з високим ризиком; як доповнення до специфічної терапії остеопорозу у пацієнтів із дефіцитом вітаміну D або з високим ризиком нестачі вітаміну D. Протипоказання: Підвищена чутливість до активної речовини, арахісу, сої або будь-яких інших допоміжних речовин, що містяться в лікарському засобі. Гіперкальціємія, Гіперкальціурія, Гіпервітаміноз D. Псевдогіпопаратиреоз, Нефролітаз, Ниркова недостатність, Саркоїдоз, Туберкульоз. Додатковий прийом вітаміну D. Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому. Нечасто (від > 1/1000 до < 1/100): Гіперкальціємія та гіперкальціурія. Детальна інформація про можливі побічні реакції міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Дата останнього перегляду інструкції – 30.07.2021 р. Категорія відпуску: За рецептом. Certificate of Free Sale Декрістол D₃ – 1000 МО, 18 грудня 2017 р.; 2000 МО, 14 серпня 2017 р.; 4000 МО, 4 грудня 2017 р.; 5600 МО, 14 серпня 2017 р.

mibe

Виробник: mibe GmbH Arzneimittel, Німеччина www.dekristol.com.ua
Представник в Україні: ТОВ «МІБЕ-УКРАЇНА», 01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13
Тел./факс: (044) 254-39-36(38)

Інформація про лікарський засіб для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.