

спадковістю ЦД1 виник тільки у 0,8%, що значною мірою співзвучно з даними міжнародних програм. Максимальна сероконверсія IA-2A і GADA в сироватці крові протягом перших трьох років передіабету у ОАА-позитивних дітей вказувала на достовірне передбачення захворювання ЦД1, швидкість його виникнення та тяжкість перебігу. Прихований період розвитку ЦД1 у ОАА-позитивних дітей характеризується невеликим нейтрофіліозом, певним зниженням абсолютної кількості CD3+, CD4+ та CD56+ клітин (у тому числі, великих гранулоцитарних лімфоцитів) в периферичній крові, що супроводжувалося виразною зміною ультраструктури їхніх ядер і цитоплазматичних органел. Водночас спостерігалось підвищення рівня прозапальних цитокінів (ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ФНО $\alpha$ ) і хемокинів (ІЛ-8, ІЛ-16) та зниження вмісту антизапальних регулюючих цитокінів (ІЛ-4 і адипонектину). Причому у ранній стадії маніфестації захворювання рівень деяких показників імунітету в окремих осіб міг навіть дещо нормалізуватись.

## УКРАЇНСЬКО-АМЕРИКАНСЬКИЙ ПРОЕКТ «ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ РАДІАЦІЙНОГО ОПРОМІНЕННЯ І ЙОДНОГО ДЕФІЦИТУ НА ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ»: МЕТОДОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ

М.Д. Тронько<sup>1</sup>, О.В. Звінчук<sup>1</sup>, І.П. Пастер<sup>1</sup>, О.В. Лапікура<sup>1</sup>,  
Л.В. Чайковська<sup>1</sup>, В.М. Шпак<sup>1</sup>, В.П. Терещенко<sup>1</sup>,  
Г.А. Замотаєва<sup>1</sup>, Ю.Г. Антипкін<sup>2</sup>, М. Hatch<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України, м. Київ;

<sup>2</sup>Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України, м. Київ;

<sup>3</sup>National Cancer Institute, Rockville, MD, USA

Катастрофа на четвертому реакторі Чорнобильської атомної електростанції призвела до суттєвого зростання кількості випадків захворювання на злоякісні новоутворення щитовидної залози (ЩЗ) серед дітей і підлітків на найбільш радіаційно забруднених територіях України. Нажаль, до теперішнього часу не вивчено вплив пренатального радіаційного опромінення на перебіг і результат вагітності, а також на розвиток новонароджених.

Для вивчення цього питання було вирішено провести ретроспективний аналіз пренатальної, пологової і неонатальної медичної документації членів когорти Українсько-Американського тиреоїдного проекту «Вивчення раку та інших захворювань щитовидної залози в Україні в результаті аварії на Чорнобильській АЕС» (у подальшому – Проект), в рамках якого вивчається залежність доза-ефект *in utero* для радіо йоду і ризик розвитку тиреоїдного раку.

До початку виконання Проекту було отримано позитивне рішення Комісії з питань етики ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», а також інформована згода від кожного учасника Проекту.

Мета дослідження – вивчення взаємозв'язку між значенням індивідуального пренатального дозового навантаження <sup>131</sup>I на ЩЗ плода, особливостями перебігу і результатом вагітності, а також станом здоров'я новонародженого. Додатково буде проведена оцінка незалежних і комбінованих впливів йодного забезпечення вагітної на вищеперераховані характеристики.

Для виконання поставленої задачі були відібрані 2582

пари «мати-дитина», з них 1494 пари в радіаційно забруднених регіонах і 1088 пар в умовно чистих регіонах Житомирської, Чернігівської і Київської областей. Матері-учасниці проекту народили живу дитину в період з 26 квітня 1986 року до 31 березня 1987 року. У віці 17-19 років діти пройшли скринінгове обстеження ЩЗ в рамках основного тиреоїдного проекту, а їхні матері в якості респондентів заповнили запитник з дозиметрії для реконструкції доз пренатального опромінення і оцінки дозового навантаження на ЩЗ плода.

В 2011-2012 рр. в результаті проведення збору даних в 20 медичних закладах 16 районів Житомирської, Чернігівської і Київської областей (загальна кількість учасників дослідження 2566 осіб) отримана первинна медична документація, до якої відноситься «Обмінна карта», «Історія пологів», «Карта новонародженого» і «Історія розвитку дитини», для 1159 учасниць проекту. На жаль, для інших 1407 учасників дослідження медична документація була втрачена.

Дані для ще 143 учасниць проекту були отримані з електронного реєстру ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України». В цілому, розгорнута інформація була отримана для 1302 учасниць когорти.

Для 685 осіб необхідна інформація була отримана з реєстраційних журналів, до яких відносяться «Журнал обліку прийому вагітних і породіль», «Журнал запису пологів у стаціонарі» і «Журнал реєстрації новонароджених». Таким чином, загальна кількість учасників проекту, для яких видалось можливим провести аналіз записів в медичній документації про перебіг вагітності, результати пологів і стан здоров'я новонародженого, склала 1987 осіб.

Після вкопювання необхідних даних, первинна медична документація і реєстраційні журнали були повернуті в медичні заклади. В даний час проводиться обробка і аналіз отриманих даних.

Виконання Проекту дозволить отримати наукову інформацію про негативні ефекти пренатального радіаційного опромінення, перебіг і результат вагітності, а також про стан здоров'я новонароджених на території, які найбільш радіаційно забруднені внаслідок аварії на Чорнобильській атомній електростанції.

## БІОХІМІЧНІ ТА ГОРМОНАЛЬНІ ЕФЕКТИ, ОБУМОВЛЕНІ ВВЕДЕННЯМ ГЕНА ПРЕПРОІНСУЛІНУ ЛЮДИНИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ТВАРИНАМ ЗІ СТРЕПТОЗОТОЦИН-ІНДУКОВАНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 1 ТИПУ

М.Д. Тронько<sup>1</sup>, О.І. Ковзун<sup>1</sup>, Л.М. Калинська<sup>1</sup>,  
І.П. Пастер<sup>1</sup>, В.А. Кордюм<sup>2</sup>, Т.П. Гулько<sup>2</sup>,  
О.К. Топорова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України, м. Київ;

<sup>2</sup>Інститут молекулярної біології та генетики НАН України, м. Київ

Інсулін-залежний цукровий діабет (ЦД) пов'язаний з майже повною деструкцією інсулін-продукуючих  $\beta$ -клітин підшлункової залози, що призводить до дефіциту інсуліну в організмі. Для радикального лікування ЦД може бути застосована генна терапія – зокрема, введення в організм пацієнта гена інсуліну людини в молекулярній конструкції, що забез-

печить його експресію в неспеціалізованих клітинах, які не продукують ендogenous інсулін.

Мета роботи – дослідити функціональну активність рекомбінантних молекул ДНК, що містять цільовий ген препроінсуліну людини, в умовах *in vivo*.

Модель ЦД отримували шляхом введення стрептозотоцину («Sigma», США) мишам лінії C57BL/6j в дозі 45 мг/кг маси протягом 5 діб і щурам лінії Вістар в дозі 50 мг/кг маси одноразово.

Верифікація цільового гена препроінсуліну людини у складі експресійної генетичної конструкції та розробка способів доставки до клітин-мішеней проведена в Інституті молекулярної біології та генетики НАН України. Препарат в дозах 10 і 15 мкг ДНК на 20 г маси мишей і в дозах 25, 40, 50 і 60 мкг ДНК на 200 г маси щурів вводили безпосередньо в одну з частин печінки під час лапаротомічної операції під етаміналовим наркозом.

Розвиток ЦД і терапевтичні ефекти препарату контролювали за рівнем глікемії глюкооксидазним методом за допомогою глюкометра «Глюкофот-II» («Норма», Україна) і на аналізаторі «Super GL» («Dr. M Ileg», Німеччина).

Кількісне визначення інсуліну і С-пептиду людини в сироватці крові проводили імуноферментним методом з використанням наборів реактивів «Insulin ELISA» («DRG Instruments GmbH», Німеччина) і «C-Peptide» («Monobind Inc.», США) на імуноферментному аналізаторі «Stat Fax 3200» («Awareness Technology Inc.», США).

До початку виконання досліджень було отримано позитивне рішення Комісії з питань біоетики ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

Показано, що введення рекомбінантних молекул ДНК, що містять ген препроінсуліну людини, призводить до зниження рівня глюкози в плазмі крові мишей лінії C57BL/6j та щурів лінії Вістар з різною тривалістю ЦД – 15 і 35 діб.

Введення плазмиди з геном препроінсуліну на 16 і 36 добу розвитку ЦД призводить через 2 тижні до зниження рівня глікемії відповідно на 47,9% і 53,6% у мишей і відповідно на 67,7% і 56,9% у щурів. Зниження рівня глікемії у мишей і щурів з ЦД після одноразової процедури генної терапії триває 8-10 тижнів, після чого рівень глюкози крові підвищується.

Показано, що більш виразне зниження рівня глюкози і більший відсоток виживання мишей спостерігається при застосуванні ДНК в дозі 15 мкг/20 г маси тварини в порівнянні з групою мишей, яким вводили ДНК в дозі 10 мкг/20 г маси тварини. Більш виразне зниження рівня глюкози у щурів (на 51,0%) спостерігається через 22 доби при застосуванні ДНК в дозі 50 мкг/200 г маси тварини.

Ін'єкційне введення рекомбінантних молекул ДНК, що містять цільовий ген препроінсуліну людини, в паренхіму печінки інтактних щурів призводить до появи в їх крові незначних рівнів інсуліну і С-пептиду людини через 2 доби після маніпуляції.

Таким чином, враховуючи зниження рівня глюкози у тварин з ЦД і визначення видоспецифічних інсуліну і С-пептиду людини в сироватці крові інтактних щурів після ін'єкційного введення рекомбінантних молекул ДНК, що містить цільовий ген препроінсуліну людини, в паренхіму печінки можна стверджувати про функціонування запропонованої конструкції та перспективи її застосування для терапії цукрового діабету.

## ЕПІДЕМІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОЦЕДУРИ СКРИНІНГОВОГО ОБСТЕЖЕННЯ УЧАСНИКІВ СПІЛЬНОГО УКРАЇНСЬКО-АМЕРИКАНСЬКОГО ТИРЕОЇДНОГО ПРОЕКТУ

М.Д. Тронько<sup>1</sup>, І.П. Пастер<sup>1</sup>, В.М. Шпак<sup>1</sup>,  
Л.В. Чайковська<sup>1</sup>, В.П. Терещенко<sup>1</sup>, Г.А. Замотаєва<sup>1</sup>,  
К. Mabuchi<sup>2</sup>, М. Hatch<sup>2</sup>, А.V. Brenner<sup>2</sup>, L.B. Zablotska<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України, м. Київ;

<sup>2</sup>National Cancer Institute, Rockville, MD, USA;

<sup>3</sup>Columbia University, New York, NY, USA

В 1998 році започатковано виконання спільного Українсько-Американського тиреоїдного проекту «Вивчення раку та інших захворювань щитовидної залози в Україні в результаті аварії на Чорнобильській АЕС» (у подальшому – Проект), який передбачав обстеження мешканців України: а) які на момент аварії на Чорнобильській АЕС постійно проживали або тимчасово перебували в найбільш радіаційно забруднених районах Житомирської, Київської та Чернігівської областей, б) яким на момент аварії було до 18 років, в) яким в перші тижні після аварії було проведено радіометрію щитовидної залози (ЩЗ) та г) яких було відібрано згідно з методом випадкової вибірки.

Процедура обстеження учасників Проекту складається з реєстрації, ультразвукового обстеження ЩЗ, аналізу крові (визначення рівнів тиротропного гормону, вільного тироксину, тироглобуліну, іонізованого кальцію, антитіл до тиропероксидази та тироглобуліну) і визначення рівня йоду в сечі, консультації лікаря-ендокринолога з пальпацією ЩЗ, а також опитування з метою реконструкції доз опромінення ЩЗ. В разі необхідності призначається додаткове поглиблене обстеження в клініці Інституту (зокрема, тонкогількова аспіраційна пункційна біопсія ЩЗ) і відповідне лікування.

До початку виконання Проекту було отримано позитивне рішення Комісії з питань етики ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», а також інформована згода від кожного учасника Проекту.

В 1998-2000 рр. пройшли перше медичне обстеження 13243 учасників Проекту, серед яких 46,4% мали дозу опромінення ЩЗ менше ніж 0,3 Гр, 26,3% – від 0,3 до 1,0 Гр і 27,3% – більше ніж 1,0 Гр (інформація була відсутня для 20 осіб); 50,8% обстежених були жінками, 49,2% – чоловіками; 34,2% на момент аварії на ЧАЕС мали вік до 4 років, 29,7% – від 5 до 9 років, 29,9% – від 10 до 14 років, 6,2% – від 15 до 18 років включно.

Друге медичне обстеження (в 2001-2003 рр.) пройшли 12419 учасників Проекту, третє (2003-2005 рр.) – 11744 і четверте (2005-2007 рр.) – 10186. З грудня 2011 року розпочате п'яте медичне обстеження, яке за станом на 30 квітня 2014 року пройшли 8640 учасників Проекту.

Під час медичних обстежень за Проектом було виконано 47995 аналізів крові, 58533 ультразвукових обстеження ЩЗ, 58539 оглядів лікаря-ендокринолога, 43930 аналізів сечі та 25636 дозиметричних опитувань. Додатково в учасників Проекту з тиреоїдною патологією було виконано 1288 аналізів крові, 3637 ультразвукових обстежень ЩЗ і 1812 пункційних біопсій ЩЗ. 273 особи були госпіталізовані в клініку Інституту чи інші медичні установи України для стаціонарного лікування і прооперовані. Лікарі-ендокринологи оформили і надіслали учасникам Проекту 58329 остаточних ендокринологічних висновків.