

крема віковий. Встановлено, що у дітей та підлітків перебіг ДРЩЗ агресивніший, ніж у дорослих, хоча прогноз у них кращий. Первинне лікування ДРЩЗ, зазвичай, включає тиреоїдектомію, шийну дисекцію уражених метастазами лімфовузлів, радіоїодабляцію та супресивну гормонотерапію. Завдяки органотропності йоду-131 у хворих, здебільшого, відмічають нетривалі побічні ефекти з боку органів і систем організму. Клітини імунної системи, в тому числі і клітини вродженого імунітету – НК-клітини, нейтрофіли (НФ) та ін. за певних умов виявляють чутливість до опромінення. Продукуючи цитокіни, ці клітини контролюють ранні етапи пухлинного процесу, поширення пухлини та її метастазування, здійснюють неспецифічний протиінфекційний захист організму, беруть участь в імунній регуляції.

Метою дослідження стало визначення ефекту РЙТ на цитотоксичну активність НК-клітин та метаболічну (оксигенозалежну) активність НФ у різних вікових групах хворих на ДРЩЗ без віддалених метастазів.

Першу групу склали 26 дітей та підлітків від 10 до 18 років. До 2-ї групи увійшло 32 хворих молодого віку від 19 до 39 років. До 3-ї – 33 хворих старшого віку від 40 до 71 року. Здебільшого хворі отримали 1 або 2 курси РЙТ. Контролем слугували 55 донорів, з яких були сформовані групи за віком. Дослідження проводили напередодні (вихідне значення) та через 6 днів після прийому  $\text{Na}^{131}\text{I}$  (1819-6000 МБк). Цитотоксичну активність НК-клітин визначали з використанням спектрофотометрії. Метаболічну активність НФ визначали у стандартному тесті відновлення НСТ (нітросиній тетразолій). Статистичне опрацювання одержаних даних проводили з використанням комп'ютерних програм Microsoft Excel, BioStat. Результати оцінювали за критерієм *t* Стьюдента та рівнем значущості ( $p < 0.05$ ).

Порівняння показників у хворих на ДРЩЗ залежно від віку виявило відмінність і вихідних значень, і значень після РЙТ. Так, активність НК-клітин напередодні РЙТ була найвищою у групі 1 ( $47,5 \pm 2,0\%$ ) і найнижчою – у групі 3 ( $22,5 \pm 0,7\%$ ). Ці показники статистично значуще відрізняються від значення донорів ( $35,4 \pm 1,9\%$  - у осіб молодого віку,  $31,4 \pm 1,3\%$  - у осіб старшого віку). Після РЙТ напрямок зміни НК-активності подібний – найвище значення у 1-й групі ( $33,5 \pm 2,0\%$ ) і найнижче у 3-й ( $19,1 \pm 0,8\%$ ). Визначення метаболічної активності НФ, яке проводилось у 1-ї і 2-ї групах, виявило, що у групі 1 вихідний показник нижчий, ніж у групі 2 ( $25,2 \pm 1,6\%$  проти  $32,1 \pm 2,4\%$ ) і нижчий від величини у нормі –  $32,7 \pm 1,9\%$ . Після РЙТ відмінність показника активності НФ у групах та ж сама – у 1-ї групі він нижчий, ніж у 2-ї ( $43,1 \pm 2,3\%$  проти  $49,0 \pm 3,0\%$ ). Тобто, у групі 1 спотерігаються найвищі значення активності НК і найнижчі значення метаболічної активності НФ.

У порівнянні з вихідним значенням активність НК-клітин через 6 днів після РЙТ найбільше (на 27%) знижується у групі 1 і майже не змінюється у групі 2. Метаболічна активність НФ підвищується: у групі 1 – в 1,7 рази, в групі 2 – в 1,5 рази.

Порівняльний аналіз активності НК-клітин різних вікових груп показав, що після РЙТ найменше ушкоджена функція цих клітин у дорослих хворих молодого віку. Це може пояснюватися не тільки вищим вихідним значенням, але й, можливо, більшою здатністю лімфоцитів до відновлення. Низьке значення функції НК-клітин як до, так і після опромінення йодом-131 у хворих старшого віку, очевидно, зумовлено станом організму, імуноскомпроментованою пухлинною хворобою, зменшенням його захисних та компенсаторних можливостей.

Виявлено різний ступінь змін активності НК-клітин та НФ у ранній термін після РЙТ у різних вікових категоріях хворих на ДРЩЗ. Функція НК-клітин після РЙТ більше пригнічена у групі дітей і підлітків, ніж у групі дорослих, що свідчить про більшу радіочутливість цих клітин у дитячому орга-

нізмі. У хворих цієї групи показано найвиразніше збільшення метаболічної (прооксидантної) активності НФ після РЙТ.

Зважаючи на викладене, а також враховуючи властивість клітин вродженого імунітету здійснювати неспецифічний нагляд організму, доцільно проводити постійний імунологічний моніторинг хворих на ДРЩЗ.

## ЦИТОМОРФОЛОГІЧНІ ТА ІМУНОЦИТОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РАДІОІОДРЕЗИСТЕНТНИХ МЕТАСТАЗІВ ПАПІЛЯРНОГО РАКУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

Г.В. Зелінська, С.В. Гулеватий, Є.О. Моторний,  
Г.М. Кулініченко, Г.Я. Устименко

Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України, м. Київ

На сьогоднішній день головною проблемою в боротьбі з диференційованим раком щитоподібної залози (ЩЗ) є радіоїодрезистентні метастази, які виникають в 2-25% випадків, навіть після проведення тиреоїдектомії з наступною радіоїодтерапією. Актуальним є питання раннього доопераційного прогнозування та діагностики радіоїодрезистентних метастазів, яке можливе при виявленні цитологічних особливостей їх клітин.

В даній роботі вперше проведені цитоморфологічні та імуноцитохімічні дослідження пунктів радіоїодрезистентних метастазів папілярного раку в порівнянні з групою радіоїодчутливих метастазів, виявлених в післяопераційному періоді, та загальною популяцією папілярних карцином ЩЗ.

Цитоморфологічні дослідження показали, що пункти радіоїодчутливих метастазів представлені менш атиповими клітинами папілярної карциноми, ніж радіоїодрезистентні метастази. «Фоном» в пунктах радіоїодчутливих метастазів є лімфоїдні елементи лімфовузла, на відміну від кістозної дегенерації радіоїодрезистентних метастазів.

В якості цитоморфологічних ознак, які корелюють з радіоїодрезистентністю, може розглядатися така структура як комплекс Нехорощкова, що складається з псамомного тільця, оточеного шаром макрофагів та епітеліальних клітин. Така структура зустрічалася в групі радіоїодрезистентних метастазів в 2,6 рази частіше, ніж в загальній популяції папілярних карцином, та не зустрічалася в групі радіоїодчутливих метастазів.

Була також показана кореляція між наявністю ознаки кістозної дегенерації та радіоїодрезистентністю. Кістозна дегенерація зустрічається в 4 рази частіше в групі радіоїодрезистентних метастазів, ніж в загальній популяції папілярних карцином, та не зустрічається в групі радіоїодчутливих метастазів.

Літературні дані свідчать про те, що до процесу зв'язування тиреоїдними клітинами радіоїоду причетні такі антигени, як тиреоглобулін та тиреоїдна пероксидаза. Водночас, імуноцитохімічне дослідження з антитілами до тиреоглобуліну пунктів радіоїодрезистентних метастазів показало, що відсоток тиреоїдних клітин, які містять цей антиген, коливається від 30 до 100%, тобто наявність тиреоглобуліну не гарантує можливості зв'язування радіоїоду тиреоцитами.

Імуноцитохімічне дослідження з антитілами до тиреоїдної пероксидази показало існування статистично достовірної різниці в проценті тиреоїдних клітин, які містять цей антиген, між радіоїодрезистентними та радіоїодчутливими метастазами папілярного раку ЩЗ. Тиреоїдна пероксидаза була відсутня в епітелії більшості радіоїодрезистентних метастазів (83%). В той же час, в метастазах, які накопичували радіоїод, тиреоїдна пероксидаза виявлялася у високому відсотку епітеліальних клітин

(від 75 до 100%). На основі цього дослідження був розроблений метод прогнозування радіоїодрезистентності і ефективності лікування радіоїодтерапією післяопераційних метастазів папілярного раку ЩЗ на етапі пункційної біопсії, тобто ще до використання радіоїоду. Відсутність тиреоїдної пероксидази в пунктатах метастазів дозволяє передбачити їх радіоїодрезистентність та позбавити таких пацієнтів зайвих курсів радіоїодтерапії, а пацієнтів з метастазами, здатними до накопичення радіоїоду (з високим вмістом тиреоїдної пероксидази), направити на радіоїодтерапію замість операції.

## ФАКТОРИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ХВОРИХ НА РАК ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ У ПООПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ

**С.Т. Зубкова, Т.К. Совенко**

Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України, м. Київ

Мета дослідження полягала у вивченні у хворих на рак щитоподібної залози (РЩЗ) у поопераційному періоді стану серця, вегетативної нервової системи у комплексі з рівнями калію, кальцію, С-реактивного білка (СРБ), загального холестерину (ЗгХС) у плазмі крові.

Оцінку ритму серця та вегетативної регуляції серцевої діяльності проводили за допомогою комп'ютерного програмно-апаратного комплексу "Холтерівська система моніторингу ЕКГ "DIACARD" („Сольвейг", Україна, Київ). Для реєстрації ЕКГ використано модифіковані грудні відведення: CM-5, CS-1 і CS-2. Аналізували часові (SDNN, SDANN, RMDSS) та спектральні (VLF, LF, HF, LF/HF) показники. Оцінювали ритм серця, величини інтервалів QT і QTc і порівнювали їх з вмістом калію і Ca<sup>2+</sup>, рівнями СРБ і загального холестерину в плазмі крові.

Дослідження проведено 63 хворим на РЩЗ віком 18-41 рік (в середньому – 31,6±1,37 роки) у післяопераційному періоді (через 2-10 років) на тлі супресивної терапії L-тироксином та радіоїодтерапії. Результати дослідження порівнювали з такими контрольної групи. Хворі приймали левотироксин у дозі від 150 мкг до 225 мкг на добу. Рівень ТТГ в крові був у межах 0,001-0,4 мОД/л.

Аналіз ритму серця в обстежених хворих показав наявність підвищення середньодобової, а також денної і нічної середньої ЧСС порівняно з аналогічною віковою групою здорових осіб (p<0,05). Встановлено підвищення коливань ЧСС у 2,5-3,0 рази в обидва періоди доби та у 6 разів – частоти епізодів тахікардії, 80% з яких реєструвалось в активний період доби. Відмічено наявність рідких епізодів шлуночкових екстрасистол (ШЕ) та зростання на 50% частоти епізодів надшлуночкових екстрасистол (НШЕ) порівняно з контрольною групою. У частини хворих виявлена наявність великої кількості ШЕ (1184-12126), частково за типом бігемінії чи тригемінії.

Періоди тахіаритмії супроводжувались у 20% пацієнтів депресією сегмента ST на 1-2 мм тривалістю менше 1 хвилини, рідко – появою високих зубців Т. Порушення ритму серця мали у хворих суб'єктивне супроводження: серцебиття, задуху, періодичні болі поліморфного характеру в ділянці серця.

Виявлено подовження інтервалу QT (QTc), який відображає електричну систолу шлуночків. Його зміни свідчать про уповільнення і асинхронну реполяризацію міокарда шлуночків, і є незалежним чинником ризику виникнення небезпечних аритмій і раптової кардіальної смерті. За величиною співвідношення LF/HF, яке підвищувалось з подовженою

тривалістю супресивної терапії, встановлено зрушення циркадності вегетативного балансу. Зміни рівнів калію спостерігали у поодиноких хворих. У більшості пацієнтів виявлено підвищення рівнів СРБ і у меншій – ЗгХС.

Частота порушень ритму серця залежала від тривалості прийому супресивної дози тироксину і асоціюється зі змінами його вегетативної регуляції, подовженням інтервалу QT, QTc і порушенням гомеостазу Ca<sup>2+</sup>. Зміни рівнів калію спостерігали у поодиноких хворих. У більшості хворих виявлено підвищення рівнів СРБ і у меншій – ЗгХС.

Виявлені зміни є свідченням наявності електричної нестабільності міокарда і формування зниження адаптивно-компенсаторних механізмів у хворих на РЩЗ у поопераційному періоді. Підвищення рівня СРБ та ЗгХС вказує на наявність хронічного запального процесу, який може бути причиною змін у серцево-судинній системі і використовуватись для стратифікації ризику серцево-судинних ускладнень при цьому захворюванні. Виявлення порушень ритму серця та знання їх особливостей сприяє проведенню адекватної і своєчасної терапії для зниження чи ліквідації побічної дії супресивної терапії.

## АНГІОТЕНЗИНПЕРЕТВОРЮЮЧИЙ ФЕРМЕНТ, ЙОГО РОЛЬ У МІЖГОРМОНАЛЬНИХ ВЗАЄМОДІЯХ

**Л.М. Калинська**

Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України, м. Київ

Значна частина міжгормональних взаємодій, що лежать в основі ендокринної регуляції, реалізується на рівні рецепції, систем проведення сигналів, а також на рівні регуляції активності ферментів синтезу і метаболізму білково-пептидних сполук. Важливість вивчення ролі ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) в генезі ендокринопатій пов'язаний з тим, що АПФ – одна з ключових ланок підтримки рівноваги між різними регуляторними пептидами, зокрема класичними субстратами ферменту – ангіотензином I, брадикініном і енкефалінами. З метою дослідження однієї з важливих функцій АПФ – участі в нейроендокринній регуляції, в роботі проаналізовано зміни активності мембрано-зв'язаного АПФ, локалізованого в структурах гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикальної системи (ГГАС) та циркулюючого в крові ферменту, а також ефект застосування інгібіторів ферменту та блокаторів AT<sub>1</sub>-рецепторів ангіотензину II за умов розвитку ендокринної патології.

Фазне підвищення активності АПФ в гіпоталамусі і аденогіпофізі щурів після гострого стресу, а також вплив передстресового введення інгібіторів АПФ на секрецію гормонів свідчать, що в певні фази стресу ангіотензин II є важливим чинником, який стимулює секрецію АКТГ і кортикостероїдів (КС), що на початкових етапах забезпечує адаптацію організму до стресової ситуації. Показано, що АПФ залучається до процесу активації функції надниркових залоз різними агоністами – АКТГ, іонами K<sup>+</sup> і пролактином, які, за умов нетривалої дії, підвищують активність ферменту. На відміну від цього, за умов тривалої дії надлишку КС та тривалих стресах встановлено зниження активності АПФ і утворення ангіотензину II в гіпоталамусі та аденогіпофізі, що є одним з нейроендокринних механізмів гальмування функції ГГАС. Для тварин з пригніченою функцією ГГАС характерна відсутність реакції АПФ гіпоталамуса і гіпофіза на стрес. Крім того, показано залучення АПФ, локалізованого в ГГАС, в складну мережу взаємодії статевих гормонів та основних агоністів стероїдоге-