

Досягнення та перспективи розвитку сучасної ендокринології в Україні (до 25-річчя НАМН України)

М.Д. Тронько

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

Двадцять п'ять років, чверть сторіччя — саме таку дату відзначає Національна академія медичних наук України. З історичної точки зору — невеликий проміжок часу. Але викладені нижче досягнення українських науковців-ендокринологів дозволяють збагнути та демонструють величезний потенціал вітчизняної академічної медичної науки.

В усьому світі розробка нових підходів у клінічній медицині ґрунтується на результатах фундаментальних досліджень. Особливістю ендокринології як науки наразі є її взаємозв'язок із багатьма дисциплінами: біохімією, імунологією, генетикою, молекулярною біологією, що дозволяє значно поглибити існуючі уявлення про регуляцію функцій залоз та участь гормонів в інтеграції обміну речовин. Встановлено, що механізми дії гормонів різної хімічної будови мають низку спільних універсальних рис, багато процесів реалізації їх внутрішньоклітинних ефектів збігаються. На вивчення механізму дії гормонів на клітини-мішені спрямовано значну частку зусиль

фахівців у царині експериментальної ендокринології. Останніми десятиріччями досягнення в цьому напрямку дозволили зрозуміти, що ендокринологія — це не лише та не стільки розділ клінічної або експериментальної медицини, але й загальнобіологічна теоретична дисципліна. Сьогодні клітинні та молекулярно-біологічні розділи ендокринології, імунології, онкології та нейробіології важко відокремити. Ще більшу спільність процесів, що вивчаються цими розділами науки, виявив бурхливий прогрес у розумінні внутрішньоклітинних механізмів дії гормонів і біорегуляторів. Спільність ця ґрунтується на тому, що процес перенесення регуляторної інформації з рецепторів на внутрішньоклітинні події не залежить від конкретного рецептора будь-якого гормону або іншого біорегулятора. Всі вони використовують спільні сигнальні шляхи. Будь-який із цих регуляторів запускає один або декілька з безлічі неймовірно складних внутрішньоклітинних механізмів обробки та перенесення інформації. Наразі вимагають класифікації вже не лише первинні регулятори, але й ще більшою мірою месенджери, шляхи та механізми опосередкування сигналів, які вони ініціюють у клітині.

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

Упродовж усіх років існування Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комисаренка (далі — Інститут) приділяє надзвичайну увагу фундаментальним проблемам ендокринології. Останніми десятиліттями детально вивчались молекулярні механізми регуляції стероїдогенезу різними агоністами та модуляторами функції надниркових залоз. За даними досліджень сформульована нова концепція регуляції стероїдогенезу в корі надниркових залоз, згідно з якою центральне місце в контролі біосинтезу життєво важливого гормону залоз — альдостерону — посідають іони калію. Калій не тільки є безпосереднім регулятором мінералокортикоїдної функції, але й виступає як пермісивний чинник, необхідний для реалізації ефектів інших основних агоністів кортикотропіну та ангіотензину II. Вивчено основні месенджерні системи та механізми, що передають та посилюють регуляторний сигнал іонів калію в адренкортикоцитах. Запропоновано концепцію щодо участі цАМФ-залежної, Ca_2 /кальмодулінзалежної та Ca^{2+} /фосфоліпідзалежної месенджерних систем в опосередкуванні регуляторних ефектів усіх основних агоністів — іонів калію, кортикотропіну та ангіотензину II.

Створено концепцію участі пролактину в регуляції функції кори надниркових залоз. В адренкортикальній тканині пролактин суттєво впливає на фундаментальні метаболічні процеси, що відіграють важливу роль у забезпеченні як функції кори надниркових залоз, так і проліферації тканини: метаболізм ДНК, депонування холестерину, фосфоліпідний склад мембран адренкортикоцитів. Показано, що рецептори пролактину в адренкортикальних клітинах є об'єктом гормональної регуляції — позитивними регуляторами їх кількості є власне пролактин, а також естрогени. Водночас пролактин модулює стероїдогенний ефект АКТГ на клітинному рівні. Загалом проведені дослідження дали змогу обґрунтувати нову парадигму, що відводить значну роль пролактину у формуванні пристосованих і захисних реакцій, які здійснюються безпосередньо корою надниркових залоз.

В адренкортикоцитах реалізуються ті самі механізми месенджирів, що й у інших клітинах, але запуск і перенос сигналів та їх взаємодія мають свої особливості. Ці дослі-

дження на субклітинному та молекулярному рівнях дозволять зрозуміти надзвичайно важливі ланки патогенезу основних ендокринних захворювань, оцінити роль гормональної складової у виникненні та розвитку захворювань неендокринної природи (пухлини, серцево-судинна патологія, імунна патологія), створять теоретичні передумови для розробки раціональних методів профілактики та лікування ендокринних хвороб.

Величезне значення в ендокринології, зокрема в діабетології, мають дослідження стовбурових клітин. Стовбурові клітини — недиференційовані клітини, здатні до самовідновлення протягом тривалого часу шляхом поділу, які в певних фізіологічних або експериментальних умовах можуть диференціюватись у клітини зі спеціальними функціями.

Зараз спільно з ТОВ «Інститут клітинної терапії» в Інституті проводиться клінічне випробування клітинних і тканинних препаратів та їх комбінації для лікування ускладнень цукрового діабету (ЦД). На сьогодні достеменно встановлено, що мезенхімальні стовбурові клітини (МСК) здатні мігрувати до уражених ділянок і позитивно впливати на регенерацію тканин завдяки секретії трофічних чинників і паракринних медіаторів. Цей ефект можна використовувати в лікуванні діабетичних нейропатій, мікроангіопатій і трофічних виразок нижніх кінцівок. Доправлення МСК у тканини-мішені може бути здійснено шляхом безпосереднього нанесення на рану, внутрішньом'язової, внутрішньовенної або внутрішньоартеріальної ін'єкцій. Зроблено перші кроки в застосуванні стовбурових клітин для лікування ускладнень ЦД, зокрема синдрому діабетичної стопи.

За допомогою методів молекулярної біології робляться спроби лікування експериментального діабету 1-го типу із застосуванням генної терапії. Радикальне лікування ЦД можна здійснити за допомогою генної терапії, яка здатна забезпечити синтез інсуліну в неспецифічних здорових клітинах. Клітини печінки, а можливо, й інших органів після введення в них гена проінсуліну набувають здатності синтезувати цей гормон. Разом з Інститутом молекулярної біології і генетики НАН України проведено експерименти із застосування генної терапії стрептозотоцин-індукованого

діабету в експериментальних тварин. Після введення діабетичним щурам і мишам гена проінсуліну встановлено істотне зниження рівня глюкози в крові, що є свідченням регресії діабету після одноразової генної терапії.

Наразі в дослідженнях генної терапії діабету не вирішеним залишається питання регуляції синтезу інсуліну. Синтез гормону в β -клітинах здорового організму регулюється відповідно до рівня глюкози в крові. Ця регуляція здійснюється складною системою перенесення сигналів, що активують або гальмують синтез білка. Аналіз цих сигналів, пошук шляхів перенесення інформації в клітині є одними з найважливіших напрямів фундаментальних досліджень в ендокринології. Проте вивчення властивостей стовбурових клітин і застосування генної терапії, як і багато інших напрямів сучасного наукового пошуку, ставлять нові запитання частіше, ніж дають відповіді на вже поставлені. Незважаючи на пріоритетність напрямку цих досліджень потрібно зазначити, що широке застосування таких інноваційних підходів у лікуванні діабету та інших ендокринних захворювань — це перспектива.

Проблема відновлення функції залоз внутрішньої секреції є однією з найбільш актуальних у практичній ендокринології. Застосування природних або синтетичних гормональних препаратів не завжди адекватно і в повному обсязі забезпечує гомеостаз у хворих із різними формами ендокринної патології. У практичній медицині використовується метод трансплантації тканин і клітин ендокринних залоз для терапії гіпофункціональних станів, зокрема при щитоподібних залоз. Можливість такої терапії обґрунтовано в експериментах із вивчення морфологічних ознак мікроінкапсульованої тканини при щитоподібних залоз, а також рівнів паратгормону та кальцію в крові тварин. Цю роботу було розпочато з німецькими колегами з Марбургу. Випробування методу ксенотрансплантації мікроінкапсульованої тканини тваринам зі стійким гіпаратиреозом показали цілковиту нормалізацію рівнів паратгормону та кальцію в крові.

Одним із найважливіших завдань клінічної ендокринології є пошук і впровадження в практику нових, вискоелективних сполук для лікування пухлин ендокринних залоз. Тривають інтенсивні наукові розробки, що ма-

ють на меті підвищити ефективність препаратів для лікування різних видів раку, зменшити клінічно значущу концентрацію, знизити токсичність, поліпшити спосіб доправлення в організм і віднайти найефективніші комбінації з іншими канцеростатичними засобами. Щодо розробки нових підходів до лікування анапластичного раку щитоподібної залози (ЩЗ) перспективними є дослідження із застосуванням інгібіторів клітинного циклу, прозапальних ядерних чинників транскрипції, зокрема NF- κ B.

Після аварії на ЧАЕС постала необхідність з'ясування молекулярно-біологічних особливостей радіогенного раку ЩЗ, захворюваність на який різко зросла в Україні.

Виникнення папілярної карциноми ЩЗ пов'язують насамперед із хромосомною перебудовою гена рецепторної тирозинкінази *RET*, наслідком перебудови є утворення химерних форм рецептора з конститутивно активною тирозинкіназою. Таких перебудов зараз налічують понад 10, але найпоширенішими з них є *RET/PTC1* і *RET/PTC3* транслокації.

Найважливішим відкриттям останніх років стало виявлення онкогенної мутації протеїнкінази Raf — B-Raf. Існують 3 ізоформи серин-треонінової протеїнкінази Raf — A-Raf, B-Raf і C-Raf. B-Raf домінує у фолікулярних клітинах ЩЗ і є найактивнішою серед інших ізоформ. Ця мутація трапляється приблизно в 36-70% випадків папілярної карциноми ЩЗ, переважно у відносно агресивних її підтипах. Мутація є результатом заміни тиміну на аденін у позиції нуклеотиду 1799 гена *B-RAF*.

За участі співробітників Інституту та іноземних фахівців виявлено експресію різних онкогенів (*RET*, *MET*) у пухлинах ЩЗ, що вказує на причетність цих онкогенів до розвитку високоінвазійних дитячих тиреоїдних папілярних карцином. З'ясовано, що наявність *RET/PTC* транслокацій і *B-RAF* мутацій пов'язано з віком пацієнта та структурними особливостями папілярної карциноми. За короткого латентного періоду папілярним карциномам були більш притаманні *RET/PTC3* транслокації та відсутні *B-RAF* мутації. Зі збільшенням латентного періоду та віку оперованих пацієнтів відбулися зміни. Переважали пухлини папілярного варіанта, відсоток випадків із *RET/PTC3* транслокаціями знизився, підвищився

До 25-річчя НАМН України

відсоток випадків із *RET/PTC1* транслокаціями. Якщо взяти до уваги, що діти і підлітки на час Чорнобильської катастрофи сьогодні мають вік 28-46 років, то в подальшому слід очікувати на суттєве збільшення випадків папілярної карциноми з наявністю *B-RAF* мутацій. Спільно з провідними фахівцями США в галузі молекулярної генетики 2014 року проводяться широкомасштабні епідеміологічно-генетичні повногеномні дослідження радіогенних папілярних тиреоїдних карцином, видалених у пацієнтів, постраждалих унаслідок аварії на ЧАЕС, порівняно зі спорадичними раками, що виникли в осіб, народжених після аварії.

Виявлено експресію онкогенів *RET*, *MET*, *p53*, *NM23* як у самих пухлинах, так і в метастатично уражених лімфовузлах, що вказує на причетність цих онкогенів до розвитку високоінвазійних дитячих тиреоїдних папілярних карцином.

Інститут є провідною установою з вивчення наслідків аварії на ЧАЕС. Недарма академік М.Д. Тронько першим з українських дослідників був удостоєний вищої премії Японії в галузі радіаційної медицини. Йому вручено міжнародну меморіальну медаль миру імені доктора Нагаї, який постраждав від наслідків американського атомного бомбардування Хіросіми й Нагасаки.

Доведено, що негативний вплив Чорнобильської катастрофи на здоров'я реалізувався насамперед у збільшенні захворюваності на рак ЩЗ в осіб, які на момент аварії були в дитячому або підлітковому віці. Якщо впродовж 1986-1989 років вона становила в середньому 0,15 випадку на 100 000 тих, хто 1986 року були дітьми, то вже 1990 року цей показник збільшився до 0,4, а 2015 року сягнув до 8,8 на 100 000 означеної популяції. Подібний зростаючий віковий тренд спостерігається й серед опромінених підлітків (на час аварії).

Зв'язок зростання захворюваності на рак ЩЗ із Чорнобильською катастрофою підтверджує й той факт, що в мешканців шести найбільш забруднених північних областей, які на момент аварії були в дитячому та підлітковому віці, рівень захворюваності впродовж 1990-2015 років залишався суттєво вищим, ніж у подібних вікових групах решти регіонів України.

Ще 1992 року в Інституті створено реєстр раку ЩЗ в осіб, які на час Чорнобильської катастрофи були дітьми та підлітками, 1996 року організовано відділення радіойодтерапії для поопераційного лікування хворих на рак ЩЗ, із 2010 року воно функціонує в збудованому сучасному спеціалізованому корпусі для проведення променевої терапії. Слід особливо підкреслити, що 86% пролікованих у цьому відділенні пацієнтів сьогодні мають стійку ремісію захворювання.

Отже, в Інституті створено повний цикл діагностики та лікування раку ЩЗ, який забезпечує передопераційну діагностику, хірургічне лікування, поопераційне ведення хворих (радіойоддіагностику та радіойодтерапію, супресивну терапію тироксинам). Розроблено також лікувально-профілактичний комплекс для жінок репродуктивного віку, які в дитячому та підлітковому віці постраждали від Чорнобильської катастрофи та були прооперовані з приводу раку ЩЗ; більш ніж 600 таких жінок народили дітей.

На жаль, як засвідчують дослідження та статистика, кількість випадків раку ЩЗ продовжує збільшуватися, причому здебільшого за рахунок осіб, яким на момент аварії було 0-18 років. В усіх вікових групах основним гістологічним типом раку є папілярна карцинома.

В Інституті переглянули раніше прийняту практику органозберігаючих операцій і цілком перейшли на тотальне видалення ЩЗ у пацієнтів із радіоіндукованими карциномами, що забезпечує можливість адекватного подальшого моніторингу. Така тактика знижує ризик рецидивів порівняно з таким після органозберігаючих операцій у 3,2 раза.

Значне зростання кількості папілярних карцином ЩЗ змусило вчених усього світу зацентувати увагу на їх ретельному аналізі. Проте визначити єдиний тип структури післячорнобильських раків, за отриманими фахівцями Інституту даними, неможливо. Зі збільшенням часу змінюються структурні характеристики папілярних карцином та їх інвазійні властивості. Значно зменшується відсоток випадків із наявністю метастазів у лімфатичних вузлах ший та видалених метастазів у легенях.

Упродовж багатьох років проводиться імунний моніторинг пацієнтів різних вікових груп

із доброякісними та злоякісними новоутвореннями ЩЗ. За цей час обстежено близько 1000 хворих, багато з них — у динаміці комплексного лікування. Досліджували показники різних ланок імунної системи, що характеризують як загальну імунну реактивність організму, так і його протипухлинний потенціал. Логічним продовженням і розвитком цього напрямку стало дослідження впливу радіоїодтерапії на імунну систему, результати якого дозволили визначити доцільність і розробити показання до застосування методів імунотерапії в комплексному лікуванні хворих на рак ЩЗ.

Ці дослідницькі проекти здійснюються у співпраці з ВООЗ, Комісією Європейського співтовариства, Дитячим фондом ООН (ЮНІСЕФ), установами США, Великобританії, Німеччини, Японії, Італії, Франції, Канади, Бельгії.

За підтримки ВООЗ і Дитячого фонду ООН ЮНІСЕФ науковці Інституту провели масові дослідження йододефіциту на всій території України, результати яких засвідчили, що практично немає населених пунктів із нормальним йодним забезпеченням. Наслідком нестачі йоду, як і передбачалося, стало виникнення захворювань ЩЗ. Фактично в усіх регіонах України частота зоба в дітей перевищує 5%, у деяких населених пунктах північного та західного регіонів України вона сягає 40-60%.

Характерно, що рівень споживання йодованої солі населенням України на початку третього тисячоліття був дуже низьким — від 2% до 5%. Після прийняття Державної програми профілактики йодозалежних захворювань 2002 року споживання йодованої солі зросло в 5-6 разів. Зараз воно сягає близько 20% домогосподарств. Але й цього замало. ВООЗ, ЮНІСЕФ і Міжнародною радою з ліквідації йодозалежних захворювань визначено 80-90-відсотковий необхідний рівень. На жаль, недостатнє споживання йоду не лише стало причиною захворювань ЩЗ, але й негативно позначалося на фізичному та розумовому розвитку дітей.

За безпосередньої наукової та фінансової підтримки Центру діагностики та профілактики захворювань в Атланті (США) проведено дослідження мікроелементного (йод, залізо) забезпечення харчування населення України. Лабораторіями центру здійснюється постій-

ний зовнішній контроль досліджень йодної забезпеченості в Україні, що виконуються у відділі епідеміології ендокринних захворювань, який включено до світової мережі лабораторій EQUIP із проблеми ліквідації йодного дефіциту. Ці спільні дослідження триватимуть і надалі.

Для розв'язання проблеми йодного дефіциту треба розробити відповідні законодавчу та нормативну бази, ефективні механізми їх впровадження. Академією медичних наук України подано обґрунтування для прийняття в Україні закону «Про попередження станів і захворювань, спричинених йодною недостатністю». Основними його статтями передбачається постійний моніторинг йодної забезпеченості та захворюваності населення й впровадження масової йодної профілактики шляхом вживання харчової йодованої солі. Проект закону знаходиться на розгляді у Верховній Раді.

Багато уваги в Інституті приділяється одній із найактуальніших проблем сучасної ендокринології — ожирінню, поширеність якого у світі набула характеру неінфекційної епідемії. Вивчаються питання епідеміології, патогенезу та особливостей клінічних проявів цього захворювання. Особлива увага приділяється зв'язку між ЦД2 та ожирінням, що відіграє провідну роль у розвитку інсулінорезистентного синдрому. Основний акцент робиться на розробку методів діагностики хронічних судинних ускладнень у хворих із надмірною масою тіла та ожирінням, апробацію та впровадження в практику сучасних методів лікування, оптимізацію дієтотерапії з урахуванням сучасних принципів нутриціології.

XXI сторіччя називають сторіччям інтеграції наук. Дійсно, поглиблення науки в таємниці природи привело до формування певної перебудови поглядів, спрямованих на інтеграцію наукового знання, подальшого розвитку фундаментальної науки, що є підґрунтям застосування нових підходів у клінічній ендокринології для профілактики, діагностики та лікування найпоширеніших ендокринних захворювань.

Одним з актуальних фундаментальних напрямів досліджень є ендокринологія репродуктивної системи. Запропоновано нову концептуальну модель гормонально-нейро-

До 25-річчя НАМН України

медіаторного контролю розвитку нейроендокринних систем репродукції та адаптації. З огляду на цю концепцію доведено принципову можливість антенатальної профілактики цих розладів і обґрунтовано новий напрям превентивної нейроендокринології.

В Інституті інтенсивно ведуться наукові дослідження, присвячені актуальній фундаментальній проблемі дослідження системи імунітету в період, що передує клінічній маніфестації ЦД. На підставі визначення титру діабет-асоційованих автоантитіл до антигенів острівців Лангерганса підшлункової залози отримано нові результати, які дозволили суттєво доповнити існуючі уявлення про патогенез ЦД1. Створено Реєстр маркер-позитивних дітей із прогнозованим розвитком ЦД1, що налічує сьогодні понад 600 дітей віком від 8 до 15 років з обтяженою спадковістю. Доведено, що підвищення титру діабет-асоційованих антитіл до острівцевих автоантигенів — до протеїну тирозинфосфатази та декарбоксилази глутамінової кислоти й їх поєднана поява є найважливішими маркерами розвитку ЦД1. У 58,5% випадків серед нормоглікемічних дітей із діабет-асоційованими антитілами впродовж 15 років спостереження дебютував цукровий діабет. На підставі результатів проведених клініко-фундаментальних досліджень розроблено алгоритм передклінічної діагностики ЦД1, який забезпечує можливість створення нових фармакологічних препаратів, які могли би спрямовано гальмувати автоімунний процес деструкції клітин острівців Лангерганса.

Із 2012 року в Україні діє Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги хворим на ЦД2, 2014 року затверджено Уніфікований протокол надання допомоги дорослим хворим на ЦД1, у розробці яких безпосередню участь брали фахівці Інституту. Залишається актуальним питанням функціонування реєстру хворих на ЦД. Необхідно забезпечити спільну участь установ НАМН і МОЗ України в керівництві реєстром і спільному використанні даних для аналізу перебігу та лікування ЦД в Україні.

Вітчизняними науковцями та клініцистами проведено передклінічне вивчення цілої низки лікарських засобів, які впроваджено в промислове виробництво (хлоритан, вілозен, бетазин,

дійодтиронін, лапчатка біла, L-тироксин, йодид, гліклазид тощо).

Заслужують на увагу науково-прикладні розробки, спрямовані на лікування ЦД. Сформульовано концепцію контррецепторних і контрінсулінових механізмів розвитку ЦД2, розроблено принципово нові методи виділення специфічних чинників, які зумовлюють цей процес. Розроблено діагностичну тест-систему для визначення антитіл до інсуліну в крові хворих.

Останнім десятиріччям обґрунтовано концепцію формування «метаболічних фенотипів» як вагомих чинників розвитку ЦД і серцево-судинних ускладнень. Розвинуто положення про епігенетичне їх формування. Доведено значення гіперінсулінемії у виникненні ЦД2 і його ускладнень, а також отримано пріоритетні дані щодо ролі стероїдних гормонів у його розвитку та перебігу. Висунуті положення можуть становити підґрунтя для розробки більш диференційованих методів фармакологічної корекції виявлених порушень. Окрім того, обґрунтовано введення таких нових для діабетології понять, як «інсулінорезистентна хвороба», «біом діабетології» та «глюкозосенситайзери». У зв'язку з відкриттям «білкової спадковості» та «конформаційних захворювань» запропоновано нові можливі механізми розвитку ЦД2 й обґрунтовано необхідність перегляду деяких принципів фармакотерапії цього захворювання. Досліджено цукрознижувальні властивості похідних гамма-аміномасляної кислоти, борадамантану та аміноадамантану. Вивчено метаболізм негемового заліза на тлі ЦД2.

Розроблено контрольну-аналітичну документацію на високоякісні інсуліни відповідно до світових стандартів і докладено чимало зусиль для створення вітчизняного виробництва цих препаратів на ВАТ «Фармак» та ЗАТ «Індар». Обґрунтовано недостатність оцінки якості препаратів інсуліну лише на підставі клінічних даних про їх гіпоглікемічну дію та необхідність проведення комплексної оцінки їх властивостей. Уперше в Україні сформульовані поняття про «біосиміляри». Докладено багато зусиль до впровадження в Україні регламентуючих положень FDA, згідно з якими в оцінці якості цукрознижувальних препаратів недостатньо розглядати

лише їх терапевтичну активність, на яку орієнтуються лікарі у своїй практичній діяльності, а необхідно обов'язково враховувати можливі довгострокові побічні ефекти. Обґрунтовано застосування фармакологічних проб у клінічній ендокринології, узагальнено численні відомості про властивості солодких речовин і цукрозамінників, сформульовано рекомендації щодо їх застосування у хворих на ЦД.

Унікальність наукової діяльності в галузі ультразвукової та функціональної діагностики — в об'єднанні зусиль фахівців різних напрямів, які, використовуючи різні методи (ехографічні, цитологічні, радіологічні), вирішують спільне завдання виявлення особливостей раку ЩЗ і його метастазів, на підставі чого можна прогнозувати його перебіг і розробляти адекватні заходи профілактики порушень серцево-судинної та репродуктивної систем пацієнтів.

Серед досягнень у цьому напрямі слід виділити такі. За результатами зіставлення ехографічних ознак із даними цитологічного та гістологічного досліджень визначено ультразвукові характеристики, які дозволяють досить точно диференціювати злоякісні новоутворення ЩЗ від доброякісних, а також встановлювати природу лимфовузлів (метастаз або доброякісна лімфаденопатія). Крім того, проводиться визначення ультразвукових характеристик регіональних метастазів раку ЩЗ після проведення хірургічного лікування залежно від чутливості до радіойодтерапії.

Розробляються нові методи диференційної передопераційної цитологічної діагностики новоутворень ЩЗ на підставі вивчення субклональної структури епітелію пунктів і нових методів морфометричного дослідження асиметрії ядер клітин. Саме дослідження субклональної структури пухлин ЩЗ, спрямовані на визначення інвазійних субклонів на матеріалі тонкогілкових пункційних біопсій, є підґрунтям нової концепції передопераційної цитологічної діагностики злоякісних новоутворень. Уперше виявлено особливі субпопуляції тиреоцитів у пунктатах, які можна використовувати як надійний маркер злоякісного характеру пухлини (специфічність і позитивна передбачлива цінність становили 100%).

Розроблено технології комп'ютерного аналізу асиметрії ядер тиреоцитів із матеріалу

пункційних біопсій, які дозволяють встановлювати діагноз папілярної карциноми з точністю 95%. Подальша автоматизація процесу морфометрії дозволить застосовувати цей метод як скринінговий для папілярного раку ЩЗ. Створено також українську телекомунікаційну мережу WEB-консультацій цитологічних препаратів пункційних біопсій новоутворень ЩЗ.

Уперше розроблено методи передопераційного моніторингу радіойодрезистентних метастазів папілярного раку ЩЗ на підставі визначення цитокератину № 17 у первинних пухлинах та експресії тиреоїдної пероксидази в пунктатах метастазів, виявлених у поопераційний період. Ці методи дозволяють прогнозувати ефективність радіойодтерапії та поведінку папілярних карцином на передопераційному етапі ще перед використанням радіойоду. Проводяться дослідження особливостей субклональної структури метастазів папілярного раку ЩЗ, а також рецидивуючих папілярних карцином із повторним метастазуванням з метою виявлення фенотипів популяції тиреоцитів, асоційованих з агресивною поведінкою та радіойодрезистентністю папілярних карцином.

Уперше проведено дослідження змін ехографічної структури молочних залоз та органів малого таза в жінок із регіонарними метастазами папілярного раку ЩЗ у довгостроковому спостереженні, на підставі чого розробляються заходи профілактики встановлених патологічних змін.

На підставі багаторічних досліджень і значного власного досвіду сформульовано алгоритм діагностики та лікування інциденталом надниркових залоз, в основі якого лежить комп'ютерна оцінка фенотипу пухлини та визначення злоякісного потенціалу. Розроблено методи гормональної діагностики субклінічних форм ендокринної патології — синдрому Іценка — Кушинга, альдостеронізму, малосимптомної феохромоцитомі. Впроваджено сучасні методики оперативного лікування пухлин надниркових залоз із застосуванням ендоскопічного та заочеревинного мінімально інвазійних доступів.

Одним із важливих завдань, що стоять перед клінічною онкологією й ендокринологією, є створення та впровадження в практику нових високоефективних сполук для лікування

До 25-річчя НАМН України

злякисних пухлин і пошук посилення ефективності препаратів, що вже використовуються. Флутамід — перший нестероїдний антиандроген, впроваджений у медичну практику, який сьогодні під назвою Флутафарм випускає ВАТ «Фармак». В експериментальних і клінічних дослідженнях спільно з Інститутом урології НАМН України вивчено вплив препарату у режимах моно- та комбінованої гормонотерапії на ендокринну систему, нормальну та малігнізовану тканину передміхурової залози. Теоретично обґрунтовано концепцію оптимальної андрогенної блокади в лікуванні хворих на рак передміхурової залози, запропоновано та впроваджено в онкоурологічну практику оригінальний метод низькодозової естроген-антиандрогенної терапії цієї хвороби.

Показано супресивний вплив цитокиноподібного поліпептиду ЕМАР II, синтезованого в Інституті молекулярної біології та генетики НАН України, на ріст аденокарциноми простати людини, трансплантованої мишам. Досліджено здатність поліпептиду ЕМАР II, отриманого шляхом генно-інженерних технологій, флутаміду та їх комбінацій гальмувати ріст аденокарциноми простати людини та андрогензалежні процеси в передміхуровій залозі. Одержано нові дані про механізми дії ЕМАР II, зокрема щодо його здатності гальмувати андрогензалежні процеси в передміхуровій залозі — ангиогенез і проліферацію епітелію. Ці ефекти посилюються з додаванням флутаміду. Уперше доведено антиангіогенну та проапоптичну дію ЕМАР II в нормальній тканині простати щурів і протипухлинні та проапоптичні ефекти в аденокарциномі простати людини.

Останніми роками в Інституті досліджували вплив поліпептиду ЕМАР II, наночастинок золота та їх комплексів на тканини і клітини раку простати людини в умовах андрогенної стимуляції з метою вивчення їх протипухлинної активності. Актуальність таких досліджень полягає в необхідності з'ясування фундаментальних біологічних властивостей поліпептиду ЕМАР II і золотовмісних нанобіокомпозитів, які можуть бути використаними для підвищення ефективності лікування онкологічних захворювань, зокрема раку простати. Також проведено тестування протипухлинної активності ЕМАР II, наночастинок золота та їх комплексів в умовах окремого та комбінованого застосу-

вання в мишей із гетеротрансплантатами раку передміхурової залози людини. Результати дослідження довели здатність ЕМАР II і нанозолота, а також їх сумісного застосування у знижених дозах гальмувати ріст ксенографтів аденокарциноми простати людини, впливати на процеси проліферації та апоптозу в малігнізованій тканині простати. Отримані дані мають становити підґрунтя для розробки рекомендацій і створення нових нанобіокомпозитів для лікування раку передміхурової залози.

Оскільки фармакотерапія раку ШЦЗ, насамперед найбільш агресивної анапластичної карциноми, сьогодні є малоефективною, необхідним є продовження пошуку нових засобів і підходів до лікування цієї патології. Серед активних сучасних сполук увагу привертають таксани, дослідження властивостей яких проводяться за участю японських колег. Вивчаються можливості застосування цих препаратів для лікування хворих на анапластичний рак ШЦЗ і пухлини надниркових залоз. Показано, що клітини анапластичного та фолікулярного раку ШЦЗ *in vitro* є чутливими до низьких концентрацій таксанів. Окрім того, таксани впливають переважно на пухлинні клітини, менше ушкоджуючи нормальні. Подібні ефекти таксанів спостерігаються і в пухлинах надниркових залоз. Ці дані свідчать про перспективність використання паклітакселу та, надто, доцетакселу для лікування анапластичного раку ШЦЗ, оскільки препарат вибірково викликає загибель пухлинних клітин. Цей важливий факт пояснюється тим, що таксани діють на мікротрубочки, які беруть участь у поділі клітини, а ракові клітини діляться значно інтенсивніше, ніж нормальні. Досліди на мишах, яким було трансплантовано клітини раку ШЦЗ, показали, що паклітаксел сам по собі та в комбінації з опроміненням пухлини низькими дозами радіації (0,5-5 Грей) приводить до значного зменшення об'єму пухлини або до цілковитого її зникнення. Отже, таксани, надто в комбінації з іонізуючою радіацією, інгібіторами клітинного циклу (росковітин) та інгібіторами NF-κB, є перспективними препаратами для лікування пухлин ШЦЗ.

Впровадження в клінічну практику цілої низки фармакологічних засобів (аналогів соматостатину, антагоністів рецепторів гормону росту та допамінових рецепторів) дозволило

майже в половині випадків отримати позитивні результати лікування аденом гіпофіза, хоча ще 5-8 років тому безальтернативним методом було нейрохірургічне лікування, що, крім вкрай тяжкої травматичності, призводило до великої кількості рецидивів. Розвиток фармакологічних засобів сприяв тому, що такі аденоми гіпофіза, як пролактиноми, стали протипоказанням для нейрохірургічного або рентгенологічного лікування як першої ланки терапії. Розробка комбінованих терапевтичних підходів, спрямованих на всі ланки патогенезу (гіпофіз, гіпоталамус, периферичні залози), сприяє максимальній ефективності лікування, що посуває в цілій низці випадків хірургічні втручання та опромінення на другий план.

Також для сучасної клінічної ендокринології перспективним є розвиток новітніх технологій. Застосування високочастотної електрозварювальної технології в хірургії ендокринних залоз дозволяє підвищити ефективність практично всіх видів хірургічних операцій. Окрім загальнохірургічних переваг, застосування високочастотної електрозварювальної технології в ендокринній хірургії дозволяє також значно знизити об'єм інтраопераційних крововтрат, зменшити тривалість хірургічних втручань, уникнути розвитку інтра- та поопераційних ускладнень, забезпечити надійну онкологічну радикальність, знизити травматичність втручань і поліпшити поопераційну реабілітацію пацієнтів.

Розроблено методи ранньої діагностики та лікування різних форм затримки росту та гіпоталамо-гіпофізарної дисфункції. Уперше в Україні визначено роль греліну в патогенезі низькорослості та дисфункції гіпоталамуса в дітей і підлітків. Показано, що ожиріння на тлі дисфункції гіпоталамуса в дітей і підлітків супроводжується низьким рівнем греліну та високим рівнем лептину в плазмі крові. Незалежно від статі в дітей і підлітків гіперлептинемію та гіпогрелінемію значною мірою пов'язано зі ступенем та формою ожиріння. За вісцеро-абдомінальної форми ожиріння порівняно з глютео-феморальною зафіксовано істотно нижчий рівень греліну. Вміст греліну визначається характером порушень харчової поведінки, ступенем ожиріння та рівнями лептину й інсуліну в крові. Виявлені взаємозв'язки греліну та лептину переважно за абдомінального ожиріння

свідчать про вплив гіперлептинемії на формування та прогресування синдрому інсулінорезистентності й пов'язаних із ним захворювань.

Уперше в Україні створено реєстр пацієнтів із соматотропною недостатністю. Розроблено методи ранньої діагностики та профілактики наслідків тривалого дефіциту гормону росту. Визначено наявність тісного взаємозв'язку між системою ростових чинників і чинниками кардіоваскулярного ризику у хворих на соматотропну недостатність із маніфестацією в дитинстві, обґрунтовано необхідність продовження терапії препаратами рекомбінантного гормону росту (рГР) з метою профілактики серцево-судинної патології та передчасної смерті пацієнтів із дефіцитом гормону росту. Уперше в Україні здійснено комплексне дослідження стану фізичного та статевого розвитку дітей і підлітків з ендокринною патологією, визначено механізми формування низькорослості на тлі різних ендокринних захворювань, визначено поширеність соматотропної недостатності серед дітей і підлітків України. На відміну від дітей, хворих на гіпофізарний нанізм, діти із затримкою росту родинно-конституціонального генезу мають нормальні рівні інсуліноподібного чинника росту 1 (ІЧР-1) як у передпубертатний, так і в пубертатний період, що може бути використано як допоміжний метод диференційної діагностики гіпофізарного нанізму та родинно-конституціональної затримки росту. Виявлено обмежені резерви секреції ГР і порушення нічного спонтанного викиду соматотропіну в дітей із родинно-конституціональною низькорослістю, що призводить до затримки росту. Доведено роль часткової недостатності ГР і зниження рівнів ІЧР-1 і ІЧР-ЗБ-3 в механізмі виникнення низькорослості в дітей із нецукровим діабетом. Уперше визначено суттєво підвищені рівні ІЧР-1 і ІЧР-ЗБ-3 в крові дітей із центральним передчасним статевим розвитком і вірогідне зниження цих показників на тлі лікування аналогами гонадотропін-релізинг гормону (аЛГ-РГ). Підвищення рівня ІЧР-1 та інсуліну на тлі зниження рівня ІЧР-ЗБ-3 сприяє досягненню нормального або високого зросту хворими на гіпоталамічний синдром пубертатного періоду. Порушення статевого дозрівання супроводжуються підвищенням базального рівня пролактину, а в хлопчиків — ще й зниженням рівня ЛГ на тлі нормального вмісту ФСГ і тестостерону.

До 25-річчя НАМН України

Встановлено, що в патогенезі низькорослості в дітей, хворих на вроджений гіпотиреоз, поряд із різкою нестачею тиреоїдних гормонів, значну роль відіграє порушення секреції ГР і ГЧР-1. Замісна терапія тироксином вже на першому році лікування приводить до значного, але неповного відновлення темпів росту хворого та нормалізації рівнів ГР і ГЧР-1. Встановлено, що причиною низькорослості дітей із гіперкортицизмом є насамперед гіперкортизолемія та зниження спонтанної й стимульованої секреції ГР. Темпи росту хворого поліпшуються після нормалізації рівня кортизолу, незважаючи на те, що секреція ГР може залишатися зниженою.

Уперше встановлено, що виражену затримку росту в дітей із псевдогіпопаратиреозом зумовлено вірогідним зниженням стимульованого рівня ГР і рівнів ГЧР-1 та ГЧР-ЗБ-З за наявності надлишку маси тіла та прискореного статевого дозрівання. Зниження стимульованого рівня ГР спостерігається в дітей, у яких гіпопаратиреоз є складовою частиною аутоімунного поліендокринного захворювання 1-го типу. Опрацьовано оптимальні схеми терапії низькорослості в дітей і підлітків із хромосомною та генетичною патологією.

Обґрунтовано доцільність використання комбінованого лікування (рГР та аЛГ-РГ) дітей і підлітків із низькорослістю та незадовільним прогнозом кінцевого зросту. Для поліпшення фінального зросту пацієнта за виникнення ознак передчасного/раннього статевого дозрівання рекомендовано комбіновану терапію препаратами рГР та аЛГ-РГ.

Розроблено клінічні, гормональні та генетичні діагностичні критерії синдрому біологічно неактивного гормону росту, ідіопатичної низькорослості, низькорослості внаслідок затримки внутрішньоутробного розвитку.

На підставі вивчення гормональних показників визначено вплив тривалої терапії препаратами рГР на стан гіпофізарно-тиреоїдної та гіпофізарно-надниркової систем (зниження функції ЩЗ і рівня кортизолу в крові) у дітей із соматотропною недостатністю, що доводить необхідність постійного моніторингу рівнів цих гормонів у таких хворих упродовж лікування.

Розроблено та апробовано нову методику прогнозування ефективності терапії рГР у дітей препубертатного віку із соматотропною недостатністю, визначено предиктори ростової від-

повіді на терапію рГР за базальними показниками, обґрунтовано доцільність прогнозування ростової відповіді за 1-й рік терапії рГР у дітей препубертатного віку із соматотропною недостатністю ще перед початком лікування, розроблено прогностичну таблицю ростової відповіді за базальними ауксологічними, біохімічними та гормональними показниками. Доведено, що рівень ГЧР-1 у хворих на соматотропну недостатність є не лише діагностичним, а й прогностичним критерієм ефективності лікування рГР.

Вивчено порушення вмісту есенціальних мікроелементів та його роль у патогенезі ендокринопатій у дитячому та підлітковому віці, розроблено методи комплексної терапії та профілактики цих порушень.

Вивчено особливості генотипу в дітей і підлітків із ЦД1 і патологією росту за наявності коморбідних аутоімунних станів (целиакії, аутоімунного тиреоїдиту тощо), розроблено методику вчасної діагностики коморбідної патології в дітей із ЦД1.

Вивчено динаміку клініко-імунних показників у дітей і підлітків із уперше виявленим ЦД1 у процесі лікування.

В Інституті проводяться унікальні дослідження стану репродуктивного здоров'я чоловіків із різними формами ендокринопатій. Результати свідчать про високу частоту порушень еректильної функції в чоловіків із ЦД2 та її зростання за приєднання коморбідних захворювань — ожиріння, артеріальної гіпертензії, дисліпидемії. Тестостерон-дефіцитний стан розвивається в половини чоловіків із ЦД і статевими розладами. Радіонуклідні дослідження стану кровотоку в статевих органах у таких чоловіків із введенням вазоактивного препарату показали зниження кровонаповнення статевого члена. Для визначення адекватного й ефективного лікування проводиться структурний аналіз статевих розладів за квантифікаційною шкалою сексуальної формули чоловіка з визначенням стержневого синдрому. Впроваджено функціональні проби з хоріонічним гонадотропіном і флутафармом, що дає можливість уточнювати локалізацію ураження різних ланок гіпоталамо-гіпофізарно-статевої системи. Розроблено принципи лікування статевих порушень у чоловіків із ЦД2 з урахуванням патогенетичних особливостей перебігу захворювання. Проводяться дослідження стану сперматогенезу

та особливостей його ендокринної регуляції в чоловіків із РЩЗ, які отримують радіоїодтерапію. Отримано дані про негативний вплив радіоїодтерапії на ступінь фрагментації ДНК сперматозоїдів, що є універсальним маркером оксидативного стресу. Розроблено та впроваджено в клінічну практику сцинтиграфію надниркових залоз зі ^{131}I -холестерином, проводиться вивчення функції нирок, печінки, серця та стану периферичних судин — трансвенозна деструкція надниркових залоз у лікуванні хвороби Іценка — Кушинга, визначення швидкості секреції та кінетики кортикостероїдів, впливу радіоактивного йоду на структурно-функціональний стан ендокринних клітин і пошук можливих способів профілактики пострадіаційної патології. Розроблено спосіб радіонуклідної діагностики стану нирок і запальних процесів суглобів та/або кісток у хворих на ЦД.

Перспективами розвитку фундаментальних і клінічних досліджень з ендокринології є:

- вивчення механізмів дії гормонів на рівні рецепції та пострецепторного перенесення й посилення регуляторних сигналів агоністів, з'ясування комплексних трансрегуляторних впливів сигнальних систем;
- розробка новітніх технологій лікування ЦД і його ускладнень із застосуванням стовбурових клітин і генної терапії;
- пошук молекулярних і генетичних чинників, асоційованих із підвищенням схильності до захворювання на ЦД1 і ЦД2;
- вдосконалення технології трансплантації тканин і клітин ендокринних залоз (щитоподібної, прищитоподібних, надниркових) у терапії їх гіпофункціональних станів, розробка новітніх методик відновлення рівня інсуліну шляхом трансплантації інкапсульованих бета-клітин підшлункової залози;
- експериментальне обґрунтування комбінованого застосування ЕМАР II з чинником некрозу пухлин і нестероїдними антиандрогенами для лікування злоякісних пухлин передміхурової залози, створення лікарського засобу на основі рекомбінантного білка ЕМАР II;
- розробка новітніх методів запобігання розвитку та прогресуванню мікро- та макросудинних, неврологічних ускладнень ЦД на підставі розкриття патогенетичних механізмів формування цих уражень;
- розробка ефективних медикаментозних і хірургічних методів лікування хворих на ЦД, ускладнений ішемічною хворобою серця;
- вивчення вікових особливостей проявів ЦД та іншої ендокринної патології;
- створення державних центрів профілактики та лікування синдрому діабетичної стопи та діабетичної ретинопатії;
- відкриття державного центру з навчання дітей і дорослих, хворих на ЦД;
- дослідження впливу радіоїоду на систему імунітету з метою розробки методів профілактики та відновлення імунних пошкоджень за умов радіаційного опромінення;
- розробка та впровадження в практику дитячої ендокринології молекулярно-генетичних методів діагностики та диференційної діагностики форм затримки росту та гіпоталамо-гіпофізарної дисфункції, патології статевих залоз;
- вивчення особливостей ендокринної регуляції репродуктивної системи та розробка науково обґрунтованих методів корекції порушень її функціонування;
- розробка комплексних підходів до лікування онкологічної ендокринної патології: застосування поряд із хірургічним втручанням і радіоїодтерапією інгібіторів тирозинкінази, різних лікарських форм хлоритану, ^{123}I -MIBG та інших засобів поліхіміотерапії та променевого лікування;
- постійний моніторинг йодного забезпечення в різних регіонах України;
- створення загальноукраїнського реєстру відносно рідкісних ендокринних патологій (аденом гіпофіза, адренкортикального раку, МЕН-синдромів, нецукрового діабету тощо).

За результатами 25-річної роботи Інституту в складі НАМН України співробітниками опубліковано 167 монографій, підручників і посібників, понад 4 тис. статей, зроблено близько 3000 доповідей на вітчизняних і міжнародних симпозиумах, з'їздах, конференціях.

Ми з оптимізмом дивимося в майбутнє, натомість аби забезпечити перспективи розвитку медичної науки, держава повинна кардинально змінити на краще своє ставлення до неї. Насамперед йдеться про матеріально-технічне та фінансове забезпечення наукових установ і створення відповідних умов для творчої праці.