

## КЛІНІЧНА ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

### СТАН ЕНДОКРИНОЛОГІЧНОЇ НАУКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЇЇ РОЗВИТКУ В ДЕРЖАВНІЙ УСТАНОВІ «ІНСТИТУТ ПРОБЛЕМ ЕНДОКРИННОЇ ПАТОЛОГІЇ ІМ. В. Я. ДАНИЛЕВСЬКОГО НАМН УКРАЇНИ» (до 100-річчя від дня існування)

Караченцев Ю. І., Кравчун Н. О., Місюра К. В.

*Державна установа «Інститут проблем ендокринної патології  
ім. В. Я. Данилевського НАМН України», м. Харків, Україна*

*admin@ipep.com.ua*

З перших років заснування Державної установи «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» на початку ХХ сторіччя одним із основних напрямків діяльності Інституту стало вивчення механізмів функціонування ендокринної системи людини та тварин в нормі та при різній патології, визначення біологічної дії органопрепаратів для фізіології і патофізіології ендокринних органів, що дало змогу запатентувати цілу низку оригінальних засобів виготовлення органотерапевтичних препаратів, вперше в країні, налагодити промисловий випуск інсуліну.

З 1931 року виробнича частина Інституту почала випуск стандартизованого інсуліну в масовому масштабі для забезпечення потреби в інсуліні не тільки України, а й інших республік СРСР, експортувати його.

Отримані при проведенні експериментальних досліджень лабораторні та клінічні дані послужили матеріалом для розробки рекомендацій щодо застосування інсу-

ліну при цукровому діабеті в практичній медицині.

XXI століття ознаменувалося подальшим невпинним зростанням ендокринної патології, яка натеper за даними ВООЗ займає за поширеністю третє місце серед неінфекційних захворювань населення планети.

Особливістю ендокринології на теперішній час є необхідність вивчення її у комплексі з іншими науками, оскільки існує коморбідність патологій і ендокринні захворювання не можуть розглядатися і вивчатися ізольовано. Все це змінює сучасні уявлення щодо обміну речовин в організмі внаслідок функціонування залоз внутрішньої секреції і про гормональний баланс та дисбаланс.

Тому в останні десятиріччя приділяється значна увага фундаментальним дослідженням, спрямованим на визначення механізмів розвитку ендокринопатій.

У відповідності до головних напрямків наукової діяльності установи до найбільш вагомих науково-практичних досягнень

Інституту, що вже майже 20 років працює у складі НАМН, можна віднести наступне.

В Державній установі «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» (ДУ ІПЕП) під керівництвом чл.-кор. НАМН, д. мед. н, професора, заслуженого діяча науки і техніки України Ю. І. Караченцева обґрунтовано і створено новий напрямок в ендокринології — криогенне лікування імунозалежних ендокринопатій, який і досі не має прямих світових аналогів. Крім того, завдяки дослідженням, проведеним в Інституті, вперше не тільки в Україні, а й на теренах ближнього зарубіжжя разом з Інститутом проблем кріобіології і кріомедицини НАН України створено банк кріоконсервованої щитовидної залози для аутотрансплантації хворим на гіпотиреоз.

В ДУ ІПЕП вперше в Україні визначено особливості інтратироїдного клітинного імунітету при різних формах вузлової патології, у тому числі і злоякісної, які характерні саме для української популяції. Встановлено, що для трабекулярних та солідних фолікулярних аденом характерною є наявність невластивого для доброякісної патології колагену IV типу, що вказує на можливість малігнізації такого типу аденом.

Доведено перспективність визначення експресії рецепторів до ендотеліну-1 для різних варіантів вузлової тиреоїдної патології, що дало можливість подальшого опрацювання таргетної терапії злоякісних пухлин щитоподібної залози. Встановлено найбільш інформативні імуногістохімічні маркери та вперше в Україні запропоновано алгоритм для диференціальної діагностики вузлових новоутворень. Проведено молекулярно-генетичний аналіз мутацій при різних формах доброякісних та злоякісних новоутворень, встановлено частоту їх експресії та підтверджено гіпотезу про поліморфність папілярного раку щитоподібної залози [1–4].

Належна увага в ДУ ІПЕП приділяється й вивченню проблем сучасної діабетології, а саме: проведено піонерські для нашої держави популяційно-генетичні дослідження з проблем цукрового діабету;

виконуються роботи щодо вивчення механізмів розвитку гетерогенності ЦД та його ускладнень; проводяться дослідження присвячені розробці методів направленої модуляції адаптаційних властивостей панкреатичних бета-клітин.

Так, при дослідженні генотипів встановлено, що хворі з неалкогольною жировою хворобою печінки, носії AA, AG-генотипів по поліморфізму-11391 G > A гена ADIPOQ, потребують інтенсивнішої терапії для зменшення стеатозу печінки і поліпшення чутливості до інсуліну. Запропоновано схему терапії, яка здатна поліпшувати показники вуглеводного та ліпідного обміну, знижувати активність мезенхімально-запального синдрому при неалкогольній жировій хворобі печінки при ЦД [5, 6].

Завдяки сумісним дослідженням ДУ ІПЕП та National institute for Public Health and the Environment (м. Білтховен, Нідерланди) були вирішені питання, які стосуються функціонального значення одонуклеотидних поліморфізмів гену адипонектину в перебігу цукрового діабету та його судинних ускладнень.

На підставі досліджень, проведених за останні роки в Інституті, поглиблено уявлення щодо механізмів регуляції функцій панкреатичних бета-клітин, показана участь у цьому процесі цілого ряду гормональних та негормональних чинників, що впливають на білковий синтез, зокрема, специфічний; доведено неопосередкований (через первинну зміну глюкозного гомеостазу) ефект естрогенів, анаболічних стероїдів та тиреоїдних гормонів на секреторну відповідь панкреатичних бета-клітин; виявлено характер взаємозв'язку між рівнем циркулюючого інсуліну і темпом його біосинтезу.

Визначена патогенетична роль оксидативного стресу та інсулінорезистентності в розвитку інтолерантності до глюкози, верифіковано істотні статеві відмінності у формуванні останньої у нащадків матерів із гестаційним діабетом.

На підставі проведеного вперше в Україні комплексного обстеження хворих на повільно прогресуючий автоімунний діабет дорослих поглиблено сучасні уяв-

лення щодо даної форми цукрового діабету. Вперше встановлено специфічні особливості клінічної маніфестації та еволюції повільно прогресуючого аутоімунного діабету дорослих з визначенням найбільш інформативних клініко-діагностичних маркерів. Визначено особливості порушень вуглеводного обміну та дисліпідемії в динаміці захворювання в залежності від особливостей його перебігу. Доведено гетерогенність хворих на повільно прогресуючий аутоімунний діабет дорослих та вперше встановлено особливості перебігу цієї форми цукрового діабету на тлі метаболічного синдрому. Визначено чинники ризику розвитку мікросудинних уражень при досліджуваній формі цукрового діабету.

Проведено комплексне дослідження стану нащадків батьків з порушеннями репродуктивної функції. Встановлено роль фітоестрогенів щодо репродуктивної функції в залежності від дози, тривалості надходження, віку та статі як батьків, так і нащадків. Комплексом унікальних для України робіт визначено патогенетичні механізми негативного впливу гестаційного стресу матерів на стан гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової, тиреоїдної та репродуктивної систем нащадків. На підставі отриманих результатів запропонована концепція існування «синдрому стресованих нащадків» [7, 8].

В Інституті впродовж останніх 20 років проводяться різнопланові пріоритетні дослідження в області встановлення значення недостатності пінеальної залози щодо механізмів розвитку патології щитоподібної, підшлункової, наднирникових та статевих залоз, а також вивчення хронофармакології мелатоніну при віковому та індукованому гіпопінеалізмі. В Інституті вийшла єдина в Україні з цього наукового напрямку монографія «Пинеальная железа и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная система» (2013) [9].

Останнім часом ДУ ШЕП разом з колективом ДУ «Інститут сцинтиляційних матеріалів НАН України» та Національним науковим центром «Харківський фізико-технічний інститут» Інститутом фізики твердого тіла, матеріалознавства і техно-

логій за підтримки Державного агентства з питань науки, інновацій і інформатизації України проводяться дослідження в галузі нанотехнологій.

Так, сумісними дослідженнями показано, що нерозчинний ортованадат гадолінію у наноформі позитивно впливає на репродуктивну функцію старіючих лабораторних тварин, виказує гальмуючу дію на вікові прояви змін глюкозного гомеостазу та маси тіла [10, 11].

Ще одним напрямком наукової діяльності Інституту є дослідження щодо патогенезу, діагностики та лікування гормонально активних пухлин гіпофізу — важливої медичної та соціальної проблеми сьогодення [12, 13]. Вперше в Україні в Інституті створено реєстр хворих на пухлини гіпофізу, в т.ч. хворих на акромегалію.

Вперше в Південно-Східному регіоні України ДУ ШЕП проведено дослідження щодо такої актуальної проблеми, як скринінг асимптомного цукрового діабету [14, 15].

На підставі комплексного дослідження механізмів формування кластеру гормонально-метаболічних та гемодинамічних порушень у осіб із надлишковою масою тіла та ожирінням поглиблено сучасні уявлення стосовно ролі жирової тканини (адипокінового дисбалансу) та модулюючого впливу екстраадипоцитарних гормональних порушень у розвитку метаболічних ускладнень як основи коморбідних патологій у осіб даної категорії.

Для представників української популяції визначені порогові значення накопичення в організмі жирової тканини, які асоціюються із ступенем абдомінального ожиріння та обумовлюють розвиток запальних процесів, інсулінорезистентності, атерогенної дисліпідемії, встановлено діагностично значущі рівні фракталкіну, кластеріну, васпіну та оментіну у циркуляції щодо розвитку інсулінорезистентності різного ступеня. Встановлено прогностичні критерії розвитку і прогресування кластеру метаболічних та гемодинамічних порушень у осіб із надлишком маси тіла різного ступеня; обґрунтовано концепцію стратегії їх профілактики [16–18].

Тільки за останні 10 років в Інституті за багатьма фундаментальними та клінічними аспектами ендокринопатій видано понад 20 монографій і підручників, опубліковано більше 1200 наукових праць у вітчизняних і закордонних (28 %) виданнях, захищено понад 50 докторських і кандидатських дисертацій.

Одним із унікальних для нашої держави напрямком роботи, яка проводиться в Інституті, є створення лікарських засобів для терапії ендокринних захворювань та супутньої патології. Результатом багаторічної праці стала розробка оригінального препарату «фенсукцинал», що має одночасно антиоксидантну, цукрознижувальну активність, здатність гальмувати інсулінорезистентність різного ґенезу та сприяти регенерації бета-клітин.

Ця розробка прийнята ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» для промислового випуску у якості антидіабетичного препарату потрійної дії (цукрознижувачої, ангіопротекторної, інсулінмодулюючої) — єдиного подібного, який розроблено натеper в Україні і в світі.

В результаті проведення робіт щодо пошуку оригінальних сполук для корекції порушень репродуктивної функції, доведена ефективність препарату катіазину у випадках патоспермій різного ґенезу та розроблені дві лікарські форми (таблетки та капсули).

Продана ліцензія на поліакриламідний гель фірмі S-Trade AB (Швеція).

Обґрунтовано та доведено можливість та ефективність застосування хімічної сполуки з тиреоїдстимулюючою активністю з ряду дигідротриазолопіримідинів для корекції гіпотиреозу та розладів репродуктивної і кісткової системи, що виникають при гіпофункції щитоподібної залози.

Вперше в світі синтезовано ряд нових сполук з класів тіазолідиндіонів встановленої будови. Методом молекулярного докінгу показано, що деякі з них мають енергію взаємодії з рецепторами 11- $\beta$ -гідроксистероїд-дегідрогенази 1 на рівні референтних препаратів, що засвідчує доцільність безпосередньої фармакологічної перевірки синтезованих похідних як інгібіторів цього

ферменту. За даними первинних фармакологічних досліджень, проведених з метою визначення антиоксидантної та цукрознижувачої активностей, виявлено перспективність низки речовин (AD-0109, AD-1208, AD-1408, AD-0409, AD-0111, AD-0407, 2506, 2418, 2419 та 2420) з ряду гетероциклічних сполук з 1,3-діазафрагментами як потенційних антидіабетичних сполук. В результаті оцінки гострої токсичності сполук AD-1408, 2506, 2418 та 2419 визначено, що вони відносяться до практично нетоксичних речовин. Дослідження впливу сполук AD-1408, 2506, 2418 та 2419 за умов ЦД 2 типу різного ґенезу у щурів виявили здатність даних сполук знижувати параметри дисглікемії, дисліпідемії, інсулінорезистентності та оксидативного стресу. На запропонованих моделях ЦД 2 типу у кролів та щурів за результатами досліджень параметрів апоптозу доведено наявність позитивного впливу перорального застосування сполук AD-1408 та 2506 на загальну виживаність клітин печінки та підшлункової залози.

Доведено, що тривале застосування сполуки ПЕ0607, подібно 17 $\beta$ -естрадіолу, запобігає розвитку оксидативного стресу в мітохондріях кардіоміоцитів, поліпшує біоенергетичні процеси в серцевому м'язі, сприяє відновленню продукції оксиду нітрогену, гальмує прояви імунної і гемокоагуляційної дисфункції, покращує функціональний стан серцево-судинної системи та, на відміну від 17 $\beta$ -естрадіолу, знижує гіпертригліцеридемію в оваріектомованих щурів із метаболічним синдромом, індукованим високофруктозною дієтою. Виявлено селективний вплив похідного естрадіолу ПЕ0607 на основні чинники кардіометаболічного ризику, що свідчить про перспективність його застосування як потенційного лікарського засобу для профілактики та лікування постменопаузального метаболічного синдрому.

Крім того, виявлено також здатність цієї сполуки гальмувати порушення ліпідного обміну, оксидативного стресу й прояви імунологічної і гемокоагуляційної дисфункції, нормалізувати активність синтази оксиду нітрогену у судинах, знижувати інтенсивність оксидативного стресу в мітохондріях

серця, попереджувати розвиток мітохондріальної дисфункції, відновлювати серцевий ритм й внутрішньошлункову провідність. Тобто доведено можливість застосування сполуки ПЕ0607 і як додаткового гендерно-специфічного засобу профілактики та лікування діабетичних серцево-судинних ускладнень.

Вперше проведено порівняльний аналіз статевих особливостей впливу різних препаратів стовбурових клітин на гістоструктуру щитоподібної залози, її функцію, показники автоімунної агресії. Описано лабораторну технологію одержання гідроброміду 6-(4'-іодофеніл)-2,3-дигідроімідазо[2,1-b]тіазолу (ПЛ-308). На основі 2-амідо-тіазолу напрацьовано також його похідне КАТН. Визначено фізико-хімічні характеристики та деякі методи контролю кінцевих та проміжних сполук.

На різних стадіях готовності обробляються ще майже 10 оригінальних сполук антитиреоїдної, гіполіпідемічної, протипухлинної дії. Розробки з цього напрямку діяльності захищені 45 патентами України і 13 патентами інших держав (Бельгії, Великобританії, Німеччини, Росії, США, Швеції, Швейцарії, Франції, Японії).

Все вищезазначене може сприяти подальшому розвитку як фундаментальної ендокринології, так і вітчизняної фармацевтичної галузі.

### **Перспективні напрямки наукової діяльності установи**

#### *В області фундаментальних досліджень:*

Продовжувати роботу над створенням антидіабетичних сполук з плейотропною дією; сконцентрувати зусилля на розробці засобів, здатних підвищувати адаптаційні можливості панкреатичних  $\beta$ -клітин, гальмувати розвиток детермінуючих патогенетичних ланок цукрового діабету 2 типу (інсулінорезистентності та асоційованих з нею метаболічних зсувів, ожиріння, жирової дистрофії печінки), за рахунок впливу на тканинну регуляцію енергетичного балансу (активаторів SIRT1).

Поглиблювати дослідження що стосовно виникнення хвороб дорослих, що формуються в ембріональному періоді розвитку.

Завершити роботи зі створення негормонального препарату для поліпшення сперматогенної функції у чоловіків.

Провести цикл досліджень щодо вивчення впливу інсулінорезистентності на розвиток новоутворень щитоподібної та надниркових залоз.

Розробити нові підходи до корекції автоімунного ураження щитоподібної залози на основі засобів регенеративної медицини.

Провести цикл досліджень щодо вивчення впливу інсулінорезистентності на розвиток новоутворень щитоподібної та надниркових залоз.

#### *В області клінічних досліджень:*

Продовжувати вивчення механізмів розвитку гетерогенності цукрового діабету і його кардіоваскулярних ускладнень, сконцентрувати зусилля на можливості їх раннього виявлення і профілактики.

Проводити дослідження щодо вивчення гормональної активності добро- та злоякісних новоутворень надниркових залоз з метою оптимізації тактики медикаментозного або оперативного лікування.

Продовжити вивчення особливості змін функції гіпофіз-гонади у чоловіків при ідіопатичній гіпофертильності і досліджувати зв'язок антимюллерового гормону із статевими гормонами при безплідді у жінок з полікістозом яєчників; удосконалювати схеми терапії репродуктопатій.

Вивчати патогенетичні механізми формування гетерогенності хронічних ускладнень в умовах гіперсоматотропіємії, гіпер- і гіпопролактинемії у хворих на акромегалію і розробляти ефективні медичні заходи і прогнози наслідків лікування хворих з гормонально активними пухлинами гіпофіза.

Продовжити розробку методології створення регіональних програм профілактики ожиріння в Південно-Східному регіоні України.

Розробити нові підходи до корекції автоімунного ураження щитоподібної залози на основі засобів регенеративної медицини.

Удосконалити діагностику неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих на цукровий діабет 2 типу за урахуванням етіопатогенетичних механізмів розвитку захворювання.

Поглибити наукові знання про роль дефіциту та недостатності вітаміну D в розвитку дисфункцій статевих залоз, оптимізувати підходи до їх терапії.

Експериментально обґрунтувати ефективність нового засобу на основі похідного дикарбонової кислоти для корекції функціонально-метаболічних порушень печінки та коморбідних ендокринних патологій на фоні гепатиту.

**СТАН ЕНДОКРИНОЛОГІЧНОЇ НАУКИ  
ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЇЇ РОЗВИТКУ В ДЕРЖАВНІЙ УСТАНОВІ  
«ІНСТИТУТ ПРОБЛЕМ ЕНДОКРИННОЇ ПАТОЛОГІЇ ІМ. В. Я. ДАНИЛЕВСЬКОГО  
НАМН УКРАЇНИ»  
(до 100-річчя від дня існування)**

**Караченцев Ю. І., Кравчун Н. О., Місюра К. В.**

*ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України»,  
м. Харків, Україна  
admin@iper.com.ua*

Стаття присвячена 100-річчю від дня існування Державної установи «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України». В началі статті надана стисла історична довідка. В роботі наведені основні наукові дані, що відображають головні напрямки діяльності Інституту. Більш детально проаналізовані результати наукових досліджень за останні 20 років. Висвітлені досягнення в галузі як експериментальної, так і клінічної ендокринології. За багатьма фундаментальними та клінічними аспектами ендокринопатій тільки за останні 10 років і Інституті видано 20 монографій та підручників, опубліковано 1200 наукових праць у вітчизняних та закордонних виданнях, захищено понад 50 докторських і кандидатських дисертацій. Закінчується стаття перспективними напрямками наукової діяльності Інституту.

Ключові слова: Державної установи «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», експериментальна та клінічна ендокринологія, наукові дослідження.

**СОСТОЯНИЕ ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКОЙ НАУКИ  
И ПЕРСПЕКТИВЫ ЕЕ РАЗВИТИЯ В ГОСУДАРСТВЕННОМ УЧРЕЖДЕНИИ  
«ИНСТИТУТ ПРОБЛЕМ ЭНДОКРИННОЙ ПАТОЛОГИИ ИМ. В. Я. ДАНИЛЕВСКОГО  
НАМН УКРАИНЫ»  
(к 100-летию со дня основания)**

**Караченцев Ю. И., Кравчун Н. А., Мисюра К. В.**

*ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины»,  
г. Харьков, Украина  
admin@iper.com.ua*

Статья посвящена 100-летию со дня основания Государственного учреждения «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины». В начале статьи представлена краткая историческая справка. В работе приведены основные научные данные, отражающие основные направления деятельности Института. Более подробно проанализированы результаты научных исследований за последние 20 лет. Освещены достижения как в области экспериментальной, так и клинической эндокринологии. По результатам многих фундаментальных и клинических аспектов эндокринопатий только за последние 10 лет и Институте издано 20 монографий и учебников, опубликовано 1200 научных работ в отечественных и зарубежных изданиях, защищено более 50 докторских и кандидатских диссертаций. Заканчивается статья перспективными направлениями научной деятельности Института.

Ключевые слова: Государственное учреждение «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины», экспериментальная и клиническая эндокринология, научные исследования.

**STATUS OF ENDOCRINOLOGICAL SCIENCE  
AND PROSPECTS FOR ITS DEVELOPMENT IN STATE INSTITUTION  
«V. DANILEVSKY INSTITUTE FOR ENDOCRINE PATHOLOGY PROBLEMS  
OF THE NAMS OF UKRAINE»  
(to the 100<sup>th</sup> anniversary of its foundation)**

**Yu. Karachentsev, N. Kravchun, K. Misiura**

*SI «V. Danilevsky institute for endocrine pathology problems of the NAMS of Ukraine»  
admin@ipep.com.ua*

The article is devoted to the 100<sup>th</sup> anniversary of existence of State Institution «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine». A brief historical background is provided at the beginning of the article. The basic scientific data reflecting the main directions of the Institute's activity are presented in the article. The results of scientific research over the last 20 years are analyzed in more detail. Achievements in both experimental and clinical endocrinology are highlighted. In many fundamental and clinical aspects of endocrinopathies, in the last 10 years at the Institute 20 monographs and textbooks, 1200 scientific papers in national and foreign publications have been published, over 50 doctoral and PhD theses have been defended. The article ends with perspective directions of the Institute's scientific activity.

**Key words:** State Institution «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine», experimental and clinical endocrinology, scientific research.