

З В І Т

**про наукову діяльність
академіка НАМН та члена-кореспондента НАН України
Віце-президента НАМН України
професора Гронька М. Д. за 2024 рік**

У звітному році продовжував працювати на посаді в.о. директора ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», керувати відділом фундаментальних та прикладних проблем ендокринології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» і завідувати кафедрою ендокринології НУОЗ ім. П. Л. Шупика МОЗ України. Здійснював керівництво виконанням наукових тем з фінансуванням за держбюджетом та міжнародних наукових програм. Продовжую працювати Віце-президентом Національної академії медичних наук України.

Протягом 2024 року керував розробкою наступних наукових проблем:

I. «Фундаментальні дослідження у сфері теоретичної та клінічної медицини»

0122U000544 «Порівняльне дослідження проліферативної активності BRAFV600E позитивних і BRAFV600E негативних радіогенних і спорадичних папілярних тиреоїдних карцином у хворих різного віку з огляду на інвазійні властивості пухлин і післяопераційний перебіг захворювання»

Встановлено збереження протягом 35 років різниці між показниками захворюваності на РЩЗ у групі підвищеного ризику в найбільш і найменш постраждалих регіонах України, що може свідчити, як про наявність додаткової компоненти радіогенної захворюваності в забруднених регіонах України протягом всього післячорнобильського періоду, так і про можливу надмірну увагу до обстеження ЩЗ в цих регіонах.

Проведено аналіз клініко-гістопатологічних та імуногістохімічних (ІГХ) досліджень 552 папілярних тиреоїдних карцином (ПТК): 416 радіогенних і 136 спорадичних з використанням багатофакторних моделей логістичної та лінійної регресії, а також моделей пропорційного ризику

Встановлено, що підвищення Ki67 проліферативного індексу (Ki67 ПІ) в радіогенних і спорадичних ПТК молодих пацієнтів віком до 29 років однаково асоційовано з домінантною папілярною будовою, онкоцитарними змінами та частішою BRAFV600E мутацією. Подібні асоціації розповсюджувалися також на радіогенні ПТК пацієнтів віком до 49 років.

В радіогенних ПТК, на відміну від спорадичних, підвищення Ki67 ПІ пов'язано з гіршим післяопераційним прогнозом, а саме зі збільшенням ймовірності розвитку рецидивів метастазів, в тому числі й радіоїод-рефрактерних, що асоційовано, в свою чергу, виключно з BRAFV600E негативним статусом ПТК. BRAFV600E позитивні ПТК незалежно від їхньої етіології пов'язані з більш високим Ki67 ПІ порівняно з BRAFV600E

негативними пухлинами, але подальше підвищення Ki67 ПІ не впливало на клініко-гістопатологічні показники ПТК і прогноз захворювання

2. «Прикладні наукові дослідження»

0123U102751 «Дослідження перебігу та наслідків COVID-19 у хворих на цукровий діабет та впливу інфекції SARS-CoV-2 на темп біологічного старіння»

База хворих на діабет обох типів та COVID-19 розширена до 794 осіб. З них детально проаналізовано 54 хворих з вперше виявленим діабетом та 87 хворих з доповненої бази за наступними чинниками: TGF- β 1, IL-17A, IL-10, IL-4, LP(a), ApoA1, ApoB, ліпіди, ліпопротеїни низької густини, Stat3, I κ B, окислені ліпопротеїни низької густини (окЛПНГ), С-реактивного білка (СРБ), IL-6, С-пептиду та NT-proBNP.

Вперше нами виявлене зменшення TGF- β 1 у пацієнтів з ЦД з історією COVID-19 може свідчити про збільшення біологічного віку у цієї категорії досліджених. Визначення LP(a) також є важливим для оцінки біологічного віку. Виявлено кореляційні зв'язки між віком і характеристиками досліджуваних осіб, які можна використовувати для оцінки біологічного віку. За нашими даними, критичний для серцево-судинних захворювань рівень Lp(a) >50 мг/дл спостерігався у більшості груп пацієнтів, які перехворіли COVID-19.

Продемонстровано зростання ряду показників (IL-17A, IL-10, LP(a), ApoB, ліпідів, ліпопротеїнів низької густини та їх окисленої форми, С-реактивного білка, IL-6), які є критичними для розвитку серцево-судинних ускладнень COVID-19.

Вивчення впливу лікування хворих цукрознижувальними препаратами на рівні прозапальних чинників (в першу чергу IL-6 та окЛПНГ) показало, що інсулін, бігуаніди, НЗКТГ-2 та їх комбінації ефективно знижують кількість цих чинників у крові хворих і можуть бути рекомендовані для лікування та подолання наслідків COVID-19.

Показаний зв'язок з порушеннями кардіо-ренальної системи і факторами, що вивчались.

3. 0123U100933 «Оптимізувати та впровадити діагностичні, терапевтичні та профілактичні алгоритми надання медичної допомоги хворим з цукровим діабетом на тлі системних стрес-індукованих порушень ендокринної та імунної системи, зумовлених воєнними діями»

Проводиться дослідження генетики ожиріння у пацієнтів. Результати молекулярно-генетичного дослідження - аналіз мутації генів асоційованих з генетикою харчування з допомогою ПЛР та ПДРФ (RFLP) (Активованій пероксисомними проліфераторами рецептор у2PPAR-у2; нейропептид YNPY) у пацієнтів з ожирінням показали, що у певної групи пацієнтів (7 %), які не відповідають на терапію арГПП-1 або мають знижену відповідь, виявлено мутації в гені у2PPAR-у2 – CG – гетерозигота та YNPY – TC – гетерозигота. Виявлення генетичних дефектів можуть бути ключовим фактором

неефективності фармакологічних препаратів в лікуванні цієї категорії хворих. Ці дані можуть свідчити про певні генетичні детермінанти ожиріння, які потребують подальшого вивчення для персоніфікованого підходу до лікування ожиріння. У пацієнтів, хворих на ЦД2 спостерігається значна частота ожиріння і суттєвий дефіцит есенціальних елементів і віт. D.

Для розуміння причин гострого респіраторного синдрому, який виникає внаслідок інфікування SARS-CoV-2, визначали рівні брадикініну та IL-6 у крові хворих на ЦД, хворих на ЦД, що перенесли COVID-19 у легкій або важкій формах, та у пацієнтів, що хворіють на гостру COVID-19. Отримані дані свідчать більше на користь теорії цитокинового шторму ніж брадикінінового, можливо за рахунок специфіки лікування хворих з використанням комплексу інгібіторів ACE/блокаторів рецепторів ангіотензину II типу 1.

Продовжено подальше вивчення продукції діабетосоційованих аутоантитіл (ДААт): аутоантитіл до інсуліну (IAA), аутоантитіл до декарбоксилази глутамінової кислоти (GADA), аутоантитіл до протеїну тирозинфосфатази (IA-2A) і аутоантитіл до транспортера цинку як маркера швидкого дебюту ЦД1. Було встановлено значне підвищення титрів ДААт порівняно з групами ДААт+дітей доковідного періоду. Отримані дані свідчать про те, що максимально високий титр ZnT8A, який відзначався у групі дітей молодшого віку до 10 років і значно вищий його титр у порівнянні з групою дітей без перенесеного COVID-19, предиктує більш швидкий та вкрай лабільний і агресивний перебіг діабету в групі ДААт+дітей з доклінічним період ЦД1 до 5 років. Виявлений нами вплив перорального використання вітаміну D3 на рівень титрів ДААт дозволив створити алгоритм як доклінічної діагностики так і схему застосування вітаміну D3 на етапах доклінічної еволюції захворювання після перенесеного COVID-19 з метою можливого затримання дебюту ЦД1 в постковіді.

III. Дослідження, що виконуються в рамках міжнародних наукових програм: Українсько-Американський тиреоїдний проєкт (міждержавна Угода між Кабінетом Міністрів України та Урядом Сполучених Штатів Америки про співробітництво в галузі досліджень з проблем впливу аварії на Чорнобильській АЕС на довкілля і здоров'я людей від 08.12.99 р.). Співробітництво здійснюється з Національним інститутом раку (США).

R004ab. «Дослідження раку та інших захворювань щитоподібної залози в Україні, спричинених Чорнобильською аварією: підтримка когорти»

Основна мета проєкту: Епідеміологічний аналіз та встановлення статистично обґрунтованих даних впливу певної дози радіоактивного йоду, отриманого особою або матір'ю під час її вагітності на момент аварії на ЧАЕС, та реалізованого ефекту цього впливу на захворюваність щитовидної залози (ЩЗ).

Зібрано демографічні анкети та оновлено життєвий статус для 2 458 членів українсько-американської когорти. За результатами аналізу демографічних анкет і причин смерті, зібраних у 2020-2024 роках, виявлено 25 випадків раку ЩЗ (7 чоловіків / 18 жінок) і 114 випадків нетиреоїдного раку (39 чоловіків / 75 жінок). Отримані дані дозволять дати

кількісну оцінку ризику раку щитоподібної залози внаслідок опромінення I-131 дітей та підлітків, дослідити часовий тренд радіаційно-індукованих тиреоїдних карцином, з'ясувати ефект факторів, що модифікують ризик.

P004ab1a, P004ac1. «Дослідження здоров'я української когорти жінок, які зазнали впливу опромінення під час лактації»

Мета — вивчити зв'язок між радіаційним опроміненням та ризиком раку молочної залози серед жінок, які постраждали від Чорнобильської катастрофи під час лактації. Оптимальні критерії відбору потенційних учасниць української когорти жінок для проведення дослідження

- а) жінки з найбільш забруднених територій, які мали годувати груддю на момент аварії;
- б) матері дітей, які народилися з 01.01.1986 р. по 30.06.1986 р.

На підставі анкет відповідності, зібраних у 2020-2024 роках, була сформована когорта українських жінок, що включає 4083 матерів, які відповідають критеріям проекту. Було встановлено 68 справжніх зв'язків - 54 випадки раку молочної залози (C50) і 14 випадків раку ЩЗ (C73). Отримані дані дозволять оцінити вплив опромінення радіоактивним йодом під час лактації на ризик розвитку раку молочної залоз.

P004ab2a, P004ac2. «Підтримання Чорнобильського банку тканин»

Мета проекту: підтримка і поповнення міжнародного банку тканин та екстрактів ДНК і РНК з післячорнобильських пухлин щитоподібної залози у дітей та підлітків (на час катастрофи на ЧАЕС). Закінчено оновлення даних стосовно вже зібраних зразків, а саме, перевірено загальну, патологічну, клінічну та дозиметричну інформацію, наявність заморожених зразків тканин, крові та парафінових блоків, екстрактів РНК та ДНК, умови їхнього зберігання та маркування. Розроблено алгоритм порівняння клінічних даних, вже переданих до Національного інституту раку США, з поточними, які вносяться до клінічної бази даних ІЕОР виконавцями ЧБТ проекту в реальному часі.

Відібрано інформацію щодо фолікулярних карцином та фолікулярних аденом, видалених у пацієнтів, які проживали на час аварії в Київській, Житомирській, Чернігівській областях та місті Києві (радіогенні випадки) чи постійно проживають в цих областях. Обов'язкова умова – наявність заморожених зразків пухлинної та нормальної тиреоїдної тканин; бажана умова – наявність зразків цільної крові.

P004ac2a, P004ac2b. «Чорнобильський банк тканин: збір нових зразків»

Протягом 2024 року Український Чорнобильський банк тканин поповнено 141 новим випадком тиреоїдних пухлин, видалених в осіб, яким на момент аварії на ЧАЕС було до 10 років (радіогенні випадки) або в осіб, які народилися після аварії на ЧАЕС у 1987 році та наступних роках (спорадичні випадки). В усіх випадках виготовлені парафінові блоки пухлини та нормальної тканини. Відповідно до розробленого сумісно з Національним інститутом раку США оптимізованого протоколу описано макроскопічні та мікроскопічні характеристики пухлин, а також відібрані детальні клінічні дані щодо діагностики та лікування пацієнтів із зазначеними пухлинами.

У 2024 році за моєї участі опубліковано 21 наукову роботу, 1 монографія. Мій індекс Хірша становить за наукометричною базою Scopus 41.

Продовжую керівництво 3 докторськими і 2 кандидатськими дисертаціями.

Викладаю на кафедрі ендокринології НУОЗ ім. П. Л. Шупика МОЗ України, науковий керівник освітнього проєкту «Школа ендокринолога».

Зробив 6 доповідей на науково-практичних конференціях у рамках освітнього проєкту «Школа ендокринолога» (м. Київ, 2024 р.)

У звітному році проведено 4 робочі наради у форматі он-лайн, в рамках Українсько-Американського тиреоїдного проєкту «Дослідження раку та інших захворювань щитовидної залози в Україні, спричинених Чорнобильською аварією» (строки виконання: 2009-2025 рр.) з учасниками проєкту з боку США (Елізабет Кахун, Вібха Вій і Чанек Стефан)

Участь у роботі наукових та спеціалізованих вчених рад, редколегій:

Головний редактор журналу «Ендокринологія». Заступник головного редактора «Журнал Національної академії медичних наук України» і «Міжнародного ендокринологічного журналу».

Член редакційної колегії журналу «Проблеми ендокринної патології», член редакційної ради «Фізіологічний журнал».

Беру участь у роботі вітчизняних та міжнародних наукових організацій та комітетів, у Експертній групі проєкту «Моніторинг щитовидної залози після ядерних аварій (ТМ-NUC)», є членом Національної комісії з радіаційного захисту населення України при Верховній Раді України, є членом Європейської та Американської асоціації з вивчення цукрового діабету, Європейської тиреоїдної асоціації, Європейської асоціації ендокринологів (ESE), Президент Асоціації ендокринологів України, Президент Української асоціації клінічних ендокринологів, Голова Спеціалізованої Вченої ради Д26.558.01 «Ендокринологія» в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України», співголова консультативно-експертної групи «Лікарські засоби. Ендокринологія та обмін речовин» ДП «Державний експертний центр» МОЗ України, Президент Української діабетичної асоціації.

академік НАМН та
член-кор. НАН України,
віцепрезидент НАМН України,
проф.

Микола ТРОНЬКО