

З В І Т
про наукову діяльність
директора ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка
НАМН України»
академіка НАМН та члена-кореспондента НАН України
Віце-президента НАМН України
професора Тронька М. Д. за 2022 рік

У звітному році продовжував працювати на посаді 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 2022 року керував розробкою наступних наукових проблем:

I. За напрямом вивчення механізму дії гормонів та гормональної регуляції метаболізму

«Вивчення активності сигнального каскаду PI3K/Akt у мононуклеарах периферичної крові у хворих на цукровий діабет 2 типу»

(«Фундаментальні дослідження у сфері теоретичної та клінічної медицини»).

Метою роботи було дослідження вмісту інсуліну та IGF-1 у плазмі крові порівняно зі змінами активності кінцевих ланок каскаду PI3K/Akt/mTOR/p70S6K в плазмі та мононуклеарах периферичної крові (моноцити/макрофаги та лімфоцити) хворих (РВМС) на ЦД 2 типу (ЦД2) та COVID-19.

У хворих на ЦД2 спостерігались значно вищі рівні IGF-1 та, особливо, інсуліну порівняно з контрольною групою. Опосередкована інсуліном та IGF-1 хронічна гіперактивація сигнальних шляхів через IRS, спричиняє їх дисфункцію та порушення контролю над процесами метаболізму, клітинної проліферації та виживання. Наукова робота включала дослідження активності сигнального каскаду IRS/PI3K/Akt/mTOR/p70S6K у хворих на ЦД2 шляхом вивчення фосфорильованих форм протеїнкінази Akt. Показано, що рівень фосфо-Akt (Треонін308) збільшувався у пацієнтів з ЦД. Як відомо, для повної активації Akt необхідне фосфорилування за обома залишками. Отримані результати обґрунтовують і дозволяють запропонувати гіпотезу про

ймовірне реципрокне фосфорилування Akt у хворих на ЦД2 шляхом взаємодії PDK-1-залежного фосфорилування Akt (Треонін308) і mTORC2-опосередкованого фосфорилування Akt Серин473). У лейкоцитах хворих на ЦД2 також підвищена кількість фосфорильованої кінази p70S6K. Підвищення вмісту фосфо-PRAS40 і фосфо-p70S6K вказує на гіперактивацію сигнального шляху PI3K/Akt і комплексу mTORC1 у хворих на ЦД2сфо-Akt збільшувався у пацієнтів з ЦД. Показано, що МФ здатний пригнічувати сигнальний шлях PI3K/Akt/mTOR/p70S6K, що в свою чергу сприяє зменшенню передумов для злоякісної трансформації за ЦД2. Визначені властивості МФ є підґрунтям для застосування препарату з метою профілактики злоякісних новоутворень у хворих на ЦД2.

У порівняльному дослідженні використовували плазму крові хворих на ЦД та хворих на ЦД і COVID-19. Одним з індикаторів був субстрат IRS-1 – важливий фактор сигнального каскаду PI3K/Akt. Середній рівень IRS-1 в крові здорових людей нижчий ніж 0,1 нг/мл. У хворих на ЦД цей показник вищий. Кількість IRS-1 в крові здорових людей з COVID-19 істотно вища – 0,33 нг/мл. У хворих на ЦД та COVID-19 вміст IRS-1 у крові більш ніж у 4 рази перевищує нормальні значення. Таким чином, рівень IRS-1 підвищується при супутніх захворюваннях та COVID-19. Необхідно відмітити, що у хворого з важким перебігом і смертю від ускладнень COVID-19, вміст IRS-1 у крові був більш ніж у 15 разів вищий ніж контрольні значення і суттєво вищий, ніж у інших пацієнтів із COVID-19. Отже рівень IRS-1 в плазмі крові може бути важливим індикатором важкості перебігу хвороби.

«Удосконалення методів діагностики, прогнозування та корекції ендокринопатій (раку щитоподібної залози та цукрового діабету)»

Вперше розроблені ефективні методи передопераційного прогнозування агресивної поведінки та радіодрезистентності папілярного раку щитоподібної залози (ПРЦЗ) шляхом виявлення в пункційному матеріалі первинних пухлин та їх метастазів комплексу цитологічних та імуноцитохімічних ознак (фенотипової гетерогенності епітелію, тиреоїдної пероксидази (ТПО), цитокератину № 17, тиреоглобуліну).

Для прогнозування радіодрезистентності післяопераційних метастазів рекомендовано імуноцитохімічне визначення тиреоїдної пероксидази, тиреоглобуліну, наявності фенотипової гетерогенності епітелію та кістозної дегенерації. За відсутністю ТПО, наявності кістозної дегенерації, S-клітин прогнозується радіодрезистентність метастазу та неефективність радіойотерапії. За наявності ТПО у понад 75 % тиреоцитів, відсутності фенотипової гетерогенності прогнозується успішне лікування радіоїодом і доцільність застосування радіоїодтерапії.

Радіоїодтерапія ефективна лише для 80% пацієнтів з NIS-антиген позитивною тканиною щитоподібної залози. В той же час, за нашим методом, радіоїодтерапія ефективна для 100 % пацієнтів з експресією ТПО в більш, ніж 75 % клітин пунктату, відсутністю ЦК17, та однорідною популяцією клітин. Радіоїодтерапія неефективна та пухлина радіодрезистентна у 50-70 % пацієнтів з відсутністю NIS. Відповідно до нашого методу, радіоїодтерапія неефективна та пухлина радіодрезистентна у 90 %

пацієнтів з відсутністю ТПО, ТГ та наявністю ЦК17, фенотиповою гетерогенністю епітелію.

Вперше встановлено, що жінки репродуктивного віку після тиреоїдектомії з приводу папілярної карциноми щитоподібної залози (ПКЩЗ) мають підвищені ризики розвитку аденоміозу і гіперплазії ендометрію, що вказує на необхідність детального дообстеження та потребує розробки стратегії щодо планування вагітності й профілактики неопластичних процесів ендометрію. Враховуючи високу частоту аденоміозу і гіперплазії ендометрію, необхідні подальші дослідження з метою обґрунтування включення ПКЩЗ до переліку факторів ризику раку ендометрію.

II. За напрямом визначення впливу радіоактивного випромінювання на залози внутрішньої секреції.

«Дослідження частоти BRAFV600E мутації в радіогенних і спорадичних папілярних карциномах

Існуюча до останніх років спостереження різниця між захворюваністю в найбільш постраждалих і решті регіонів України, яка в 2021 році складала 1,9 разів для дітей та підлітків, припускає збереження додаткового внеску радіаційної компоненти до рівня захворюваності в забруднених регіонах України протягом 35 років. Захворюваність серед дітей, підлітків і дорослих (віком від 19 до 34 років), народжених після Чорнобильської катастрофи, в 2021 році, як і в попередні періоди спостереження, була значно нижчою в цілому по Україні, ніж у відповідних вікових групах, народжених до 1987 року. © 1987 р.

Зафіксовані останніми роками вищі показники захворюваності в північних регіонах України (порівняно з рештою території) серед осіб, народжених після аварії на ЧАЕС, які не зазнали впливу радіаційного опромінення, можуть свідчити про певні «приховані» скринінг-ефекти в найбільш постраждалих внаслідок Чорнобильської катастрофи регіонах України.

Радіогенні ПТК у молодих пацієнтів віком менше 28 років характеризувалися суттєво вищою проліферативною активністю за BRAFV600E-позитивного, ніж за BRAFV600E-негативного статусу, причому за рахунок пухлин, у яких Ki67 III становив від 5 до 10 %. Низький Ki67 III (до 5 %) був більш властивим BRAFV600E-негативним радіогенним ПТК.

BRAFV600E-позитивні радіогенні ПТК за вищого Ki67 III характеризувалися меншим розміром і не були асоційовані з агресивнішим фенотипом. Незалежно від BRAFV600E статусу ПТК пухлини з нижчою проліферативною активністю були більш схильні до вищих інвазійних властивостей, маючи шанс ризику вищий за одиницю майже за всіма показниками інвазійності. В радіогенних ПТК, без огляду на BRAFV600E статус, вища частота таких важливих показників агресивності, як лімфатично-судинна інвазія, наявність метастазів до латеральних лімфатичних вузлів, інтегративний показник інвазійності, за нижчого Ki67 III досягала статистичної значимості.

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.)

P004Y Рак щитовидної залози (ЩЗ) та інша патологія ЩЗ в Україні внаслідок аварії на ЧАЕС: підтримка Українсько-Американської тиреоїдної когорти.

Всього за звітний період проанкетовано 1547 членів когорти. Отримана інформація про смерть 38 людей. Загалом, в рамках проєкту, накопичено 15 269 анкет для 13 275 осіб. В рамках пасивного скринінгу було обстежено 56 членів когорти та виконано 10 ТАПБ.

P004Y1 Рак щитовидної залози (ЩЗ) та інша патологія ЩЗ в Україні внаслідок аварії на ЧАЕС: Дослідження можливості оцінки ризику раку молочної залози

Протягом року зібрано 658 анкет для матерів, що годували груддю в період аварії на ЧАЕС. Отримані дані дозволять зробити висновок щодо впливу опромінення радіоактивним йодом під час лактації на ризик розвитку раку молочної залоз. Протягом 2022 року було оперовано 5 членів УкрАм когорти. Діагностовано 3 випадки раку ЩЗ.

Завершено роботу по розподілу усіх наявних 230 випадків карцином ЩЗ, виявлених у членів УкрАм когорти, за 7-м і 8-м виданнями TNM Класифікації, підготовлено електронні таблиці у цифровому форматі з детальними гістопатологічними та клінічними характеристиками 217 папілярних, 11 фолікулярних і 2 медулярних тиреоїдних карцином, які надіслано до NCI для проведення статистичного аналізу. За участю виконавців УкрАм проєкту підготовлені тези доповіді на щорічній конференції Американської асоціації з досліджень раку.

P004Y2 «Чорнобильський банк тканин – координовані міжнародні дослідження радіоіндукованого тиреоїдного раку (ЧБТ)».

Проєкт продовжено з липня 2022 року з перенесенням Координаційного Центру до Національного Інституту Раку (США) та включенням його до основного проєкту.

За звітний період було зібрано 23 нових випадки тиреоїдних пухлин. За віком на час Чорнобильської аварії 13 з 23 пацієнтів не перевищували 10 років і один відносився до *in utero*. Серед зібраних пухлин превалюють РТС (12 випадків), 3 – МТС (з підтвердженими на доопераційному етапі високим рівнем кальцитоніну в крові та позитивною ІГХ реакцією з антитілами до кальцитоніну після FNA), За означеними 23 новими СТВ випадками за спеціально розробленим алгоритмом створено основну та 6 додаткових електронних таблиць з клінічними даними. Аналіз результатів дослідження, проведеного за участі вчених провідних міжнародних центрів, дозволить отримати нові знання про вплив аварії на ЧАЕС на стан ЩЗ.

У 2022 році за моєї участі опубліковано 22 наукові роботи, монографія, довідник. Мій індекс Хірша становить за наукометричною базою Scopus 37.

Продовжую керівництво 4 докторськими і 1 кандидатською дисертаціями.

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

Зробив 7 доповідей на науково-практичних конференціях у рамках освітнього проєкту «Школа ендокринолога» (м. Київ, 2022 р.)

У звітному році проведено 5 робочих нарад у форматі он-лайн, в рамках Українсько-Американського тиреоїдного проєкту «Дослідження раку та інших захворювань щитовидної залози в Україні, спричинених Чорнобильською аварією» (строки виконання: 2009-2022 рр.) з учасниками проєкту з боку США (Елізабет Кахун, Вібха Вій і Чанек Стефан)

За особистий внесок у розвиток вітчизняної науки та розробку методик лікування кардіохірургічних пацієнтів з цукровим діабетом нагороджений почесною відзнакою НАМНУ – медаллю ім. М.М. Амосова

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)», член 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,

Віце-президент НАМН України,

проф.

Микола ТРОНЬКО