

DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-3.243

# Процеси метастазування при карциномах щитоподібної залози. Участь матриксних металопротеїназ (огляд літератури та власних даних)

Н.Я. Кобринська,  
В.М. Пушкарьов,  
Н.І. Левчук,  
І.Р. Янчій,  
І.І. Комісаренко,  
О.І. Ковзун,  
М.Д. Тронько

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

**Резюме.** Більшість смертей, пов'язаних із раком, відбувається через утворення метастазів. У випадку папілярної карциноми щитоподібної залози (ПКЩЗ) метастази формуються не так часто, та все ж спостерігаються рецидиви хвороби з їх появою в лімфатичних вузлах, легенях, кістках. Особливу небезпеку становлять радіоїод-резистентні метастази, які є основною причиною летальних випадків. Тому дослідження метастатичних маркерів є важливим на перед- і післяопераційному етапах лікування хворих з метою оцінки ймовірності виникнення метастазів у найближчій та віддаленій перспективах. Метастазування відбувається через каскад подій, що включає сім різних етапів: від'єднання клітин від первинного осередку, інтравазація клітин у судинні або лімфатичні канали, виживання клітин у системі кровообігу, адгезія в кровоносних судинах, екстравазація клітин у нові локуси, створення колоній у новому місці та утворення пухлиноспецифічних кровоносних судин і ангиогенез. 1 і 7 етапи пов'язані з функціонуванням матриксних металопротеїназ (ММР), які здатні руйнувати компоненти позаклітинного матриксу (ЕСМ). Під час патологічних станів, які включають артрит, інвазію пухлини, утворення метастазів та автоімунні розлади, ММР відіграють вирішальну роль у надмірній деградації ЕСМ. Дисрегуляція ММР у різних типах раку відіграє подвійну роль у рості пухлини та процесах метастазування. Дослідження свідчать про терапевтичний потенціал таргетування на ММР при інвазивних процесах, пов'язаних із раком. Експресія ММР-2 корелює з клінічними характеристиками онкологічних хворих та її профіль експресії є новим діагностичним і прогностичним біомаркером для різноманітних захворювань людини. ММР-2, які відіграють важливу роль у метастазуванні, є однією з нових терапевтичних мішеней, а маніпулювання їх експресією або функцією може бути потенційною стратегією лікування різних захворювань, включаючи рак ЩЗ. ММР беруть активну участь у процесі епітеліально-мезенхімального переходу (ЕМТ), дисемінації пухлинних клітин та ангиогенезі, що сприяє розвитку ПКЩЗ та метастазуванню.

**Ключові слова:** карциноми щитоподібної залози, метастази, матриксні металопротеїнази.

Злоякісні пухлини з високою смертністю є серйозною проблемою для системи охорони здоров'я в усьому світі. Зміни в патерні експресії протоонкогенів і генів-супресорів пухлин, а також геномні модифікації, спричинені екзогенними та ендогенними причинами,

породжують злоякісні пухлини. Рак – це захворювання, що характеризується утворенням аберантних клітин, які ростуть і поширюються за межі нормальних органів. Цей процес, відомий як метастазування, відбувається швидко й безперервно, дозволяючи пухлині проникати

## Огляди

і пошкоджувати сусідні ділянки організму, а раковим клітинам мігрувати в інші тканини. Щоб почався процес метастазування, пухлинним клітинам потрібне набуття ряду ознак для дисемінації та колонізації віддалених органів. Метастази охоплюють серію біологічних процесів, під час яких клітини первинної пухлини поступово набувають здатності поширюватися через кров, лімфатичні шляхи або через пряму інфільтрацію сусідніх структур і засіватися у віддалені органи [1-8].

Розвиток злоякісної пухлини - багатоетапний процес, що включає мутації, проліферацію, виживання, інвазію та метастазування. Успіх цих подій обумовлений клональним відбором, здатністю метастатичних клітин динамічно переходити в різні стани та пристосовувати імунне середовище. Більшість смертей, пов'язаних із раком, відбувається через метастатичне ураження, а не через первинні пухлини. Метастазування відбувається через каскад подій, що включає сім різних етапів: від'єднання клітин від первинного осередку, інтравазація клітин у судинні або лімфатичні канали, виживання клітин у системі кровообігу, адгезія в кровоносних судинах, екстравазація клітин у нові локуси, створення колоній у новому місці та утворення пухлинспецифічних кровоносних судин і ангиогенез [1, 3, 9].

Останні дослідження були зосереджені на визначенні діагностичних і прогностичних маркерів захворюваності на рак, його етіології та прогресії, а також на оцінці потенційних терапевтичних цілей для лікування. За нашими даними маркерами агресивності пухлин щитоподібної залози (ЩЗ) та метастазування є експресія PCNA, яка в карциномах ЩЗ суттєво посилювалась. Причому, якщо в інкапсульованих пухлинах це перевищення становило 185%, то в неінкапсульованих пухлинах із метастазами кількість PCNA вище від норми в середньому більш ніж у 3 рази, а в окремих пухлинах із метастазами в легені – навіть у 4 рази [10-12]. Також ми встановили підвищення рівня експресії ізоформи кінази рибосомного білка S6 (S6K1) p60-S6K1 у пухлинах із проявами інвазії та метастазування. Ця ізоформа може бути маркером метастазування і потенційною мішенню для терапії РЩЗ та його метастазів [13]. Ще одним маркером метастазування при карциномах ЩЗ може

бути один із головних транскрипційних факторів епітеліально-мезенхімального переходу (EMT) – ZEB1, концентрація якого в пухлині, мононуклеарах та плазмі крові хворих на ПК із метастазами була значно вищою, ніж у хворих без метастазів. Особливу цінність останнім даним надає той факт, що ці показники можна отримати в доопераційному періоді, при дослідженні крові хворих [14]. MMP також потенційно є такими маркерами [15].

### Характеристика матриксних металопротеїназ

Матриксні протеїнази належать до сімейства ендопептидаз і здатні руйнувати компоненти позаклітинного матриксу. Роль MMP у ремоделюванні ЕСМ включає морфогенез тканин, цикл матки, ріст, відновлення тканин і ангиогенез. Під час патологічних станів, які включають артрит, інвазію пухлини, утворення метастазів та аутоімунні розлади, MMP беруть важливу участь у надмірній деградації ЕСМ. Дисрегуляція MMP у різних підтипах раку відіграє подвійну роль у рості пухлини та процесах метастазування. Численні дослідження свідчать про терапевтичний потенціал таргетування на MMP при інвазивних процесах, пов'язаних із раком. Експресія MMP-2 корелює з клінічними характеристиками онкологічних хворих та її профіль експресії є новим діагностичним і прогностичним біомаркером для різноманітних захворювань людини. Отже, MMP-2, які відіграють важливу роль у метастазуванні, є однією з нових терапевтичних мішеней, а маніпулювання їх експресією або функцією може бути потенційною стратегією лікування різних захворювань, включаючи рак [7, 8].

MMP (матриксини) є кальційзалежними цинковмісними ендопептидазами, які належать до більшого сімейства протеаз, відомих як надродина мецинцинів (рис.).

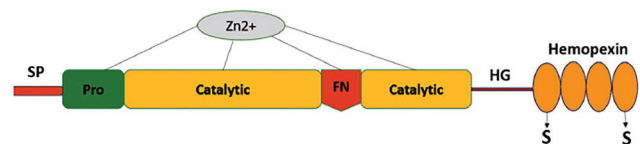


Рис. Структура MMP-2.

Fig. Structure of MMP-2.

MMP-2 містить три різні структурні компоненти: пропептид, каталітичний домен і гемопексин-подібний С-кінцевий домен, який з'єднаний з каталітичним доменом гнучкою шарнірною ділянкою. За Reddy, 2023 [7].

ММР сегментовані на різні форми, такі як колагенази (ММР-1, ММР-8, ММР-13); желатинази (ММР-2, ММР-9); стром-лізини (Strome lysins) (ММР-3, ММР-10, ММР-11); ММР мембранного типу (ММР-14, ММР-15, ММР-16, ММР-17, ММР-24, ММР-25); матрилізини (ММР-7, ММР-26); енамелізин (ММР-20); металоестаза (ММР-12); та інші (ММР-19, ММР-21, ММР-23А, ММР-23В, ММР-27, ММР-28) [16]. ММР відіграють значну роль у ремоделюванні тканин, пов'язаному з морфогенезом, ангіогенезом, відновленням тканин, цирозом, артритом і метастазами [17]. ММР блокуються специфічними ендogenous молекулами, відомими як тканинні інгібітори металопротеїназ (ТІМР). ТІМР – це сімейство з чотирьох інгібіторів протеази: ТІМР-1, ТІМР-2, ТІМР-3 і ТІМР-4 [7]. ТІМР – секретовані білки, які інгібують ММР шляхом утворення стехіометричних комплексів 1:1. С-кінець ТІМР взаємодіє з гемопексиноподібним доменом, який є майже у всіх ММР, тоді як N-кінець взаємодіє з іоном цинку в каталітичних доменах ММР. Дисбаланс між ММР і ТІМР часто призводить до запалення та імунної відповіді, як це спостерігається при багатьох запальних захворюваннях і раку. Таким чином, відновлення гомеостазу ММР-ТІМР має фармакологічну цінність і підтверджує необхідність розробки ефективних інгібіторів ММР [18].

*Інвадоподії.* Пухлинні клітини набувають інвазивних властивостей через утворення виступів на основі актину, відомих як інвадоподії, разом із секрецією ММР, які можуть руйнувати білки ЕСМ. Інвадоподії – це спеціалізовані випинання мембрани, що містять первинно розгалужене F-актинове ядро та білки-регулятори актину, індуковані фактором росту або сигналами ЕСМ. Інвадоподії утворюються в ракових клітинах із високим метастатичним потенціалом. Багато з сигнальних шляхів, що індукують інвадоподію, конвергують на ключових датчиках сигналу, таких як сімейства Rho GTP-аз, фосфоінозитид-3-кіназа (PI3K) і SRC-кіназа [9, 19]. Функціональними компонентами інвадоподій є ММР, що руйнують ЕСМ. Було показано, що для деградації ЕСМ в інвадоподіях використовуються мембранні ММР типу 1 (MT-ММР), ММР типу 2 (ММР-2) і ММР-9. ММР-2 і ММР-9 пов'язані з інвазією та метастазами, оскільки вони здатні

розкласти колаген IV типу, головний компонент базальної мембрани. Попередні роботи показали, що секреція ММР-9 опосередкована SRC та кіназою фокальної адгезії (ФАК). Крім того, було показано, що SRC, активована через фактор транскрипції TWIST1 і рецептор фактора росту тромбоцитів  $\alpha$  (PDGFR $\alpha$ ), опосередковує утворення інвадоподії для деградації ЕСМ і сприяння інвазії ракових клітин [5, 6, 9, 16, 19].

*Матриксна металопротеїназа-2.* ММР-2 (желатиназа А), є ферментом, що кодується в людини геном ММР-2, який знаходиться в локації 12.2 на хромосомі 16. ММР-2 (разом із ММР-9) і також може руйнувати колаген типу IV, найбільш поширений компонент базальної мембрани, який має важливе значення для структури тканини, структурної підтримки клітин, впливає на клітинний сигналінг і полярність [20, 21]. Деградація базальної мембрани є необхідною стадією метастатичного процесу в більшості злоякісних пухлин [38]. Наявність інвадоподій, липких структур, що виступають на ракових клітинах, тісно пов'язана з інвазією пухлинних клітин, розпадом ЕСМ і метастазами. Було продемонстровано, що ММР-2 концентрується в інвадоподіях для локального вивільнення та активації. Генетичний поліморфізм ММР-2 пов'язаний із підвищеним ризиком раку молочної залози, шлунка, стравоходу, шийки матки, колоректального раку, раку легень, голови та шиї і сечового міхура [7].

Велика кількість досліджень показує, що надмірна експресія ММР-2 важлива для ініціації та прогресування пухлини. Її рівень підвищується в різних ракових клітинах і тканинах людини, включаючи шлунок, підшлункову залозу, колоректальну кишку, стравохід, жовчний міхур, сечовий міхур, яєчники, молочну залозу, легені, меланому та інші. ММР-2, як онкоген, регулює клітинні процеси, такі як клітинна проліферація, міграція, інвазія та апоптоз за допомогою складних молекулярних механізмів. ММР-2 також пов'язана з клініко-патологічними особливостями, такими як стадія пухлини, виживання пухлини, метастази в лімфатичних вузлах і має значні клінічні наслідки. ММР-2 потенціально є молекулярним маркером для діагностики раку, прогнозування гістологічного ступеня та лімфатичних метастазів, а також вибору хірургічного лікування.

## Огляди

Оскільки надмірна експресія MMP-2 часто пов'язана з поганими клінічними результатами, її можна використовувати як потенційний індикатор для прогнозування рівня виживаності хворих на рак. Інгібування MMP-2 гальмує проліферацію, міграцію та інвазію пухлини. Біохімічні властивості MMP-2 роблять її відповідним біомаркером, а також перспективною терапевтичною мішенню. Однак більшість досліджень не включали незалежні когорти для валідації, а клінічне застосування MMP-2 як біомаркера вимагає великих багатоцентрових досліджень. MMP-2, ймовірно, стане біомаркером пухлин із прогностичною та терапевтичною цінністю в найближчому майбутньому, що допоможе запобігти розвитку раку [7].

*Епітеліально-мезенхімальний перехід.* ЕМТ є складним процесом розвитку пухлини, за якого поляризовані епітеліальні клітини втрачають свої особливості, набуваючи якості мезенхімальних клітин: підвищену міграційну здатність, інвазивність та вищу стійкість до апоптозу [22]. Підвищена експресія MMP посилює метастазування шляхом інтенсифікації ЕМТ [23, 24]. ЕМТ також залежить від активності MMP через різні механізми. Клітини, які проходять ЕМТ, можуть виробляти більше протеїназ і сприяти клітинній інвазії та метастазам; підвищені рівні MMP, своєю чергою, посилюють процес переходу. Крім того, клітини подібні до стромальних, які утворюються під час ЕМТ, стимулюють прогресування раку через подальшу продукцію протеїназ. MMP -1, -2, -3, -7, -9, -14 і -28 є основними ферментами, які беруть участь у ЕМТ [9, 23].

*Ангіогенез.* MMP залучені до регуляції ангиогенезу в нормі, а також ангиогенезу, васкулогенезу та лімфангіогенезу при захворюванні на рак [24]. Ангіогенез – це утворення нових кровоносних судин або капілярів із наявної судинної мережі. У результаті ангиогенез забезпечує ракові клітини поживними речовинами, що призводить до росту пухлини [25]. Ангіогенез регулюється тонким балансом про- та антиангіогенних молекул. Порушення цього балансу та домінування проангіогенних факторів призводить до «ангіогенного перемикання», що спричиняє до проростання судин, а проліферація ендотеліальних клітин призводить до ангиогенезу. MMP діють як критичні молекули в «ангіогенному перемикачі» при

рості злоякісних клітин. Експресія MMP-9 необхідна для ангиогенного перемикання, тоді як MMP-2 активує виживання та проліферацію ендотеліальних клітин і ініціює передачу сигналів інтегрину для підтримки ангиогенезу, тим самим сприяючи росту пухлини. На додаток до посилення деградації ЕСМ, MMP опосередковують вивільнення потужних індукторів проростання кровоносних судин, включаючи фактор росту ендотелію судин, основний фактор росту фібробластів і фактор некрозу пухлини- $\alpha$  [9].

*Запальні процеси.* MMP є багатофункціональними ферментами, що беруть участь у запаленні. Як гостре, так і хронічне запалення регулюються активністю MMP. Запалення пов'язане з більшістю пухлинних тканин і зараз вважається ознакою раку, пов'язаною з генетичною нестабільністю. Численні фактори, включаючи цитокіни, фактори росту, хемокіни та ферменти, що модифікують позаклітинний матрикс, такі як MMP, сприяють здатності запалення збільшувати ризик раку. MMP контролюють запалення на поверхні клітин і навіть у ядрах. Майже в кожній тканині сімейство ферментів MMP відіграє велику роль у запальних процесах [9, 26].

*Інгібітори MMP.* Інгібування MMP останнім часом інтенсивно досліджувались. TIMP є природними білками, які специфічно пригнічують MMP. Селективне інгібування MMP використовувалося з антитілами та малими молекулярними компонентами на основі зв'язування зі вторинними сайтами зв'язування протеази, блокування її активного центру або запобігання активації proMMP. Деякі з цих інгібіторів пройшли клінічні випробування, тоді як інші перебувають на передовій доклінічній фазі. Гуманізовані моноклональні антитіла GS-5745 – потужний і високоселективний алостеричний інгібітор MMP-9, були розроблені для клінічних випробувань при виразковому коліті та колоректальному раку [27]. Багато поточних досліджень намагаються зрозуміти складність функції MMP при різних захворюваннях [18].

*Роль MMP у розвитку пухлин.* Підвищена експресія MMP2 корелює з розвинутим колоректальним раком (КРР) і характеристиками агресивної пухлини. Інгібування MMP2 пригнічує інвазивність, міграцію та проліферацію клітин КРР, одночасно сприяючи апоптозу, що

свідчить про потенціал як терапевтичної мішені [28].

Поліморфізм генів MMP-2 і MMP-9 змінює їхню функцію, впливаючи на розвиток раку. Проаналізовано зв'язок між поліморфізмами MMP-2 rs243865 (C-1306T), rs2285053 (C-735T) і MMP-9 rs3918242 (C-1562T) із сироватковими концентраціями цих ферментів у пацієнтів з уротеліальним раком верхніх шляхів. Ці результати показують, що генотипи MMP-2 rs2285053 і MMP-9 rs3918242 є вагомими маркерами ризику раку та метастазування [29].

Висока експресія MMP-2, особливо в раковій тканині, суттєво пов'язана як із низькою безрецидивною виживаністю, так і з поганою загальною виживаністю в пацієнтів із КРР. Висока експресія MMP-9, як правило, вказувала на поганий прогноз КРР, але кореляція була незначною [30].

Меланоцити шкіри поділяються лише двічі на рік і встигають накопичити генетичні мутації внаслідок агресивних факторів навколишнього середовища, таких як ультрафіолетове опромінення. У пошуках більш перспективних методів лікування значний інтерес викликають матричні металопротеїнази, такі як MMP-1, MMP-2, MMP-9 і MMP-13, які пов'язані з більш агресивними формами раку та більш ранніми метастазами. Таким чином, розробка специфічних синтетичних інгібіторів секреції або активності MMP може представляти більш перспективний і ефективний підхід до персоналізованого лікування пацієнтів із меланою [31].

### **Матричні металопротеїнази в карциномах щитоподібної залози**

*MMP-2.* Експресія MMP-2 за даними імуногістохімії була значно вищою в зразках ПКЩЗ, ніж у доброякісних вузлах ЩЗ та прилеглий нормальній тканині. Результати показують, що підвищена інтенсивність фарбування MMP-2 у зразках ПКЩЗ корелювала з екстратиреоїдним розповсюдженням (extrathyroidal extension, ETE), LNM (lymph node metastasis) та віддаленими метастазами [22]. Результати дослідження експресії MMP-2 у тканині ЩЗ часто корелювали з оцінкою її рівня в периферичній крові. Концентрація MMP-2 була вищою в групі з ПКЩЗ, ніж у

групі з доброякісними вузлами ЩЗ та в здоровій контрольній групі. Експресія MMP-2 вище певного граничного значення може допомогти відрізнити ПК від доброякісної тканини ЩЗ. Передопераційне визначення MMP-2 у сироватці має помірну прогностичну цінність для LNM. Високі рівні MMP-2 у крові (>86,30 нг/мл) були пов'язані з більш значними ризиками розвитку більших пухлин (>1 см), CLNM (central lymph node metastasis), LLNM (lateral lymph node metastasis), екстратиреоїдної інвазії та стадії TNM, що прогресує. Рівні MMP-2 негативно корелювали з терміном рецидиву. Високий рівень MMP-2 у крові асоціювався з гіршим клінічним результатом [32].

Сироваткові концентрації MMP-2 і MMP-9 істотно відрізняються залежно від віку, наявності мікрокальцифікації, форми, діаметра, кількості ракових осередків та інших клініко-патологічних особливостей. Отримані дані свідчать, що рівні MMP-2 і MMP-9 у периферичній крові можуть використовуватися не лише як прогностичні маркери ПК [17], але також як критерій ефективності різних методів лікування, наприклад, хірургічного втручання або мінімально інвазивних процедур, таких як радіочастотна абляція під ультразвуковим контролем (RFA). Рівні MMP-2 і MMP-9 у сироватці крові можуть надати цінні референції для діагностики ПК перед абляцією та інформацію про ефективність процедури. У випадках ДПК рівні MMP-2 і 9 були значно нижчими після RFA, ніж до процедури. У поєднанні з відповідними факторами ризику ці серологічні індекси здатні допомогти передбачити прогноз ПК до і після абляції чи хірургічного втручання та можуть мати значні наслідки для планування лікування ПКЩЗ [17].

За нашими даними, рівень MMP-2 у ПК із метастазами значно, у понад 6 разів, перевищував концентрацію ферменту в тканинах зоба, фолікулярної аденоми та ПК без метастазів. Найважливіше, що в плазмі крові рівень MMP-2 у хворих ПК із метастазами був більш як у 5 разів вищим, ніж у здорових осіб і значно вищим порівняно з пацієнтами з ПК без метастазів –  $4,95 \pm 1,83$  проти  $1,78 \pm 0,44$  нг/мл. Отже, концентрацію MMP-2 у плазмі крові можна враховувати для прогнозу метастазування та вибору подальшої стратегії лікування.

## Огляди

Дослідження підтвердили цінність ММР-2, як діагностичного маркера раку ЩЗ. Концентрація ММР-2 у сироватці крові хворих на ПК більша, ніж у здорових людей, а її рівень може знижуватись після операції. Крім того, це також має значний вплив на прогностичну оцінку та лікування. Припускають, що ММР-9, ТІМР-1 і ТІМР-2 здійснюють аналогічні ефекти, а дисбаланс між вмістом ММР і ТІМР спричиняє прогресування пухлини [33].

Експресія ММР-2 була значно вищою в зразках ПК, порівняно з доброякісними вузлами ЩЗ та нормальною тканиною [34]. Підвищена інтенсивність експресії ММР-2 у зразках ПК корелювала з екстратиреоїдним розповсюдженням (extrathyroidal extension, ETE), LNM та віддаленими метастазами. Кількість ММР-2 у тканині ЩЗ часто корелює з її рівнем у крові. Концентрація ММР-2 була вищою в пацієнтів із ПК, ніж у групі з доброякісними вузлами ЩЗ та в контрольній групі. Передопераційне визначення ММР-2 у сироватці має прогностичну цінність щодо МЛВ. Високі рівні ММР-2 у крові (>86,30 нг/мл) були пов'язані з ризиками розвитку більших пухлин (>1 см), центральних і латеральних МЛВ, ETE та стадії TNM, що прогресує. Рівні ММР-2 негативно корелювали з терміном рецидиву. Висока концентрація ММР-2 у крові асоціювалася з гіршими клінічними наслідками. Рівні ММР-2 і ММР-9 у крові можуть використовуватися не лише як прогностичні маркери ДРЩЗ [34], але й як критерій ефективності різних методів лікування. Ці серологічні індекси допомагають передбачити прогноз ПК до та після лікування і можуть мати значні наслідки для планування процедур [5, 6, 34].

*Матриксна металопротеїназа-9.* ММР-9, один із найбільш досліджених і вивчених біомаркерів сімейства ММР. Це цинкзалежний протеолітичний металофермент, основною функцією якого є деградація ЕСМ. Доведено, що експресія ММР-9 підвищується при багатьох патологічних станах, включаючи карциному ЩЗ. Є дані щодо надекспресії ММР-9 у зразках, отриманих від пацієнтів із ПК, порівняно з доброякісними вузлами ЩЗ або нормальною тканиною [35-37]. ММР беруть участь у стимуляції ангиогенезу. Це має важливе значення для росту та прогресування пухлини, тому експресія ММР-9 значно вища серед пацієнтів із ПК із більшим розміром пухлини,

особливо при пухлинах >2 см. ММР-9 вважається залежним предиктором статусу захворювання та DFS (disease-free survival) і корелює з прогнозом ПКЩЗ [35]. Вища інтенсивність експресії ММР-9 спостерігається в пацієнтів із LNM (центральними або латеральними) [35, 38]. Інші дослідження не виявили суттєвої кореляції між ММР-9 і LNM, хоча більшість робіт виявили позитивну кореляцію між експресією ММР-9 та стадією пухлини, що прогресує [22, 35].

ММР-9 можна було виявити не тільки у тканинах ЩЗ, а й у периферичній крові у пацієнтів із нормальною залозою, доброякісними патологіями та раком ЩЗ. Дані дослідження периферичної крові відповідають даним тканини ЩЗ. Рівні ММР-9 у периферичній крові пацієнтів із ПК значно вищі, ніж у пацієнтів із доброякісним захворюванням ЩЗ [39-41]. Не виявлено відмінностей між пацієнтами з доброякісним захворюванням ЩЗ та здоровими особами. Було помічено, що рівні ММР-9 у периферичній крові до та після операції суттєво не змінювалися при доброякісних ураженнях, тоді як у пацієнтів з ПК післяопераційні рівні ММР-9 були значно нижчими, ніж до операції. У диференційованих карциномах із вищою стадією TNM, діаметром пухлини  $\geq 1$  см, екстратиреоїдним розширенням або наявними LNM та віддаленими метастазами рівні ММР-9 у сироватці крові були значно вищими, ніж у пухлинах із ранньою стадією TNM та меншим діаметром [39-41].

ММР-9 має вищий рівень у тканинах злоякісних або метастатичних пухлин ЩЗ, ніж у нормальних або доброякісних тканинах, і діє як додатковий маркер для розрізнення стадій пухлини через її тісні кореляції з клінічними ознаками, такими як метастази в лімфатичних вузлах, стадія TNM, розмір пухлини тощо. Інгібітори ММР-9 пригнічують її експресію та блокують прогресування захворювань, а також допомагають у лікуванні пухлин ЩЗ шляхом пригнічення проліферації, інвазії, міграції, метастазування, життєздатності, адгезії, рухливості, ЕМТ та інших процесів при раку ЩЗ. Відкриття та розробка інгібіторів ММР-9 забезпечує великі терапевтичні ефекти та перспективну клінічну цінність при різних типах раку ЩЗ [42]. Експресія ММР-9 посилена в карциномах ЩЗ. Є дані щодо надекспресії ММР-9 у зразках,

отриманих від пацієнтів із ПК, порівняно з доброякісними утвореннями ЩЗ і нормальною тканиною. ММР беруть участь у стимуляції ангиогенезу, що важливо для росту та прогресування пухлини [43], тому експресія ММР-9 значно вища серед пацієнтів із ПК із більшим розміром пухлини, особливо при пухлинах >2 см. ММР-9 вважається залежним предиктором статусу захворювання і корелює з прогнозом ПК [5, 6, 22, 43].

У ДРЩЗ із вищою стадією TNM, діаметром пухлини  $\geq 1$  см, ЕТЕ або наявними лімфатичними метастазами та віддаленими метастазами, рівні ММР-9 у сироватці крові були значно вищими, ніж у пухлинах із ранньою стадією TNM та меншим діаметром [44].

Перебудова та деградація ЕСМ є ключовими подіями в процесі метастазування. Родина цинкзалежних протеаз контролює цей процес і сприяє перенесенню пухлин на віддалені органи. ММР відіграють важливу роль в ЕМТ, ангиогенезі та запальних процесах і впливають на прогресування багатьох видів раку. ММР є важливими біомаркерами метастазування.

## Висновок

Отже, матриксні металопротеїнази беруть активну участь у процесі епітеліально-мезенхімального переходу, дисемінації пухлинних клітин та ангиогенезі, що сприяє розвитку пухлини та метастазуванню. Визначення цих протеаз у пухлинах і крові має важливе діагностичне та прогностичне значення щодо планування терапевтичних підходів та хірургічного втручання. Матриксна металопротеїназа-2 може бути одним із перспективних маркерів метастатичного процесу в карциномах щитоподібної залози.

## Список використаної літератури

- Nieto MA, Huang RY, Jackson RA, Thiery JP. EMT. 2016. *Cell*. 2016 Jun 30;166(1):21-45. doi: 10.1016/j.cell.2016.06.028.
- Welch DR, Hurst DR. Defining the hallmarks of metastasis. *Cancer Res*. 2019 Jun 15;79(12):3011-27. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-19-0458.
- Зінич ПП, Пушкар'єв ВМ, Болгов МЮ, Гуда ББ, Пушкар'єв ВВ. Молекулярні механізми утворення метастазів. Маркери метастазування при карциномах щитоподібної залози (огляд літератури). *Ендокринологія*. 2020;25(3):249-64 (Zinich PP, Pushkarev VM, Bolgov MYu, Guda BB, Pushkarev VV. Molecular mechanisms of the formation of metastases. Markers of metastasis in thyroid carcinoma (review literary). *Endokrynologia*. 2020;25(3):249-64. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2020.25-3.227.
- Varun BR, Ramani P, Arya I, Palani J, Joseph AP. Epithelial-mesenchymal transition in cancer stem cells: therapeutic implications. *J Oral Maxillofac Pathol* 2023 Apr-Jun;27(2):359-63. doi: 10.4103/jomfp.jomfp\_308\_22.
- Кобринська НЯ, Пушкар'єв ВМ, Левчук НІ, Ковзун ОІ, Комісаренко ІІ, Тронько МД. Механізми та маркери метастазування при карциномах щитоподібної залози. Огляд літератури та власних даних (частина 1). *Ендокринологія*. 2024;29(3):283-93 (Kobrynska NYa, Pushkarev VM, Levchuk NI, Kovzun OI, Komisarenko II, Tronko MD. Mechanisms and markers of thyroid cancer metastasis. Review of literature and own data (part 1). *Endokrynologia*. 2024;29(3):283-93. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2024.29-3.283.
- Кобринська НЯ, Пушкар'єв ВМ, Левчук НІ, Ковзун ОІ, Комісаренко ІІ, Тронько МД. Механізми та маркери метастазування при карциномах щитоподібної залози. Огляд літератури та власних даних (частина 2). *Ендокринологія*. 2024;29(4):372-9 (Kobrynska NYa, Pushkarev VM, Levchuk NI, Kovzun OI, Komisarenko II, Tronko MD. Mechanisms and markers of thyroid cancer metastasis. Review of literature and own data (part 2). *Endokrynologia*. 2024;29(4):372-79. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2024.29-4.372.
- Reddy RA, Varshini MS, Kumar RS. Matrix metalloproteinase-2 (MMP-2): as an essential factor in cancer progression. *Recent Pat Anticancer Drug Discov*. 2025;20(1):26-44. doi: 10.2174/0115748928251754230922095544.
- Gerstberger S, Jiang Q, Ganesh K. Metastasis. *Cell*. 2023 Apr 13;186(8):1564-79. doi: 10.1016/j.cell.2023.03.003.
- Mustafa S, Koran S, AlOmair L. Insights into the role of matrix metalloproteinases in cancer and its various therapeutic aspects: a review. *Front Mol Biosci*. 2022 Sep 29;9:896099. doi: 10.3389/fmolb.2022.896099.
- Гуда ББ, Пушкар'єв ВВ, Журавель ОВ, Коваленко АЄ, Пушкар'єв ВМ, Зурнаджи ЛЮ, та ін. Експресія ядерного антигену проліферуючих клітин (PCNA) в нормальних тканинах, доброякісних та високодиференційованих злоякісних (з наявністю метастатичного ураження та без метастазів) пухлинах щитоподібної залози людини. *Допов Нац акад наук Укр*. 2015;(10):94-8 (Guda BB, Pushkarev VV, Zhuravel OV, Kovalenko AYe, Pushkarev VM, Zurnadzhi LYu, et al. Proliferating cells nuclear antigen (PCNA) expression in normal tissues, benign and malignant (metastatic and not metastatic) differentiated human thyroid tumors. *Dopov Nac Akad Nauk Ukr*. 2015;(10):94-8. Ukrainian). doi: 10.15407/dopovidi2015.10.093.
- Guda BB, Pushkarev VM, Pushkarev VV, Kovalenko AYe, Taraschenko YM, Kovzun OI, et al. The expression and activation of extracellular signal-regulated kinase-1/2 and proliferating cell nuclear antigen content in normal tissue and human thyroid tumors. *SM J Endocrinol Metab*. 2015;1(1):1002.
- Тронько МД, Гуда ББ, Пушкар'єв ВМ, Ковзун ОІ, Терехова ГН, Пушкар'єв ВВ. Рак щитоподібної залози. Етіопатогенез, діагностика та лікування. *Біла Церква: Час Змін Інформ*; 2023. 776 с. (Tronko MD, Guda BB, Pushkarev VM, Kovzun OI, Terekhova GN, Pushkarev VV. Thyroid cancer. Etiopathogenesis, diagnostics and treatment. *Bila Tserkva: Chas Zmin Inform*; 2023. 776 p. Ukrainian).
- Garifulin OM, Filonenko VV, Bdzholo AV, Pushkarev VV, Zinich PP, Pushkarev VM, et al. Expression of ribosomal protein S6 kinase (S6K1) isoforms in different types of papillary thyroid carcinoma. *Cytol Genet*. 2023;57(4):305-11. doi: 10.3103/S0095452723040059.
- Зінич ПП, Пушкар'єв ВМ, Левчук НІ, Тронько МД. ZEB1, як маркер метастазування у карциномах щитоподібної залози. Огляд літератури та власних даних. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2024;20(7):517-28. (Zinych PP, Pushkarev VM, Levchuk NI, Tronko MD. ZEB1 as a marker of metastasis in thyroid carcinomas: review of literature and own data. *International Journal of Endocrinology*. 2024;20(7):517-28. Ukrainian). doi: 10.22141/2224-0721.20.7.2024.1451.
- Kobrynska NYa, Pushkarev VM, Levchuk NI, Kovzun OI, Komisarenko II, Guda BB, Tronko MD. Matrix metalloproteinase 2 level in blood plasma, thyroid tumors and metastases. *Endokrynologia*. 2025;30(2): 119-123. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-2.119.
- Jabłońska-Trypuć A, Matejczyk M, Rosochacki S. Matrix metalloproteinases (MMPs), the main extracellular matrix (ECM) enzymes in collagen degradation, as a target for anticancer drugs. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2016;31(sup1):177-83. doi: 10.3109/14756366.2016.1161620.

## Огляди

17. Cabral-Pacheco GA, Garza-Veloz I, Castruita-De la Rosa C, Ramirez-Acuña JM, Perez-Romero BA, Guerrero-Rodriguez JF, et al. The roles of matrix metalloproteinases and their inhibitors in human diseases. *Int J Mol Sci.* 2020 Dec 20;21(24):9739. doi: 10.3390/ijms21249739.
18. Das N, Benko C, Gill SE, Dufour A. The pharmacological TAILS of matrix metalloproteinases and their inhibitors. *Pharmaceuticals (Basel).* 2020 Dec 31;14(1):31. doi: 10.3390/ph14010031.
19. Ortiz MA, Mikhailova T, Li X, Porter BA, Bah A, Kotula L. Src family kinases, adaptor proteins and the actin cytoskeleton in epithelial-to-mesenchymal transition. *Cell Commun Signal.* 2021 Jun 30;19(1):67. doi: 10.1186/s12964-021-00750-x.
20. Wolosowicz M, Prokopiuk S, Kaminski TW. The complex role of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) in health and disease. *Int J Mol Sci.* 2024 Dec 21;25(24):13691. doi: 10.3390/ijms252413691.
21. MedlinePlus. MMP2 gene: matrix metalloproteinase 2 [Accessed 27th January 2023]. Available from: <https://medlineplus.gov/genetics/gene/mmp2/>
22. Niciporuka R, Nazarovs J, Ozolins A, Narbutis Z, Miklasevics E, Gardovskis J. Can we predict differentiated thyroid cancer behavior? Role of genetic and molecular markers. *Medicina (Kaunas).* 2021 Oct 19;57(10):1131. doi: 10.3390/medicina57101131.
23. Pang L, Li Q, Li S, He J, Cao W, Lan J, et al. Membrane type 1-matrix metalloproteinase induces epithelial-to-mesenchymal transition in esophageal squamous cell carcinoma: observations from clinical and *in vitro* analyses. *Sci Rep.* 2016 Feb 26;6: 22179. doi:10.1038/srep22179.
24. Quintero-Fabián S, Arreola R, Becerril-Villanueva E, Torres-Romero JC, Arana-Argáez V, Lara-Riegos J, et al. Role of matrix metalloproteinases in angiogenesis and cancer. *Front Oncol.* 2019 Dec 6;9:1370. doi: 10.3389/fonc.2019.01370.
25. Lugano R, Ramachandran M, Dimberg A. Tumor angiogenesis: causes, consequences, challenges and opportunities. *Cell Mol Life Sci.* 2020 May;77(9):1745-70. doi:10.1007/s00018-019-03351-7.
26. Fingleton B. Matrix metalloproteinases as regulators of inflammatory processes. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 2017 Nov;1864(11 Pt A):2036-42. doi:10.1016/j.bbamer.2017.05.010.
27. Fields GB. The rebirth of matrix metalloproteinase inhibitors: moving beyond the dogma. *Cells.* 2019 Aug 27;8(9):984. doi:10.3390/cells8090984.
28. Ibraheem Q. The role of matrix metalloproteinase-2 (MMP2) in colorectal cancer progression: correlation with clinicopathological features and impact on cellular processes. *Cureus.* 2024 Jun 8;16(6):e61941. doi: 10.7759/cureus.61941.
29. Wang BR, Ma HH, Chang CH, Liao CH, Chang WS, Mong MC, et al. Contribution of matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 to upper tract urothelial cancer risk in Taiwan. *Life (Basel).* 2024 Jun 26;14(7):801. doi: 10.3390/life14070801.
30. Wang Y, Wei Y, Huang J, Li X, You D, Wang L, et al. Prognostic value of matrix metalloproteinase-2 protein and matrix metalloproteinase-9 protein in colorectal cancer: a meta-analysis. *BMC Cancer.* 2024 Aug 29;24(1):1065. doi: 10.1186/s12885-024-12775-9.
31. Lazar AM, Costea DO, Popp CG, Mastalier B. Skin malignant melanoma and matrix metalloproteinases: promising links to efficient therapies. *Int J Mol Sci.* 2024 Jul 17;25(14):7804. doi: 10.3390/ijms25147804.
32. Shi Y, Su C, Hu H, Yan H, Li W, Chen G, et al. Serum MMP-2 as a potential predictive marker for papillary thyroid carcinoma. *PLoS One.* 2018 Jun 27;13(6):e0198896. doi: 10.1371/journal.pone.0198896.
33. Wang W, Chang J, Jia B, Liu J. The blood biomarkers of thyroid cancer. *Cancer Manag Res.* 2020 Jul 6;12:5431-8. doi: 10.2147/CMAR.S261170.
34. Pan Q, Yuan T, Ding Q. Clinical value of matrix metalloproteinase-2 and -9 in ultrasound-guided radiofrequency ablation treatment for papillary thyroid carcinoma. *J Int Med Res.* 2020 Aug;48(8):300060520917581. doi: 10.1177/0300060520917581.
35. Liu X, Su C, Xu J, Zhou D, Yan H, Li W, et al. Immunohistochemical analysis of matrix metalloproteinase-9 predicts papillary thyroid carcinoma prognosis. *Oncol Lett.* 2019 Feb;17(2):2308-16. doi: 10.3892/ol.2018.9850.
36. Li Y, He J, Wang F, Wang X, Yang F, Zhao C, et al. Role of MMP-9 in epithelial-mesenchymal transition of thyroid cancer. *World J Surg Oncol.* 2020 Jul 22;18(1):181. doi: 10.1186/s12957-020-01958-w.
37. Zarkesh M, Zadeh-Vakili A, Akbarzadeh M, Fanaei SA, Hedayati M, Azizi F. The role of matrix metalloproteinase-9 as a prognostic biomarker in papillary thyroid cancer. *BMC Cancer.* 2018 Dec 3;18(1):1199. doi: 10.1186/s12885-018-5112-0.
38. Bumber B, Marjanovic Kavanagh M, Jakovcevic A, Sincic N, Prstacic R, Prgomet D. Role of matrix metalloproteinases and their inhibitors in the development of cervical metastases in papillary thyroid cancer. *Clin Otolaryngol.* 2020 Jan;45(1):55-62. doi: 10.1111/coa.13466.
39. Zhang WJ, Song B, Yang T. MMP-2, MMP-9, TIMP-1, and TIMP-2 in the peripheral blood of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer Manag Res.* 2019 Dec 23;11:10675-81. doi: 10.2147/CMAR.S233776.
40. Xu D, Su C, Guo L, Yan H, Wang S, Yuan C, et al. Predictive significance of serum MMP-9 in papillary thyroid carcinoma. *Open Life Sci.* 2019 Jul 10;14:75-287. doi: 10.1515/biol-2019-0031.
41. Bayadsi H, Barghout G, Gustafsson M, Sund M, Hennings J. The expression of stromal biomarkers in small papillary thyroid carcinomas. *World J Surg Oncol.* 2022 Oct 14;20(1):340. doi: 10.1186/s12957-022-02805-w.
42. Li Z, Wei J, Chen B, Wang Y, Yang S, Wu K, et al. The role of MMP-9 and MMP-9 inhibition in different types of thyroid carcinoma. *Molecules.* 2023 Apr 25;28(9):3705. doi: 10.3390/molecules28093705.
43. Šelemetjev S, Doric I, Paunovic I, Tatic S, Cvejic D. Coexpressed high levels of VEGF-C and active MMP-9 are associated with lymphatic spreading and local invasiveness of papillary thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol.* 2016 Nov 1;146(5):594-602. doi: 10.1093/ajcp/aqw184.
44. Zhang WJ, Song B, Yang T. MMP-2, MMP-9, TIMP-1, and TIMP-2 in the peripheral blood of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer Manag Res.* 2019 Dec 23;11:10675-81. doi: 10.2147/CMAR.S233776.

## Список скорочень

- ДРЦЗ** – диференційований рак щитоподібної залози  
**КРР** – колоректальний рак  
**ПКЦЗ** – папілярна карцинома щитоподібної залози  
**ЩЗ** – щитоподібна залоза  
**ЕСМ** – extracellular matrix, позаклітинний матрикс  
**ЕМТ** – epithelial-mesenchymal transition, епітеліально-мезенхімальний перехід  
**ФАК** – focal adhesion kinase, кіназа фокальної адгезії  
**LNM** – lymph node metastasis, метастази у лімфатичні вузли  
**MMPs** – matrix metalloproteinases, матриксні металопро-теїнази  
**Mts** – metastases, метастази  
**PDGFR $\alpha$**  – platelet derived growth factor receptor  $\alpha$ , ре-цептор фактора росту тромбоцитів  $\alpha$   
**РІЗК** – phosphatidylinositol 3-kinase, фосфатдилінозитол-3-кіназа  
**TIMPs** – tissue inhibitors of metalloproteases, тканинні ін-гібітори металопротеїнази

### Metastasis processes in thyroid carcinomas. Participation of matrix metalloproteinases (review of literature and own data)

**N.Ya. Kobrynska, V.M. Pushkarev, N.I. Levchuk, I.R. Yanchiy, I.I. Komisarenko, O.I. Kovzun, M.D. Tronko**  
 State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

**Abstract.** Most cancer-related deaths occur due to the formation of metastases. In the case of papillary thyroid carcinoma (PTC), me-

tastases are not formed so often, but relapses of the disease are observed with their appearance in the lymph nodes, lungs, and bones. Of particular danger are radioiodine-resistant metastases, which are the main cause of deaths. Therefore, the study of metastatic markers is important at the pre- and postoperative stages of patient treatment in order to assess the probability of metastases in the near and distant future. Metastasis occurs through a cascade of events involving seven different steps: cell detachment from the primary site, cell intravasation into vascular or lymphatic channels; cell survival in the circulatory system, adhesion in blood vessels, cell extravasation into new loci, colony establishment at a new location, and formation of tumor-specific blood vessels and angiogenesis. Stages 1 and 7 are associated with the functioning of matrix metalloproteinases (MMPs), which are capable of destroying components of the extracellular matrix (ECM). During pathological conditions including arthritis, tumor invasion, metastasis, and autoimmune disorders, MMPs play a critical role in excessive ECM degradation. MMP dysregulation in different types of cancer plays a dual role in tumor growth and metastasis processes. Studies suggest the therapeutic potential for targeting MMPs in invasive cancer-related processes. MMP-2 expression correlates with clinical characteristics of cancer patients and its expression profile is a novel diagnostic and prognostic biomarker for various human diseases. MMP-2, which plays an important role in metastasis, is one of the emerging therapeutic targets, and manipulation of its expression or function may be a potential treatment strategy for various diseases, including thyroid cancer. MMPs are actively involved in the process of epithelial-mesenchymal transition (EMT), tumor cell dissemination, and angiogenesis, which contributes to the development of PTC and metastasis.

**Keywords:** thyroid carcinomas, metastasis, matrix metalloproteinases.

**Для цитування:** Кобринська НЯ, Пушкарьов ВМ, Левчук НІ, Янчій ІР, Комісаренко ІІ, Ковзун ОІ., Тронько МД. Процеси метастазування при карциномах щитоподібної залози. Участь матриксних металопротеїназ (огляд літератури та власних даних). *Ендокринологія*. 2025;30(3):243-251. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-3.243.

**Адреса для листування:** Пушкарьов Володимир Михайлович, pushkarev.vt@gmail.com; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

**Відомості про авторів:** Кобринська Наталія Яремівна, канд. мед. наук, завідувачка консультативно-поліклінічного відділення, лікар хірург-ендокринолог, ORCID: 0000-0001-8698-9793; Пушкарьов Володимир Михайлович, д-р біол. наук, старш. наук. співроб., головний науковий співробітник відділу фундаментальних та прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0003-0347-7771; Левчук Наталія Іванівна, канд. біол. наук, старш. наук. співроб., провідна наукова співробітниця відділу фундаментальних та прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0003-0482-5176; Янчій Іван Романович, канд. мед. наук, старш. наук. співроб. відділу хірургії ендокринних залоз, ORCID: 0000-0003-0600-5833; Комісаренко Ігор Ігорівич, науковий співробітник відділу ендокринних орфанних захворювань та ендокринної хірургії, ORCID: 0000-0002-1808-667X; Ковзун Олена Ігорівна, д-рка біол. наук, проф., чл.-кор. НАМН України, заступниця директора Інституту з наукових питань,

ORCID: 0000-0002-6906-6636; Тронько Микола Дмитрович, д-р мед. наук, чл.-кор. НАН України, акад. НАМН України, завідувач відділу фундаментальних та прикладних проблем ендокринології, директор Інституту, ORCID: 0000-0001-7421-0981.

**Особистий внесок:** Кобринська Н.Я., Комісаренко І.І., Янчій І.Р. – збір зразків пухлинної тканини; Кобринська Н.Я., Пушкарьов В.М., Левчук Н.І. – проведення експериментів; аналіз даних та літературних джерел, написання тексту; Ковзун О.І., Тронько М.Д. – консультації та редагування статті.

**Фінансування:** стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування Національної академії медичних наук України згідно з планом науково-дослідної роботи ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

**Декларація з етики:** автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

**Стаття:** надійшла до редакції 15.05.2025 р.; перероблена 16.07.2025 р.; прийнята до друку 05.09.2025 р.; надрукована 30.09.2025 р.

**For citation:** Kobrynska NYa, Pushkarev VM, Levchuk NI, Yanchiy IR, Komisarenko II, Kovzun OI, Tronko MD. Metastasis processes in thyroid carcinomas. Participation of matrix metalloproteinases (review of literature and own data). *Endokrynologia*. 2025;30(3):243-251. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-3.243.

**Correspondence address:** Pushkarev Volodymyr Mykhaylovych, pushkarev.vt@gmail.com. State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», 69, Vyshgorodska st., Kyiv 04114, Ukraine.

**Information about the authors:** Kobrynska Nataliya Yaremivna, Cand. Sci. (Medicine), Head of the consulting polyclinic department, surgeon-endocrinologist, ORCID: 0000-0001-8698-9793; Pushkarev Volodymyr Mykhaylovych, Dr. of Sci. (Biology), Senior Research Fellow, Chief Researcher of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, ORCID: 0000-0003-0347-7771; Levchuk Nataliia Ivanivna, Cand. Sci. (Biology), Senior Scientist, Leading Research Fellow of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, ORCID: 0000-0003-0482-5176; Yanchiy Ivan Romanovych, FD, Senior Resercher of the Department of Surgery Endocrin Glands, ORCID: 0000-0003-0600-5833; Komisarenko Ihor Ihorovych, Researcher of the Department of Orphan Endocrine Diseases and Endocrine Surgery, ORCID: 0000-0002-1808-667X; Kovzun Olena Ihorivna, Dr. of Sci. (Biology), Prof., Corresponding Member of the NAMS of Ukraine, Deputy Director of the Institute for Scientific Affairs, ORCID: 0000-0002-6906-6636; Tronko Mykola Dmytrovych, Dr. of Sci. (Medicine), Prof., Corresponding Member of NAS of Ukraine, Academician of NAMS of Ukraine, Head of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, Director of the Institute, ORCID: 0000-0001-7421-0981.

**Personal contribution:** Kobrynska N.Ya., Komisarenko I.I., Yanchiy I.R. – collection of tumor tissues; Kobrynska N.Ya., Pushkarev V.M., Levchuk N.I. – conducting experiments; data and of literary sources analysis, writing the text; Kovzun O.I., Tronko M.D. – consultation and editing of the article.

**Funding:** the article was prepared within the budget funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine according to the plan of research work of the SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine».

**Declaration of ethics:** the authors have declared no conflicts of interest or financial obligations.

**Article:** received May 15, 2025; revised July 16, 2025; accepted September 05, 2025; published September 30, 2025.