

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ ДУ "ІНСТИТУТ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ ТА ОБМІНУ РЕЧОВИН ім. В.П. Комісаренка НАМН УКРАЇНИ"

ISSN 1680-1466
eISSN 2524-0439
Індекс 74172

Ендокринологія

E N D O K R Y N O L O G I A



ТОМ 25
№3
2020



Тіогама®

меглюмінова сіль альфа-ліпоєвої кислоти

- ★ Оптимальна добова доза 600 мг альфа-ліпоєвої кислоти у флаконі та таблетці^{1,2}
- ★ Входить у стандарти лікування діабетичної полінейропатії³
- ★ Зменшує оксидантний стрес^{1,2}



Інформація про лікарський засіб ТІОГАМА® таблетки. Реєстраційне посвідчення № UA1523/02/01. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травну систему та метаболічні процеси. Код АТХ А16А Х01. **Діюча речовина:** α -ліпоєва кислота; 1 таблетка містить α -ліпоєвої кислоти 600 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, округлі білосивою оболонкою. **Фармакологічні властивості.** Після перорального прийому α -ліпоєва кислота швидко і майже повністю абсорбується з травного тракту. Виводиться нирками, переважно у вигляді метаболітів. Утворення метаболітів відбувається внаслідок окиснення білого ланцюга та кон'югації. **Період напіввиведення** Thiogami® з сироватки крові становить 10–20 хв. **Показання.** Профілактика і лікування діабетичної полінейропатії. **Спосіб застосування та дозу.** Препарат призначають дорослим. Таблетки приймають внутрішньо цілими, запиваючи достатньою кількістю води. Добова доза — 1 таблетка Thiogami® (що відповідає 600 мг α -ліпоєвої кислоти), яку потрібно приймати як ранню дозу приблизно за 30 хв до першого прийому їжі. Тривалість лікування — 1–4 місяці. У випадку тяжких проявів захворювання лікування бажано розпочинати з парентерального введення Thiogami® Турбо для інфузії. Надати слід продовжити прийом Thiogami® у таблетках у дозі 600 мг на добу. Одноразовий прийом їжі може прискорити всмоктування препарату. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до α -ліпоєвої кислоти або до інших компонентів препарату; спадкова непереносимість галактози; дефіцит лактази; при мальабсорбції; тобто порушення всмоктування глюкози та галактози. **Побічні реакції.** З боку нервової системи: зміна або порушення смакових відчуттів. З боку травного тракту: нудота, блювання, біль у животі та гастроінтестинальний біль, діарея. **Метаболічні порушення:** зниження рівня цукру в крові. Були повідомлення про випадки гіпоглікемічних станів, а саме — запаморочення, підвищене потовиділення, головний біль та порушення зору. З боку легенів: алергічні реакції, у тому числі шкірні висипання, кропив'янка (урткарія висипанки), свербіж, утруднене дихання. Інші: едематоз. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Інформація про лікарський засіб ТІОГАМА® Турбо. Реєстраційне посвідчення № UA1555/01/01. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травну систему та метаболічні процеси. Код АТХ А16А Х01. **Діюча речовина:** α -ліпоєва кислота; 50 мл розчину містить 1,2% меглюмінової солі α -ліпоєвої кислоти 1167,7 мг (що відповідає 600 мг α -ліпоєвої кислоти). **Лікарська форма.** Розчин для інфузії. **Фармакологічні властивості.** α -ліпоєва кислота зазнає значних змін при парентеральному введенні через ліцензу. Спостерігаються значні міжіндивідуальні коливання у системній доступності α -ліпоєвої кислоти. Виводиться нирками переважно у вигляді метаболітів. Утворення метаболітів відбувається в результаті окиснення білого ланцюга та кон'югації. **Період напіввиведення** Thiogami® Турбо із сироватки крові становить 10–20 хвилин. **Показання.** Порушення чутливості при діабетичній полінейропатії. **Спосіб застосування та дозу.** Препарат вводять безпосередньо з флакона (таблетки без розчинення) у вигляді внутрішньовенної крапельної інфузії дорослим у дозі 600 мг на добу (міст 1 флакон) протягом 30 хвилин. У зв'язку з тим, що α -ліпоєва кислота чутлива до дії світла, флакон слід зберігати у картонній упаковці до безпосереднього їх застосування. На початку курсу лікування препарат Thiogami® Турбо вводять внутрішньовенно. Курс лікування — 2–4 тижні. Для подальшої терапії використовувати пероральні форми препаратів ліпоєвої кислоти у дозі 600 мг на добу. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до α -ліпоєвої кислоти або до інших компонентів препарату; серцева та легочна недостатність; гостра фаза інфаркту міокарда; гостре порушення мозкового кровообігу; дисциркульоз; хронічний алкоголізм та інші стани, які можуть призводити до лактоацидозу. **Категорія відпуску.** За рецептом.

1. Шалевська О.А. Ліпоєва кислота: антиоксидантна терапія неврологічних захворювань. РМЖ. Ендокринологія. 2014. 2. Палієва О.Р. і співавт. Лікування діабетичної нейропатії. РМЖ. 2005. 3. Міщенко Т.О., Романова І.П. Основні принципи лікування діабетичної полінейропатії. Здоров'я України. 2010.

Інформація про лікарський засіб. Інформація для використання у професійній діяльності медичників і фармацевтичних працівників. Лікарський засіб має побічні ефекти та протипоказання.



Представництво компанії «Вюрваг Фарма ГмБХ і Ко.КГ», Німеччина.
04112, Київ, вул. Дегтярівська, 62.
E-mail: info@woerwagpharma.kiev.ua
www.woerwagpharma.kiev.ua

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

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism
of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Ендокринологія

ENDOKRYNOLOGIA

УДК 612.43/.45:616.43/.45-06-08-084-089.87:616.379-008.64-036.22-053.2.7:312.2:002

2020

TOM 25, № 3
VOLUME 25, No. 3

Науково-практичний медичний журнал
Scientific medical journal

Заснований у квітні 1996 р.
Founded in April 1996

Виходить 4 рази на рік
Frequency — 4 times a year



Загальнодержавна реферативна база даних «Україніка наукова»

УРЖ «Джерело»

Київ
Kyiv

© ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», 2020
© ТОВ «Видавничий дім Медкнига», 2020

Ендокринологія

2020

Том 25, № 3

DOI: 10.31793/1680-1466.2020.25-3

Засновник: Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка Національної академії медичних наук України»

Свідоцтво про державну реєстрацію KB № 14099-3070 ПР від 17.06.2008
Наказом Міністерства освіти і науки України від 02.07.2020 р. № 886 журнал внесено до Переліку наукових фахових видань України (медичні науки)

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

ТРОНЬКО М.Д. [головний редактор]
КВАЧЕНЮК А.М., СОКОЛОВА Л.К. [заступники головного редактора з клінічної ендокринології]
КОВЗУН О.І. [заступник головного редактора з експериментальної ендокринології]
ПАСТЕР І.П. [відповідальний редактор]
Богданова Т.І., Болгов М.Ю., Большова О.В., Вендзилович Ю.М., Власенко М.В., Караченцев Ю.І., Коваленко А.Є., Корпачев В.В., Кравченко В.І., Лучицький Є.В., Науменко В.Г., Орленко В.Л., Полторак В.В., Попова В.В., Пушкарєв В.М., Резніков О.Г., Скрипник Н.В., Спринчук Н.А., Товкай О.А., Урбанович А.М., Халангот М.Д., Мельниченко Г.О. (Російська Федерація), Шестакова М.В. (Російська Федерація), Dagogo-Jack S. (Сполучені Штати Америки), Yamashita S. (Японія)

АДРЕСА РЕДАКЦІЇ:

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»,
вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна
тел.: (044) 430-36-94, факс: (044) 428-19-96
E-mail: endokrynologia.journal@gmail.com

Повнотекстову версію журналу представлено на сайті
<http://www.endokrynologia.com.ua>. eISSN 2524-0439
Електронні копії опублікованих статей передаються до Національної бібліотеки ім. В.В. Вернадського для вільного доступу в режимі on-line

Затверджено до друку вченою радою Державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка Національної академії медичних наук України» від 21.09.2020 (протокол № 8)

*Редакція не завжди поділяє думки авторів статей. Відповідальність за достовірність, добір та викладення фактів у статтях несуть автори.
Правову відповідальність за розміщення, зміст, достовірність та графічне відтворення рекламно-інформаційних матеріалів про лікарські засоби чи пристрої несе виробник, дистриб'ютор або інша структура, яка надала відповідні матеріали.
Передрук та інше відтворення в будь-якій формі в цілому або частково статей, ілюстрацій та інших матеріалів дозволено тільки згідно з попередньою письмовою згодою редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищено.*

Видавець: ТОВ «Видавничий дім Медкнига», www.medknya.com.ua
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи в державний реєстр видавців видавничої продукції ДК №3066 від 20.12.2007
Керівник проекту — О.П. Влас, тел. (066) 785-11-56
Відділ маркетингу — Т.Г. Овчаренко, тел (066) 753-81-78, (067) 847-85-05
Адреса: вул. Кирилівська, 160, м. Київ, 04124, Україна
Тел.: (044) 587-81-07

Підписано до друку 29.09.2020. Наклад 4000 прим.
Обсяг до 12 ум. др. арк., 24 обл.-вид. арк. Зам. № 199

© ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», 2020
© ТОВ «Видавничий дім Медкнига», 2020

ENDOKRYNOLOGIA

2020

Volume 25, No. 3

DOI: 10.31793/1680-1466.2020.25-3

Founder: State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»
Registration Certificate KB № 14099-3070 ПР from 17.06.2008

According to the Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine dated 02.07.2020 N 886, the journal is entered into the List of specific scientific publications of Ukraine (medical sciences)

EDITORIAL BOARD:

TRONKO M.D. [editor-in-chief]
KVACHENYUK A.M., SOKOLOVA L.K. [deputy editors of the clinical endocrinology]
KOVZUN O.I. [deputy editor of the experimental endocrinology]
PASTEUR I.P. [executive editor]
Bogdanova T.I., Bolgov M.Yu., Bolshova O.V., Karachentsev Yu.I., Khalangot M.D., Korpachev V.V., Kovalenko A.Ye., Kravchenko V.I., Luchytskyy Ye.V., Naumenko V.H., Orlenko V.L., Poltorak V.V., Popova V.V., Pushkarev V.M., Reznikov O.G., Skrypnyk N.V., Sprynchuk N.A., Tovkai O.A., Urbanovych A.M., Vendzilovych Yu.M., Vlasenko M.V., Dagogo-Jack S. (United States of America), Melnichenko G.A. (Russian Federation), Shestakova M.V. (Russian Federation), Yamashita S. (Japan)

EDITORIAL ADDRESS:

SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»,
Vyshgorodska str., 69, Kyiv, 04114, Ukraine
Tel.: +380 (44) 430-36-94, fax: +380 (44) 428-19-96
E-mail: endokrynologia.journal@gmail.com

Full text of the journal presented on <http://www.endokrynologia.com.ua> eISSN 2524-0439
Electronic copies of the published articles are transmitted to the Vernadsky National Library of Ukraine for free access via Internet.

Approved for publication on the resolution of Scientific Council of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (21 September, 2020, Protocol N 8)

*The editorial board is not always shares the author's opinion. The authors are responsible for the significance of the facts, proper names and other information used in the articles.
The manufacturer, distributor or other organization provided the relevant materials have legal responsibility for the publication, content, significance and graphic reproduction of advertising materials about drugs or devices.
No part of this publication, pictures or other materials may be reproduced or transmitted in any form or by any means without permission in writing form with reference to the original. All rights reserved.*

Publisher: «Publishing house MEDKNYHA» LLC, www.medknya.com.ua
Publishing entity certificate ДК № 3066 dated 20/12/2007
Project Manager — O.P. Vlas, tel. +38 (066) 785-11-56
Marketing Department — T.G. Ovcharenko, tel. +380 (66) 753-81-78, +380 (67) 847-85-05
Address: Kyrylivs'ka str., 160, Kyiv, 04124, Ukraine
Tel.: +380 (44) 587-81-07

For printing on 29.09.2020. Circulation 4000 copies.
Printer's sheet to 12, standard publisher's signature. Order № 199

© SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 2020
© «Publishing house MEDKNYHA» LLC, 2020



АТ «Фармак», вул. Кирилівська, 63, м. Київ,
04080, Україна; тел.: +38 (044) 496 87 87
e-mail: info@farmak.ua | www.farmak.ua



- ◆ Ефективна терапія знеболення та тривожних розладів¹⁻³
- ◆ Кращий профіль безпеки^{4,5}
- ◆ Доведена біоеквівалентність до оригінального прегабаліну⁶



ОГРАНІЯ
PREGABALIN

МАЙСТЕРНІСТЬ ЗНЕБОЛЕННЯ

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ ОГРАНІЯ

Склад: діюча речовина: прегабалін; 1 капсула містить 75 мг, 150 мг або 300 мг прегабаліну. Лікарська форма. Капсули. Фармакотерапевтична група. Протиепілептичні засоби. Код АТХ N03A X16. Фармакологічні властивості. Прегабалін є аналогом гамма-аміномасляної кислоти ((S)-3-(амінометил)-5-метилгексанова кислота). Механізм дії. Прегабалін зв'язується з допоміжною субодиницею (α -3 білок) потенціалозалежних кальцієвих каналів у центральній нервовій системі. Показання. Невропатичний біль. Застосовують для лікування невропатичного болю у дорослих при uszkodженні периферичної та центральної нервової системи. Епілепсія. Призначають як додаткову терапію парціальних судинних нападів із вторинною генералізацією або без такої у дорослих. Генералізований тривожний розлад. Препарат застосовують для лікування генералізованого тривожного розладу у дорослих. Фіброналгія. Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-яких допоміжних речовин. Спосіб застосування та дози. Діапазон доз може змінюватися в межах 150–600 мг на добу. Дозу розділяти на 2 або 3 прийоми. Препарат Огранія можна приймати незалежно від прийому їжі. Призначений виключно для перорального застосування. Діти. Безпека та ефективність застосування препарату Огранія дітям не були встановлені. Упаковка. Капсули по 75 мг: по 7 капсул у блистері; по 2 блистери у паці. Капсули по 150 мг та 300 мг: по 10 капсул у блистері; по 3 блистери у паці. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. АТ «Фармак». Р. н. МОЗ України: № UA/15217/01/01, № UA/15217/01/02, № UA/15217/01/03 від 21.06.2016.


Література: 1. Rowbotham M. APS, 2003. 2. Brasser H. et al. Efficacy and tolerability of pregabalin in patients with neuropathic pain in real-life settings, poster EFNS, 2006. 3. Pregabalin administered as an anxiolytic agent in ultrasound-guided infraclavicular block: a controlled, double-blind, dose-ranging trial. / H.B. Cagin, I. Soyozal, N. Yildat et al. // European Review for Medical and Pharmacological Sciences-2016. — V. 20. — P. 568–574. 4. Pregabalin for the treatment of postoperative pain: results from three controlled trials using different surgical models. Journal of Pain Research (2014);7:439–477. 5. Effectiveness of pregabalin for the treatment of chronic low back pain with accompanying lower limb pain (neuropathic component): a non-interventional study in Japan. Journal of Pain Research (2015);8:487–497. 6. Звіт Державної фармакологічної України, 2016.


Реклама лікарського засобу. Інформаційний матеріал для розміння у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Повна інформація про медичний препарат міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

Айгліп®

Vildagliptin

МИСТЕЦТВО
ЦІНУВАТИ ЧАС

 Глюкозозалежна регуляція вуглеводного обміну¹

 Мінімальний ризик гіпоглікемії²

 Протективний вплив на функцію β-клітин³

Витяг з інструкції для медичного застосування препарату АЙГЛІП®

Склад: діюча речовина: вільдагліптин; 1 таблетка містить вільдагліптину 50 мг. **Лікарська форма:** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Гіпоглікемічні синтетичні та інші засоби. Інгібітори дипептидилпептидази-4. **Показання.** Лікування дорослих пацієнтів з цукровим діабетом типу II. Як монотерапія, у складі подвійної пероральної терапії у комбінації з: метформіном, сульфонілсечовиною, тіазолідиндіоном, у складі потрійної пероральної терапії у комбінації з: сульфонілсечовиною та метформіном, у комбінації з інсуліном (з метформіном або без), коли дієта та фізичні вправи разом зі стабільною дозою інсуліну не забезпечують адекватного глікемічного контролю. **Противпоказання.** Відомо гіперчутливість до вільдагліптину або до будь-якої допоміжної речовини. Застосування у період вагітності та годування груддю. Дітям та підліткам віком до 18 років застосування препарату Айгліп® не рекомендується. **Спосіб застосування та дози** рекомендована добова доза вільдагліптину становить 100 мг, яку розділяють на два прийоми: 50 мг вранці та 50 мг ввечері. **Побічні реакції.** Більшість побічних реакцій, що виникали при прийомі вільдагліптину, були легкими за характером та тимчасовими і не вимагали припинення лікування. Повний перелік побічних ефектів можна знайти в інструкції до медичного застосування препарату. **Особливості застосування.** Препарат не слід застосовувати для лікування пацієнтів з діабетом типу I або діабетичним кетоацидозом. Досвід застосування препарату для лікування пацієнтів з помірними або тяжкими порушеннями функції нирок, а також пацієнтів із ННТС на гемодіалізі обмежений. Порушення функції печінки Айгліп® не рекомендований для застосування пацієнтам із порушеннями функції печінки, у тому числі пацієнтам, у яких до лікування

рівень АЛТ або АСТ більше ніж у 3 рази перевищував верхню межу норми. Контроль рівнів ферментів печінки. **Умови зберігання.** Для лікарського засобу не потрібні спеціальні умови зберігання. **Упаковка.** По 10 таблеток у блістері. По 3 блістери у паңці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р.П.** № UA/17556/01/01, від «12» серпня 2019 р. (наказ МОЗ України від «12» серпня 2019 р. №1772.). **Виробник.** АТ «Фармак».

Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування можна знайти в інструкції до медичного застосування препарату АЙГЛІП®. Реклама лікарського засобу. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

1. El-Ouaghli A, Rehring E, Holst JJ, et al. The dipeptidyl peptidase 4 inhibitor vildagliptin does not accentuate glibenclamide-induced hypoglycemia but reduces glucose-induced glucagon-like peptide 1 and gastric inhibitory polypeptide secretion. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Nov;92(11):4165-71. doi: 10.1210/jc.2006-1932. 2. Fonseca V, Schweizer A, Albrecht D. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. Diabetologia 2007; 50: 1148–1155. Garber A.J., Foley J.E., Banerji M.A., et al. Effects of vildagliptin on glucose control in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with a sulphonylurea. Diabetes Obes Metab 2008;10:1047–1056. 3. Eur J Pharmacol. 2011 Jan 15;650(2-3):703-7. doi: 10.1016/j.ejphar.2010.10.062. Epub 2010 Nov 9. The DPP-4 inhibitor vildagliptin increases pancreatic beta cell mass in neonatal rats. Duttaroy A1, Voelker F, Merriam K, Zhang X, Ren X, Subramanian K, Hughes TE, Burkey BF.

АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63.
тел.: +38 (044) 239-19-40 | факс: +38 (044) 485-26-86
e-mail: info@farmak.ua | www.farmak.ua



Фармак

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

201 The level of endothelin-1 in the blood of patients with diabetes, treated with hypoglycemic drugs

Sokolova L.K., Belchina Y.B., Pushkarev V.V., Chervyakova S.A., Vatsaba T.S., Kovzun O.I., Pushkarev V.M.

207 Гістопатологічний аналіз випадкових папілярних тиреоїдних карцином за хвороби Грейвса на тлі дифузного зоба та результати післяопераційного спостереження за пацієнтами

Зурнаджи Л.Ю., Булдігіна Ю.В., Чернишов С.В., Болгов М.Ю., Богданова Т.І.

215 Возрастные и половые различия структурно-функционального состояния сердца у пациентов с церебральным атеросклерозом и сахарным диабетом

Кондратьюк В.Е., Черська М.С.

ОГЛЯДИ

227 Молекулярні механізми утворення метастазів. Маркери метастазування при карциномах щитоподібної залози (огляд літератури)

Зінич П.П., Пушкарьов В.М., Болгов М.Ю., Гуда Б.Б., Пушкарьов В.В.

243 Біохімічні і молекулярні механізми розвитку інсулінорезистентності в клітинах жирової тканини

Левчук Н.І.

ORIGINAL PAPERS

201 The level of endothelin-1 in the blood of patients with diabetes, treated with hypoglycemic drugs

Sokolova L.K., Belchina Y.B., Pushkarev V.V., Chervyakova S.A., Vatsaba T.S., Kovzun O.I., Pushkarev V.M.

207 Histopathological analysis of incidental papillary thyroid carcinomas in Graves' disease with diffuse goiter and results of postoperative follow-up patients

Zurnadzhy L.Yu., Buldygina Yu.V., Chernyshov S.V., Bolgov M.Yu., Bogdanova T.I.

215 Age and sex differences in the structural and functional state of the heart in patients with cerebral atherosclerosis and diabetes mellitus

Kondratyuk V.Ye., Cherskaya M.S.

REVIEWS

227 Molecular mechanisms of the formation of metastases. Markers of metastasis in thyroid carcinoma (review literary)

Zinich P.P., Pushkarev V.M., Bolgov M.Yu., Guda B.B., Pushkarev V.V.

243 Biochemical and molecular mechanisms of the development of insulin resistance in adipose tissue cells

Levchuk N.I.

Зміст / Table of contents

251 Клінічні дослідження з використання стовбурових клітин у лікуванні пацієнтів із синдромом діабетичної стопи згідно з базою даних сайту ClinicalTrials.gov

Пастер І.П., Тронько М.Д.

251 Clinical trials on the use of stem cells for the therapy of patients with diabetic foot syndrome according to the database of the ClinicalTrials.gov website

Pasteur I.P., Tron'ko M.D.

ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ

267 Ектопічне розташування тиреоїдної тканини: огляд даних літератури та аналіз клінічного випадку струми кореня язика

Антоненко Л.П., Атаманенко О.А., Кушнір Л.В., Кушнір С.Л., Зайцева О.Є., Неборачка М.В., Пхакадзе О.Г., Гуда Б.Б.

CASES FROM PRACTICE

267 Ectopic localization of thyroid tissue: literature review and analysis of clinical case of goiter of the tongue root

Antonenko L.P., Atamanenko O.A., Kushnir L.V., Kushnir S.L., Zaiceva O.Ye., Neborachko M.V., Pkhakadze A.G., Guda B.B.

ЛЕКЦІЇ

276 Академик Михаил Петрович Павловский – Человек, который сделал себя сам

Рыбаков С.И.

LECTURE

276 Academician Mikhail Petrovich Pavlovsky is a man who made himself

Rybakov S.I.

Еутирокс®

Левотироксин натрію



Оптимальний підбір дози до індивідуальних потреб

- Єдиний в Україні левотироксин у 6 дозуваннях¹
- Оригінальний левотироксин європейської якості²
- Індивідуальний підхід до лікування гіпотиреозу³
- Сприятливий профіль безпеки⁴



Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Еутирокс®

Діюча речовина: левотироксин натрію; 1 таблетка містить левотироксину натрію 25 мкг, або 50 мкг, або 75 мкг, або 100 мкг, або 125 мкг, або 150 мкг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Препарати гормонів для системного застосування (за винятком статевих гормонів та інсуліну). Препарати для лікування захворювань щитоподібної залози. Тиреоїдні препарати. Левотироксин натрію. **Фармакологічні властивості.** Синтетичний левотироксин, який міститься у препараті Еутирокс®, виявляє ефекти, ідентичні тим, які має гормон, що секретується щитовидною залозою. Немає різниці між функціями ендогенного гормону і екзогенного левотироксину. **Показання.** Еутирокс® 25–200 мкг. Лікування доброякісних захворювань щитовидної залози. Профілактика рецидивів після оперативного лікування еутиреїдного зоба. Як замісна терапія при гіпотиреозі. Супресивна терапія раку щитовидної залози. Еутирокс® 25–100 мкг. Як допоміжний препарат під час проведення антитиреоїдної терапії при гіпертиреозі. Еутирокс® 100/150/200 мкг. Як діагностичний засіб при проведенні тесту тиреоїдної супресії. **Протипоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до будь-якого компонента препарату; недостатність надниркових залоз, гіпофізарна недостатність, тиреотоксикоз, які не лікувалися; гострий інфаркт міокарда, гострий міокардит, гострий панкреатит; комбінована терапія левотироксином та антитиреоїдними засобами у період вагітності не призначається. **Побічні реакції.** Серцеві аритмії (миготлива аритмія, екстрасистолія), тахікардія, стенокардія, відчуття серцебиття, приливи, головний біль, безсоння, відчуття

тривоги, псевдотумор мозку, тремор, блювання, діарея, зменшення маси тіла, підвищена пітливість, м'язова слабкість та судоми, підвищення температури тіла, розлади менструального циклу (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. П. МОЗ України:** №UA/8388/01/01, №UA/8388/01/02, №UA/8388/01/03, №UA/8388/01/04, №UA/8388/01/05, №UA/8388/01/06. **Виробник.** Мерк КГаА, Німеччина/Merck KGaA, Germany. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «Асіно Україна», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Асіно Україна» входить до групи компаній Acino (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

1. Державний реєстр лікарських засобів України <http://www.driz.com.ua/>. 2. Р.Л. МОЗ України: №UA/8388/01/01, №UA/8388/01/02, №UA/8388/01/03, №UA/8388/01/04, №UA/8388/01/05, №UA/8388/01/06. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Еутирокс®, Р. п. МОЗ України: №UA/8388/01/01, №UA/8388/01/02, №UA/8388/01/03, №UA/8388/01/04, №UA/8388/01/05, №UA/8388/01/06. 4. ATA (2014): Guidelines for the treatment of Hypothyroidism (Jonklaas J. et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association task force on thyroid hormone replacement. Thyroid. 2014;24 (12):1670–1751.

UA-EUTH-IMI-052020-012
RUJ-CIS/EUT/0520/0007

ТОВ «Асіно Україна» | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ch

MERCK

acino

Тіокт Q10®



Максимальне дозування
тіоктової кислоти **800 мг¹**



Коензиму
Q10
25 мг

Ацетил-
L-карнітину
500 мг

Тіоктової
кислоти
800 мг



M.A.T.R.I.S.® —
запатентована форма
контрольованого
вивільнення
тіоктової кислоти²

Єдина комбінація
3-х синергічних
компонентів^{1,3,5}
для пацієнтів
з діабетичною
полінейропатією

Зручна
форма
випуску
саше⁴

1. Згідно даних реєстру pharmploer.com.ua, 10.2019.

2. United States Patent; Pasotti et al.; Patent No.: US 9,333,170,B2; Date of Patent: May 10, 2016.

3. Танахан М. М., Антонова К. В., Раскуражев А. А. Диабетическая полинейропатия: патогенез, клиника, подходы к персонализированной коррекции // Медицинский совет. — 2017. — № 17. — С. 72–80.

4. Листок-вкладки.

5. Pagano G, Aiello Talamanca A, Castello G, et al. Current experience in testing mitochondrial nutrients in disorders featuring oxidative stress and mitochondrial dysfunction: rational design of chemoprevention trials. Int J Mol Sci. 2014;15(11):20169–20208.

Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розповсюдження на конференціях та симпозіумах. Тіокт Q10®, дієтична добавка. Склад: 1 пакет-саше (добова доза) містить: альфа-ліпоєвої кислоти — 800 мг (mg), ацетил-L-карнітину — 500 мг (mg), коензиму Q10 — 25 мг (mg), допоміжні речовини: наповнювач: мальтодекстрин; загущувач: ксантанова камедь; підсолоджувачі: ксиліт, стевіол глікозиди, сахаралоза; ароматизатор: натуральний ароматичний речовини, мальтодекстрин, гуміарабік; антизлежувач: кремнію діоксид; емульгатор: ефіри сахарози та жирних кислот. Без глютену, без глюкози. Не містить лактози, 3 підсолоджувачами. Не є лікарським засобом. Спосіб споживання та рекомендована добова доза: дорослим по 1 саше на добу натще. Вміст одного саше розчинити у склянці води, ретельно перемішати до утворення однорідної суспензії. Тривалість споживання визначається лікарем індивідуально. Альфа-ліпоєва кислота приймає участь в окислювальному декарбоксилюванні пірроліноградної, о-кетоглутароєвої та інших о-кетокислот, приймає участь в утворенні ацетилкоферменту А.

Ліпоєва кислота широко розповсюджена в природі, але в основному в зв'язаній формі. L-карнітин — амінокислота, є необхідним для перенесення жирних кислот в мітохондрії, де відбуваються вивільнення із них енергії. Карнітин є необхідним для нормального функціонування м'язів і підтримки оптимального фізіологічного стану. За нестачі карнітину жирні кислоти накопичуються в цитоплазмі і викликає дефіцит енергії, який найбільш є відчутним для м'язів серця та скелетної мускулатури. В організмі не синтезується. Коензиму Q10 (убініон) вітаміноподібна сполука, виявлена в більшості рослинних і тваринних клітин. Тіокт Q10® може бути рекомендований в якості дієтичної добавки до раціону харчування, як додаткове джерело альфа-ліпоєвої кислоти, L-карнітину та коензиму Q10. Компоненти, що входять до складу Тіокт Q10®, сприяють підтримці нормального енергетичного метаболізму, обміну глюкози і ліпідів (займають важливе місце в утилізації вуглеводів і здійсненні нормального енергетичного обміну, що покращує «енергетичний статус» клітин); мають цитопротективні властивості; підтримують нормальну дезінтоксикаційну функцію печінки. Не використовувати розчин із зіпсованої упаковки. Не вживайте після строку придатності, зазначеного на упаковці. Перед застосуванням обов'язкова консультація лікаря. Не є лікарським засобом.

Найменування виробника: ERBOZETA S.P.A., Strada delle Seriole 41/43, loc. Galavotto – 47894 Chiesanuova (SMR), Республіка Сан Маріно на замовлення ТОВ «Асіно Україна», компанія Acino Group, бул. І. Лепсе, 8, м. Київ, 03124, Україна. Найменування та місцезнаходження імпортера (прийняття претензій від споживачів): ТОВ «Асіно Україна», компанія Acino Group, бул. І. Лепсе, 8, м. Київ, 03124, Україна, тел.: +38 (044) 281-23-33.

Інформація з листку-вкладку дієтичної добавки Тіокт Q10®. UA-ТІОК-ІМІ-022020-004

Оригінальні дослідження

DOI: 10.31793/1680-1466.2020.25-3.201

The level of endothelin-1 in the blood of patients with diabetes, treated with hypoglycemic drugs

**L.K. Sokolova,
Y.B. Belchina,
V.V. Pushkarev,
S.A. Cherviakova,
T.S. Vatseba,
O.I. Kovzun,
V.M. Pushkarev**

SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine»

Abstract. Background. Endothelin (ET) is one of the most significant regulators of the functional state of vascular endothelium. ET-1 is the principal cardiovascular isoform of the endothelin system. ET-1 has both inflammatory and proliferative effects and contributes to pathogenic processes in the cardiovascular system. In diabetes, the rise of glucose concentration affects the formation of ET-1. The aim of the work was to study the content of ET-1 in the blood of patients with diabetes treated with various hypoglycemic agents. **Material and methods.** The amount of ET-1 was evaluated via ELISA in 103 individuals: 17 healthy volunteers and 86 patients with diabetes. To determine the concentration of ET-1 the endothelin (1-21) EIA kit (Biomedica) was used. Glycated hemoglobin was determined using one HbA1c FS kit — DiaSys Diagnostic Systems. **Results.** The average level of endothelin in the blood of patients with diabetes was 0.536 ± 0.047 fmol/ml vs. control — 0.118 ± 0.017 fmol/ml. We did not observe changes of ET-1 levels during monotherapy with metformin or insulin. At metformin + insulin + dapagliflozin, insulin + metformin and sulfonylurea + metformin but not DPP-4 inhibitor + metformin combinations (T2D) there was decrease of ET-1 level in the blood. It is of interest that DPP-4 inhibitor + metformin caused significant increase (0.767 ± 0.043 fmol/ml) of ET-1 concentration. **Conclusion.** Thus, with combination therapy, except pair DPP-4 inhibitor + metformin, the level of ET-1 in the blood of patients with diabetes decreased significantly more than with monotherapy.

Keywords: diabetes, endothelin-1, metformin, insulin, dapagliflozin, sulfonylurea, DPP-4 inhibitor.

Introduction

Diabetes mellitus is a group of metabolic disorders with high blood glucose levels over a prolonged period. Patients with diabetes are

associated with endothelial dysfunction (ED), which is a key pathological event in the development of chronic diabetic complications [1]. ED is a systemic pathological state of the endothelium that is defined as an imbalance between vasodilating and vasoconstricting substances produced by the endothelium. An important effect of ED is that it leads to increased production and

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

© L.K. Sokolova, Y.B. Belchina, V.V. Pushkarev, S.A. Cherviakova, T.S. Vatseba, O.I. Kovzun, V.M. Pushkarev

Оригінальні дослідження

biological activity of the potent vasoconstrictor and pro-inflammatory peptide endothelin (ET). Diabetes is one of diseases associated with pathologically elevated levels of ET [2].

ET-1 is the principal cardiovascular isoform of the endothelin system. Vascular ET-1 is produced primarily in the endothelium, although it can also be produced in vascular smooth muscle cells (VSMC), macrophages, leukocytes, cardiomyocytes, and fibroblasts. Several mechanisms are involved in the clearance of ET-1 from plasma, including endocytosis in the lungs, enzymatic degradation, degradation of the endothelin B-receptor-ligand complex, and enzymatic processes in the kidney and liver [3, 4]. Two receptor subtypes, endothelin A- and B-receptors (ETA and ETB), mediate the effects of ET-1. VSMC express both ETA and ETB, while endothelial cells express primarily ETB. On smooth muscle cells, ETA mediates vasoconstriction and mitogenesis, while ETB receptor has a dual function and has been shown to cause both vasoconstriction and vasodilation [5]. Alteration in ET-1 balance of the endothelium is the key event in the initiation of arteriosclerosis [6].

The aim of the work was to study the content of ET-1 in the blood of patients with diabetes treated with various hypoglycemic agents.

Materials and methods

The level of ET-1 was evaluated by ELISA in 103 individuals: 17 healthy volunteers and 86 patients with diabetes. Most patients had type 2 diabetes (T2D). The study protocol was approved by the Institute's ethics committee. All participants provided written informed consent to the use of their biomaterials for further research and diagnostics. Blood was obtained via standard venipuncture and stored in EDTA vacutainer tubes. Plasma was separated via centrifugation within 10 min. after blood sampling. The samples were stored at -80°C until use. To determine the concentration of ET-1 the endothelin (1-21) EIA kit, Biomedica (Austria) was used. The measurement was carried out at an optical wavelength of 450 nm. Glycated hemoglobin was determined using one HbA1c FS kit – DiaSys Diagnostic Systems GmbH (Germany). The measurement was carried out at an optical wavelength of 660 nm.

Statistical calculations and data presentation were performed using Origin 7.0 software. The results of the study are presented as $M \pm \text{Std}$. To compare the data groups, Student's *t*-test and one-way ANOVA were used. Values of $p \leq 0.05$ were considered as significant.

Results

All patients with diabetes had blood ET-1 level higher than the control group (**Table 1**). The average concentration of ET-1 in the blood of patients with diabetes ($n=86$) was 0.536 ± 0.047 fmol/ml (control – 0.118 ± 0.017 fmol/ml; $n=17$). The average level of glycated hemoglobin in the blood of patients with diabetes was $8.64 \pm 0.19\%$. Differences in the amount of ET-1 in the blood of patients between the 1st and 2nd types of diabetes were insignificant (not shown).

Monotherapy with metformin did not cause any changes in ET-1 content compared to the average level (Table 1, lines 2, 3).

Table 1. The level of ET-1 in the blood of patients with T1D/T2D on monotherapy and combined therapy.

N	Therapy	ET-1 (fmol/ml)	Std ±	n
1	Control	0,118	0,017	17
2	Average T1D/T2D	0,536	0,047	86
3	Metformin, T2D	0,470	0,047	56
4	Insulin, T1D	0,648	0,096	30
5	Insulin + metformin, T2D	0,307 ^{2,3,4}	0,044	31
6	Sulfonylurea + metformin, T2D	0,352 ^{2,3}	0,046	11
7	Sulfonylurea + metformin + DPP-4 inh., T2D	0,511 ⁶	0,088	8
8	DPP-4 inh. + metformin, T2D	0,767 ^{2,3,5,6,7}	0,043	4

Note. Differences from the control are significant ($p < 0.05$) for all diabetic patients; the numbers indicate significant differences from the corresponding group, ($p < 0.05$).

Insulin monotherapy in type 1 diabetes (T1D) patients also did not affect ET-1 level (Table 1, line 4). Combination therapy with metformin and insulin in T2D patients leads to significant decrease of ET-1 concentration in the blood compared to average diabetic level, as well as metformin and insulin monotherapy. Another combination:

metformin + sulfonylurea also caused significant decrease of ET-1 level in the patients' blood. But the same combination with dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors therapy increased level of ET-1 to average values (Table 1, line 7), and metformin + dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors therapy significantly increased the amount of ET-1 to up to $0,767 \pm 0.043$ fmol/ml, which is higher than the average level.

Important indicators for T2D are the duration of the disease, body mass index (BMI) and the Hb1Ac level in the blood. Another group of patients was analyzed taking into account these indicators. The data obtained show that combined treatment much more effectively reduces ET-1, even though the duration of the disease and the concentration of Hb1Ac with monotherapy are significantly lower than with combined therapy (Table 2). The most effective was the combination of metformin and insulin with SGLT2-inhibitors (dapagliflozin), at which ET-1 content decreased by 2 times compared with the average level (Table 2, line 3).

Table 2. The level of ET-1 in the blood of patients with T2D and various therapy agents taking into account BMI, duration of disease and the Hb1Ac concentration.

Therapy	ET-1	BMI	Duration of diabetes, years	Hb1Ac, %
1 Metformin	0,489	32,083	7,727	7,429
Std	0,100	1,336	1,941	0,423
2 Metformin + insulin	0,303*	32,797	18,211*	9,287*
Std	0,041	1,530	2,864	0,433
3 Metformin + insulin + SGLT2 inhib.	0,267*	32,862	16,167*	9,760*
Std	0,030	2,447	3,664	0,609

Note. * — differences from group 1 are significant ($p < 0.05$).

Thus, with combination therapy, the level of ET-1 in the blood of patients with diabetes decreased significantly compared to monotherapy. Metformin + insulin + dapagliflozin and insulin + metformin combinations (both at T2D) were the most effective, concerning decrease of ET-1 level in the blood.

Discussion

The molecular mechanisms of pathological factors and therapeutic agents (hypoglycemic drugs) influence on ET-1 secretion in diabetes are not well

studied. ET-1 is synthesized and released continuously from endothelial cells. Synthesis of the biologically active ET-1 is a multistep process, and regulatory mechanisms obviously exist on each of these post-translational processing steps, however, transcriptional regulation is thought to be the major mechanism controlling ET-1 bioavailability. ET-1 localizes to both constitutive secretory vesicles and specialized regulatory granules — Weibel-Palade bodies in endothelial cells. Some agents enhance the ET-1 content via exocytosis of Weibel-Palade bodies but also stimulate *edn1* mRNA levels [7].

Levels of preproET-1 are modulated predominantly at the level of transcription, with implicating numerous transcription factors including activator protein 1 (AP-1), nuclear factor kappa B (NF- κ B), FOXO1 (forkhead box protein O1), VezF1 (vascular endothelial zinc finger 1), HIF-1 (hypoxia-inducible factor 1), and GATA2. One of the most important regulators of ET-1 production in endothelial cells is transforming growth factor (TGF- β) [8].

The effect of insulin on ET-1 expression can be determined by various mechanisms. Through PI3K, Akt phosphorylation and inhibition of GSK-3, insulin derepresses VezF1, stimulating the expression of *edn1*. In addition, through PKC it can activate AP-1 and *edn1* mRNA synthesis. Finally, excess glucose in diabetes stimulates the recruitment of NF- κ B and p300 to the *edn1* promoter and binding of these factors is associated with an increase in histone H3 acetylation and ET-1 expression [9]. The activation of these mechanisms should result in enhanced ET synthesis, which we have not observed (Table 1, line 4). Obviously, there are restraining mechanisms and one of them is possibly an insulin-dependent decrease in glucose and Hb1Ac levels and respectively inhibiting of NF- κ B-directed *edn1* expression. In addition, there is evidence that ET-1 suppressed insulin-induced Akt phosphorylation (activation) at both Thr308 and Ser473 residues [10], which can lead to repression of VezF1 and, accordingly, a decrease in ET synthesis — a feedback mechanism.

Metformin *per se* also did not have a noticeable effect on ET levels (Table 1, 2), although a positive effect of the drug on endothelial function in diabetes has been reported. So, metformin positively affects the viability and functions of

Оригінальні дослідження

the endothelium, it has also been found to markedly improve endothelial-dependent vasodilation, and simultaneously reduce the expression of dysfunctional biomarkers such as endothelin-1 (ET-1), plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), and C-Reactive protein (CRP) in endothelial cells. There are data that metformin antagonizes the proliferation and migration of human aortal smooth muscle cells through activation of AMPK [11]. It has been hypothesized that inhibition of the NF- κ B by metformin [1, 12] down-regulates the inflammatory response, and this might be the key answer to the reduction in the cardiovascular events. However, other studies have challenged this hypothesis by demonstrating minimal, or no influence of metformin on the inflammatory processes [13].

In combination therapy with insulin and metformin, the ET-1 level in patients with T2D was significantly reduced. This is difficult to explain given the complex relationships of both agents. Metformin therapy improves insulin secretion and protects against pancreatic β -cell apoptosis [14]. Metformin-mediated activation of AMPK inhibits the NF- κ B cascade, resulting in improved insulin signaling [1, 12]. However, insulin suppresses AMPK activity in leucocytes, liver, muscles, and possibly in other tissues and organs [15, 16]. There is a certain independence of the insulin signal pathway (PI3K/Akt) from the cascade of AMPK activation (LKB1, CAMKK2, and TAK1 (TGF β -activated kinase 1).

TGF- β , which is involved in the pathogenesis of numerous diseases, and is important regulator of ET-1 production in endothelial cells [8, 17], is target of metformin. The direct binding of metformin to TGF- β 1 was identified that inhibits growth factor binding to its receptor [18], and probably can reduce ET-1 synthesis.

Combinations of metformin + sulfonylurea and metformin + insulin + dapagliflozin also caused significant decrease of ET-1 level in the blood. Sulfonylurea treatment also downregulated TGF- β in the blood of patients with T2D [17] and in *db/db* mice [19], which could be the reason of ET-1 decrease. Compelling evidence has been obtained showing that dapagliflozin significantly improves endothelial function [20-23]. It was demonstrated that dapagliflozin-mediated attenuation of TNF α - and hyperglycaemia-induced increases in intercellular adhesion molecule-1,

vascular cell adhesion molecule-1, PAI-1 and NF- κ B expression [24].

The most interesting is increased level of ET-1 with DPP-4 inhibitors therapy. Obtained data suggest that DPP-4 inhibitors exert favourable effects on the vascular endothelium. They suppress the degradation of glucagon-like peptide-1 (GLP-1), which can enhance NO production. The drug inhibits ET-1 expression in the aortic endothelium by suppressing the NF- κ B/I κ B α system through the activation of the AMPK pathway in diabetic rats [25]. On the other hands in contrast to the use of SGLT-2 inhibitors or GLP-1 agonists, which were associated with reduced mortality, use of DPP-4 inhibitors did not result in lower mortality of participants with T2D [20]. Moreover, the FDA has issued a warning that medications for T2D containing saxagliptin and alogliptin may increase the risk for heart failure, particularly in patients with cardiovascular disease or renal impairment [26]. Perhaps an increase in ET in the treatment of DPP-4 inhibitors, which we observed, is somehow related to the negative consequences of such treatment.

Conclusion

Thus, in contrast to monotherapy, a combination therapy with hypoglycemic drugs, led to a significant decrease in ET-1 levels in the diabetic patients' blood. The most effective was the combination of metformin, insulin and dapagliflozin, which could possibly be recommended for patients with T2D and cardiovascular diseases.

References

1. Тронько НД, Пушкарев ВМ, Соколова ЛК, Пушкарев ВВ, Ковзун ЕИ. Молекулярные механизмы патогенеза сахарного диабета и его осложнений. К.: Издательский дом Медкнига, 2018. 264 с. (Tronko ND, Pushkarev VM, Sokolova LC, Pushkarev VV, Kovzun EI. Molecular mechanisms of the pathogenesis of diabetes mellitus and its complications. K.: Medkniga Publishing House, 2018. 264 p.)
2. Jain A, Chen S, Yong H, Chakrabarti S. Endothelin-1 traps potentially reduce pathologic markers back to basal levels in an in vitro model of diabetes. *J. Diabetes Metab. Disord.* – 2018. – Vol. 17, N. 2. – P. 189-195. doi: 10.1007/s40200-018-0360-8.
3. Johnström P, Fryer TD, Richards HK, Maguire JJ, Clark JC, Pickard JD, et al. Positron emission tomography of [18F]-big endothelin-1 reveals renal excretion but tissue-specific conversion to [18F]-endothelin-1 in lung and liver. *Br. J. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 159. – P. 812-819. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.00641.x.
4. Johnström P, Fryer TD, Richards HK, Harris NG, Barret O, Clark JC, et al. Positron emission tomography using 18F-labelled endothelin-1 reveals prevention of binding to cardiac receptors

- owing to tissue-specific clearance by ET B receptors in vivo. *Br. J. Pharmacol.* — 2005. — Vol. 144. — P. 115-122.
5. Kalani M. The importance of endothelin-1 for microvascular dysfunction in diabetes. *Vasc. Health Risk Manag.* — 2008. — Vol. 4, N. 5. — P. 1061-1068. doi: 10.2147/vhrm.s3920.
 6. el-Mesallamy H, Suwailem S, Hamdy N. Evaluation of C-reactive protein, endothelin-1, adhesion molecule(s), and lipids as inflammatory markers in type 2 diabetes mellitus patients. *Mediators Inflamm.* — 2007. — Vol. 2007. — P. 73635. doi: 10.1155/2007/73635.
 7. Stow LR, Jacobs ME, Wingo CS, Cain BD. Endothelin-1 gene regulation. *FASEB J.* — 2011. — Vol. 25. — P. 16-28. doi: 10.1096/fj.10-161612.
 8. Davenport AP. Endothelin. *Pharmacol. Rev.* — 2016. — Vol. 68, N. 2. P. 357-418. doi: 10.1124/pr.115.011833.
 9. Chen S, Feng B, George B, Chakrabarti R, Chen M, Chakrabarti S. Transcriptional co-activator p300 regulates glucose induced gene expression in the endothelial cells. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2010. — Vol. 298. — P. E127-E137. doi: 10.1152/ajpendo.00432.2009.
 10. Horinouchi T, Hoshi A, Harada T, Higa T, Karki S, Terada K, et al. Endothelin-1 suppresses insulin-stimulated Akt phosphorylation and glucose uptake via GPCR kinase 2 in skeletal muscle cells. *Br. J. Pharmacol.* — 2016. — Vol. 173, N. 6. — P. 1018-1032. doi: 10.1111/bph.13406.
 11. Markowicz-Piasecka M, Huttunen KM, Sadkowska A, Sikora J. Pleiotropic activity of metformin and its sulfonamide derivatives on vascular and platelet haemostasis. *Molecules.* — 2019. — Vol. 25, N. 1. — P. 125. doi:10.3390/molecules25010125.
 12. Пушкарєв ВМ, Соколова ЛК, Пушкарєв ВВ, Тронько НД. Роль АМРК і mTOR в розвитку інсулінорезистентності і діабета 2 типу. Механізм дії метформіна (обзор літератури). *Проблеми ендокринної патології.* — 2016. — № 3. — С. 77-90. (Pushkarev VM, Sokolova LK, Pushkarev VV, Tronko MD. The role of AMPK and mTOR in the development of insulin resistance and type 2 diabetes. The mechanism of metformin action (literature review). *Prob Endocrine Pathol.* 2016. — N. 3. — P. 77-90.)
 13. Abdelgadir E, Ali R, Rashid F, Bashier A. Effect of metformin on different non-diabetes related conditions, a special focus on malignant conditions: review of literature. *J. Clin. Med. Res.* — 2017. — Vol. 9, N. 5. — P. 388-395. doi:10.14740/jocmr2922e.
 14. Yang X, Xu Z, Zhang C, Cai Z, Zhang J. Metformin, beyond an insulin sensitizer, targeting heart and pancreatic β cells. *Biochim. Biophys. Acta.* — 2017. — Vol. 1863, N. 8. — P. 1984-1990. doi: 10.1016/j.bbdis.2016.09.019.
 15. Valentine RJ, Coughlan KA, Ruderman NB, Saha AK. Insulin inhibits AMPK activity and phosphorylates AMPK Ser485/491 through Akt in hepatocytes, myotubes and incubated rat skeletal muscle. *Arch. Biochem. Biophys.* — 2014. — Vol. 562. — P. 62-69. doi: 10.1016/j.abb.2014.08.013.
 16. Pushkarev VV, Sokolova LK, Pushkarev VM, Belchina YB, Vatsaba TS, Tronko ND. Effect of combined treatment with insulin and other hypoglycemic drugs on 5'AMP-activated protein kinase activity in lymphocytes in patients with diabetes mellitus. *Проблеми ендокринної патології.* — 2019. — № 3. — С. 74-82.
 17. Pscherer S, Freude T, Forst T, Nussler AK, Braun KF, Ehnert S. Anti-diabetic treatment regulates pro-fibrotic TGF- β serum levels in type 2 diabetics. *Diabetol. Metab. Syndr.* — 2013. — Vol. 5, N. 1. — P. 48. doi:10.1186/1758-5996-5-48.
 18. Xiao H, Zhang J, Xu Z, Feng Y, Zhang M, Liu J, et al. Metformin is a novel suppressor for transforming growth factor (TGF)- β 1. *Sci. Rep.* — 2016. — Vol. 6. — P. 28597. doi: 10.1038/srep28597.
 19. Tong X, Ma H, Amadi SW, Ma L, Wu G. Reno-protection of G004, a novel anti-diabetic sulfonylurea in db/db mice. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* — 2015. — Vol. 388, N. 8. — P. 831-841. doi:10.1007/s00210-015-1112-7.
 20. Zheng SL, Roddick AJ, Aghar-Jaffar R, Shun-Shin MJ, Francis D, Oliver N, et al. Association between use of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, glucagon-like peptide 1 agonists, and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors with all-cause mortality in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* — 2018. — Vol. 319, N. 15. — P. 1580-1591. doi:10.1001/jama.2018.3024.
 21. Solini A, Giannini L, Seghieri M, Vitolo E, Taddei S, Ghiadoni L, et al. Dapagliflozin acutely improves endothelial dysfunction, reduces aortic stiffness and renal resistive index in type 2 diabetic patients: a pilot study. *Cardiovasc. Diabetol.* — 2017. — Vol. 16, N. 1. — P. 138. doi:10.1186/s12933-017-0621-8.
 22. Sugiyama S, Jinnouchi H, Kurinami N, Hieshima K, Yoshida A, Jinnouchi K, et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin significantly improves the peripheral microvascular endothelial function in patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus. *Intern. Med.* — 2018. — Vol. 57, N. 15. — P. 2147-2156. doi:10.2169/internalmedicine.0701-17.
 23. Zainordin NA, Hatta SFWM, Mohamed Shah FZ, Rahman TA, Ismail N, Ismail Z, et al. Effects of dapagliflozin on endothelial dysfunction in type 2 diabetes with established ischemic heart disease (EDIFIED). *J. Endocr. Soc.* — 2019. — Vol. 4, N. 1. — P. bvz017. doi:10.1210/jendso/bvz017.
 24. Gaspari T, Spizzo I, Liu H, Hu Y, Simpson RW, Widdop RE, et al. Dapagliflozin attenuates human vascular endothelial cell activation and induces vasorelaxation: A potential mechanism for inhibition of atherogenesis. *Diab. Vasc. Dis. Res.* — 2018. — Vol. 15, N. 1. — P. 64-73. doi:10.1177/1479164117733626.
 25. Tang ST, Su H, Zhang Q, Tang HQ, Wang CJ, Zhou Q, et al. Sitagliptin inhibits endothelin-1 expression in the aortic endothelium of rats with streptozotocin-induced diabetes by suppressing the nuclear factor- κ B/I κ B α system through the activation of AMP-activated protein kinase. *Int. J. Mol. Med.* — 2016. — Vol. 37, N. 6. — P. 1558-1566. doi: 10.3892/ijmm.2016.2578.
 26. Pharmacy Practice News Staff. Diabetes meds containing saxagliptin and alogliptin linked to increased HF. *Pharmacy Practice News.* — 2016.

(Надійшло до редакції 03.06.2020 р.)

Рівень ендотеліну-1 у крові хворих на діабет на тлі терапії цукрознижувальними препаратами

Л.К. Соколова, Ю.Б. Бельчина, В.В. Пушкарєв,
С.А. Червякова, Т.С. Вацеба, О.І. Ковзун,
В.М. Пушкарєв

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

Резюме. Актуальність. Ендотелін (ЕТ) є одним із найбільш значущих регуляторів функціонального стану ендотелію судин. ЕТ-1 є основною серцево-судинною ізоформою системи ендотелію. ЕТ-1 здійснює як запальний, так і проліферативний ефект і провокує патогенні процеси в серцево-судинній системі. За діабету підвищення концентрації глюкози впливає на утворення ЕТ-1. **Мета.** Метою роботи було вивчення вмісту ЕТ-1 у крові пацієнтів із цукровим діабетом, які отримували різні гіпоглікемічні препарати. **Матеріал і методи.** Кількість ЕТ-1 оцінювали за допомогою ІФА в 103 осіб: 17 здорових добровольців і 86 пацієнтів із діабетом. Для визначення концентрації ЕТ-1 використовували набір ЕІА для ендотеліну (1-21) (Biomedica). Глікований гемоглобін визначали з використанням набору one HbA1c FS — DiaSys Diagnostic Systems. **Результати.** Середній рівень ендотеліну в крові хворих на цукровий діабет склав $0,536 \pm 0,047$ фмоль/мл, у контролі — $0,118 \pm 0,017$ фмоль/мл. Ми не спостерігали змін рівнів ЕТ-1 на тлі монотерапії метформіном або інсуліном. За використання комбінацій метформін + інсулін + дапагліфлозін, інсулін + метформін і сульфанілсечовина + метформін, але не комбінації інгібітор DPP-4 + метформін (ЦД2) спостерігалось зниження рівня ЕТ-1 у крові. Цікаво, що інгібітор DPP-4 + метформін викликали істотне збільшен-

Оригінальні дослідження

ня ($0,767 \pm 0,043$ фмоль/мл) концентрації ET-1. **Висновки.** Отже, на тлі комбінованої терапії, за винятком пари інгібітор DPP-4 + метформін, рівень ET-1 у крові пацієнтів із діабетом істотно знижувався, на відміну від монотерапії.

Ключові слова: діабет, ендотелін-1, метформін, інсулін, дапагліфлозин, сульфанілсечовина, інгібітор DPP-4.

Уровень эндотелина-1 в крови больных диабетом при терапии сахароснижающими препаратами

Л.К. Соколова, Ю.Б. Бельчина, В.В. Пушкарєв, С.А. Червякова, Т.С. Вацеба, Е.И. Ковзун, В.М. Пушкарєв

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

Резюме. Актуальность. Эндотелин (ЕТ) является одним из наиболее значимых регуляторов функционального состояния эндотелия сосудов. ET-1 является основной сердечно-сосудистой изоформой системы эндотелия. ET-1 оказывает как воспалительное, так и пролиферативное действие и способствует патогенным процессам в сердечно-сосудистой системе. При диабете повышение концентрации глюкозы влияет на образование ET-1. **Цель.** Целью работы было изучение содержания ET-1 в крови пациентов с сахарным диабетом, получавших различные гипогликемические препараты. **Материал и методы.** Количество ET-1 оценивали с помощью ИФА у 103 человек: 17 здоровых добровольцев и 86 пациентов с диабетом. Для определения концентрации ET-1 использовали набор EIA для эндотелина (1-21) (Biomedica). Гликированный гемоглобин определяли с использованием набора one HbA1c FS — DiaSys Diagnostic Systems. **Результаты.** Средний уровень ET в крови больных сахарным диабетом составил $0,536 \pm 0,047$ фмоль/мл, в контроле — $0,118 \pm 0,017$ фмоль/мл. Мы не наблюдали изменений уровней ET-1 при монотерапии метформином или инсулином. При комбинациях метформин + инсулин + дапагліфлозин, инсулин + метформин и сульфанилмочевина + метформин, но

не в комбинации ингибитор DPP-4 + метформин (СД2) наблюдалось снижение уровня ET-1 в крови. Интересно, что ингибитор DPP-4 + метформин вызывали существенное увеличение ($0,767 \pm 0,043$ фмоль/мл) концентрации ET-1. **Выводы.** Таким образом, при комбинированной терапии, за исключением пары ингибитор DPP-4 + метформин, уровень ET-1 в крови пациентов с диабетом значительно снижался, в отличие от монотерапии.

Ключевые слова: диабет, эндотелин-1, метформин, инсулин, дапагліфлозин, сульфанилмочевина, ингибитор DPP-4.

Cite: Sokolova LK, Belchina YB, Pushkarev VV, Cherviakova SA, Vatsaba TS, Kovzun OI, Pushkarev VM. The level of endothelin-1 in the blood of patients with diabetes, treated with hypoglycemic drugs. *Эндокринология.* 2020;25(3):201-206. DOI: 10.31793/1680-1466.2020.25-3.201.

Author information: Liubov K. Sokolova, D. M. Sc., Senior Researcher, ORCID: 0000-0003-0011-0106; Yuliia B. Belchina, Ph.D, ORCID: 0000-0002-4289-8977; Viktor V. Pushkarev, Ph. D, ORCID: 0000-0001-5940-5510; Svitlana A. Cherviakova, ORCID: 0000-0002-6917-5736; Tamara S. Vatsaba, Ph. D, Docent, ORCID: 0000-0001-7849-2242; Olena I. Kovzun, Professor, ORCID: 0000-0002-6906-6636; Volodymyr M. Pushkarev, D. Sc., Senior Researcher, ORCID: 0000-0003-0347-7771.

Contribution: L.K. Sokolova, V.M. Pushkarev — Project idea, data analysis, paper writing, Y.B. Belchina, S.A. Cherviakova, T.S. Vatsaba — Biomaterial sampling, primary analysis, case management, V.V. Pushkarev — Carrying out an experiment, preparing an paper for publication, translation, O.I. Kovzun — Editing an article.

Funding: The study was performed according to the plan of research works of the SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl. Acad. Med. Sci. of Ukraine» on the topic: «To study the features of the cardiovascular system and formation of coronary atherosclerosis in patients with diabetes mellitus», state registration 0118U002163.

Ethics declaration: The authors declared that there are no conflict of interest or financial commitment.

DOI: 10.31793/1680-1466.2020.25-3.207

Гістопатологічний аналіз випадкових папілярних тиреоїдних карцином за хвороби Грейвса на тлі дифузного зоба та результати післяопераційного спостереження за пацієнтами

Л.Ю. Зурнаджи,
Ю.В. Булдігіна,
С.В. Чернишов,
М.Ю. Болгов,
Т.І. Богданова

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

Резюме. Мета — порівняти гістопатологічні характеристики випадкових папілярних тиреоїдних карцином (ВПТК) за хвороби Грейвса (ХГ) з дифузним зобом (ДЗ), виявлених під час макроскопічного опису післяопераційного матеріалу (макрівипадкові папілярні тиреоїдні карциноми — МВПТК) і виключно за мікроскопічного дослідження гістологічних препаратів (справжні окультні папілярні тиреоїдні карциноми — СОПТК); з'ясувати можливі відмінності в післяопераційному перебігу захворювання в пацієнтів із МВПТК і СОПТК. **Матеріал і методи.** Проведено порівняльний гістопатологічний аналіз 16 МВПТК та 31 СОПТК, виявлених у 47 хворих із ХГ на тлі ДЗ, яких було прооперовано протягом періоду з 2008 по 2019 рік. Порівняно результати післяопераційного спостереження пацієнтів щодо застосування радіоїодтерапії (РІТ) та наявності рецидивів ВПТК. **Результати.** Усі досліджені ВПТК не перевищували за розміром 10 мм. Частота МВПТК була вірогідно нижчою, ніж СОПТК (34% проти 66%, $p=0,0036$; шанс ризику (OR)=0,26). Середній розмір пухлини, навпаки, був більшим у першій групі, ніж у другій ($5,8\pm 1,2$ проти $2,8\pm 1,2$ мм, $p<0,0001$). Жодних істотних відмінностей у домінуючій архітектоніці пухлин чи їхніх інвазійних характеристиках між двома групами не простежувалося, окрім вірогідно частіших ознак інтратиреоїдного розповсюдження МВПТК порівняно із СОПТК (37,5% проти 6,5%, $p<0,0130$; OR=8,70). Жодна з пухлин в обох групах не мала ознак екстратиреоїдного розповсюдження, усі ВПТК належали до рТ1а категорії відповідно до 8-го видання TNM класифікації. Тривалість післяопераційного спостереження пацієнтів вірогідно не відрізнялася в обох групах і становила $3,9\pm 2,7$ проти $4,2\pm 3,3$ року ($p=0,9999$). Тринадцять із 47 пацієнтів (27,7%) пройшли курс післяопераційної РІТ, за якої в жодного пацієнта не було виявлено

* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. E-mail: tutlabogdanova1948@gmail.com

Оригінальні дослідження

регіонарних чи віддалених метастазів. Також не зафіксовано випадків локальних чи регіонарних рецидивів ВПТК. **Висновки.** Усі ВПТК за ХГ на тлі ДЗ були мікрокарциномами розміром до 10 мм. МВПТК і СОПТК характеризувалися подібними структурними характеристиками та низькими інвазійними властивостями. Під час післяопераційного спостереження (від 0,2 до 11,2 року) у жодного пацієнта не зафіксовано локальні або регіонарні рецидиви, незалежно від того, пройшли пацієнти курс РІТ чи ні, що ставить під сумнів доцільність застосування РІТ за наявності ВПТК у пацієнтів із ХГ на тлі ДЗ.

Ключові слова: випадкова папілярна тиреоїдна карцинома, хвороба Грейвса, дифузний зоб, гістопатологія.

За даними літератури, частота виявлення карцином щитоподібної залози (ЩЗ) серед прооперованих пацієнтів із ХГ коливається в межах від 1 до 10% [1, 2]. Переважна більшість випадків раку ЩЗ за ХГ представлена папілярною тиреоїдною карциномою (ПТК), яка може визначатися під час ультразвукового дослідження (УЗД) на передопераційному етапі як солітарне вузлове утворення чи на тлі численних доброякісних вузлів ЩЗ [2-5]. ПТК за ХГ може характеризуватися як мінімальними інвазійними властивостями, так і морфологічними ознаками агресивної поведінки, наявністю регіонарних і віддалених метастазів, навіть у підлітковому віці [4-8]. Загалом риси біологічної поведінки ПТК не залежать від наявності ХГ.

Проте частина ПТК визначається в пацієнтів із ХГ, яких було прооперовано за клінічними показниками без жодних ознак вузлових уражень під час УЗД на передопераційному етапі, та мають назву ВПТК. Вони переважно являють собою мікропухлини розміром до 10 мм, і їхнє клінічне значення є предметом обговорення протягом багатьох років [3, 4, 9-11].

Патолог може запідозрити наявність ВПТК вже при макроскопічному дослідженні біопсійного матеріалу при відборі зразків тканини для подальшої гістологічної обробки [12]. У цьому випадку, отриманий після гістопроектингу парафіновий блок із такою МВПТК необхідно спеціально промаркувати і першочергово звернути увагу на підозріле утворення за подальшого аналізу гістологічних препаратів. Водночас СОПТК не викликають підозри за макроопису післяопераційного матеріалу та виявляються виключно в результаті ретельного аналізу патологом мікропрепаратів.

Якщо врахувати постійне вдосконалення обладнання для УЗД і, відповідно, покращення

можливості розпізнавання найменших утворень у ЩЗ на передопераційному етапі, інформація щодо гістопатологічних характеристик ВПТК за ХГ та результатів післяопераційного спостереження хворих із різними шляхами виявлення ВПТК може бути корисною для клініцистів.

Мета роботи — порівняти гістопатологічні характеристики ВПТК за ХГ на тлі ДЗ, виявлених під час макроскопічного опису післяопераційного матеріалу та виключно за мікроскопічного дослідження гістологічних препаратів; з'ясувати можливі відмінності в післяопераційному перебігу захворювання в пацієнтів із МВПТК і СОПТК.

Матеріал і методи

Вся інформація для аналізу отримана з клінічної бази даних ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» за допомогою медичної інформаційної системи «TerDep» [13]. Спочатку були відібрані всі пацієнти з ХГ, прооперовані у відділі хірургії ендокринних залоз ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» за період із 2008 по 2019 рік (1854 випадки), а потім серед них — усі пацієнти з остаточним патологічним діагнозом — «рак щитоподібної залози» (195 випадків). З останньої групи проведено відбір пацієнтів із випадковими тиреоїдними карциномами при ХГ, яких прооперовано виключно з приводу ДЗ без наявності вузлових утворень за даними УЗД (47 випадків). Дослідження узгоджено з Біоетичним Комітетом ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», згідно дозволу від 12.04.2019 р. № 28/1-КЕ).

Всю документацію з результатами патологічних досліджень (макропис біоптатів, мікропис препаратів) і гістологічні препарати (забарвлені гематоксилін-еозином) 47 пацієнтів із ВПТК було перевірено, переглянуто і проаналізовано згідно з рекомендаціями останніх видань Гістологічної класифікації тиреоїдних пухлин ВООЗ і TNM класифікації [14, 15].

Всі гістологічні та клінічні характеристики було внесено до електронних таблиць у цифровому вигляді: відсутність ознаки — 0; наявність ознаки — 1; папілярна домінуюча будова — 1; фолікулярна — 2; солідно-трабекулярна — 3 тощо.

Статистичний аналіз отриманих даних проведено за допомогою комп'ютерної програми GraphPad InStat. Вірогідність різниці між «категоричними» даними оцінювали за допомогою двостороннього точного критерію Фішера (Fisher's Exact Test), а між «безперервними» кількісними даними за допомогою непараметричного тесту Mann-Whitney. Різницю вважали статистично значущою за $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Протягом періоду з 2008 по 2019 рік у ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» було прооперовано 1854 пацієнти з ХГ, у 195 з яких (10,5%) за остаточним патологічним діагнозом встановлено наявність тиреоїдної карциноми, що співпадає з частотою раку ЩЗ за ХГ за даними інших дослідників [1-7]. Випадкові тиреоїдні карциноми в пацієнтів із ХГ на тлі ДЗ діагностовано в 47 з 195 пацієнтів (24,1%), що також узгоджується зі світовими даними [3, 4, 9-11]. Всі виявлені пухлини були ВПТК розміром до 10 мм: у 46 пацієнтів вони наведені виключно ВПТК розміром від 0,3 до 8 мм, а в одного — одночасно ВПТК розміром 1 мм і фолікулярною мікрокарциномою розміром 9 мм; середній розмір ВПТК становив $3,9 \pm 1,8$ мм.

При макроскопічному дослідженні препарату наявність МВПТК зареєстровано в 16 випадках (34,0%), а наявність СОПТК, визначеної тільки за мікроскопічного аналізу гістологічних препаратів, — у 31 випадку (66,0%), тобто за ХГ на тлі ДЗ СОПТК зустрічалися

вірогідно частіше, ніж МВПТК ($p=0,0036$). Характеристики МВПТК і СОПТК наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. Основні характеристики ВПТК у пацієнтів із ХГ на тлі ДЗ

Table 1. Main characteristics of IPTC in GD with DG

Показник Characteristic	МВПТК MIPTC	СОПТК TOPTC	p-value OR	
	кількість чи середнє значення number or mean (% чи SD) ¹	кількість чи середнє значення number or mean (% чи SD)		
Кількість пацієнтів Patients number	16 (34,0)	31 (66,0)	0,0036	0,26
Вік, роки Age, years	39,8 (13,7)	38,3 (12,1)	0,6134	
Стать (Ж/Ч,%Ч) Sex (F/M,%M)	15/1 (6,3)	26/5 (16,1)	0,6484	0,35
Середній розмір пухлини, мм Mean tumor size	5,8 (1,2)	2,8 (1,1)	<0,0001	
Інкапсульованість пухлини: Tumor capsule:				
повна капсула full capsule	4 (25,0)	3 (9,7)	0,2083	3,11
інвазія до капсули capsule invasion	2 (50,0)	3 (100)	0,4286	0,14
інвазія за межі капсули outside capsule invasion	1 (25,0)	0	1,0000	3,00

Примітка: МВПТК — макровипадкова папілярна тиреоїдна карцинома (за макроскопічним описом); СОПТК — справжня окультна папілярна тиреоїдна карцинома (за мікроскопічним описом); 1 — % для «категоричних» даних; SD (стандартне відхилення) для «безперервних» кількісних даних

Note: MIPTC — macro-incidental papillary thyroid carcinoma (according to the macroscopic description); TOPTC — true occult papillary thyroid carcinoma (according to the microscopic description); 1 — % for «categorical» data; SD (standard deviation) for «continuous» quantitative data

Розмір СОПТК був вірогідно меншим порівняно з МВПТК ($5,8 \pm 1,2$ проти $2,8 \pm 1,1$, $p < 0,0001$). У більшості випадків в обох групах ВПТК були неінкапсульованими пухлинами. Інкапсульовані ВПТК мали ознаки капсулярної інвазії. За останньою Гістологічною Класифікацією ВООЗ [14] папілярні карциноми розміром до 10 мм виділено в окремий підтип «мікрокарцинома», але зазвичай патологи під час опису мікропрепарату додатково вказують домінуючу гістологічну будову пухлини,

Оригінальні дослідження

що ми також робимо за публікації отриманих результатів [16-18]. Нами не виявлено жодних вірогідних відмінностей у доміантній архітектоніці пухлин між двома групами. Як у МВПТК, так і в СОПТК солідно-трабекулярна будова спостерігалася рідше, ніж фолікулярна чи папілярна (табл. 2, рис.).

Таблиця 2. Структурні характеристики випадкових папілярних тиреоїдних карцином у пацієнтів із ХГ на тлі ДЗ

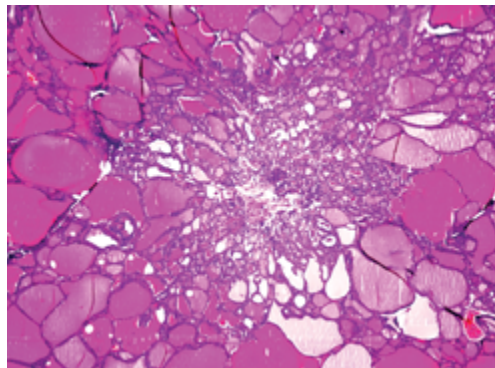
Table 2. Structural characteristics of incidental papillary thyroid carcinomas in GD with DG

Показник Characteristic	МВПТК MIPTC	СОПТК TOPTC	p-value	OR
	кількість (%) number (%)	кількість (%) number (%)		
Домінантна структура: Dominant growth pattern				
папілярна papillary	6 (37,5)	11 (35,5)	1,0000	1,10
фолікулярна follicular	7 (43,8)	15 (48,4)	1,0000	0,83
солідно-трабекулярна solid-trabecular	3 (18,7)	5 (16,1)	1,0000	0,74
Онкоцитарні зміни Oncocytic changes	2 (12,5)	5 (16,1)	1,0000	0,74
Супутня тиреоїдна карцинома Concomitant thyroid cancer	0	1 (3,2)	1,0000	0,61
Супутня вузлова патологія Concomitant nodular pathology	1 (6,3)	3 (9,7)	1,0000	0,62
Супутній тиреоїдит Concomitant thyroiditis	8 (50,0)	16 (51,6)	1,0000	0,94

Примітка: Дивись табл. 1

Note: See table. 1

А
(A)



Б
(B)

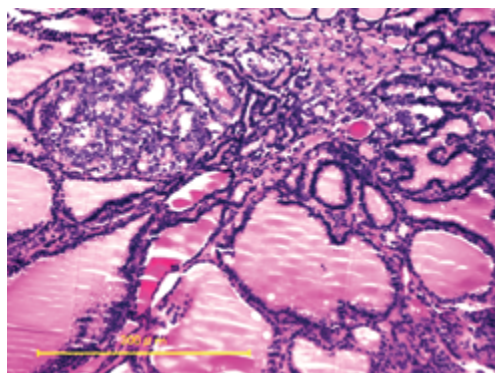


Рис. Справжні окультні папілярні мікрокарциноми за ХГ на тлі ДЗ. А — неінкапсульована пухлина розміром 2 мм переважно фолікулярної будови з мінімальним розповсюдженням у прилеглу тиреоїдну тканину. Забарвлення гематоксиліном та еозином, $\times 20$. Б — неінкапсульована пухлина розміром 0,3 мм переважно фолікулярної будови з помірними ознаками розповсюдження в прилеглу тиреоїдну тканину. Забарвлення гематоксиліном та еозином, $\times 200$.

Fig. True occult papillary microcarcinomas in GD with DG. A — non-encapsulated tumor sized 2 mm of dominant follicular growth pattern with minimal spreading to the adjacent thyroid tissue. Hematoxylin and eosin staining, $\times 20$. B — non-encapsulated tumor sized 0.3 mm of dominant follicular growth pattern with moderate spreading to the adjacent thyroid tissue. Hematoxylin and eosin staining, $\times 200$.

Важливою ознакою поведінки злоякісної пухлини є її інвазійні властивості (табл. 3). Зафіксована суттєва частота багатофокусного росту ВПТК в обох групах (18,7% і 16,1%) та частіші ознаки інтратиреоїдного розповсюдження в групі МВПТК порівняно з групою СОПТК (37,5% проти 6,5%, $p < 0,0130$; $OR = 8,70$). Жодних інших ознак агресивності поведінки ВПТК в обох групах не виявлено; всі вони відносилися до категорії pT1a за 8-м виданням TNM класифікації.

Таблиця 3. Інвазійні характеристики випадкових папілярних тиреоїдних карцином у пацієнтів із ХГ на тлі ДЗ

Table 3. Invasive characteristics of incidental papillary thyroid carcinomas in GD with DG

Показник Characteristic	МВПТК MIPTC	СОПТК TOPTC	p-value	OR
	кількість (%) number (%)	кількість (%) number (%)		
Інвазійність пухлини: Tumor invasiveness:				
інтратиреоїдне розповсюдження intrathyroidal spread	6 (37,5)	2 (6,5)	0,0130	8,70
екстратиреоїдне розповсюдження extathyroidal extension	0	0	-	-
мультифокальний ріст multifocal growth	3 (18,7)	5 (16,1)	1,0000	1,20
лімфатично- кровоносна інвазія lymphatic- vascular invasion	0	0	-	-
pT категорія (8 видання TNM) pT category (8 th edition of the TNM)				
pT1a	16 (100)	31 (100)	-	-
pT1b	0	0	-	-
pT2	0	0	-	-
pT3	0	0	-	-
pT3a	0	0	-	-
pT3b	0	0	-	-
pN категорія: pN category:				
pN1	0	0	-	-
pN0	1 (6,3)	0	0,3404	6,10
pNx	15 (93,7)	31 (100)	0,3404	0,16

Примітка: Дивись табл. 1

Note: See table. 1

Слід також відмітити, що в 50% випадків ВПТК мали ознаки тиреоїдиту в позапухлинній тканині (див. табл. 2), що за інформацією деяких авторів посилює ризик розвитку ВПТК [19-20]. На нашу ж думку, це також посилює гетерогенність будови тканини ЩЗ за ХГ під час проведення УЗД і ускладнює можливість виявлення ВПТК на передопераційному етапі.

Всім 47 пацієнтам виконано тиреоїдектомію, а центральну лімфодисекцію — тільки одному з неінкапсульованою МВПТК розміром 6 мм; метастази карциноми у видалених лімфовузлах були відсутніми (табл. 4).

Таблиця 4. Обсяг операції при випадкових папілярних тиреоїдних карциномах у пацієнтів із ХГ на тлі ДЗ

Table 4. Surgery volume for incidental papillary thyroid carcinomas in patients with GD and DG

Показник Characteristic	МВПТК MIPTC	СОПТК TOPTC	p-value	OR
	кількість (%) number (%)	кількість (%) number (%)		
Обсяг операції: Surgery volume:				
тиреоїдектомія thyroidectomy	16 (100)	31 (100)	-	-
органозберіга- юча операція organ-saving operation	0	0	-	-
Лімфодисекція: Lymph nodes dissection:				
відсутня absence	15 (93,7)	31 (100)	0,3404	0,16
центральна central	1 (6,3)	0	0,3404	6,10

Примітка: Дивись табл. 1

Note: See table. 1

Тривалість післяопераційного спостереження за пацієнтами суттєво не відрізнялася (табл. 5). Вона становила $3,9 \pm 2,7$ року (від 0,4 до 10,7 року) для МВПТК і $4,2 \pm 3,3$ року (від 0,2 до 11,2 року) для СОПТК ($p=0,9999$); медіана цього ж показника була також практично однаковою в обох групах (3,6 і 3,5 років відповідно). Тринадцять із 47 пацієнтів (27,7%) пройшли курс післяопераційної РІТ, за якої не було виявлено жодного випадку регіонарних чи віддалених метастазів. Протягом періоду спостереження не зафіксовано також випадків локальних чи регіонарних рецидивів ВПТК (див. табл. 5).

Оригінальні дослідження

Таблиця 5. Результати післяопераційного спостереження пацієнтів з випадковими папілярними тиреоїдними карциномами при ХГ на тлі ДЗ

Table 5. The results of postoperative follow-up of patients with incidental papillary thyroid carcinomas in GD with DG

Показник Characteristic	МВПТК MIPTC	СОПТК TOPTC	p-value	OR
	кількість (%) number (%)	кількість (%) number (%)		
РЙТ після операції: RIT after surgery:				
кількість пацієнтів patients number	3 (18,8)	10 (32,3)	0,4942	0,49
кількість курсів course number	1,3 (0,6)	1,2 (0,6)	0,6577	
активність радіо-фармпрепарату, МБк activity radiopharmaceutical, MBk	4045 (1948)	4586 (2678)	07995	
Результати РЙТ: RIT results:				
N1	0	0	-	-
M1	0	0	-	-
нечутливі до радіоїоду refractory to radioiodine	0	0	-	-
Рецидиви ПТК: PTC recurrences:				
локальні local	0	0	-	-
регіонарні метастази regional metastases	0	0	-	-
віддалені метастази distant metastases	0	0	-	-
Тривалість спостереження після операції, роки Follow-up duration, years	3,9 (2,7)	4,2 (3,3)	0,9999	-

Примітка: Дивись табл. 1

Note: See table. 1

Таким чином, частота ВПТК на тлі ДЗ серед усієї дослідженої когорти прооперованих пацієнтів за ХГ була невеликою та становила лише 2,5% (47 із 1854 випадків), але серед встановлених за остаточним патологічним

діагнозом карцином ЩЗ частота таких уражень була вже суттєво вищою – 24,1% (47 із 195 випадків, $p < 0,0001$; $OR = 12,2$), що пояснює жваве обговорення в останні роки клінічного значення ВПТК.

З отриманих нами даних, у першу чергу, впливає необхідність ретельного ставлення патологів, як до опису макропрепарату, так і до аналізу гістологічних мікропрепаратів за ХГ на тлі ДЗ, тому що всі наявні ВПТК були мікропухлинами, причому в 66% випадків – справжніми окультними. Виявлені ВПТК слід віднести до мінімально інвазійних пухлин, які, незважаючи на значну частоту ознак багатофокусного росту, не призводять до жодних ускладнень (за умов виконання тиреоїдектомії) в післяопераційному періоді, причому як за застосування РЙТ, так і за відмови від неї. Вочевидь, що призначення курсу післяопераційної РЙТ хворим у ВПТК за ХГ на тлі ДЗ не має сенсу.

Висновки

1. Частота випадкових папілярних карцином на тлі ДЗ серед усіх встановлених за остаточним патологічним діагнозом 195 карцином за ХГ становила 24,1%.
2. Виявлені випадкові папілярні карциноми не перевищували за розміром 10 мм, тобто були мікрокарциномами, та незалежно від способу виявлення (макроскопічно чи тільки мікроскопічно) характеризувалися подібною будовою та мінімальними інвазійними властивостями.
3. За результатами післяопераційного спостереження в жодному випадку не зафіксовано локальних чи регіонарних рецидивів карцином, незалежно від того, отримували пацієнти лікування радіоїодом чи ні, що ставить під сумнів доцільність використання РЙТ за наявності випадкової папілярної мікрокарциноми за ХГ на тлі ДЗ.

Список використаної літератури

1. Rosai J. Thyroid gland. In: Rosai and Ackerman's. Surgical Pathology: 10th ed. Edinburg: Elsevier; 2011. Vol. 1. p. 487-64.
2. Nikiforov YE, Biddinger PW, Thompson LDR. Diagnostic Pathology and Molecular Genetics of the Thyroid: A Comprehensive Guide for Practicing Thyroid Pathology, 3rd ed. Philadelphia: Wolters Kluwer / Lippincott Williams and Wilkins; 2019. 480 p.

3. Keskin C, Sahin M, Hasanov R, Aydogan BI, Demir O, Emral R, et al. Frequency of thyroid nodules and thyroid cancer in thyroidectomized patients with Graves' disease. Arch Med Sci. 2020;16(2):302-7.
4. Wei S, Baloch ZW, LiVolsi VA. Thyroid carcinoma in patients with Graves' disease: an institutional experience. Endocr Pathol. 2015 Mar;26(1):48-53.
5. Menon R, Nair CG, Babu M, Jacob P, Krishna GP. The Outcome of Papillary Thyroid Cancer Associated with Graves' Disease: A Case Control Study. J Thyroid Res. 2018;2018:8253094.
6. You E, Mascarella MA, Al Jassim A, Forest VI, Hier MP, Tamilia M, et al. Prevalence and aggressiveness of papillary thyroid carcinoma in surgically-treated Graves' disease patients: a retrospective matched cohort study. J Otolaryngol Head Neck Surg. 2019;48(1):40.
7. Mekraksakit P, Rattanawong P, Karnchanasorn R, Kanitsoraphan C, Leelaviwat N, Poonsombudlert K, et al. Prognosis of differentiated thyroid carcinoma in patients with Graves disease: a systematic review and meta-analysis. Endocr Pract. 2019;25(12):1323-37.
8. Shimura K, Shibata H, Mizuno Y, Amano N, Hoshino K, Kuroda T. Rapid Growth and Early Metastasis of Papillary Thyroid Carcinoma in an Adolescent Girl with Graves' Disease. Horm Res Paediatr. 2019;91(3):210-15.
9. Ergin AB, Saralaya S, Olanysky L. Incidental papillary thyroid carcinoma: clinical characteristics and prognostic factors among patients with Graves' disease and euthyroid goiter. Cleveland Clinic experience. Am J Otolaryngol. 2014;35(6):784-90.
10. Preece J, Grodsky S, Yeung M, Bailey M, Serpell J. Thyrotoxicosis does not protect against incidental papillary thyroid cancer. Surgery. 2014;156(5):1153-6.
11. Jia Q, Li X, Liu Y, Li L, Kwong JS, Ren K, et al. Incidental thyroid carcinoma in surgery-treated hyperthyroid patients with Graves' disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Cancer Manag Res. 2018;10:1201-7.
12. Bogdanova T, Zurnadzy L, LiVolsi V, Williams D, Ito M, Nakashima M, Thomas G. Thyroid cancer pathology in Ukraine after Chernobyl. In: Tronko M, Bogdanova T, Saenko V, Thomas GA, Likhtatev I, Yamashita S, editors. Thyroid cancer pathology in Ukraine after Chernobyl. Dosimetry, epidemiology, pathology, molecular biology. Nagasaki, Japan: Nagasaki Association for Hibakushas' Medical Care (NASHIM); 2014. p.65-108.
13. Болгов МЮ. Автоматизация медицинских учреждений: руководство пользователя TherDep5. Киев: Издательство Куприянова; 2006. 464 с. 13. (Bolgov MJ. Healthcare Automation: TherDep5 User Guide. Kiev: Kupriyanov Publishing House; 2006.464 p. Bogov My. Healthcare automation: TerDep5 user guide. Kyiv: Kupriyanov publishing house; 2006.464 p.)
14. Lloyd RV, Osamura RY, Kloppel G, Rosai J, editors. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs, 4th ed. Lyon: WHO Press; 2017. 355 p.
15. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors. TNM classification of Malignant Tumours, 8th ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2017. 272 p.
16. Богданова ТІ, Зурнаджи ЛЮ, Коваленко АЄ, Болгов МЮ, Чернишов СВ, Тронько МД. Зміни в патологічній діагностиці пухлин щитовидної залози після впровадження в практику 4-го видання Гістологічної класифікації пухлин ендокринних органів ВООЗ та 8-го видання класифікації TNM, які можуть впливати на тактику хірургічного лікування. Ендокринологія. 2017;22(4):375-80. (Bogdanova TI, Zurnadzy LYu, Kovalenko AE, Bolgov MY, Chernyshov SV, Tronko MD. Changes in the pathological diagnoses of thyroid tumors after the introduction into practice of the 4th edition of the Histological classification of tumors of the endocrine organs of WHO, and the 8th edition of the TNM classification, which can influence the tactics of surgical treatment. Endokrynologia. 2017;22(4):375-80).
17. Bogdanova T, Saenko V, Brenner A, Zurnadzy L, Rogounovitch T, Likhtarov I, et al. Comparative histopathologic analysis of radiogenic and "sporadic" papillary thyroid carcinoma: patients born before and after the Chernobyl accident. Thyroid. 2018;28(7):880-90.
18. Bogdanova T, Zurnadzy L, Masiuk S, Burko S, Degtyarova T, Kovalenko A, et al. Histopathological characteristics and post-operative follow-up of patients with potentially radiogenic papillary thyroid carcinoma depending on oncocytic changes availability in the tumor cells. Exp Oncol. 2019;41(3):235-41.
19. Jackson D, Handelsman RS, Farrá Jc, Lew JI. Increased Incidental Thyroid Cancer in Patients With Subclinical Chronic Lymphocytic Thyroiditis. J Surg Res. 2020;245:115-18.
20. Paparodis RD, Karvounis E, Bantouna D, Chourpiliadis C, Chourpiliadi H, Livadas S. Incidentally Discovered Papillary Thyroid Microcarcinomas Are More Frequently Found in Patients with Chronic Lymphocytic Thyroiditis Than with Multinodular Goiter or Graves' Disease. Thyroid. 2020;30(4):531-5.

(Надійшла до редакції 03.09.2020 р.)

Гистопатологический анализ случайных папиллярных тиреоидных карцином при болезни Грейвса на фоне диффузного зоба и результаты послеоперационного наблюдения за пациентами

Л.Ю. Зурнаджи, Ю.В. Булдыгина, С.В. Чернышев, М.Ю. Болгов, Т.И. Богданова

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

Резюме. Цель — сравнить гистопатологические характеристики случайных папиллярных тиреоидных карцином (СПТК) при болезни Грейвса (БГ) с диффузным зобом (ДЗ), выявленных при макроскопическом описании послеоперационного материала (макрослучайные папиллярные тиреоидные карциномы — МСПТК) и только при микроскопическом исследовании гистологических препаратов (истинные оккультные папиллярные тиреоидные карциномы — ИОПТК); выяснить возможные отличия в послеоперационном течении заболевания у пациентов с МСПТК и ИОПТК. **Материал и методы.** Проведен сравнительный гистопатологический анализ 16 МСПТК и 31 ИОПТК, выявленных у 47 пациентов с БГ на фоне ДЗ, прооперированных в период с 2008 по 2019 год. Сравнены результаты послеоперационного наблюдения пациентов относительно использования радиоiodтерапии (РЙТ) и наличия рецидивов СПТК. **Результаты.** Все исследованные СПТК не превышали по размеру 10 мм. Частота МСПТК была достоверно ниже, чем ИОПТК (34,0% против 66,0%, $p=0,0036$; шанс риска (OR)=0,26). Средний размер опухоли, напротив, был большим в первой группе, чем во второй ($5,8\pm 1,2$ против $2,8\pm 1,2$ мм, $p<0,0001$). Никаких существенных различий в доминантной архитектуре опухоли или их инвазивных характеристиках между двумя группами не наблюдалось, кроме достоверно более высокой частоты интратиреоидного распространения МСПТК по сравнению с ИОПТК (37,5% против 6,5%, $p<0,0130$; OR=8,70). Ни одна из опухолей в обеих группах не имела признаков экстратиреоидного распространения, все СПТК относились к pT1a категории в соответствии с 8-м изданием TNM классификации. Продолжительность послеоперационного наблюдения пациентов достоверно не отличалась в обеих группах и составляла $3,9\pm 2,7$ против $4,2\pm 3,3$ лет ($p=0,9999$). 13 из 47 пациентов (27,7%) прошли курс

Оригінальні дослідження

послеоперационной РИТ, при этом, ни у одного из пациентов не было выявлено регионарных или отдаленных метастазов. Также не зафиксировано случаев локальных или регионарных рецидивов СПТК. **Выводы.** Все СПТК при БГ на фоне ДЗ были микрокарциномами размером до 10 мм. МСПТК и ИОПТК характеризовались подобными структурными характеристиками и низкими инвазивными свойствами. При послеоперационном наблюдении (от 0,2 до 11,2 лет) ни у одного пациента не зафиксированы локальные или регионарные рецидивы, независимо от того, прошли пациенты курс РИТ или нет, что ставит под сомнение целесообразность применения РИТ при наличии СПТК у пациентов с БГ на фоне ДЗ.

Ключевые слова: случайная папиллярная тиреоидная карцинома, болезнь Грейвса, диффузный зоб, гистопатология.

Histopathological analysis of incidental papillary thyroid carcinomas in Graves' disease with diffuse goiter and results of postoperative follow-up patients

L.Yu. Zurnadzy, Yu.V. Buldygina, S.V. Chernyshov,
M. Yu. Bolgov, T.I. Bogdanova

SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl. Acad. Med. Sci. of Ukraine»

Abstract. The aim is to compare the histopathological characteristics of incidental papillary thyroid carcinomas (IPTC) in Graves' disease (GD) with diffuse goiter (DG), revealed by the macroscopic description of postoperative material (macro- incidental papillary thyroid carcinomas — MIPTC) and only by microscopic examination of histological specimens (true occult papillary thyroid carcinomas — TOPTC); to find out the possible differences in the postoperative course of the disease in patients with MIPTC and TOPTC.

Material and methods. A comparative histopathological analysis of 16 MIPTC and 31 TOPTC revealed in 47 patients with GD and DG, operated during the period from 2008 to 2019, was performed. The results of postoperative follow-up regarding the use of radioiodine therapy (RIT) and the presence of recurrences of IPTC were compared. **Results.** All examined IPTCs did not exceed 10 mm in size. The frequency of MIPTC was significantly lower than that of TOPTC (34.0% vs 66.0%, $p=0.0036$; odds ratio (OR)=0.26). The average tumor size, in contrast, was larger in the first than in the second group (5.8±1.2 mm vs 2.8±1.2 mm, $p < 0.0001$). No significant differences in the dominant tumor architecture or their invasive characteristics were observed between two groups, in addition to more frequent signs of intrathoroidal spread of MIPTCs compared with TOPTCs (37.5 vs 6.5%, $p < 0.0130$; OR=8.70). None of the tumors in both groups showed signs of extrathyroidal extension; all IPTCs belonged to the pT1a category in accordance with the 8th edition of the TNM classification. The duration of postoperative patients' fol-

low-up did not differ significantly in both groups and was 3,9±2,7 vs 4,2±3,3 years, ($p=0,9999$). Thirteen of 47 (27.7%) patients underwent RIT course after surgery, while none of the patients had regional or distant metastases. There were also no cases of local or regional recurrence of IPTC.

Conclusions. All IPTCs in GD with DG were microcarcinomas sized up to 10 mm. MIPTCs and TOPTCs were characterized by similar structural characteristics and low invasive properties. During postoperative follow-up (from 0.2 to 11.2 years), no patient had local or regional recurrences, regardless of whether patients underwent a course of RIT or not, which calls into question the feasibility of using RIT in the presence of IPTC in patients with GD on the background of DG.

Keywords: incidental papillary thyroid carcinoma, Graves' disease, diffuse goiter, histopathology.

Для цитування: Журнаджи ЛЮ, Булдігіна ЮВ, Чернишов СВ, Болгов МЮ, Богданова ТІ. Гістопатологічний аналіз випадкових папілярних тиреоїдних карцином за хвороби Грейвса на тлі дифузного зоба та результати післяопераційного спостереження за пацієнтами. Ендокринологія. 2020;25(3):207-214. DOI: 10.31793/1680-1466.2020.25-3.207.

Відомості про авторів: Людмила Юліївна Журнаджи, канд. мед. наук, ORCID: 0000-0001-5138-4532; Юлія Валеріївна Булдігіна, канд. мед. наук, старш. наук. співроб., ORCID: 0000-0002-9219-2737; Сергій Вікторович Чернишов, канд. мед. наук, ORCID: 0000-0003-3530-2124; Михайло Юрійович Болгов, д-р. мед. наук, старш. наук. співроб., ORCID: 0000-0002-9011-9982; Тетяна Іванівна Богданова, д-р. біол. наук, проф., ORCID: 0000-0001-5119-0236.

Особистий внесок: Л.Ю. Журнаджи — участь у розробці концепції статті, перегляд та аналіз гістологічних препаратів, підготовка частини електронної таблиці стосовно патологічних характеристик ПТК, написання фрагменту рукопису; Ю.В. Булдігіна — участь у розробці концепції статті, фінальний відбір пацієнтів для аналізу, підготовка частини електронної таблиці стосовно загальних характеристик пацієнтів, написання фрагменту рукопису; С.В. Чернишов — аналіз клінічних даних, написання фрагменту рукопису; М.Ю. Болгов — автоматизований первинний та вторинний відбір пацієнтів, автоматизована підготовка електронної таблиці клінічних характеристик за власноручно розробленим алгоритмом; Т.І. Богданова — розробка концепції роботи, проведення статистичного аналізу даних, фінальне редагування рукопису.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування Національної академії медичних наук України.

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

DOI: 10.31793/1680-1466.2020.25-3.215

Возрастные и половые различия структурно-функционального состояния сердца у пациентов с церебральным атеросклерозом и сахарным диабетом

В.Е. Кондратюк¹,
М.С. Черская²

¹ Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца

² ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

Резюме. Цереброваскулярные заболевания — одна из важнейших причин заболеваемости и смертности среди взрослого населения. **Цель исследования:** сравнительный анализ морфо-функциональных изменений сердца, интракардиальной и системной гемодинамики у пациентов пожилого возраста с церебральным атеросклерозом (ЦА) 1-3 стадии и сахарным диабетом 2-го типа (СД2), в том числе в зависимости от полушарной локализации ишемического очага, и определение возрастных и половых различий у данной категории пациентов. **Материал и методы:** в комплексном исследовании приняли участие 229 пациентов с ЦА 1-3 стадии и СД2. Пациенты были разделены на 4 группы: 1-я группа — перенесшие ишемический инсульт (ИИ) в правом полушарии (ПП), 2-ая группа — перенесшие ИИ в левом полушарии (ЛП), 3-я группа — с ЦА 1-2 стадии (без ИИ — группа сравнения) и 4-я группа — общая группа пациентов, перенесших ИИ. Дизайн — исследование простое, проспективное, нерандомизированное, с последовательным включением пациентов. **Результаты и обсуждение:** Сравнимые между собой группы статистически значимо различались по индексу ЛП, индексу конечно-диастолического размера, индексу конечно-систолического размера и толщине стенок левого желудочка (ЛЖ). Межполушарные отличия были зарегистрированы только в отношении величины ударного индекса. Эксцентрическая дилатационная гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ) наблюдалась у пациентов с ИИ в 2,2 раза чаще, чем у пациентов с ЦА, а концентрическая дилатационная ГЛЖ встречалась у пациентов с ЦА 1-2 стадии в 1,8 раз чаще, чем у пациентов с ИИ. Межполушарные отличия наблюдались только в отношении III и V типов ГЛЖ. Для пациентов с ЦА 1-2 стадии и СД2 не установлены возрастные и половые различия в показателях

* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. E-mail: emariya83@gmail.com

© В.Е. Кондратюк, М.С. Черская

Оригінальні дослідження

структурно-функционального состояния сердца. Для пациентов с СД2, перенесших ИИ, характерны следующие возрастные и половые различия: статистически значимые большие размеры полости ЛЖ, ударного объема (УО), минутного объема кровотока (МОК) и общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) присущи мужчинам, а статистически значимые меньшие размеры полости ЛЖ и большая толщина стенок ЛЖ наблюдаются после 60 лет. **Выводы:** у пациентов с ЦА 1-3 стадии наблюдаются статистически значимые отличия морфо-функциональных изменений сердца, интракардиальной и системной гемодинамики и геометрии ЛЖ, причем некоторые из этих отличий носят «полушарный» характер, а возрастные и половые различия характерны только для пациентов с ИИ и СД2.

Ключевые слова: церебральный атеросклероз, сахарный диабет, геометрия левого желудочка, межполушарные отличия, возрастные и половые различия.

Цереброваскулярные заболевания — одна из важнейших причин заболеваемости и смертности среди взрослого населения. Наиболее часто основой поражения сосудистой системы мозга, приводящей к развитию острых и хронических форм нарушений мозгового кровообращения (НМК), является генерализованный атеросклероз [1-3]. К ведущим факторам риска ЦА относят СД2, устойчивый рост заболеваемости который в нашей стране отмечается в последние десятилетия. СД2 определяет увеличение риска смерти от ИИ более, чем в 3 раза [4-6]. В настоящее время СД2 рассматривается не только как самостоятельный фактор риска инсульта, но и как обязательный компонент метаболического синдрома, с которым ассоциируются наиболее тяжелое течение и неблагоприятный прогноз ИИ. В некоторых исследованиях установлена значительно более высокая частота обнаружения окклюзии и резко выраженного атеросклеротического стеноза экстракраниальных частей внутренних сонных и позвоночных артерий у больных с СД2, чем у пациентов без него. В связи с этим у лиц с СД2 наиболее часто ведущим патогенетическим подтипом ИИ является атеротромботический [5].

ГЛЖ в большинстве случаев является следствием гипертонической болезни (ГБ). Но, как показывает практика, ГЛЖ часто обнаруживается и у больных с СД2 и цереброваскулярными заболеваниями. Актуальность проблемы сочетания ГБ и СД2 обусловлена не только большой распространенностью данной нозологической комбинации, но и многократным увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений у этих больных. Показано, что

одним из важнейших механизмов указанных осложнений являются процессы патологической перестройки (ремоделирование) сердечно-сосудистой системы. Под термином «ремоделирование сердца» подразумевают изменение геометрии ЛЖ и развитие ГЛЖ. Установлено, что прогноз ГБ во многом зависит от типа геометрии ЛЖ. Так, у больных ГБ с нормальной геометрией ЛЖ отмечается наименьшая частота сердечно-сосудистых осложнений, а при концентрическом или эксцентрическом типе ГЛЖ — наибольшая [2, 7-12]. В случае сочетания артериальной гипертензии (АГ) и СД ГЛЖ формируется намного раньше, выявляется чаще, чем у пациентов с АГ без нарушения углеводного обмена, и сопровождается существенно большим риском внезапной кардиальной смерти [7].

Однако, несмотря на большое количество исследований, посвященных отдельно проблемам ГЛЖ и цереброваскулярным заболеваниям, до настоящего времени не определены особенности структурно-функционального состояния сердца, геометрии ЛЖ, возрастные и половые различия у больных при различных стадиях ЦА, в том числе с учетом СД2.

Цель исследования — анализ морфо-функциональных изменений сердца, интракардиальной и системной гемодинамики, половых и возрастных различий у пациентов с ЦА 1-3 стадии и СД2.

Задачи исследования:

- сравнить особенности структурно-функционального состояния сердца, интракардиальной и системной гемодинамики у больных с ЦА 1-3 стадии и СД2;

- провести сравнительный анализ структурно-функционального состояния сердца, интракардиальной и системной гемодинамики у больных пожилого возраста, перенесших атеротромботический инсульт (ЦА 3 стадии), с учетом локализации ишемического очага в обоих полушариях;
- определить возрастные и половые различия у пациентов с ЦА 1-3 стадии и СД2.

Материал и методы

В комплексном клинико-инструментальном исследовании приняли участие 229 пациентов с ЦА 2-3 стадии. Диагноз ЦА формулировался в соответствии с классификацией атеросклероза ВОЗ от 2015 г. и подтверждался данными лабораторных и инструментальных исследований (ультразвуковая доплерография церебральных артерий и МРТ головного мозга). Пациенты были разделены на 4 группы: 1-ая группа – перенесшие ИИ в ПП, 2-я группа – перенесшие ИИ в ЛП, 3-я группа – с ЦА

1-2 стадии (без ИИ – группа сравнения) и 4-ая группа – общая группа пациентов, перенесших ИИ (табл. 1).

Дизайн исследования – простое, проспективное, нерандомизированное, с последовательным включением пациентов. Исследование проводилось на базе отдела сосудистой патологии головного мозга ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины» и на базе консультативно-диагностического отделения ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины».

В исследование не включали пациентов со всеми формами фибрилляции предсердий, с некорректируемым артериальным давлением >160/90 мм рт.ст., нарушениями ритма, требующими проведения антиаритмической терапии, снижением фракции выброса (ФВ) <40% по данным двухмерной эхокардиографии, клинически выраженной сердечной недостаточностью, значительно выраженными нарушениями функции почек и печени, с наркотической

Таблица 1. Демографические показатели у больных с церебральным атеросклерозом 1-3 стадии
Table 1. Demographic indicators in patients with cerebral atherosclerosis (grades 1-3)

Показатель Index		1 группа 1 st group (n=39)	2 группа 2 nd group (n=50)	3 группа 3 rd group (n=131)	4 группа 4 th group (n=89)
Возраст, годы Age, years (Me (Q1; Q3) (min; max)		65,0 (62,0; 68,0) (51,0; 75,0)	62,0 (59,0; 67,3) (48,0; 75,0)	60,0 (56,0; 65,0) (44,0; 75,0)	63,0 (59,0; 68,0) (48,0; 75,0)
Систолическое артериальное давление Systolic blood pressure		132 (120; 145)	136 (128; 148)	129 (126; 135)	134 (121; 143)
Диастолическое артериальное давление Diastolic blood pressure		82 (77; 98)	88 (76; 101)	76 (73; 95)	78 (72; 97)
Пульсовое артериальное давление Pulse blood pressure		50 (43; 47)	48 (47; 52)	53 (40; 53)	56 (49; 46)
Сахарный диабет 2-го типа (%) Type 2 diabetes mellitus, %		33 %	31 %	35 %	34 %
Пол (абс., %) Sex, abs., %	ж м	14; 35,9 25; 64,1	18; 36,0 32; 64,0	101; 77,1 30; 22,9	32; 36,0 57; 64,0
Давность инсульта, годы (абс., %) Stroke, Years. abs., %	0,5 1 1,5	4; 10,3 25; 64,1 10; 25,6	5; 10,0 42; 84,0 3; 6,0	- - -	9; 10,1 67; 75,3 13; 14,6
Давность артериальной гипертензии, годы (абс., %) Arterial hypertension, years, abs., %	До 2 3-5 6-10 11-15 16-20	0 0 20; 51,3 11; 28,2 8; 20,5	1; 2,0 4; 8,0 22; 44,0 11; 22,0 12; 24,0	4; 3,1 70; 52,4 42; 32,1 13; 9,9 2; 1,5	1; 1,1 4; 4,5 42; 47,2 22; 24,7 20; 22,5

Примечание: статистически значимая разница по сравнению с ЦА ($p \leq 0,05$)

Note: statistically significant difference compared with cerebral atherosclerosis ($p \leq 0,05$)

Оригінальні дослідження

или алкогольной зависимостью, перенесенными острыми воспалительными заболеваниями в течение предшествующего месяца, перенесенной реваскуляризацией, нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда и ревматическими пороками сердца.

Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено этическими комитетами ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины» и ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины».

Все пациенты проходили общепринятое клиническое, лабораторное (анализ крови и мочи общий, определение липидного профиля, уровня креатинина, мочевины, глюкозы, аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы и билирубина) и инструментальное (трансторакальная эхокардиография, электрокардиограмма, ультразвуковая доплерография сосудов головы и шеи, МРТ головного мозга) обследования и принимали стандартную антигипертензивную терапию (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), антагонисты кальция, аспирин, статины и сахароснижающую терапию). Эхокардиографические исследования проведены на аппарате «Aplio 300» («Toshiba», Япония) с использованием фазированного датчика PST-30BT 3 МГц, в соответствии с рекомендациями Европейского кардиологического общества, согласно которым определяли конечно-систолический размер (КСР), конечно-диастолический размер (КДР), конечно-систолический и конечно-диастолический объемы сердца (КСО, КДО), размер ЛП, размер правого желудочка (ПЖ), толщину межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки ЛЖ в диастолу (ЗСЛЖд). Рассчитывали индекс ЛП (иЛП), индекс КСО (иКСО), индекс КДО (иКДО), индекс КСР (иКСР), индекс КДР (иКДР), фракцию выброса ЛЖ (ФВЛЖ), УО, массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) и индекс ММЛЖ (иММЛЖ). Для оценки геометрии ЛЖ рассчитывали индекс относительной толщины стенок ЛЖ (иОТСЛЖ) с последующим выделением нормальной геометрии, концентрического ремоделирования, концентрической и эксцентрической гипертрофии и определением типов геометрии ЛЖ (табл. 2).

Диастолическую функцию ЛЖ оценивали по максимальной скорости раннего (Е) и позднего (А) наполнения ЛЖ и их соотношения (Е/А), времени замедления скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT) и времени изоволюметрического расслабления миокарда ЛЖ (IVRT). Также рассчитывали отношение пика Е к пику Е' и скорости движения фиброзного кольца митрального клапана (латеральной или медиальной его частей) — Е/Е'. Увеличение Е/Е' >8 усл. ед. отражает повышение давления наполнения ЛЖ, значения >15 усл. ед. рассматриваются как маркер диастолической дисфункции [6]. Нами использована следующая классификация типов диастолической дисфункции ЛЖ: Е/А ≤0,8 Е/Е' ≤8, DT >200 мс — 1 стадия; Е/А — 0,8 — 1,5 Е/Е' — 9 — 12, DT — 160 — 200 мс — 2 стадия; Е/А >2, Е/Е' >12, DT <160 мс — 3 стадия [6].

Анализируемые группы пациентов были сопоставимы по возрасту и уровням систолического артериального давления (САД), диастолического артериального давления (ДАД) и пульсового артериального давления (ПАД).

Статистический анализ проводился с помощью непараметрических методов, так как распределение значений показателей в группе не подчинялся закону Гаусса (проверка методом Колмогорова — Смирнова). Для сравнения двух независимых групп использовался критерий Манна — Уитни — U). Результаты представлены в виде медианы, 25% и 75% квартилей — Me (Q1; Q3).

Результаты и обсуждение

Показано, что сравниваемые группы статистически значимо различались по иЛП и толщине стенок ЛЖ (табл. 3). Так, наибольшее значение иЛП наблюдалось у пациентов 3-й группы (в 1,1 раз больше, чем у пациентов 4-й группы). Минимальная толщина МЖП и ЗСЛЖд была у пациентов 3-й группы (соответственно в 1,18 и 1,17 раз меньше по сравнению с пациентами 4-й группы). Межполушарные отличия наблюдались только при оценке толщины МЖП (толщина межжелудочковой перегородки в диастолу (МЖПд) у пациентов 1-й группы была в 1,2 раза толще, чем у пациентов 2-й группы).

Таблица 2. Типы геометрии левого желудочка [7, 8]
Table 2. Left ventricular (LV) geometry types [7, 8]

Тип геометрии левого желудочка LV geometry types	Характеристика геометрии левого желудочка LV geometry characteristic	Индекс массы миокарда левого желудочка (г/м ²) LV myocardial mass index, g/m ²	Индекс относительной толщины стенки левого желудочка LV relative wall thickness index	Дилатация левого желудочка LV dilation
I	Нормальная Normal	Ж (F) ≤ 95 М (M) ≤ 115	< 0,42	< 75
II	Концентрическое ремоделирование Concentric remodeling	Ж (F) ≤ 95 М (M) ≤ 115	> 0,42	< 75
III	Эксцентрическая недилатационная гипертрофия Eccentric non-dilated hypertrophy	Ж (F) ≥ 95 М (M) ≥ 115	< 0,42	< 75
IV	Эксцентрическая дилатационная гипертрофия Eccentric dilated hypertrophy	Ж (F) ≥ 95 М (M) ≥ 115	< 0,42	> 75
V	Концентрическая недилатационная гипертрофия Concentric non-dilated hypertrophy	Ж (F) ≥ 95 М (M) ≥ 115	> 0,42	< 75
VI	Концентрическая дилатационная гипертрофия Concentric dilated hypertrophy	Ж (F) ≥ 95 М (M) ≥ 115	> 0,42	> 75

При оценке параметров системной и интракардиальной гемодинамики в сравниваемых группах также наблюдались статистически значимые отличия (табл. 3, 4). Так, у пациентов 3-й группы иКДО был в 1,2 раза больше и иКСО в 1,1 раз меньше, чем у пациентов 4-й группы. При этом у пациентов 2-й группы наблюдалась наименьшая ФВ и иКДО по сравнению с пациентами 3-й группы (соответственно в 1,02 и 1,15 раз). Межполушарные отличия были зарегистрированы только в отношении величины ударного индекса (УИ): у пациентов 2-й группы этот показатель был в 1,2 раза больше, чем у пациентов 1-й группы.

У пациентов с АГ выделяют 6 типов ГЛЖ в зависимости от значений иММЛЖ, иОТСЛЖ и дилатации ЛЖ [7]. Согласно этой классификации у пациентов 1-й группы чаще всего встречались недилатационная эксцентрическая и концентрическая ГЛЖ (соответственно 37,4% и 48,1% — 26,0% и 61,6%), однако III тип встречался в 1,44 раза чаще у пациентов 3-й группы, а V тип — в 1,28 раз чаще у пациентов 4-й группы. У пациентов 4-й группы эксцентрическая дилатационная ГЛЖ наблюдалась в 2,2 раза чаще, чем у пациентов 3-й группы, а у пациентов 3-й группы концентрическая дилатационная ГЛЖ — в

1,8 раза чаще, чем у пациентов 4-й группы (табл. 5).

Межполушарные отличия наблюдались только в отношении III и V типов ГЛЖ. Так, у пациентов 1-й группы чаще встречалась концентрическая недилатационная ГЛЖ, а у пациентов 2-й группы — эксцентрическая недилатационная ГЛЖ.

Для определения возрастных отличий все пациенты были разделены на 2 группы: ЦА 3 стадии и ЦА 1-2 стадии, каждую из которых разделили на 2 подгруппы: в первую подгруппу вошли пациенты старше 60 лет, а во вторую — до 59 лет (табл. 6).

В группе пациентов с ЦА 1-2 стадии не было выявлено статистически значимых возрастных различий. В тоже время, у пациентов с ЦА 3 стадии статистически значимо большие значения КДР и КСР наблюдали у пациентов среднего возраста, а толщина МЖП и иОТСЛЖ были больше у пациентов пожилого возраста, что согласуется с результатами наших предыдущих исследований [9, 10].

На следующем этапе мы разделили пациентов установленных нами ранее групп с ЦА 3 стадии и ЦА 1-2 стадии на 2 подгруппы в соответствии с полом (мужчины и женщины). Важно отметить тот факт, что показатели

Оригінальні дослідження

Таблиця 3. Структурно-функціональне состояние сердца у больных с церебральним атеросклерозом 1-3 стадії (Ме (Q1; Q3))
Table 3. Structural and functional state of the heart in patients with cerebral atherosclerosis (grades 1-3) (Me (Q1; Q3))

Показатель Index	1 группа 1 st group (n=39)	2 группа 2 nd group (n=50)	3 группа 3 rd group (n=131)	4 группа 4 th group (n=89)	Группы Groups	U	p
Диаметр аорты (мм) Aortic diameter, mm	33,00 (36,25; 38,00)	33,00 (34,00; 35,00)	31,50 (33,00; 34,00)	33,00 (3,50; 36,00)	1-3	1963	0,08
					2-3	2836	0,38
					1-2	871	0,39
					3-4	4442	0,15
Диаметр ЛП (см) Left atrium diameter, sm	3,90 (3,60; 4,25)	3,90 (3,48; 4,30)	4,03 (4,10; 4,32)	3,90 (3,50; 4,20)	1-3	725	0,01
					2-3	952	0,01
					1-2	821	0,95
					3-4	14454	0,01
Индекс диаметра ЛП (см/м ²) Left atrium diameter index, sm/m ²	1,91 (1,67; 2,19)	2,05 (1,83; 2,19)	2,12 (2,38; 2,28)	1,96 (1,79; 2,19)	1-3	500	0,01
					2-3	791	0,01
					1-2	735	0,25
					3-4	1134	0,01
ЛП/аорта Left atrium/Aorta	1,10 (1,04; 1,19)	1,16 (1,06; 1,25)	1,27 (1,20; 1,33)	1,11 (1,05; 1,21)	1-3	870	0,01
					2-3	1788	0,01
					1-2	604	0,08
					3-4	2389	0,01
Фракция укорочения FS, %	33,00 (30,00; 37,25)	33,00 (31,00; 34,00)	33,10 (29,00; 35,00)	33,00 (31,00; 35,00)	1-3	1896	0,12
					2-3	3060	0,57
					1-2	719	0,36
					3-4	4805	0,39
МЖПд (см) Interventricular septum, sm	1,26 (1,10; 1,32)	1,1 (0,90; 1,30)	1,02 (1,10; 1,20)	1,20 (1,00; 1,30)	1-3	1137	0,01
					2-3	1217	0,01
					1-2	522	0,01
					3-4	2178	0,01
ЗСЛЖд (см) Posterior wall of the left ventricle, sm	1,10 (1,00; 1,20)	1,10 (0,90; 1,21)	0,94 (1,10; 1,17)	1,10 (0,98; 1,20)	1-3	1001	0,01
					2-3	1200	0,01
					1-2	722	0,37
					3-4	2048	0,01
иКДО, (мл/м ²) End-diastolic volume index, ml/ m ²	55,55 (45,54; 67,81)	52,99 (38,16; 63,92)	60,89 (51,92; 68,98)	53,38 (43,08; 64,18)	1-3	2005	0,26
					2-3	2356	0,01
					1-2	681	0,21
					3-4	4053	0,01
иКСО (мл/м ²) End-systolic volume index, ml/m ²	26,74 (18,67; 36,03)	25,07 (20,49; 45,28)	23,05 (19,09; 26,15)	25,14 (19,60; 35,71)	1-3	1803	0,06
					2-3	2233	0,01
					1-2	721	0,37
					3-4	3877	0,01
ММЛЖ Left ventricular myocardium mass	198,50 (167,00; 255,25)	173,00 (155,00; 226,25)	191,00 (146,00; 234,00)	194,50 (163,00; 254,25)	1-3	2101,50	0,45
					2-3	3253,00	0,71
					1-2	747,00	0,35
					3-4	5193,00	0,80
иММЛЖ Left ventricular myocardium mass index	104,00 (83,75; 111,00)	79,34 (56,22; 117,50)	89,12 (78,56; 114,66)	90,12 (76,56; 113,66)	1-3	1832,00	0,11
					2-3	2727,50	0,05
					1-2	589,50	0,03
					3-4	5156,00	0,85
иОТСЛЖ Index of relative wall thickness of the left ventricle	0,48 (0,43; 0,56)	0,43 (0,38; 0,49)	0,43 (0,37; 0,49)	0,43 (0,38; 0,49)	1-3	1546,50	0,03
					2-3	2728,00	0,89
					1-2	432,50	0,01
					3-4	4179,00	0,14

Окончание таблицы 3.

Показатель Index	1 группа 1 st group (n=39)	2 группа 2 nd group (n=50)	3 группа 3 rd group (n=131)	4 группа 4 th group (n=89)	Группы Groups	U	p
E/A	0,78 (0,68; 1,05)	0,81 (0,67; 1,19)	0,86 (0,74; 1,14)	0,81 (0,68; 1,09)	1-3	1806,00	0,09
					2-3	2503,00	0,15
					1-2	797,50	0,94
					3-4	4309,00	0,05
DT	171,00 (150,00; 196,00)	150,00 (117,00; 179,00)	150,00 (150,00; 150,00)	154,00 (150,00; 179,00)	1-3	1250,00	0,01
					2-3	2949,00	0,70
					1-2	498,50	0,01
E/E'	8,00 (7,00; 8,00)	7,00 (6,00; 8,00)	7,00 (6,00; 9,00)	8,00 (6,00; 8,00)	1-3	2281,50	0,58
					2-3	2842,00	0,43
					1-2	745,50	0,25
					3-4	5407,50	0,83

Таблица 4. Параметры интракардиальной и системной гемодинамики у больных с церебральным атеросклерозом 1-3 стадии, (Me (Q1;Q3))

Table 4. Parameters of intracardiac and systemic hemodynamics in patients with cerebral atherosclerosis (grades 1-3) (Me (Q1;Q3))

Показатель Index	1 группа 1 st group (n=39)	2 группа 2 nd group (n=50)	3 группа 3 rd group (n=131)	4 группа 4 th group (n=89)	Группы Groups	U	p
УО (мл) Stroke volume, ml	69,50 (54,00; 88,00)	67,00 (59,00; 86,00)	72,00 (58,20; 82,20)	67,00 (59,00; 86,00)	1-3	2261	0,90
					2-3	3234	0,99
					1-2	815	0,99
					3-4	5109	0,88
УИ (мл/м ²) Stroke volume index, ml/m ²	31,60 (19,63; 36,90)	38,00 (36,00; 43,50)	37,30 (31,80; 43,60)	36,65 (31,58; 42,00)	1-3	1422	0,01
					2-3	2733	0,11
					1-2	386	0,01
					3-4	4810	0,48
ФВ EF, %	62,50 (58,00; 67,25)	61,00 (58,00; 63,00)	62,00 (60,00; 64,00)	62,00 (58,00; 64,00)	1-3	2232	0,81
					2-3	2361	0,01
					1-2	815	0,99
					3-4	4586	0,17
МОК (л/мин) Minute blood flow, l/min	5004,00 (3888,00; 6336,00)	4824,00 (4248,00; 6192,00)	5184,00 (4190,00; 5918,40)	4824,00 (4248,00; 61192,00)	1-3	2261	0,89
					2-3	3234	0,99
					1-2	815	0,99
					3-4	5109	0,88
ОПСС (кПа•с•л ⁻¹) Peripheral vascular resistance, kPa•s•l ⁻¹	0,026 (0,021; 0,033)	0,027 (0,021; 0,031)	0,025 (0,022; 0,031)	10,027 (10,021; 0,031)	1-3	2261	0,89
					2-3	3234	0,98
					1-2	815	0,99
					3-4	5109	0,87
Сердечный индекс (л/мин•м ²) Heart index, l/min•m ²	2511,37 (2256,92; 2994,65)	2572,99 (2249,13; 2962,68)	2687,75 (2288,08; 3141,43)	2561,96 (2264,79; 2988,68)	1-3	2042	0,32
					2-3	3088	0,63
					1-2	744	0,49
					3-4	5102	0,87

Оригінальні дослідження

Таблиця 5. Распределение типов геометрии левого желудочка (абс. (%) у больных с церебральным атеросклерозом 1-3 стадии, в т.ч. с учетом полушарной локализации ишемического очага)

Table 5. Distribution of left ventricle geometry types (abs. (%) in patients with cerebral atherosclerosis (grades 1-3), including the hemispheric localization of the ischemic focus

Тип геометрии левого желудочка Left ventricular geometry types	1 группа 1 st group	2 группа 2 nd group	3 группа 3 rd group	4 группа 4 th group
I			1 (0,8)	
II			1 (0,8)	
III	3 (9,1) *	16 (40,0) #	49 (37,4)	19 (26,0) *
IV	2 (6,1) *	3 (4,50)	4 (3,1)	5 (6,8) *
V	26 (78,8) *	19 (47,5) #	63 (48,1)	45 (61,6) *
VI	2 (6,1) *	2 (5,0) *	13 (9,9)	4 (5,5) *

Примечание: * — статистически значимая разница по сравнению с ЦА ($p \leq 0,05$); # — статистически значимая разница ИИ ЛПП по сравнению с ИИ ЛП ($p \leq 0,05$).

Note: * — statistically significant difference compared to cerebral atherosclerosis ($p \leq 0.05$); # — statistically significant difference in ischemic stroke in right hemisphere compared with ischemic stroke in left hemisphere ($p \leq 0.05$)

Таблиця 6. Возрастные различия показателей структурно-функционального состояния сердца у больных с церебральным атеросклерозом 1-3 стадии, (Me (Q1;Q3))

Table 6. Age differences in indicators of the structural and functional state of the heart in patients with cerebral atherosclerosis (grades 1-3) (Me (Q1;Q3))

Показатель Index	Ишемический инсульт Ischemic stroke					Церебральный атеросклероз Cerebral atherosclerosis				
	≥60 (n=38)		≤59 (n=56)		p	≥60 (n=32)		≤59 (n=103)		p
	Me	Q1; Q3	Me	Q1; Q3		Me	Q1; Q3	Me	Q1; Q3	
S тела S body	1,81	1,64; 2,13	1,95	1,80; 2,17	0,06	1,92	1,83; 1,96	1,89	1,76; 1,95	0,33
КДР End-diastolic size	4,80	4,30; 5,30	5,30	4,75; 5,60	0,01	45,85	5,50; 49,45	44,40	5,50; 50,50	0,88
иКДР End-diastolic size index	2,62	2,39; 2,76	2,62	2,40; 2,99	0,52	23,39	3,22; 25,51	23,28	3,07; 25,77	0,94
КСР End-systolic size	3,20	2,70; 3,40	3,50	3,10; 3,80	0,01	29,7	3,50; 33,30	28,7	3,53; 33,30	0,85
иКСР End-systolic size index	1,65	1,50; 1,84	1,75	1,59; 2,02	0,17	15,81	2,01; 17,25	15,4	2,02; 16,84	0,79
Фракция укорочения FS	33,50	31,00; 37,00	33,00	30,50; 34,00	0,10	34	30,00; 36,10	33,1	7,53; 34,50	0,26
МЖПд (см) Interventricular septum, sm	1,20	1,05; 1,37	1,10	1,00; 1,26	0,01	10,2	1,40; 11,85	10,2	1,12; 11,93	0,88
ЗСЛЖд (см) Posterior wall of the left (см) ventricle, sm	1,10	1,00; 1,21	1,10	0,95; 1,14	0,11	9,7	1,20; 11,40	9,4	1,10; 11,55	0,91
иКДО (мл/м ²) End-diastolic volume index, ml/m ²	52,79	41,63; 63,91	56,09	44,88; 70,48	0,35	59,69	52,23; 68,82	60,89	51,49; 69,45	0,79
иКСО (мл/м ²) End-systolic volume index, ml/m ²	22,85	16,89; 33,52	23,57	18,64; 34,07	0,66	23,04	20,54; 25,13	23,04	18,91; 26,62	0,68
УИ (мл/м ²) Stroke volume index, ml/ m ²	36,25	34,10; 40,40	38,00	34,35; 47,00	0,17	35,9	31,30; 43,30	37,3	32,10; 43,90	0,74

Окончание таблицы 6.

Показатель Index	Ишемический инсульт Ischemic stroke					Церебральный атеросклероз Cerebral atherosclerosis				
	≥60 (n=38)		≤59 (n=56)		p	≥60 (n=32)		≤59 (n=103)		p
	Me	Q1; Q3	Me	Q1; Q3		Me	Q1; Q3	Me	Q1; Q3	
ФВ EF	62,00	58,00; 68,00	60,00	58,00; 63,00	0,16	62,5	58,00; 65,60	62	60,50; 64,00	0,89
МОК Minute blood flow	4644,00	4032,00; 6192,00	4824,00	4464,00; 6192,00	0,13	4737,6	4251,60; 5727,60	5184	4222,80; 5961,60	0,73
ОПСС Peripheral vascular resistance	0,03	0,02; 0,03	0,03	0,02; 0,03	0,52	0,03	0,02; 0,03	0,03	0,02; 0,03	0,64
Сердечный индекс Heart index	2458,54	2346,96; 2907,04	2565,97	2270,13; 3045,53	0,65	2585,955	2251,73; 3120,28	2687,75	2308,24; 3158,09	0,74
иММЛЖ Left ventricular myocardium mass index	107,00	84,00; 122,00	93	83,00; 122,00	0,41	98,24	78,61; 115,96	98,33	80,75; 120,00	0,53
иОТСЛЖ Index of relative wall thickness of the left ventricle	0,48	0,44; 0,55	0,43	0,38; 0,47	0,01	0,445	0,37; 0,49	0,43	0,37; 0,49	0,82
Е/А	0,80	0,68; 1,23	0,81	0,69; 1,19	0,92	0,88	0,75; 1,16	0,86	0,74; 1,14	0,49
ДТ DT	150	150,00; 173,00	160	150,00; 179,00	0,19	150	150,00; 160,00	150	150,00; 150,00	0,44
Е/Е'	8	7,00; 8,00	7	6,00; 8,00	0,59	7	6,00; 8,00	7	6,00; 9,00	0,58

Таблица 7. Половые различия показателей структурно-функционального состояния сердца у больных с церебральным атеросклерозом 1-3 стадии, (Me (Q1;Q3))

Table 7. Sex differences in the structural and functional state of the heart in patients with cerebral atherosclerosis (grades 1-3) (Me (Q1;Q3))

Показатель Index	Ишемический инсульт Ischemic stroke					Церебральный атеросклероз Cerebral atherosclerosis				
	Ж F=32		М=62		p	Ж F=103		М=32		p
	Me	Q1; Q3	Me	Q1; Q3		Me	Q1; Q3	Me	Q1; Q3	
С тела S body	1,81	1,64; 1,94	2,03	1,79; 2,16	0,01	1,89	1,76; 1,95	1,91	1,83; 1,99	0,31
КДР End-diastolic size	4,65	4,23; 5,40	5,2	4,80; 5,60	0,01	44,4	5,50; 50,18	45,15	5,55; 50,95	0,48
иКДР End-diastolic size index	2,71	2,38; 2,95	2,59	2,39; 2,74	0,28	23,28	3,07; 25,77	23,29	3,23; 25,51	0,85
КСР End-systolic size	3,1	2,70; 3,70	3,4	3,10; 3,80	0,04	28,7	3,50; 32,73	29,7	3,65; 34,90	0,25
иКСР End-systolic size index	1,805	1,56; 2,01	1,695	1,56; 1,84	0,33	15,44	2,02; 16,84	15,47	2,06; 17,41	0,79
Фракция укорочения FS	33	30,00; 34,00	33	31,00; 35,00	0,19	33,1	7,53; 35,00	32,95	30,00; 34,05	0,62
МЖПд (см) Interventricular septum, sm	1,1	1,00; 1,26	1,2	1,00; 1,30	0,39	9,3	1,10; 11,93	10,20	1,45; 11,85	0,58
ЗСЛЖд (см) Posterior wall of the left ventricle, sm	1,1	0,97; 1,21	1,1	0,96; 1,14	0,81	9,4	1,10; 11,70	9,55	1,20; 11,10	0,99

Показатель Index	Ишемический инсульт Ischemic stroke					Церебральный атеросклероз Cerebral atherosclerosis				
	Ж F=32		M=62		p	Ж F=103		M=32		p
	Me	Q1; Q3	Me	Q1; Q3		Me	Q1; Q3	Me	Q1; Q3	
иКДО (мл/м ²) end-diastolic volume index, ml/m ²	52	41,48; 65,59	54,43	46,00; 67,53	0,72	61,79	51,59; 68,98	59,69	52,08; 67,50	0,63
иКСО (мл/м ²) end-systolic volume index, ml/m ²	22,98	16,78; 32,52	23,6	19,25; 33,88	0,31	22,02	18,96; 25,63	24,09	19,09; 26,46	0,63
УО (мл) Stroke volume, ml	59	53,00; 75,50	70	63,00; 88,00	0,01	73,3	58,65; 82,20	71,30	59,05; 80,95	0,75
УИ (мл/м ²) Stroke volume index, ml/m ²	36,5	32,35; 41,50	37	34,10; 44,23	0,21	38,8	31,88; 43,60	34,5	31,95; 41,40	0,41
ФВ EF	62	58,00; 63,00	62	58,00; 65,00	0,59	63	60,50; 65,15	61,65	58,00; 63,55	0,11
МОК Minute blood flow	4248	3816,00; 5436,00	5040	4536,00; 6336,00	0,01	5277,6	4222,80; 5918,40	5133,6	4251,60; 5828,40	0,75
ОПСС Peripheral vascular resistance	0,03	0,02; 0,03	0,03	0,02; 0,03	0,01	0,02	0,02; 0,03	0,03	0,02; 0,03	0,55
СИ Heart index	2584,05	1979,99; 2952,84	2534,08	2316,83; 3012,55	0,34	2797,07	2293,12; 3141,43	2484,16	2298,16; 2980,36	0,40
иММЛЖ Left ventricular myocardium mass index	105	83,00; 113,50	104	82,75; 122,75	0,96	98,33	80,00; 119,32	100,7	81,50; 117,13	0,75
иОТСЛЖ Index of relative wall thickness of the left ventricle	0,46	0,40; 0,50	0,445	0,39; 0,49	0,11	0,43	0,36; 0,49	0,44	0,40; 0,48	0,74
E/A	0,81	0,69; 1,04	0,81	0,67; 1,24	0,59	0,86	0,74; 1,16	0,87	0,76; 1,14	0,74
ДТ DT	166,5	150,00; 192,00	150	150,00; 179,00	0,1	150	150,00; 150,00	150	150,00; 155,00	0,49
E/E'	7	6,00; 8,00	8	6,50; 8,00	0,1	7	6,00; 9,00	8	6,00; 9,00	0,11

структурно-функционального состояния сердца у пациентов с ЦА 1-2 стадии у мужчин и женщин не различались между собой. У мужчин с ЦА 3 стадии статистически значимо больше были площадь тела, КДР, КСР, УО, МОК и ОПСС, чего не было отмечено нами ранее (табл. 7) [11, 12].

Выводы

1. У пациентов с ЦА 1-2 степени и СД2 наблюдаются статистически значимые отличия морфо-функциональных изменений сердца, интракардиальной и системной гемодинамики по сравнению с пациентами, перенесшими атеротромботический инсульт в ПП и ЛП, причем статистически

значимые отличия наблюдались в распределении типов геометрии ЛЖ.

2. У пациентов с ЦА 1-2 стадии и СД2 толщина межжелудочковой перегородки и ЗСЛЖд была статистически значимо меньше, а концентрический недилатационный тип ремоделирования ЛЖ встречался достоверно чаще по сравнению с пациентами с СД2, перенесшими ИИ.
3. Для пациентов с СД2, перенесших ИИ, характерны межполушарные особенности геометрии ЛЖ. Так, эксцентрический недилатационный тип ГЛЖ встречался статистически значимо чаще у пациентов с локализацией ишемического очага в ЛП, а концентрический недилатационный тип гипертрофии – у пациентов с

правополушарной локализацией ишемического очага.

4. Для пациентов с ЦА 1-2 стадии и СД2 не установлены возрастные и половые различия в показателях структурно-функционального состояния сердца.
5. Для пациентов мужского пола с СД2, перенесших ИИ, характерны большие размеры полости ЛЖ, УО, МОК и ОПСС, а статистически значимые меньшие размеры полости и большая толщина стенок ЛЖ наблюдаются после 60 лет.

Список использованной литературы

1. Badimon L, Vilahur G. Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture. *J Intern Med.* 2014;276(6):618-632.
2. Bangalore S, Gong Y, Cooper-DeHoff RM, et al. 2014 Eighth Joint National Committee panel recommendations for blood pressure targets revisited: Results from the INVEST study. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(8):784-793.
3. Den Hartog AG, Achterberg S, Moll FL, et al. Asymptomatic carotid artery stenosis and the risk of ischemic stroke according to subtype in patients with clinically manifest arterial disease. *Stroke.* 2013;44(4):1002-1007.
4. Gradman AH. Optimal blood pressure targets in older adults: How low is low enough? *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(8):794-796.
5. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2014;45(7):2160-2236.
6. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, et al. 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2015;46(10):3020-3035.
7. Sha T, Huang YQ, Cai AP, et al. Prevalence and determinants of left ventricular geometric abnormalities in hypertensive patients: A study based on the updated classification system of left ventricular geometry Hellenic. *J Cardiol.* 2017;58(2):124-132.
8. Riecker A, Gröschel K, Ackermann H, Schnaudigel S, Kassubek J, Kastrup A. The role of the unaffected hemisphere in motor recovery after stroke. *Hum Brain Mapp.* 2015;31(7):1017-1029.
9. Кондратюк ВЕ. Вікові особливості структурно-функціонального стану серця та судин, системної гемодинаміки та біоелектричної активності міокарда у хворих, що перенесли ішемічний інсульт на фоні артеріальної гіпертензії. Проблеми старення і доголюття. 2007;16(4):377-390 (Konratyuk VYe. Age features of the structural and functional state of the heart and blood vessels, systemic hemodynamics and bioelectrical activity of the myocardium in patients Who had ischemic stroke on the background of hypertension. *Problemy starennya y dolholetyya.* 2007;16(4):377-390).
10. Кондратюк ВЕ. Особливості структурно-функціонального стану серця та системної гемодинаміки у хворих старшого віку, які перенесли ішемічний інсульт на тлі артеріальної гіпертензії, залежно від локалізації вогнища ураження. Кровообіг та гемостаз. 2008;(1):43-49 (Konratyuk VE. The peculiarities of the structural and functional state of the heart and systemic hemodynamics in elderly patients, who have an ischemic stroke with arterial hypertension depending on the location of the lesion. *Krovoobih ta hemostaz.* 2008;(1):43-49).
11. Кондратюк ВЕ. Статеві відмінності структурно-функціонального стану серця та судин, системної та інтракардіальної гемодинаміки, біоелектричної активності та гомогенності міокар-

да у хворих на гіпертонічну хворобу літнього віку з супутнім цукровим діабетом 2 типу. Проблеми старення і доголюття. 2009;18(2):210-222 (Konratyuk VYe. Gender differences in the structural and functional state of the heart and blood vessels, systemic and intracardiac hemodynamics, bioelectrical activity and homogeneity of the myocardium in elderly patients with hypertension and concomitant type 2 diabetes. *Problemy starennya y dolholetyya.* 2009;18(2):210-222).

12. Кондратюк ВЕ. Особливості змін електричної гомогенності міокарда у взаємозв'язку з показниками структурно-функціонального стану серця у хворих старшого віку, які перенесли ішемічний інсульт, на тлі артеріальної гіпертензії. Серце і судини. 2013;(2):43-54 (Konratyuk VE. The peculiarities of changes in the electrical homogeneity of the myocardium in relation to the indicators of the structural and functional state of the heart in elderly patients, who have an ischemic stroke with arterial hypertension. *Sertse i sudyny.* 2013;(2):43-54).

(Надійшло до редакції 29.07.2020 р.)

Вікові і статеві відмінності структурно-функціонального стану серця в пацієнтів із церебральним атеросклерозом і цукровим діабетом

В.Є. Кондратюк¹, М.С. Черська²

¹Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

²ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. Цереброваскулярні захворювання — одна з найважливіших причин захворюваності і смертності серед дорослого населення. **Мета дослідження:** провести порівняльний аналіз морфо-функціональних змін серця, інтракардіальної та системної гемодинаміки в пацієнтів похилого віку з церебральним атеросклерозом (ЦА) 1-3 стадії і цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2), у тому числі в залежності від півкульної локалізації ішемічного вогнища і визначити вікові і статеві відмінності в даній категорії пацієнтів. **Матеріал і методи:** у комплексному дослідженні взяли участь 229 пацієнтів із ЦА 1-3 стадії і ЦД2. Пацієнти були розділені на 4 групи: 1-а група — перенесли ішемічний інсульт (ІІ) у правій півкулі (ПП), 2-а група — перенесли ІІ у лівій півкулі (ЛП), 3-я група — із ЦА 1-2 стадії (без ІІ — група порівняння) і 4-а група — загальна група пацієнтів, які перенесли ішемічний атеротромботичний інсульт (ІІ). Дизайн — дослідження просте, проспективне, нерандомізоване, із послідовним включенням пацієнтів. **Результати та обговорення:** Порівняні між собою групи статистично значимо розрізнялися за індексом ЛП, індексом кінцево-діастолічного розміру, індексом кінцево-систолічного розміру і товщиною стінок лівого шлуночка (ЛШ). Міжпівкульні відмінності були зареєстровані тільки у відношенні величини ударного індексу. Ексцентрична дилатаційна гіпертрофія ЛШ (ГЛШ) найбільш часто спостерігалася в пацієнтів з ІІ — у 2,2 рази частіше, ніж у пацієнтів із ЦА 1-2 стадії, а концентрична дилатаційна ГЛШ частіше зустрічалася в пацієнтів із ЦА 1-2 стадії — в 1,8 рази частіше, ніж у пацієнтів із ІІ. Міжпівкульні відмінності спостерігалися тільки у відношенні ІІІ і V типів ГЛШ. Для пацієнтів із ЦА 1-2 стадії і ЦД2 не встановлені

Оригінальні дослідження

вікові і статеві відмінності в показниках структурно-функціонального стану серця. Для пацієнтів, які перенесли ІІ, із ЦД2 характерні такі вікові і статеві відмінності: так, великі розміри порожнини ЛШ, ударного об'єму (УО), хвилинного обсягу кровотоку (ХОК) і загального периферичного опору судин (ЗПОС) статистично значимо притаманні чоловікам, а статистично значимо менші розміри порожнини ЛШ і велика товщина стінок ЛШ спостерігаються після 60 років. **Висновки:** у пацієнтів із ЦА 1-3 стадії спостерігаються статистично значущі відмінності морфо-функціональних змін серця, інтракардіальної та системної гемодинаміки і геометрії ЛШ, причому деякі з цих відмінностей носять «півкульний» характер, а вікові і статеві відмінності характерні тільки для пацієнтів з ІІ та ЦД2.

Ключові слова: церебральний атеросклероз, цукровий діабет, геометрія лівого шлуночка, міжпівкульні відмінності, вікові і статеві відмінності.

Age and sex differences in the structural and functional state of the heart in patients with cerebral atherosclerosis and diabetes mellitus

V.Ye. Kondratiuk¹, M.S. Cherskaya²

¹ Bogomolets National Medical University

² SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl. Acad. Med. Sci. of Ukraine»

Abstract. Cerebrovascular diseases are one of the most important causes of morbidity and mortality in the adult population. **Objective:** to conduct a comparative analysis of morphological and functional changes in the heart, intracardiac and systemic hemodynamics in elderly patients with cerebral atherosclerosis (CA) of grade 1-3 and type 2 diabetes mellitus (T2D), depending on the hemispheric localization of the ischemic focus, and to determine age and sex differences in these ones. **Material and methods:** 229 patients with CA of grade 1-3 and T2D took part in a complex study. The patients were divided into 4 groups: 1st group — those who had an ischemic stroke (IS) in the right hemisphere (RH), 2nd group — those who had IS in the left hemisphere (LH), 3rd group — with grade 1-2 CA (without IS — a comparison group) and 4th group — the general group of patients after ischemic atherothrombotic stroke (IS). The design was a simple, prospective, non-randomized study with consecutive enrollment of patients. **Results and discussion:** The compared

groups statistically significantly differed in the LH index, end-diastolic size index, end-systolic size index and left ventricular (LV) wall thickness. Hemispheric differences were registered only in relation to the stroke index (SI) value. Eccentric dilated LVH was most often observed in patients with IS — 2.2 times more often than in patients with CA, and concentric dilated LVH was more common in patients with CA — 1.8 times more often than in patients with IS. Interhemispheric differences were observed only in relation to types III and V of LVH. For patients with grade 1-2 CA and T2D, age and sex differences in the structural and functional state of the heart have not been established. For patients undergoing IS with T2D, the following age and sex differences are characteristic: for example, large sizes of the LV cavity, SV, MCV are statistically significantly inherent in men, and statistically significantly smaller sizes of the LV cavity and greater LV wall thickness are observed after 60 years. **Conclusions:** in patients with CA of grades 1-3, statistically significant differences are observed in morpho-functional changes in the heart, intracardiac and systemic hemodynamics and LV geometry, and some of these differences are of a «hemispheric» nature, and age and sex differences are characteristic only for patients with IS and T2D.

Keywords: cerebral atherosclerosis, diabetes mellitus, geometry of the left ventricle, hemispheric differences, age and sex differences.

Для цитування: Кондратюк ВЕ, Черская МС. Возрастные и половые различия структурно-функционального состояния сердца у пациентов с церебральным атеросклерозом и сахарным диабетом. *Эндокринология*. 2020;25(3):215-226. DOI: 10.31793/1680-1466.2020.25-3.215.

Відомості про авторів: Віталій Євгенович Кондратюк, д-р мед. наук, проф., ORCID: 0000-0002-4891-2338; Марія Сергіївна Черська, канд. мед. наук, ORCID: 0000-0002-3689-2683.

Особистий внесок: В.Є. Кондратюк — аналіз проблеми, розробка концепції дослідження та редагування статті; М.С. Черська — планування та проведення дослідження, обробка і аналіз результатів, написання статті.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування Національною академією медичних наук України.

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

Огляди

DOI: 10.31793/1680-1466.2020.25-3.227

Молекулярні механізми утворення метастазів. Маркери метастазування при карциномах щитоподібної залози (огляд літератури)

П.П. Зінич,
В.М. Пушкарьов,
М.Ю. Болгов,
Б.Б. Гуда,
В.В. Пушкарьов

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

Резюме. Метастази є причиною 90% смертей від солідних пухлин. Процес метастазування передбачає вихід ракових клітин із первинної пухлини, їх перехід у кровonosну, або іншу транспортну систему і, нарешті, колонізація та проліферація у віддаленому органі. В огляді описано процес розвитку метастатичної клітини, зумовлений генетичними, епігенетичними, позиційними змінами, сигналами оточуючих клітин. Під час епітеліально-мезенхімального переходу пухлинні клітини частково і тимчасово дедиференціюються, змінюють свою форму в бік неполяризованої, рухливої, веретеноподібної клітини. Цей перехід дає можливість налагодити експресію генів та придбати фенотип стовбурових клітин. Розглядаються також механізми мобільності та інвазивності пухлинних клітин, процеси інтравазації, транспортування, хомінгу. Значна увага приділена утворенню пре-метастатичної ніші, яка характеризується імуносупресією, запальними процесами, інтенсивним ангіогенезом, пермеабілізацією судин, активним лімфангіогенезом, специфічним органотропізмом та високою ефективністю перепрограмування. Детально проаналізований процес колонізації метастатичної ніші пухлинними клітинами, участь у ньому клітин імунної системи, інших клітин крові, прогеніторів кісткового мозку, екзосом, які утворюються в оточенні первинної пухлини, метаболічних ферментів та прозапальних цитокінів. Акцент зроблено на процес метастазування пухлин щитоподібної залози (ЩЗ). Наведені та проаналізовані основні маркери метастазування для карцином ЩЗ для всіх етапів метастатичного каскаду. Описані супресори метастазування, оцінений вплив мікрооточення пухлини, значення запальних процесів та інших патологій у виникненні і прогресії карцином ЩЗ.

Ключові слова: метастази, щитоподібна залоза, метастатична ніша, епітеліально-мезенхімальний перехід, міграція та інтравазація пухлинних клітин.

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

Огляди

Процес метастазування

Метастази є причиною 90% смертей від солідних пухлин. Процес метастазування передбачає вихід ракових клітин із первинної пухлини, їх перехід у кровоносну або іншу транспортну систему і, нарешті, колонізацію та проліферацію у віддаленому органі.

Ознаками раку є іморталізація, геномна нестабільність, стійкість до апоптозу, змінений обмін речовин та здатність до інвазії/метастазування. Ознаки включають декілька критичних аспектів щодо взаємодії пухлинних клітин із підтримуваним строю ангіогенезом, сприяння запальним процесам, ухилення від імунітету, стійкість до гальмування росту та відносну автономність. Характерними ознаками метастазів є мобільність та інвазивність клітин, модуляція мікросередовища, пластичність і колонізація вторинних сайтів [1].

Зараз визнано, що метастазами є виразні та унікальні підмножини клітин, які емігрували з первинної пухлини та за поведінкою, генетикою і біохімією відрізняються від клітин, що залишилися в первинній пухлині. Кожна метастатична клітина повинна пройти низку послідовних етапів, які називаються метастатичним каскадом [1].

Розвиток метастатичної клітини. Так само, як більшість пухлин є клональними за походженням, майже всі метастази виникають з однієї клітини [2, 3]. Щоб досягти розміру, коли пухлинна маса діагностується клінічно ($>10^{10}$ клітин), вона повинна розвинути судинну мережу за допомогою ангіогенезу, мобілізувати вже наявну судинну мережу або сформувати трубки, які анастомозують із капілярами [4].

У межах пухлини клітини є морфологічно, біохімічно та генетично неоднорідними [5, 6]. Відмінності в їх поведінці можуть бути зумовлені генетичними, епігенетичними, позиційними або часовими чинниками. Генетична гетерогенність належить до притаманних властивостей самих пухлинних клітин і демонструється експериментально шляхом виділення відносно стабільних клонів, які відрізняються один від одного в межах даного фенотипу. Епігенетична гетерогенність належить до перехідних хімічних модифікацій ДНК або хроматину, які призводять до селективної просторово-часової регуляції транскрипції генів

для клітини залежно від умов навколишнього середовища (доступність кисню, фактори росту, рН та ін.) [5]. На молекулярному рівні більшість генетичних змін, що переважають на пізніх стадіях прогресування пухлини, пов'язані з канцерогенезом, інвазивністю та метастазами. Однієї генетичної зміни недостатньо для набуття здатності клітин до метастазування — потрібні комбінації генетичних та епігенетичних змін [7]. Крім того, клітини раку можуть сприймати сигнали оточуючих клітин як пухлинних, так і стромальних.

Вважається, що геномна нестабільність є рушійною силою прогресування пухлини. По мірі виникнення нових субпопуляцій пухлинних клітин, селективний тиск, що накладається конкуруючими пухлинними клітинами, а також реакція господаря та умови мікросередовища призводять до коеволуції пухлин та клітин строми. Одноклітинне клонування демонструє існування метастатичних та неметастатичних клітин у межах однієї пухлинної маси. Наявність метастазів є результатом утворення спеціалізованих субпопуляцій, наділених усіма ознаками метастатичного процесу. Про відмінність між утворенням пухлини та метастазів свідчить наявність сімейства генів, відомих як супресори метастазів, продукти яких блокують метастази, не перешкоджаючи розвитку первинної пухлини [8]. Тому метастази не можуть бути ознакою всіх клітин первинної пухлини.

Проте, мутаційно-селекційна теорія прогресування пухлини має і противників. Дехто стверджує, що надбання інвазивної і метастатичної поведінки є скоріше повторенням процесу, який відбувається під час ембріогенезу — epithelial-to-mesenchymal transition (EMT).

Оскільки інвазивні клітини часто змінюють свою форму в бік неполяркованої, рухливої, веретеноподібної клітини, що нагадує фібробласт, дехто вважає, що неопластичні клітини дедиференціюються до більш мобільного фенотипу мезенхімальної клітини. EMT ембріогенезу та EMT раку не є еквівалентними на молекулярному рівні, проте мають багато спільних ознак. EMT характеризується втраченою специфічною для епітелію E-кадгерину з адгезивних контактів та переходу від експресії кератинів, як основних проміжних філаментів, до мезенхімальних віментинових

проміжних філаментів. Зрештою, епігенетичні механізми та клітинна пластичність можуть грати більшу роль у прогресуванні пухлини до злоякісності, ніж мутації та селекція [9].

Існує концепція, що віддалені метастази виникають із невеликої, неоднорідної фракції cancer stem cells (CSC). Під час ЕМТ пухлинні клітини частково і тимчасово дедиференціюються. Цей перехід дає можливість активувати експресію генів і набути фенотипу стовбурових клітин для самозбереження та розмноження. Нещодавні дослідження CSC виявили, що ці клітини мають особливу імунорегулюючу здатність — процес, який змушує імунну систему сприяти канцерогенезу та метастазуванню [10, 11].

Утворення пре-метастатичної ніші. Процес метастазування починається задовго до виявлення пухлини. Під час росту первинної пухлини високий рівень геномної нестабільності призводить до еволюції клітин, внаслідок чого вони набувають нових характеристик [1]. Є кілька ознак, що визначають пре-метастатичну нішу: імуносупресія, запалення, інтенсивний ангиогенез, пермеабілізація судин, активний лімфангіогенез, специфічний органотропізм і висока ефективність перепрограмування [12, 13]. На основі відбору метастатичних субпопуляцій із суміші пухлинних клітин, процес придбання нових ознак, принаймні деяких із них, є перманентним. Однак здатність метастатичних клітин до регенерації неметастатичних популяцій говорить про те, що деякі надбанні властивості є тимчасовими. Протягом усього процесу клітини адаптуються до нових середовищ і реагують на сигнали, отримані від інших пухлинних клітин і строми. Вони повинні набути здатності виживати та пристосовуватись до кожного селекційного етапу метастатичного процесу [1].

Перед тим, як покинути пухлину, клітини первинних пухлин зв'язуються з іншими частинами організму для формування пре-метастатичної ніші [14]. Низка розчинних факторів, частина з яких перебуває в середині позаклітинних везикул, таких як екзосоми, встановлюють зв'язок із популяціями гемопоетичних і мезенхімальних стовбурових клітин [15-17]. Стовбурові клітини мобілізуються і потрапляють у вторинне мікросередовище — ділянки, які згодом стануть метастазами, та

адаптують його шляхом реструктуризації позаклітинного матриксу для утворення середовища, придатного для вторинного росту [18].

Пре-метастатична ніша складається з гетерогенної суміші клітин строми, судин, інших підтримуючих клітин та позаклітинного матриксу. Клітини кісткового мозку (макрофаги, гранулоцити, гематопоетичні клітини-попередники, мезенхімальні стовбурові клітини і ендотеліальні клітини-попередники) складають основу пре-метастатичної ніші [13].

Метастатичні ракові клітини, які надекспресують Jagged (*JAG*) — ліганд сигнального шляху Notch, активують як гематопоетичні остеокласти, так і мезенхімальні остеобласти, зв'язуючись з Notch і сприяючи росту пухлинних клітин та інвазії в кістки. Фактори, що секретуються пухлинами — tumor-derived secreted factors (TDSF) мають вирішальне значення для формування підтримуючого мікросередовища в метастатичних ділянках. Хемокіни та цитокіни, утворені в клітинах первинної пухлини, перепрограмують віддалені тканини і сприяють створенню пре-метастатичної ніші [12].

Велику роль у перепрограмуванні мікросередовища відіграють екзосоми, які походять із пухлинних або стромальних клітин. Екзосоми — невеликі мембранні везикули до 100 нм, які утворені з пізніх ендосом [13]. Вони містять цитокіни, фактори транскрипції, фактори росту, miRNA, LncRNA та інші біологічно активні молекули [19]. Екзосоми беруть участь у зв'язках між клітинами за допомогою молекул, якими збагачені їх мембрани, шляхом перебудови мікросередовища органів-мішеней та сприяння формуванню пре-метастатичної ніші [20]. Вони широко розповсюджені в плазмі крові, спинномозковій рідині та ін. Екзосоми, збагачені специфічними для конкретного типу раку miRNA та LncRNA, можуть використовуватись, як біомаркери прогресування пухлини [21].

Мобільність та інвазивність. Внутрішньо властивою для процесу метастазування є здатність пухлинних клітин мігрувати. Інвазією, що визначає злоякісність пухлини, є здатність пухлинних клітин порушувати базальну мембрану та проникати в основу строми. Така здатність є необхідною, але не достатньою [1]. Вважалося, що міграція передусім пов'язана

Огляди

з реорганізацією цитоскелету та реакцією на хемоатрактанти, а напрямок руху клітин пов'язаний із реакціями на атрактантні сигнали. Автокринні реакції на фактори мобільності, такі як лізофосфатидинова кислота, що утворюється шляхом розщеплення лізофосфоліпазою D лізофосфатидилхоліну, hepatocyte growth factor (HGF)/scatter factor (SF), який взаємодіє зі своїм рецептором c-Met, призводять до хемокінетичної активності. Спрямованість руху є результатом хемотаксису (за градієнтом концентрації розчинних чинників) або гаптотаксису (за градієнтом локалізованих факторів) [22].

При ЕМТ відбувається down-регуляція епітеліальних маркерів та up-регуляція мезенхімальних генів. Цей процес ініціюється головними регуляторами ЕМТ, такими як фактори транскрипції Slug, Snail і Twist, та супроводжується епігенетичним пригніченням епітеліальних генів (включно з *CDH1*), що сприяє міграції клітин та інтравазації в циркуляцію. Шлях трансформуючого фактора росту – transforming growth factor- β (TGF- β)/small mother against decapentaplegic (Smad) відіграє вирішальну роль у регулюванні цієї ранньої метастатичної події. Під час інтравазації TGF- β сприяє надекспресії онкогену MAFK (musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene family protein K) для індукції ЕМТ та посилення інвазії. Програма ЕМТ, що регулюється сигналігом TGF- β /Smad, також включає білок Wiskott-Aldrich syndrome protein family verprolin-homologous protein 3 (WAVE3) з сімейства Wiskott-Aldrich syndrome protein (WASP)/WAVE, що зв'язує актин [23].

Інвазивність вимагає зміни морфології та фенотипу клітин, а також зміни навколишнього середовища. Динамічно регулюються три важливі процеси, які включають адгезію, реорганізацію extracellular matrix (ЕСМ) та мобільність. Ці процеси пов'язані з актиновим цитоскелетом та такими ефекторами, як Rho GTPази та Arp2/3-комплекси [24].

Епітеліальні клітини зазвичай утворюють поляризовані листки, які підтримуються щільними контактами та десмосомами. Вони закріплені на базальній мембрані гемідесмосомами, проміжними філаментами, інтегриновими контактами та організованим актиновим цитоскелетом. Для інвазії клітини зменшують

адгезію як між клітинами, так і між клітинами і матриксом, одночасно реорганізуючи ЕСМ і посилюючи мобільність клітин. Структурні і функціональні білки, які регулюють адгезію та міграцію клітин, є ключовими мішенями сигнальних шляхів, контрольованих онкогенами і супресорами пухлин, і дають можливість зрозуміти, як онкогенна трансформація призводить до розвитку інвазивного фенотипу. Нормальні тканини розділені базальними мембранами і фасціями, які розмежовують і організують фізіологічні функції.

Позаклітинний матрикс формує каркас для взаємної організації клітин та просторових сигналів, що впливають на їх поведінку [25]. Матрикс складається з білків, насамперед трьохспіральних колагенів та глікопротеїнів – ламінінів, фібронектину і протеогліканів. Базальні мембрани – це спеціалізований ЕСМ, який утворює бар'єр, що відокремлює поляризовані епітеліальні, ендотеліальні та м'язові клітини від підлеглих тканин. ЕСМ взаємодіє з багатьма молекулами – продуктами секреції різних клітин, і слугує сховищем для регуляторних білків і факторів росту. Взаємодія клітин із молекулами ЕСМ визначає їх здатність до виживання, росту, диференціації та міграції [26].

Мобільність є необхідною, але недостатньою умовою для переходу клітини з пухлини в кров. Зокрема, клітини повинні прикріплюватися та створювати проходи через ЕСМ. Тому адгезія необхідна для того, щоб клітини могли прикріплюватися до матриксу, але вона не повинна бути настільки сильною, щоб клітини не могли рухатися через матрикс. Адгезія виникає за участі ряду спеціальних молекул, насамперед, трансмембранних глікопротеїнів – інтегринів [27]. Внутрішньоклітинні сигнальні шляхи можуть модулювати міцність клітинної адгезії (сигналінг зсередини назовні), а зміни клітинної адгезії можуть змінювати клітинний фенотип (сигналінг ззовні в клітину). Крім того, інтегрини взаємодіють з іншими молекулами клітинної поверхні, опосередковуючи реакцію на фактори росту.

Позаклітинні матриці перебудовуються протеолітичними ферментами, що виробляються безпосередньо пухлинними клітинами або клітинами, асоційованими з ними.

Ферменти, що сприяють деградації матриксу та полегшують інвазію пухлинних клітин, включають серинові протеїнази (плазмін, активатор плазміногену, сепраза, гепсин та кілька калікреїнів), цистеїнові протеїнази (катепсини В і К), аспартилові протеїнази (катепсини D і E) і металозалежні протеїнази з родини matrix metalloproteinases (MMP) та родини металопротеїназ a disintegrin and metalloprotease (ADAM).

Інші ферменти, що руйнують матрицю (гепараназа і ендоглікозидази, розщеплюють гепарансульфат протеоглікани і гіалуронову кислоту) також пов'язані з прогресуванням та інвазією пухлини. Експресія та активність багатьох з 23 металопротеїназ сімейства MMP, що руйнують матрикс, корелюють із прогресуючим раком [1].

Аналогічно, активатор плазміногену/плазмінна система залучені в інвазивні процеси, а urokinase-type plasminogen activator (uPA) та plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) є прогностичними маркерами раку молочної залози [28]. Ендогенні інгібітори, такі як tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP), serine protease inhibitors (serpins) та інгібітори цистеїнової протеази (cystatin), є важливими регуляторами протеолітичної функції, деградації та активації протеаз.

Таким чином, міграція клітин потребує узгодженої адгезії між клітинами та між клітинами і матриксом, деградації матриксу та активності цитоскелету. Під час міграції та інвазії клітини організують адгезивні, протеолітичні та мобільні компоненти в спеціалізовані структури — інвадоподії [29]. Міграція неопластичних клітин може бути попередньо запрограмованою і спрямована до транспортних систем (судинна і лімфатична системи), оскільки транзит клітин через ці системи забезпечує можливість для їх найширшого розповсюдження за найкоротший час.

Міграція не здійснюється лише завдяки властивостям пухлинної клітини. Диференційно активовані вроджені імунні клітини можуть чинити позитивний або негативний вплив. Протипухлинними імунними клітинами є N1 нейтрофіли, або M1 макрофаги. На відміну від цього, популяції поліморфноядерних клітин або макрофагів, що сприяють

інвазії та міграції пухлинних клітин, позначаються відповідно N2 та M2 [30].

Інтравазація. Після місцевої інвазії клітина має потрапити в транзитну систему. У випадку метастазування через кров, процес називається інтравазацією, що вимагає часткової деградації ЕСМ і базальної мембрани під ендотеліальними клітинами судин. Пухлинні клітини проникають між ендотеліальними клітинами, просуваючи філоподію в просвіт судини. Вони потрапляють у кровеносну або лімфатичну судину чи в порожнину тіла найчастіше, вклинюючись між клітинами в місцях контактів без порушення щільних сполучень між ними [1]. Аномальна судинна система, що утворюється внаслідок ангиогенезу в пухлині, є легким бар'єром для пухлинних клітин.

Виявлено, що активація рецептора C-X-C chemokine receptor type 4; CD184 (CXCR4) його лігандом chemokine C-X-C motif ligand 12 (CXCL12) або angiopoietin-like 4 (ANGPTL2) індукуює сигналінг mixed-lineage kinase 3 (MLK3) та extracellular-signal-regulated kinase (ERK1/2), сприяє інтравазації і призводить до розвитку метастазів у легені та кістки. Водночас, трансендотеліальна міграція та інвазія клітин раку в судинну систему може інгібуватися супресорами метастазів, такими як TP63, leukemia inhibitory factor receptor (LIFR), lysyl oxidase-like 4 (LOXL4), forkhead box F2 (FOXF2), single-stranded DNA-binding protein (SSBP1), RAB1B і TGF- β Inducible Early Gene-1 (TIEG1), KLF10. Таким чином, міграційний та інвазивний потенціал пухлинних клітин визначається балансом активності цих молекул [23].

Транспортування та дисемінація. Після потрапляння в транспортний компартмент пухлинні клітини можуть поширюватися в його межах. Частота потрапляння пухлинних клітин у судину становить $\sim 1-4 \times 10^6$ клітин на грам пухлини на день. Процес успішного метастазування є малоефективним ($\ll 0,01\%$) [1]. Рух всередині судин або порожнин може бути активним та пасивним.

При дисемінації характеристики circulating tumor cells (CTC) широко варіюють. Так, у судинній мережі виявлено повний набір маркерів, пов'язаних із епітеліальними або мезенхімальними характеристиками. Ефективність метастазування може зрости, якщо пухлинні

Огляди

клітини зберігають структурну емболію, як гомотипічну — тільки пухлинні клітини, так і гетеротипічну — пухлинні клітини-лейкоцити, -тромбоцити, -фібрин, або якщо вони укладені у фібринові згустки [31]. Великі згустки більш ефективно затримуються при зменшенні діаметра судини. Останнє частково пояснює, чому переважна більшість метастазів, як правило, утворюється в першому ж капілярному руслі на шляху клітин, які утворюють метастази. СТС демонструють змінені патерни експресії генів, частково через епігенетичні модифікації [32].

У кровотоці пухлинні клітини перебувають у тісному контакті з лейкоцитами та іншими компонентами імунної системи. Протягом усього транзиту клітини повинні уникати імунних атак. Це відбувається шляхом down-регуляції антигенів, секреції факторів, які змушують імунну систему розпізнавати пухлинну клітину, як нормальну, або прямим знищенням імунних клітин. У цей час пухлинні клітини залишаються слабо адгерентними і схильними до анойкісу — форми загибелі клітин, яка спричинена відсутністю адгезії, контактів з іншими клітинами та ЕСМ [1].

Після потрапляння в кровоносні судини, циркулюючі пухлинні клітини експресують антиапоптотичні білки, що дозволяє їм вижити, приєднатися до вторинних ділянок та інфільтрувати їх. Показано, що рецептор neurotrophic tyrosine kinase receptor (TRKB) пригнічує анойкіс через шлях phosphatidylinositol 3-kinase PI3K/Akt [23].

Зупинка (арешт) клітин, судинна адгезія та екстравазація. У процесі кровообігу пухлинні клітини або затримуються через фізичні обмеження, такі як діаметр мікросудин, або пристають до інтимальних шарів судини. Ендотеліальні клітини судин є першим бар'єром для виходу метастатичних клітин із судин, хоча клітини можуть приставати до відкритої базальної мембрани, що лежить в основі ендотелію.

У вищих хребетних є три типи інтимальних структур судин — безперервні, зі щілиновидними отворами та фенестровані. Більшість ендотеліальних клітин утворюють щільні контакти і мають суцільну нерозривну базальну мембрану під ними. Бар'єри ендотелію та базальної мембрани сприяють нормальній

функції тканин і створюють додаткові перешкоди, через які повинні проходити пухлинні клітини. Ендотеліальні клітини кожної тканини експресують унікальні маркери, що презентують тканинні сайти, які пухлинні клітини можуть розпізнавати та селективно приєднуватися [1].

Показано, що початкове прикріплення ракових клітин переважно відбувається в місцях контактів (сполучень) клітин ендотелію з подальшою ретракцією ендотелію та адгезією ракових клітин до базальної мембрани. Ще ефективніше пухлинні клітини прикріплюються до ділянок, де відбувається запалення, що пояснює більш часте виникнення метастазів у місцях ураження тканин [33]. Після трансендотеліальної міграції ракові клітини стикаються з базальною мембраною, виділяють протеїнази, деформуються в процесі протискання між клітинами та через отвори в матриці і починають процес колонізації.

Екстравазація — це перехід із судини в паренхіму органу. Час між відшаруванням клітин від первинної пухлинної маси до реадгезії на вторинних сайтах становить хвилини. Іноді пухлинні клітини можуть приєднуватися до ендотелію, виживати та зростати внутрішньосудинно без екстравазації [1].

Під час екстравазації TGF- β індукує через сигнальний шлях Smad експресію ANGPTL4, підвищений рівень якого посилює затримку пухлинних клітин у легенях, руйнує судинні ендотеліальні клітинні зв'язки і збільшує проникність легеневих капілярів для трансендотеліального проходження клітин. Також підкреслюється важливість синергетичного ефекту генів epi-regulin (EREG), cyclooxygenase-2 (COX2), MMP1 і MMP2 у сприянні метастатичній екстравазації в легені [23].

Колонізація. Для колонізації вторинних тканин потрібні ті ж елементи, що й для росту первинної пухлини. Для поділу клітин повинно бути достатньо кисню та поживних речовин. Початковий ріст метастазів може відбуватися за відсутності ангиогенезу, але об'єм понад $\sim 1 \text{ мм}^3$ вимагає охоплення існуючих судин і розвитку нових самими пухлинними клітинами [34]. Встановлення підтримуючого метастатичного середовища, пре-метастатичної ніші, відбувається до прикріплення ракових клітин. Елементи сприятливого середовища

включають vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR), прогенітори кісткового мозку, myeloid-derived suppressor cells (MDSC), регуляторні Т-клітини (Treg) та нейтрофіли [35]. Ці клітини змінюють мікросередовище через секрецію запальних та імуносупресивних цитокінів, що сприяє метастазуванню. Також спостерігається накопичення метаболічних ферментів (включаючи indoleamine-pyruvate 2,3-dioxygenase (IDO) і аргіназу), які пригнічують проліферацію і активацію Т-клітин та інтенсивна експресія лігандів, (таких як FasL, programmed cell death protein 1 (PD-1), cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4) та B7 (CD28)), що індукують імунотолерантність [36].

Екзосоми, які утворюються пухлиною, також сприяють диференціації клітин іTreg та MDSC [37]. Супресивна популяція імунних клітин, таких як мієлоїдні клітини Gr1+ CD11b+ на вторинних сайтах тканин і органів, збільшує секрецію регіональних запальних цитокінів S100A8 та calprotectin (S100A9), що сприяє метастатичному засіванню [38, 39]. Показано, що індукція первинною пухлиною експресії S100A8 та S100A9 рекрутує через toll-like receptor 4 (TLR4) мієлоїдні клітини Mac1+ до пре-метастатичних сайтів [13, 40].

Як і в первинних пухлинах, поляризація деяких імунних клітин у пре-метастатичній ніші створює більш сприятливе для росту пухлини середовище. Процес виділення ДНК нейтрофілами спостерігався в сайтах більш ефективної колонізації пухлинних клітин. Екструдована ДНК утворює т. з. нейтрофільні позаклітинні пастки, мережі в процесі, відомому як NETоз [1, 41].

Процес метастазування не є випадковим. Показано, що більшість метастазів утворюється там, де дисеміновані клітини стикаються з першим капілярним руслом або лімфатичним вузлом. Досить поширеним місцем метастазів для всіх типів пухлини є кістки. Зараз широким визнанням користується гіпотеза «насіння та ґрунт». По-перше, пухлинні клітини наділені певними характеристиками, які дозволяють їм пережити кілька етапів метастатичного каскаду. По-друге, вони селективно реагують на сигнали з тканин господаря, так що розподіл метастазів відбувається не випадково, а через комбінацію властивостей

клітинного «насіння» та «ґрунтом» органу, в якому метастази будуть розвиватися. Нещодавно до гіпотези було додано третій елемент, який є, так би мовити, аналогією клімату [42]. Останній характеризує загальне здоров'я особи та притаманні йому базові генетичні особливості.

Клітинний метаболізм є ключовим для трансформації клітин. Крім того, такі метаболічні функції, як аутофагія та мітофагія, також пов'язані з інвазивною та метастатичною активністю ракових клітин [43]. Очевидно, що необхідна скоординована експресія багатьох генів і існує ієрархія експресії генів, яка відповідає за схильність до утворення метастазів [44]. Припускають, що до складу генів, які надають неопластичним клітинам здатність метастазувати, входять додаткові гени, які визначають, де будуть розвиватися метастази. Виявлені певні регуляторні фактори метастазування.

Відомо також, що деякі тканини є стійкими до пухлинних клітин. Доведено, що каскад wingless and int-1 (Wnt) може взаємодіяти з сигналігом TGF- β і контролювати розвиток метастазів у кістках [45]. Нещодавно був ідентифікований компонент 3 системи комплексу, як фактор, що сприяє розвитку лептоменгіальних метастазів [44]. Фактори, що секретуються популяціями myeloid derived suppressor cells (MDSC), можуть впливати на залежний від L-селектину адаптаційний імунітет у лімфатичних вузлах, що, у свою чергу, може вплинути на ефективність метастазування.

Вже згадувалось, що існують такі механізми хомінгу, як хемотаксис та гаптотаксис. Одержані докази, що підтверджують існування хемотаксичних градієнтів. Було встановлено, що пухлинні клітини, які експресують хемокіновий рецептор CXCR4, переважно метастазують у тканини, що експресують ліганд SDF1/CXCL12. Багато механізмів хомінгу, які використовуються лімфоцитами для периферичних лімфатичних вузлів або ділянок запалення, очевидно, є спільними і для пухлинних клітин.

Колонізація вторинних сайтів пухлинними клітинами не завжди супроводжується негайним поділом клітин. Стан спокою часто передуює прогресуючому росту. Дисеміновані

Огляди

клітини розвиваються як макроскопічні метастази протягом місяців і навіть років після посіву [46]. Вважають, що клітини можуть переходити в стан тимчасового мітотичного арешту або затримуватися протягом тривалого часу у фазах G0-G1 клітинного циклу, можливо, через відсутність достатнього кровопостачання або через імунні механізми (редагування імунітету) [47].

Формування судинної мережі має важливе значення для розповсюдження ракових клітин. Стабільні мікросудини утворюють «сплячу» нішу. Фактори, які підтримують гомеостаз, такі як thrombospondin 1 (TSP-1), що секретується ендотелієм, індукують перехід ракових клітин у стан тривалого спокою. Коли кровоносні судини починають проростати, виробляються нові фактори, які трансформують сплячі ракові клітини в метастатичні пухлини [48], у процесі чого TSP-1 поступається місцем у неоваскулятурі tumour necrosis factor (TNF) та періостину.

Багато прозапальних хемокінів, що утворюються раковими клітинами, підтримують розвиток судин. TNF- α діє опосередковано, індукуючи продукцію та вивільнення VEGF та basic fibroblast growth factor (bFGF) [49]. CXCR4 сприяє міграції ендотеліальних клітин у бік секретованого стромальними клітинами фактора stromal cell-derived factor-1 (SDF-1), що є необхідним для розвитку та розгалуження нових судин. Взаємодія SDF-1 – CXCR4 посилює продукцію VEGF ендотеліальними клітинами, а VEGF і bFGF у свою чергу збільшують кількість SDF-1 [49]. VEGFR1+very late antigen-4 (VLA-4)+гематопоетичні попередники мігрують із кісткового мозку до специфічних для пухлини пре-метастатичних ділянок та утворюють клітинні кластери ще до приходу пухлинних клітин. Ці попередники визначають розповсюдження органоспецифічної пухлини через ангиогенез та хемотаксис [13].

Зміни в метаболізмі строми [50] або інші зміни, пов'язані зі старінням [51], можуть бути причиною виходу метастатичних клітин зі спокою. Для покращення результатів терапії метастазів важливе розуміння механізмів, відповідальних за вихід пухлинних клітин зі стану спокою і перехід до активної колонізації вторинних сайтів. Пухлинні клітини, які

колонізували вторинний сайт, характеризуються такою ж генетичною нестабільністю, як і клітини первинної пухлини. Відомо, що клітини метастазів можуть повторювати етапи метастазування, описані раніше, і мігрувати на інші сайти [1].

Нервова система також сприяє розвитку метастазів пухлини шляхом модуляції метастатичних каскадів за рахунок вивільнення факторів нервовими закінченнями, таких як нейротропіни, нейромедіатори та нейропептиди. Іннервація пухлини відбувається завдяки здатності ракових клітин залучати нормальні нервові волокна через секрецію сигнальних молекул та нейротропних факторів. Крім того, CSC здатні безпосередньо ініціювати нейрогенез пухлини. Іннервація пухлини впливає на метастазування, оскільки врослі нервові закінчення секретують нейромедіатори, які посилюють метастатичне поширення. Деякі пухлинні клітини експресують рецептори для ряду нейропептидів та нейромедіаторів, таких як норадреналін, епінефрин, дофамін, γ -аміномасляна кислота (ГАМК), ацетилхолін, субстанція P та neuropeptide Y (NPY), що стимулюють міграцію ракових клітин [52].

Метастази пухлин щитоподібної залози

Епітеліально-мезенхімальний перехід. ЕМТ був вперше визначений як процес диференціації на початку ембріогенного морфогенезу. Це скоординований молекулярний і клітинний процес зниження клітинної адгезії, апікально-базолатеральної полярності, епітеліальних маркерів та надбання мобільності, веретено-подібної форми клітин і мезенхімальних маркерів, таких як фібронектин, віментин та N-кадгерин [53, 54]. Процес ЕМТ вказує на потенційний механізм, який посилює відділення ракових клітин від первинних пухлин [53]. У процесі ЕМТ беруть участь TGF- β -, receptor tyrosine kinase (RTK)/rat sarcoma viral oncogene homologue (Ras)-, Wnt-, Notch-, Hedgehog- та nuclear factor binding near the κ light chain gene in B cells (NF- κ B)-залежні сигнальні шляхи і аутокринні фактори [54, 55]. TGF- β , члени родини epidermal growth factor (EGF), HGF і insulin-like growth factor-1 (IGF-1) можуть індукувати ЕМТ аутокринним або паракринним чином [55].

Крім того, родина мікроРНК-200 відіграє важливу роль в EGF/EGFR-опосередкованій інвазії клітин ЩЗ і в ЕМТ [56]. Інші мікроРНК — мікроРНК-146b-5р та мікроРНК-222-3р у складі екзосом є потенційними біомаркерами метастазування в лімфатичні вузли при РТС [57]. МікроРНК-483 сприяє, а мікроРНК-873-5р інгібує міграцію клітин та ЕМТ у карциномах ЩЗ [58, 59]. Також спостерігалася down-регуляція мікроРНК-7-2-3р та мікроРНК-30с-2-3р в papillary thyroid cancer (РТС) з метастазами в лімфатичні вузли [60].

Е-кадгерин, один із контролерів епітеліального фенотипу, також бере участь в ЕМТ у карциномах ЩЗ. Понижуюча регуляція Е-кадгерину була продемонстрована при ЕМТ та утворенні метастазів. Метилювання ДНК промотора гена Е-кадгерину, *CDH1*, змінюється на різних стадіях метастатичного процесу [61]. Показано, що ЕМТ відіграє важливу роль у міграції ракових клітин ЩЗ. Рівень експресії Е-кадгерину може бути пов'язаний із дедиференціюванням, прогресією і метастазуванням у карциномах ЩЗ. Експресія Е-кадгерину значно нижче в РТС із метастазами в лімфатичних вузлах, ніж за відсутності метастазів. Припускають, що експресія гена і пост-транскрипційний контроль рівня Е-кадгерину можуть бути порушені в пухлинах ЩЗ людини. Віментин, мезенхімальний клітинний маркер, часто надекспресований у метастатичних РТС [61].

Збільшення кількості мутацій *v-raf murine sarcoma viral oncogene homologue B1* (B-Raf), Ras та промотора telomerase reverse transcriptase (TERT) було виявлено у високодиференційованих карциномах ЩЗ із віддаленими метастазами [62]. Регресійний аналіз підтверджує сильний зв'язок між CXCR4 і B-Raf та ступенем неопластичної інфільтрації. Одержані дані чітко вказують на те, що експресія рецептора хемокіну CXCR4, індукована онкогенною активацією, є основним детермінантом локального розповсюдження пухлинних клітин. Ці спостереження відповідають роботам, які демонструють зв'язок між мутацією B-Raf та інвазивністю пухлини. Експресія CXCR4 та статус мутації B-Raf можуть сприяти більш агресивному фенотипу РТС, зокрема, посилювати поширення пухлини поза ЩЗ [63]. Таким чином, тісна перехресна взаємодія між

онкоген-активованими сигнальними шляхами і ЕМТ-пов'язаними механізмами сприяють агресивності і метастазам раку ЩЗ.

Агресивність карцином ЩЗ корелює з посиленням ангиогенезом, а також експресією рецепторів: VEGF — VEGFR, фактора росту тромбоцитів Platelet-derived growth factors (PDGF) — Platelet-derived growth factors receptor (PDGFR), фактора росту фібробластів (FGF) — FGFR, EGF — EGFR та HGF — c-Met (що стимулює або стримує ангиогенез) [64]. VEGF та його основний рецептор VEGFR-2 надекспресуються в ДТС і залучені до посилення агресивності та прогресування пухлини. Розробка препаратів, які мають своїми мішенями VEGF є перспективним терапевтичним підходом для лікування раку ЩЗ [65].

Супресори метастазування в пухлинах ЩЗ. Гени-супресори кодують білки, які пригнічують метастазування, не впливаючи на злоякісну трансформацію тканини та ріст первинної пухлини. Було визначено понад тридцять супресорів метастазів [66]. Проте механізми дії для більшості ще не відомі. Зрозуміло, однак, що супресори метастазів знаходяться як у клітинах, так і в позаклітинному середовищі, що їх механізми дії різноманітні, і кожен регулює різні етапи метастатичного каскаду. Деякі з супресорів метастазів сприяють гомотипичній міжклітинній адгезії (Е-кадгерин), що уповільнює початкову міграцію з первинної пухлинної маси. Значна кількість супресорів (Nm23, TIMP і Src-suppressed C kinase substrate (SseCKS)) пригнічують мобільність та інвазію і пухлинні клітини залишаються в первинній пухлині. Інші супресори метастазів знижують виживаність клітин під час транзиту від первинної пухлини до вторинних ділянок (каспаза-8, breast carcinoma metastasis suppressor gene 1 (BRMS1) і Kangai 1 (KAI-1)). І, нарешті, підмножина супресорів метастазів гальмує ріст пухлинних клітин після того, як вони вже дисеміновані kisspeptin-1 (KiSS1), mitogen-activated protein kinase kinase (MKK4), mitogen-activated protein kinase (p38MAPK) і MKK7) [67].

Показано, що експресія супресорів метастазування була пригнічена в метастатичних пухлинних клітинах, порівняно з онкогенними, але не метастатичними пухлинними клітинами. Було ідентифіковано понад двадцять

Огляди

генів-супресорів [67]. Визначення механізмів утворення метастатичних супресорів може мати потенційне терапевтичне значення.

Також було ідентифіковано цілу низку генів, які кодуєть фактори, що пригнічують метастази, зокрема Nm23, CAD1, MKK4, KAI-1 (CD82), thioredoxin-interacting protein (TXNIP), calcitonin receptor-stimulating peptide (CRSP3), BRMS1, KiSS-1 та інші. Деякі з цих генів були досліджені в пухлинах ЩЗ, зокрема Nm23, CAD1, KAI-1, KiSS-1, heptahelical G protein-coupled receptor (GPR54) і regulator of calcineurin (RCAN1-4). Інвазивні та метастатичні пухлини характеризуються пониженою регуляцією Nm23, CAD1 і KAI-1. KAI-1 є відомим метастатичним геном-супресором, локалізованим у людини на хромосомі 11p11.2, який спочатку був ідентифікований в пухлинах передміхурової залози. Експресія KAI-1 пригнічена в прогресуючій РТС із метастазами в лімфатичні вузли та в її анапластичній трансформації [61].

Використання моноклональних антитіл для дослідження Nm23-H1 у пацієнтів із фолікулярною карциномою показало вірогідний зворотний зв'язок між метастазуванням і експресією продукту Nm23-H1. Імунореактивність білка Nm23-H1 була обернено пропорційно пов'язана з метастатичним потенціалом пухлин і смертністю пацієнтів із follicular thyroid cancer (FTC). Виявили також, що кількість Nm23-H1 у метастатичній тканині лімфатичних вузлів є нижчою, ніж у первинній пухлині диференційованого раку ЩЗ. Метастін (кіспептин – продукт гена KiSS-1) був описаний в якості інгібітора метастазів у лініях клітин меланоми і карциноми молочної залози. Показано, що GPR54, рецептор кіспептину над-експресується в РТС, але рідко експресується в FTC, оскільки папілярний рак із меншою ймовірністю розвиває віддалені метастази, ніж фолікулярний рак ЩЗ [61].

Вплив мікрооточення пухлин ЩЗ. Необхідно відзначити вплив оточення (ніші) пухлини, що визначає її утворення і, особливо, розвиток. Під час розвитку пухлини клітини раку постійно контактують із навколишнім мікросередовищем через біохімічні та біофізичні сигнали. Зокрема, мікросередовище пухлини може ініціювати в клітинах карциноми програму морфогенезу – ЕМТ для сприяння місцевій інвазії

та метастатичному поширенню [61, 68, 69]. Накопичується все більше даних щодо ролі стромального мікросередовища, яке впливає на розвиток пухлинних клітин, визначає різні стадії прогресування раку, зокрема метастазування пухлинних клітин і регуляцію поведінки трансформованих клітин [61].

Виявлено безліч мікроекологічних факторів, що сприяють ЕМТ, включаючи прозапальні цитокіни (продукти секреції активованих стромальних клітин), стан гіпоксії, компоненти позаклітинного матриксу та механічні властивості строми [68]. Отримані дані свідчать про те, що нормальні клітини організму в межах мікрооточення пухлини також відіграють критичну роль у зміні метастатичної поведінки [70]. Вплив мікросередовища опосередковується, головним чином, через двонаправлені взаємодії між епітеліальними пухлинними клітинами і сусідніми клітинами строми, такими як ендотеліальні та імунні [61]. Взаємодія включає адгезію, протеоліз, міграцію, захист від імунної системи, лімфо-/ангіогенез і хомінг щодо органів-мішеней.

Іноді в РТС спостерігається інфільтрація лімфоцитів, особливо з *rearranged during transfection (RET)*/РТС перебудовами. Запалення пов'язане з розвитком і прогнозом РТС [71, 72]. Припускають, що конкретні види інфільтрованих лімфоцитів впливають на розмір пухлини і локальне метастазування. Пухлина секретує мікровезикули, що походять із плазматичної мембрани, які несуть матриксні металопротеїнази. Мікровезикули можуть допомогати міграції пухлинних клітин у межах солідної тканини [73].

Екзосоми, що несуть білки, ліпіди і РНК, опосередковують міжклітинну комунікацію різних типів клітин і функціонують у фізіологічному стані і в стані патології [73]. Пухлинні екзосоми можуть брати участь у метастатичному поширенні пухлинних клітин шляхом модифікації клітин-попередників кісткового мозку і сприяння їхній міграції в ділянки майбутніх метастаз, шляхом безпосереднього посіву в лімфатичних вузлах, що дрениують пухлину, перед міграцією самих пухлинних клітин або шляхом посилення локальної мобільності пухлинних клітин за допомогою комплексної взаємодії з оточуючими фібробластами [74, 75].

Можлива участь мікрооточення в канцерогенезі ЩЗ ґрунтується на спостереженнях, згідно з якими chronic autoimmune thyroiditis (AIT) може супроводжуватися злоякісною трансформацією тканини ЩЗ [72]. Тобто, РТС краще розвивається, у випадку співіснування в залозі клітин з онкогенними мутаціями і АІТ. Порушення тканинного гомеостазу через хронічне запалення може створити умови для проліферації клітин, які мають спонтанну *RET*/*PTC*-перебудову [71].

Вже відзначалась роль NF-κB у патогенезі anaplastic thyroid carcinoma (АТС), ефекти якого пов'язані з гальмуванням апоптозу, активацією проліферації клітин, прогресією пухлин, їх інвазивністю, а також стійкістю до опромінення та хіміотерапії. Важливо також зазначити, що опромінення клітин активує сигнальний каскад NF-κB [76]. У карциномах ЩЗ спостерігається конститутивна активація NF-κB і значно збільшується кількість мРНК і білка субодиниці фактора – p65, порівняно з нормальними клітинами, що підтверджує участь NF-κB в генезі раку ЩЗ [77-79].

RET/*PTC* перебудови, а також *B-Raf* і *Ras* мутації ініціюють *MAPK*-каскад, який, зі свого боку, призводить до активації NF-κB і, опосередкованих онкогенами, прогресії і агресивної поведінки РТС [80]. Показано також, що в клітинах папілярного раку ЩЗ людини, мутація *B-Raf V600E* активує не лише *MAPK*, але і сигнальний шлях NF-κB, який спричиняє стійкість до апоптозу і посилення інвазивного потенціалу клітин. Нами встановлено зворотний зв'язок між NF-κB і *B-Raf* – пригнічення активності фактора специфічними інгібіторами призводить до інактивації *Raf* [81].

Є дані, що *RET*/*PTC3* перебудова може також активувати канонічний шлях NF-κB через стабілізацію NF-κB-індукуючої кінрази (NIK) в РТС. Генетичний фон *RET*/*PTC3* пов'язаний із секрецією прозапальних медіаторів (у тому числі *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)* і *monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)*, контрольованих NF-κB) і здатен пригнічувати вроджений імунітет проти раку. Запальний процес хронічно активує NF-κB, що, зі свого боку, стимулює експресію цитокінів, хемокінів, факторів росту і каскадів протеаз, які сприяють ініціації, прогресу пухлин і забезпечують

нішу для злоякісної трансформації. Вважається, що каскад NF-κB є перспективною терапевтичною мішенню при лікуванні раку ЩЗ [69].

Радіотерапія є усталеною терапевтичною модальністю в онкології, яка забезпечує кращу виживаність для кількох різних типів раку і, у першу чергу, карцином ЩЗ. Однак рецидиви раку після променевої терапії часто призводять до більш агресивних станів, які важко лікувати і які мають несприятливий характер. Накопичені дані свідчать, що опромінене пухлинне русло сприяє такій агресивній поведінці, але механізми впливу залишаються ще не до кінця ясними.

Раніше були виявлені нерозпізнані клітинні та молекулярні події, які сприяють росту, інвазії та метастазуванню пухлин, що прогресують в опроміненому мікросередовищі. Клітинні механізми включають пригнічення ангиогенезу, формування стану гіпоксії, активацію та диференціювання стромальних клітин, а також мобілізацію клітин кісткового мозку з васкулогенною та прометастатичною активністю. Ідентифіковані шляхи включають TGF-β receptor I kinase (TGF-β/ALK5), CXCL12/CXCR4, KIT ligand (KITL)/KIT та cysteine-rich angiogenic inducer 61 (CYR61)/інтегрин αvβ5, а також *Raf-1*, *MEK*, *ERK* та *Elk-1* [82, 83].

Маркери метастазування для карцином цитоподібної залози

1. Придбання мезенхімальних маркерів, таких як віментин або S100A4 (S100 кальцій-зв'язуючий білок A4, також відомий як fibroblast-specific protein-1 (FSP1), епітеліальними клітинами карциноми пов'язане з підвищеним метастатичним потенціалом, як і ядерна надекспресія β-катеніну та втрата молекул адгезії, таких як E-кадгерин, епітеліальними клітинами. Ініціація експресії FSP1 і, можливо, discoidin domain receptor tyrosine kinase 2 (DDR2) пов'язана з порушенням базальної мембрани [54, 84].
2. Підвищена експресія HSP47, колагену I (α1), колагену 2 (α2), N-кадгерину або віментину, ядерна релокалізація CArG box-binding factor-A (CBF-A) або β-катеніну/lymphoid enhancer factor (LEF), початок експресії факторів транскрипції: Snail,

Огляди

- Slug або Twist, втрата або часткова втрата маркерів епітелію, таких як цитокератин, E-кадгерин, білка щільних контактів zonula occludens-1 (ZO-1) асоціюється з ЕМТ. Для моніторингу прогресу ЕМТ часто використовується заміна (перемикання) E-кадгерину на N-кадгерин, який експресується в мезенхімальних клітинах, фібробластах та клітинах раку. Експресія інтегрину $\alpha 5$ також корелює з метастатичним потенціалом клітин. Іншим маркером ЕМТ, який відображає адаптацію до зміненого мікросередовища ЕСМ, асоційованого з ЕМТ, є колаген-специфічна рецепторна тирозинкіназа DDR2, що опосередковує регуляцію MMP1 та мобільність клітин. Ур-регуляція білка ЕСМ ламініну 5 ($\alpha 3\beta 3\gamma 2$) асоціюється з ЕМТ 3 типу – у злоякісних пухлинах. Ламінін 5, що виявляється в переривчастих структурах ламіну, пов'язаний з інвазивними пухлинами.
- Експресія FGF19 була локалізована в цитоплазмі злоякісних клітин і спостерігалася у 82 із 100 пацієнтів із раком ШЗ. FGF19 асоціюється зі злоякісними пухлинами ШЗ, що підкреслює його потенціал як молекулярного маркера для ранньої діагностики. FGF19 може функціонувати як ендокринний фактор, який відіграє вирішальну роль у регуляції різних клітинних процесів, таких як метаболізм глюкози, ліпідів та вітаміну D, а також синтез жовчних кислот [85]. Порушення сигнального шляху FGF19/FGFR4/ β Клото (β KL) може відігравати певну роль у розвитку раку ШЗ. Відомо, що β KL діє як ко-рецептор для FGFR4, який є основним рецептором, що розпізнає FGF19. Порушення регуляції цієї сигнальної осі причетне до патогенезу кількох ракових захворювань [86].
 - АТФ-зв'язуючі касети ABCG2 були високоекспресивними на запущених стадіях раку і пов'язані з метастазуванням в лімфатичні вузли.
 - Рухливість і проникнення пухлинних клітин через ендотеліальний шар, базальну мембрану і стимульований ангиогенез навколо пухлин, що розвиваються, здійснюється і регулюються за участю білків клітинної поверхні: ОВ-кадгерину, $\alpha 5\beta 1$ інтегрину, $\alpha V\beta 6$ інтегрину, трансмембранного гепарансульфат протеоглікана – синдекана-1.
 - Маркери цитоскелету: FSP1, α -smooth muscle actin (α -SMA), які експресуються асоційованими з пухлиною фібробластами, та β -катенін пов'язані з інвазивністю карциноми.
 - Фактори транскрипції: fibroblast transcription site-1 (FTS-1) є регуляторним елементом і присутній у промоторній області різних генів, пов'язаних з ЕМТ (включаючи ті, що кодують FSP1, Twist, Snail1, high mobility group AT-hook 2 (HMGA2), LEF1, EE26 avian erythroblastosis virus transcription factor-1 (Ets-1), E-кадгерин, β -катенін, ZO-1, α -SMA та віментин). При розвитку метастатичних ракових клітин до ЕМТ 3 типу Twist може діяти незалежно від Snail1 щодо пригнічення E-кадгерину і збільшення рівня фібронектину та N-кадгерину. Індуктори ЕМТ TGF- $\beta 1$, Snail, Twist, zinc-finger E-box binding protein 1 (ZEB1), zinc-finger E-box binding protein 2 (ZEB2) або Gooseoid посилюють експресію forkhead box protein C2 (FOXC2), який індукує, у свою чергу, ЕМТ [87].
 - У пацієнтів із РТС виявлення ракових стовбурових клітин може бути використане в якості прогностичних маркерів метастазування. Рівні маркерів CD44, CD133 та epithelial cell adhesion molecule (EpCAM) були значно підвищені в тканинах РТС. Виявлена позитивна кореляція між цими маркерами і стадією пухлини, станом лімфатичних вузлів і рівнем метастазування [88].
 - MMP-2 і CD44v6 можуть бути прогностичними маркерами ризику розвитку бічних шийних lymph node metastasis (LNM) у пацієнтів із РТС. До того ж, експресія CD44 сильно корелює з мутацією B-Raf [89]. Присутність MMP-2 у передопераційній сироватці може слугувати біомаркером для діагностики РТС та прогностичним показником для LNM та structurally persistent/recurrent disease (SPRD) у пацієнтів чоловічої статі [90].
 - Асоціація високих рівнів коекспресії VEGF-C, сурвайвіну та активної MMP-9 з лімфатичними метастазами і локальною інвазивністю РТС говорить про їх потенційну користь як прогностичних біомаркерів

агресивного РТС [91]. Interleukin-17B (IL-17RB) може посилити інвазію та метастазування пухлинними клітинами ЩЗ за допомогою експресії MMP-9, опосередкованої ERK1/2 [92]. Стимуляція TGF- β активує pSmad2-залежну експресію S100A4 та MMP-2/9 та посилює міграцію клітин та їх інвазивність [85]. Оцінка рівнів TSP-1 та ITG (integrin) рецепторів може сприяти більш ранньому виявленню метастатичного потенціалу B-RafV600E-позитивного агресивного раку ЩЗ – АТС [93].

11. Ур-регуляція MUC15 (MUCIN15) сильно корелює з прогресуванням раку ЩЗ. MUC15 відіграє важливу роль у формуванні сфер (ключова характеристика стовбурових клітин і CSC), як це видно з експресії маркерів стовбурових клітин, таких як sex determining region Y (SRY)-box 2 (SOX2), Krüppel-like factor 4 (KLF4), aldehyde dehydrogenase1(ALDH1) A3 і інтерлейкін 6 (IL6). Крім того, MUC15 активує ектопічну експресію ERK через G-protein-coupled receptor (GPCR/cAMP) та шлях інтегрин/кіназа фокальної адгезії. MUC15 відіграє найважливішу роль у опосередкованні стовбурових властивостей клітин пухлин ЩЗ. Високі показники експресії MUC15 у пухлинах корелюють із віком, віддаленими метастазами та наявністю мультифокальності. Ектопічна експресія MUC1 підвищує рівень CSC-маркерів, таких як OCT4, SOX2, ALDH1A1, IL6 та CXCR4. Вважається, що ур-регуляція MUC1 суттєво сприяє агресивності РТС. Так само, ур-регуляція MUC4 спостерігається у 20% клітин РТС порівняно з нормальними клітинами [94].
12. Одними з найважливіших маркерів метастазування для папілярної карциноми ЩЗ, особливо щодо утворення йодрезистентних метастазів, є рівні експресії тироглобуліну, тиреоїдної пероксидази та, меншою мірою, цитокератину-17 [95, 96].

Висновки

1. Давно визнано, що метастазування є надзвичайно складним процесом. Успіхи в розумінні цього процесу були обмежені саме через його складність. По мірі того, як стають відомими нові факти щодо генетичних змін в клітинах, стає все більш очевидним,

що взаємодія між генами, пов'язаними з канцерогенезом і мікросередовищем пухлини відіграє все більшу роль у моделюванні та концептуалізації механізмів метастазування.

2. Хоча у випадку папілярної карциноми щитоподібної залози метастази утворюються не так часто, як при інших типах раку, все ж спостерігається значний відсоток рецидивів хвороби з формуванням метастазів у лімфатичні вузли, легені та кістки. Особливу небезпеку становлять радіоїод-резистентні метастази, які є основною причиною летальних випадків. Тому дослідження маркерів метастазування є важливим на перед- і післяопераційному етапах лікування хворих із метою оцінки ймовірності виникнення метастазів у найближчій та віддаленій перспективах.

Список використаної літератури

1. Welch DR, Hurst DR. Defining the hallmarks of metastasis. *Cancer Res.* 2019;79(12):3011-27.
2. McGranahan N, Swanton C. Cancer evolution constrained by the immune microenvironment. *Cell.* 2017;170(5):825-7.
3. McGranahan N, Swanton C. Clonal heterogeneity and tumor evolution: Past, present, and the future. *Cell.* 2017;168(4):613-28.
4. Bentolila LA, Prakash R, Mihic-Probst D, Wadehra M, Kleinman HK, Carmichael TS, et al. Imaging of angiotropism/vascular cooption in a murine model of brain melanoma: implications for melanoma progression along extravascular pathways. *Sci Rep.* 2016;6:23834.
5. Welch DR. Tumor heterogeneity – a 'contemporary concept' founded on historical insights and predictions. *Cancer Res.* 2016;76(1):4-6.
6. Hunter KW, Amin R, Deasy S, Ha NH, Wakefield L. Genetic insights into the morass of metastatic heterogeneity. *Nat Rev Cancer.* 2018;18(4):211-23.
7. Liu R, Wang X, Chen GY, Dalerba P, Gurney A, Hoey T, et al. The prognostic role of a gene signature from tumorigenic breast-cancer cells. *N Engl J Med.* 2007;356(3):217-26.
8. Bohl CR, Harihar S, Denning WL, Sharma R, Welch DR. Metastasis suppressors in breast cancers: mechanistic insights and clinical potential. *J Mol Med.* 2014;92(1):13-30.
9. van der Horst G, Bos L, van der Pluijm G. Epithelial plasticity, cancer stem cells, and the tumor-supportive stroma in bladder carcinoma. *Mol Cancer Res.* 2012;10(8):995-1009.
10. Romano S, Tufano M, D'Arrigo P, Vigorito V, Russo S, Romano MF. Cell stemness, epithelial-to-mesenchymal transition, and immunoevasion: Intertwined aspects in cancer metastasis. *Semin Cancer Biol.* 2020;60:181-90.
11. Steinbichler TB, Savic D, Dudás J, Kvitsaridze I, Skvortsov S, Riechelmann H, Skvortsova II. Cancer stem cells and their unique role in metastatic spread. *Semin Cancer Biol.* 2020;60:148-56.
12. Liu, Y, Cao, X. Characteristics and significance of the pre-metastatic niche. *Cancer Cell.* 2016;30(5):668-81.
13. Zhang X, Xiang J. Remodeling the microenvironment before occurrence and metastasis of cancer. *Int J Biol Sci.* 2019;15(1):105-13.
14. Peinado H, Zhang H, Matei IR, Costa-Silva B, Hoshino A, Rodrigues G, et al. Pre-metastatic niches: organ-specific homes for metastases. *Nat Rev Cancer.* 2017;17(5):302-17.
15. Zhang H, Freitas D, Kim HS, Fabijanic K, Li Z, Chen H, et al. Identification of distinct nanoparticles and subsets of extracellular

Огляди

- vesicles by asymmetric flow field- flow fractionation. *Nat Cell Biol.* 2018;20(3): 332-43.
16. Sansone P, Savini C, Kurelac I, Chang Q, Amato LB, Strillacci A, et al. Packaging and transfer of mitochondrial DNA via exosomes regulate escape from dormancy in hormonal therapy-resistant breast cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017;114(43): E9066-75.
 17. Matei I, Kim HS, Lyden D. Unshielding exosomal RNA unleashes tumor growth and metastasis. *Cell.* 2017;170(2):223-5.
 18. Cox TR, Rumney RMH, Schoof EM, Perryman L, Hoye AM, Agrawal A, et al. The hypoxic cancer secretome induces pre-metastatic bone lesions through lysyl oxidase. *Nature.* 2015;522(7554):106-10.
 19. Li L, Li C, Wang S, Wang Z, Jiang J, Wang W, et al. Exosomes derived from hypoxic oral squamous cell carcinoma cells deliver miR-21 to normoxic cells to elicit a prometastatic phenotype. *Cancer Res.* 2016;76(7):1770-80.
 20. Wang X, Luo G, Zhang K, Cao J, Huang C, Jiang T, et al. Hypoxic tumor-derived exosomal miR-301a mediates M2 macrophage polarization via PTEN/PI3Kgamma to promote pancreatic cancer metastasis. *Cancer Res.* 2018;78(16):4586-98.
 21. Yang H, Fu H, Xu W, Zhang X. Exosomal non-coding RNAs: a promising cancer biomarker. *Clin Chem Lab Med.* 2016;54(12):1871-9.
 22. Stuelten CH, Parent CA, Montell DJ. Cell motility in cancer invasion and metastasis: insights from simple model organisms. *Nat Rev Cancer.* 2018;18(5):296-312.
 23. Neophytou C, Boutsikos P, Papageorgis P. Molecular mechanisms and emerging therapeutic targets of triple-negative breast cancer metastasis. *Front Oncol.* 2018;8:31.
 24. Gkretsi V, Stylianopoulos T. Editorial: Metastasis: From Cell Adhesion and Beyond. *Front Oncol.* 2019;9:214.
 25. Naba A, Clauser KR, Lamar JM, Carr SA, Hynes RO. Extracellular matrix signatures of human mammary carcinoma identify novel metastasis promoters. *Elife.* 2014;3: e01308.
 26. Moon HJ, Finney J, Xu L, Moore D, Welch DR, Mure M. MCF-7 cells expressing nuclear associated lysyl oxidase-like 2 (LOXL2) exhibit an epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) phenotype and are highly invasive in vitro. *J Biol Chem.* 2013;288(42):30000-8.
 27. Hamidi H, Ivaska J. Every step of the way: integrins in cancer progression and metastasis. *Nat Rev Cancer.* 2018;18(9):533-48.
 28. Mason SD, Joyce JA. Proteolytic networks in cancer. *Trends Cell Biol.* 2011; 21(4):228-37.
 29. Revach OY, Geiger B. The interplay between the proteolytic, invasive, and adhesive domains of invadopodia and their roles in cancer invasion. *Cell Adh Migr.* 201;8(3):215-25.
 30. Carron EC, Homra S, Rosenberg J, Coffelt SB, Kittrell F, Zhang Y, et al. Macrophages promote the progression of premalignant mammary lesions to invasive cancer. *Oncotarget.* 2017;8(31):50731-46.
 31. Ao Z, Shah SH, Machlin LM, Parajuli R, Miller PC, Rawal S, et al. Identification of cancer-associated fibroblasts in circulating blood from patients with metastatic breast cancer. *Cancer Res.* 2015;75(22):4681-7.
 32. Gkoutela S, Castro-Giner F, Szczerba BM, Vetter M, Landin J, Scherrer R, et al. Circulating tumor cell clustering shapes DNA methylation to enable metastasis seeding. *Cell.* 2019; 176(1-2):98-112.
 33. Cho EJ, Kim MH, Cha SH, Hyun S, Jeong S, Lee JD. Breast cancer cutaneous metastasis at core needle biopsy site. *Ann Dermatol.* 2010;22(2):238-40.
 34. Folkman J. Angiogenesis. *Annu Rev Med.* 2006;57:1-18.
 35. Albregues J, Shields MA, Ng D, Park CG, Ambrico A, Poindexter ME, et al. Neutrophil extracellular traps produced during inflammation awaken dormant cancer cells in mice. *Science.* 2018;361(6409): ea04227.
 36. Lu Z, Hunter T. Metabolic kinases moonlighting as protein kinases. *Trends Biochem Sci.* 2018;43(4):301-10.
 37. Wang W, Wang L, Ruan L, Oh J, Dong X, Zhuge Q, et al. Extracellular vesicles extracted from young donor serum attenuate inflammation via partially rejuvenating aged T-cell immunotolerance. *FASEB J.* 2018;32(11): fj201800059R.
 38. Klassen LMB, Chequin A, Manica GCM, Biembengut IV, Toledo MB, Baura VA, et al. MMP9 gene expression regulation by intragenic epigenetic modifications in breast cancer. *Gene.* 2018;642:461-6.
 39. Fei F, Liu K, Li C, Du J, Wei Z, Li B, et al. Molecular mechanisms by which S100A4 regulates the migration and invasion of PGCCs with their daughter cells in human colorectal cancer. *Front Oncol.* 2020;10:182.
 40. Ma L, Sun P, Zhang JC, Zhang Q, Yao SL. Proinflammatory effects of S100A8/A9 via TLR4 and RAGE signaling pathways in BV-2 microglial cells. *Int J Mol Med.* 2017;40(1):31-8.
 41. Cedervall J, Zhang YY, Olsson AK. Tumor-induced NETosis as a risk factor for metastasis and organ failure. *Cancer Res.* 2016;76(15):4311-5.
 42. Beadnell TC, Scheid AD, Vivian CJ, Welch DR. Roles of the mitochondrial genetics in cancer metastasis: not to be ignored any longer. *Cancer Metastasis Rev.* 2018;37(4):615-32.
 43. Mowers EE, Sharifi MN, Macleod KF. Functions of autophagy in the tumor microenvironment and cancer metastasis. *FEBS J.* 2018;285(10):1751-66.
 44. Boire A, Zou Y, Shieh J, Macalino DG, Pentsova E, Massague J. Compartment 3 adapts the cerebrospinal fluid for leptomeningeal metastasis. *Cell.* 2017;168(6):1101-13.
 45. Zhuang X, Zhang H, Li X, Cong M, Peng F, et al. Differential effects on lung and bone metastasis of breast cancer by Wnt signalling inhibitor DKK1. *Nat Cell Biol.* 2017;19(10):1274-85.
 46. Aguirre-Ghiso JA, Sosa MS. Emerging topics on disseminated cancer cell dormancy and the paradigm of metastasis. *Annu Rev Cancer Biol.* 2018;2:377-93.
 47. Manjili MH. A theoretical basis for the efficacy of cancer immunotherapy and immunogenic tumor dormancy: the adaptation model of immunity. *Adv Cancer Res.* 2018;137:17-36.
 48. Ghajar CM, Peinado H, Mori H, Matei IR, Evason KJ, Brazier H, et al. The perivascular niche regulates breast tumour dormancy. *Nat Cell Biol.* 2013;15(7):807-17.
 49. Patel LR, Camacho DF, Shiozawa Y, Pienta KJ, Taichman RS. Mechanisms of cancer cell metastasis to the bone: a multistep process. *Future Oncol.* 2011;7(11):1285-97.
 50. Yumoto K, Eber MR, Berry JE, Taichman RS, Shiozawa Y. Molecular pathways: niches in metastatic dormancy. *Clin Cancer Res.* 2014;20(13):3384-9.
 51. Kaur A, Ecker BL, Douglass SM, Kugel CH III, Webster MR, Almeida FV, et al. Remodeling of the collagen matrix in aging skin promotes melanoma metastasis and affects immune cell motility. *Cancer Discov.* 2019;9(1):64-81.
 52. Kuol N, Stojanovska L, Apostolopoulos V, Nurgali K. Role of the nervous system in cancer metastasis. *J Exp Clin Cancer Res.* 2018;37(1):5.
 53. Tsuji T, Ibaragi S, Hu GF. Epithelial-mesenchymal transition and cell cooperativity in metastasis. *Cancer Res.* 2009;69(18):7135-9.
 54. Baquero P, Sánchez-Hernández I, Jiménez-Mora E, Orgaz JL, Jiménez B, Chiloehes A. (V600E)BRAF promotes invasiveness of thyroid cancer cells by decreasing E-cadherin expression through a Snail-dependent mechanism. *Cancer Lett.* 2013;335(1):232-41.
 55. Huber MA, Kraut N, Beug H. Molecular requirements for epithelial-mesenchymal transition during tumor progression. *Curr Opin Cell Biol.* 2005;17(5):548-58.
 56. Zhang Z, Liu ZB, Ren WM, Ye XG, Zhang YY. The miR-200 family regulates the epithelial-mesenchymal transition induced by EGF/EGFR in anaplastic thyroid cancer cells. *Int J Mol Med.* 2012;30(4):856-62.
 57. Jiang K, Li G, Chen W, Song L, Wei T, Li Z, et al. Plasma exosomal miR-146b-5p and miR-222-3p are potential biomarkers for lymph node metastasis in papillary thyroid carcinomas. *Onco Targets Ther.* 2020;13:1311-9.
 58. Zhang X, Liu L, Deng X, Li D, Cai H, Ma Y, et al. MicroRNA 483-3p targets Pard3 to potentiate TGF-β1-induced cell migration, invasion, and epithelial-mesenchymal transition in anaplastic thyroid cancer cells. *Oncogene.* 2019;38(5):699-715.
 59. Wang Z, Liu W, Wang C, Ai Z. miR-873-5p inhibits cell migration and invasion of papillary thyroid cancer via regulation of CXCL16. *Onco Targets Ther.* 2020;13:1037-46.
 60. Saiselet M, Gacquer D, Spinette A, Craciun L, Decaussin-Petrucci M, Andry G, et al. New global analysis of the microRNA transcriptome of primary tumors and lymph node metastases of papillary thyroid cancer. *BMC Genomics.* 2015;16:828.
 61. Xie J, Fan, Y, Zhang X. Molecular mechanisms in differentiated thyroid cancer. *Front Biosci (Landmark ed.).* 2016;21:119-29.

62. Song E, Song DE, Ahn J, Kim TY, Kim WB, Shong YK, et al. Genetic profile of advanced thyroid cancers in relation to distant metastasis. *Endocr Relat Cancer*. 2020; ERC-19-0452.R1.
63. Torregrossa L, Giannini R, Borrelli N, Sensi E, Melillo RM, Leocata P, et al. CXCR4 expression correlates with the degree of tumor infiltration and BRAF status in papillary thyroid carcinomas. *Modern Pathology*. 2012;25(1):46-55.
64. Tan A, Xia N, Gao F, Mo Z, Cao Y. Angiogenesis-inhibitors for metastatic thyroid cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;2010(3): CD007958.
65. Ferrari SM, Fallahi P, Ruffilli I, Elia G, Ragusa F, Paparo SR, et al. Molecular testing in the diagnosis of differentiated thyroid carcinomas. *Gland Surg*. 2018;7(Suppl 1): S19-29.
66. Hurst DR, Welch DR. Metastasis suppressor genes at the interface between the environment and tumor cell growth. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2011;286:107-80.
67. Cook LM, Hurst DR, Welch DR. Metastasis suppressors and the tumor microenvironment. *Semin Cancer Biol*. 2011;21(2):113-22.
68. Олейник ЕК, Шибаев МИ, Игнатьев КС, Олейник ВМ, Жулай ГА. Микроокружение опухоли: формирование иммунного профиля. *Медицинская Иммунология*. 2020;22(2):207-20. (Oleinik EK, Shibaev MI, Ignatiev KS, Oleinik VM, Zhulai GA. Tumor microenvironment: the formation of the immune profile. *Med Immunol (Russia)*. 2020;22(2):207-220. (In Russ.))
69. Li X, Abdel-Mageed AB, Mondal D, Kandil E. The nuclear factor kappa-B signalling pathway as a therapeutic target against thyroid cancers. *Thyroid*. 2013;23(2):209-18.
70. Peinado H, Lavotshkin S, Lyden D. The secreted factors responsible for pre-metastatic niche formation: old sayings and new thoughts. *Semin Cancer Biol*. 2011;21(2):139-46.
71. Guarino V, Castellone MD, Avilla E, Melillo RM. Thyroid cancer and inflammation. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;321(1):94-102.
72. Muzza M, Degl'Innocenti D, Colombo C, Perrino M, Ravasi E, Rossi S, et al. The tight relationship between papillary thyroid cancer, autoimmunity and inflammation: clinical and molecular studies. *Clin Endocrinol*. 2010;72(5):702-8.
73. Colombo M, Raposo G, Thery C. Biogenesis, secretion, and intercellular interactions of exosomes and other extracellular vesicles. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2014;30:255-89.
74. Peinado JM, Leao C, Nicolau van Uden, a life with yeasts (1921-1991). *IUBMB Life*. 2012;64(6):556-60.
75. Luga V, Zhang L, Vilorio-Petit AM, Ogunjimi AA, Inanlou MR. Exosomes mediate stromal mobilization of autocrine Wnt-PCP signaling in breast cancer cell migration. *Cell*. 2012;151(7):1542-56.
76. Pushkarev VM, Kovzun OI, Pushkarev VV, Guda BB, Tronko MD. Biochemical aspects of the combined use of taxanes, irradiation and other antineoplastic agents for the treatment of anaplastic thyroid carcinoma. *Ukr Biochem J*. 2018;90(5):5-19.
77. Pacifico F, Leonardi A. Role of NF-kappaB in thyroid cancer. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;321(1):29-35.
78. Giuliani C, Bucci I, Napolitano G. The role of the transcription factor Nuclear Factor-kappa B in thyroid autoimmunity and cancer. *Front Endocrinol*. 2018;9:471.
79. Pires BRB, Silva RCMC, Ferreira GM, Abdelhay E. NF-κB: two sides of the same coin. *Genes*. 2018;9(1):24.
80. Spitschak A, Meier C, Kowtharapu B, Engelmann D, Pützer BM. MiR-182 promotes cancer invasion by linking RET oncogene activated NF-κB to loss of the HES1/Notch1 regulatory circuit. *Mol Cancer*. 2017;16(1):24.
81. Pushkarev VV, Starenki DV, Pushkarev VM, Kovzun OI, Tronko MD. Inhibitor of the transcription factor NF-κB, DHMEQ, enhances the effect of paclitaxel on cells of anaplastic thyroid carcinoma in vitro and in vivo. *Ukr Biochem J*. 2015;87(3):33-44.
82. Kuonen F, Secondini C, Rüegg C. Molecular pathways: emerging pathways mediating growth, invasion, and metastasis of tumors progressing in an irradiated microenvironment. *Clin Cancer Res*. 2012;18(19):5196-202.
83. Hou CH, Lin FL, Hou SM, Liu JF. Cyr61 promotes epithelial-mesenchymal transition and tumor metastasis of osteosarcoma by Raf-1/MEK/ERK/Elk-1/TWIST-1 signaling pathway. *Mol Cancer*. 2014;13:236.
84. Liang H, Zhong Y, Luo Z, Huang Y, Lin H, Zhan S, et al. Diagnostic value of 16 cellular tumor markers for metastatic thyroid cancer: an immunohistochemical study. *Anticancer Res*. 2011;31(10):3433-40.
85. Zhang X, Wang Z, Tian L, Xie J, Zou G, Jiang F. Increased expression of FGF19 contributes to tumor progression and cell motility of human thyroid cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;154(1):52-8.
86. Motylewska E, Stępień T, Borkowska M, Kuzdak K, Siejka A, Komorowski J, et al. Alteration in the serum concentrations of FGF19, FGFR4 and βKlotho in patients with thyroid cancer. *Cytokine*. 2018;105:32-6.
87. Da C, Wu K, Yue C, Bai P, Wang R, Wang G, et al. N-cadherin promotes thyroid tumorigenesis through modulating major signaling pathways. *Oncotarget*. 2017;8(5):8131-42.
88. Lin Z, Lu X, Li W, Sun M, Peng M, Yang H, et al. Association of cancer stem cell markers with aggressive tumor features in papillary thyroid carcinoma. *Cancer Control*. 2015;22(4):508-14.
89. Han SA, Jang JH, Won KY, Lim SJ, Song JY. Prognostic value of putative cancer stem cell markers (CD24, CD44, CD133, and ALDH1) in human papillary thyroid carcinoma. *Pathol Res Pract*. 2017;213(8):956-63.
90. 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;13(6): e0198896.
91. Selemetjev S, Savin S, Paunovic I, Tatic S, Cvejic D. Concomitant high expression of survivin and vascular endothelial growth factor-C is strongly associated with metastatic status of lymph nodes in papillary thyroid carcinoma. *J Can Res Ther*. 2018;14(Suppl): S114-9.
92. Ren L, Xu Y, Liu C, Wang S, Qin G. IL-17RB enhances thyroid cancer cell invasion and metastasis via ERK1/2 pathway-mediated MMP-9 expression. *Mol Immunol*. 2017;90:126-35.
93. Duquette M, Sadow PM, Lawler J, Nucera C. Thrombospondin-1 silencing down-regulates integrin expression levels in human anaplastic thyroid cancer cells with BRAF(V600E): new insights in the host tissue adaptation and homeostasis of tumor microenvironment. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013;4:189.
94. Choi C, Thi Thao Tran N, Van Ngu T, Woong Park S, Suk Song M, Hyun Kim S, et al. Promotion of tumor progression and cancer stemness by MUC15 in thyroid cancer via the GPCR/ERK and integrin-FAK signaling pathways. *Oncogenesis*. 2018;7(11):85.
95. Тронько МД, Гулеватий СВ, Совенко ТК, Матящук СІ, Марков ВВ, Божок ЮМ, Зелінська ГВ. Діагностика та радіонуклідна лікування тиреоїдного раку у хворих молодого віку. *Ендокринологія*. 2013;1=8(2):5-10 (Tronko MD, Gulevaty SV, Sovenko TK, Matyashchuk SI, Markov VV, Bozhok YuM, Zelinska GV. Diagnostics and radionuclide therapy of thyroid cancer in young patients. *Endokrynologia*. 2013;8(2):5-10)
96. Zelinskaya A. Immunocytochemical characteristics of thyrocytes in radioiodine refractory metastases of papillary thyroid cancer. *Exp Oncol*. 2019;41(4):342-345.

(Надійшло до редакції 14.07.2020 р.)

Молекулярные механизмы образования метастазов. Маркеры метастазирования при карциноме щитовидной железы (обзор литературы)

П.П. Зинич, В.М. Пушкарёв, М.Ю. Болгов, Б.Б. Гуда, В.В. Пушкарёв

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

Резюме. Метастазы являются причиной 90% смертей от солидных опухолей. Процесс метастазирования предусматривает выход раковых клеток из первичной опухоли, их переход в кровеносную или другую транспортную систему и, наконец, колонизация и пролиферация в отдаленном органе.

В обзоре описан процесс развития метастатической клетки, обусловленный генетическими, эпигенетическими, позиционными

Огляди

изменениями, сигналами окружающих клеток. Во время эпителиально-мезенхимального перехода опухолевые клетки частично и временно дедифференцируются, меняют свою форму в сторону неполяризованной, подвижной, веретенообразной клетки. Этот переход дает возможность наладить экспрессию генов и приобрести фенотип стволовых клеток. Рассматриваются также механизмы мобильности и инвазивности опухолевых клеток, процессы интравазации, транспортировки, хоминга.

Значительное внимание уделено образованию пре-метастатической ниши, которая характеризуется иммуносупрессией, воспалительными процессами, интенсивным ангиогенезом, пермеабиллизацией сосудов, активным лимфангиогенезом, специфическим органотропизмом и высокой эффективностью перепрограммирования. Подробно проанализирован процесс колонизации метастатической ниши опухолевыми клетками, участие в нем клеток иммунной системы, других клеток крови, прогениторов костного мозга, экзосом, которые образуются в окружении первичной опухоли, метаболических ферментов и провоспалительных цитокинов.

Акцент сделан на процессе метастазирования опухолей щитовидной железы (ЩЖ). Приведены и проанализированы основные маркеры метастазирования для карцином ЩЖ для всех этапов метастатического каскада. Описаны супрессоры метастазирования, оценено влияние микроокружения опухоли, значение воспалительных процессов и других патологий в возникновении и прогрессии карцином щитовидной железы.

Ключевые слова: метастазы, щитовидная железа, метастатическая ниша, эпителиально-мезенхимальный переход, миграция и интравазация опухолевых клеток.

Molecular mechanisms of the formation of metastases. Markers of metastasis in thyroid carcinoma (review literary)

P.P. Zinich, V.M. Pushkarev, M. Yu. Bolgov, B.B. Guda, V.V. Pushkarev

SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl. Acad. Med. Sci. of Ukraine»

Abstract. Metastases account for 90% of deaths from solid tumors. The metastasis process involves the exit of cancer cells from the primary tumor, their transition into the circulatory or other transport system, and finally, colonization and proliferation in a distant organ. The review describes the process of metastatic cell development due to genetic, epigenetic, positional changes, and signals from surrounding cells. During the epithelial-mesenchymal transition, the tumor cells partially and temporarily dedifferentiate, change

their shape towards an unpolarized, mobile, spindle-shaped cell. This transition makes it possible to establish gene expression and acquire the stem cell phenotype. The mechanisms of mobility and invasiveness of tumor cells, the processes of intravasation, transportation, and homing are also considered.

Considerable attention is paid to the formation of a pre-metastatic niche, which is characterized by immunosuppression, inflammatory processes, intense angiogenesis, vascular permeabilization, active lymphangiogenesis, specific organotropism and high reprogramming efficiency. The process of colonization of a metastatic niche by tumor cells, the participation of cells of the immune system, other blood cells, bone marrow progenitors, exosomes, which are formed in the environment of a primary tumor, metabolic enzymes and pro-inflammatory cytokines, are analyzed in detail.

The emphasis is made on the metastatic processes in the thyroid tumors. The main markers of metastasis for thyroid carcinomas for all stages of the metastatic cascade are presented and analyzed. Suppressors of metastasis have been described, the effect of the tumor microenvironment, the importance of inflammatory processes and other pathologies in the occurrence and progression of thyroid carcinomas have been assessed.

Keywords: metastases, thyroid, metastatic niche, epithelial-mesenchymal transition, migration and intravasation of tumor cells.

Для цитування: Зінич ПП, Пушкарєв ВМ, Болгов МЮ, Гуда ББ, Пушкарєв ВВ. Молекулярні механізми утворення метастазів. Маркери метастазування при карциномах щитоподібної залози (Огляд літератури). Ендокринологія. 2020;25(3):227-242. DOI: 10.31793/1680-1466.2020.25-3.227.

Відомості про авторів: Петро Петрович Зінич, канд. мед. наук, старш. наук. співр., ORCID: 0000-0001-8890-4343; Володимир Михайлович Пушкарєв, д-р біол. наук, старш. наук. співр., ORCID: 0000-0003-0347-7771; Михайло Юрійович Болгов, д-р мед. наук, старш. наук. співр., ORCID: 0000-0002-9011-9982; Богдан Богданович Гуда, д-р мед. наук, ORCID: 0000-0002-9181-0679; Віктор Володимирович Пушкарєв, канд. біол. наук, ORCID: 0000-0001-5940-5510.

Особистий внесок: П.П. Зінич, В.М. Пушкарєв, М.Ю. Болгов — написання статті. Б.Б. Гуда, В.В. Пушкарєв — оформлення статті, підготовка до друку, переклад резюме.

Фінансування: Стаття підготована в рамках бюджетного фінансування НАМН України.

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

DOI: 10.31793/1680-1466.2020.25-3.243

Біохімічні і молекулярні механізми розвитку інсулінорезистентності в клітинах жирової тканини

Н.І. Левчук

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

Резюме. Інсулінорезистентність (ІР) тісно пов'язана з ожирінням і є ключовою ланкою в патогенезі цукрового діабету 2-го типу (ЦД2) та низки супутніх захворювань. Споживання надмірної кількості висококалорійної їжі та недостатня фізична активність призводить до накопичення жирової тканини переважно в абдомінально-вісцеральній області. Вісцеральний жир є метаболічно активним. Його клітини виробляють низку біологічно-активних речовин і є місцем синтезу ферментів стероїдних гормонів. Висока метаболічна активність вісцеральної жирової тканини також пов'язана з наявністю в адипоцитах високої щільності β_3 -адренорецепторів, кортикостероїдних і андрогенних рецепторів та відносно низької щільності α_2 -адренорецепторів і рецепторів до інсуліну. Збільшення об'єму вісцеральної жирової тканини призводить до активного ліполізу, що супроводжується утворенням великої кількості вільних жирних кислот (ВЖК), синтезу прозапальних цитокінів (інтерлейкін-6 (ІЛ-6), інтерлейкін-1бета (ІЛ-1 β) і фактор некрозу пухлин альфа (ФНП- α)) та розвитку хронічного системного запалення. Всі ці події призводять до розвитку ІР – стану, що характеризується зниженням чутливості периферичних тканин організму до дії інсуліну. Результати ґрунтовного аналізу наукової літератури дають змогу стверджувати, що вивчення молекулярних механізмів розвитку ІР має важливе практичне значення для удосконалення і розробки нових методів діагностики та лікування осіб із надмірною масою жирової тканини. У даному огляді літератури розглянуто біохімічні і морфологічні особливості структури жирової тканини, її метаболічну активність, а також механізми формування стану клітинної ІР на рецепторному і пострецепторному рівнях. Наведено дані про участь запального процесу в розвитку ІР.

Ключові слова: інсулінорезистентність, абдомінально-вісцеральне ожиріння, адипоцити, запалення, прозапальні цитокіни.

Останніми роками значна увага експериментаторів та діабетологів приділяється вивченню механізмів розвитку ІР. На сьогодні

доведено, що ІР є ключовим чинником розвитку не лише ЦД2, але й багатьох інших захворювань, зокрема атеросклерозу, артеріальної гіпертензії, хвороби Альцгеймера, полікістозу яєчників, неалкогольної жирової хвороби печінки, деяких форм раку [1-7]. Під терміном

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

Огляди

«інсулінорезистентність» розуміють зниження чутливості периферичних тканин (скелетних м'язів, печінки і жирової тканини) до дії інсуліну. Як відомо, біологічний ефект інсуліну полягає в утилізації глюкози крові периферичними клітинами. Унаслідок зниження фізіологічної дії інсуліну на клітини-мішені збільшується його секреція β -клітинами острівців Лангерганса підшлункової залози, формується компенсаторна гіперінсулінемія. За розвитку ІР виникає стан відносної інсулінової недостатності, що проявляється підвищенням рівня глюкози в крові, і, як наслідок, порушуються основні метаболічні процеси в організмі — вуглеводний, білковий і жировий обміни, синтез ДНК, РНК, диференціювання і ріст клітин організму [8]. У подальшому формується порушення толерантності до вуглеводів (переддіабет) та з часом розвивається явний ЦД2 з клінічною маніфестацією [9].

На жаль, дотепер не існує єдиної концепції розвитку ІР. Одним із найважливіших чинників, що ініціює ІР, є збільшення маси тіла за рахунок надлишкового накопичення жирової тканини, яке зумовлене надмірним споживанням висококалорійної їжі та обмеженням фізичної активності. Споживання їжі, незбалансованої за вмістом жирів та вуглеводів, призводить до розвитку абдомінально-вісцерального ожиріння. Такий тип ожиріння характеризується надмірним утворенням жирової тканини навколо внутрішніх органів черевної порожнини.

Одним із критеріїв оцінки маси тіла є його індекс маси тіла (ІМТ), який розраховується як відношення маси тіла (у кілограмах) до зросту (у метрах, зведених у квадрат). Якщо ІМТ є вищим за 25, це вказує на наявність зайвої ваги; понад 30 — є ознакою ожиріння. Проте ІМТ не враховує різницю між жировою та м'язовою масою, тому не може бути абсолютно точним показником стану тіла. Надійною ознакою надлишкового накопичення жирової тканини в абдомінальній ділянці є обвід талії і співвідношення обводу талії до обводу стегон (щоб отримати цей коефіцієнт, потрібно виміряти ці показники в сантиметрах та поділити між собою): >94 см і $0,9$ для чоловіків і >80 см і $>0,8$ відповідно для жінок [10]. Нещодавно запропоновано для використання в клініці новий розрахунковий показник для визначення дисфункції вісцеральної жирової тканини, асоційованого

з кардіометаболічним ризиком, — індекс вісцерального ожиріння (ІВО). Це статевоспецифічний показник, який об'єднує параметри обводу талії, ІМТ, тригліцериди, ліпопротеїди високої щільності й одночасно враховує характер розподілу та метаболічну функцію жирової тканини [11]. Тому вважається, що основним критерієм розвитку ІР є не лише збільшення маси жирової тканини, але й характер розподілу та функціональна активність жирової тканини в організмі.

Таким чином, ожиріння є фактором ризику формування ІР та тяжких супутніх захворювань, ранньої інвалідизації, передчасного старіння і скорочення тривалості життя.

Морфологічні та біохімічні особливості структури жирової тканини за умов розвитку інсулінорезистентності

Встановлено, що ожиріння, яке поєднане з ІР, характеризується морфологічними особливостями. Так, в експериментах на щурах із використанням висококалорійної їжі впродовж трьох місяців методом світової мікроскопії було виявлено, що кількість і розмір адипоцитів, а також розмір їх ядер у зразках жирової тканини сальника тварин були значно збільшеними [12]. Присутні адипоцити неправильної форми. Масова частка жирової тканини збільшена, тоді як позаклітинного матриксу — зменшена. За допомогою електронної мікроскопії продемонстровано потовщення базальної пластинки та збільшення кількості ліпідних включень. Таким чином, висококалорійна дієта індукувала збільшення маси тіла щурів завдяки гіпертрофії та гіперплазії адипоцитів. При ожирінні відбувається не лише збільшення розмірів та кількості адипоцитів, а й інфільтрація макрофагами жирової тканини, яка є обов'язковим компонентом розвитку запального процесу, унаслідок чого змінюється метаболічна активність жирової тканини [13, 14].

За ІР в адипоцитах також простежуються значні структурні зміни їх клітинних мембран. Методами тонкошарової та газорідної хроматографії було встановлено, що рівень вільного холестерину значно підвищувався в адипоцитах щурів з індукованою ожирінням ІР порівняно з контрольними тваринами. Аналіз фосфоліпідного складу засвідчив зменшення вмісту фосфатидилхоліну та сумарної

кількості фосфатидилінозитолу й фосфатидилсерину в адипоцитах IP-тварин, тоді як кількість лізофосфатидилхоліну, сфінгомієліну та фосфатидилетаноламіну збільшувалася в групі IP-щурів порівняно з контрольною [15].

Спостерігається підвищення ангіогенної активності жирової тканини, що є важливим фактором її росту. Ініціатором її збільшення на початковому етапі виступає гіпоксія. Як тільки вага тіла людини з ожирінням досягає оптимального рівня, швидкість росту судин жирової тканини знижується. Це зумовлено пригніченням рівня експресії ангіогенних факторів, зокрема ендотеліального фактора росту судин (VEGF), який індукується гіпоксією на початковому етапі ожиріння і тромбоцитарного фактора росту (PDGF) [16]. За умов ожиріння також пригнічується експресія генів основних факторів ангіогенезу (VEGF-A, PDGFC, фактора росту фібробластів 2 (FGF2) та подібного до рецептора фактора росту фібробластів 1 (FGFRL1)), але збільшується рівень експресії генів FGF1, рецептора-2 фактора росту фібробластів (FGFR2), транскрипційного фактора 8 родини E2F (E2F8) і фактора 1A, що індукується за гіпоксією (HIF1A) [17]. Порушення толерантності до глюкози за умов ожиріння асоціюється з підвищенням рівня експресії генів FGF2, FGF1, E2F8, VEGF-A і його сплайс-варіанту 189 та зниженням рівня експресії гену FGFR2. Отже, IP жирової тканини проявляється збільшенням розмірів та кількості адипоцитів, змінами фосфоліпідного складу плазматичних мембран, наявністю запалення, а також зміною рівня експресії ангіогенних факторів і генів, які кодують ключові фактори ангіогенезу.

Метаболічна активність жирової тканини та її роль у розвитку інсулінорезистентності

Раніше вважалося, що жирова тканина в організмі виконує лише функції енергозбереження, теплоізоляції і захисту від механічних зовнішніх впливів. Наразі її розглядають як самостійний ендокринний орган, що синтезує широкий спектр біологічно активних речовин, які беруть участь у регуляції процесу коагуляції, апетиту, імунітету, репродукції, ангіогенезу, фібринолізу, тону судин і контролю маси тіла [18]. Серед них лептин, адипонектин, адипсин, апелін, резистин, ангіотензиноген,

вісфантин, ФНП- α , ІЛ-6, інгібітор активатора плазміногену 1 (PAI-1), VEGF, інсуліноподібний фактор росту 1 (ІФР-1), ліпопротеїнова ліпаза, статеві і глюкокортикоїдні гормони та ін. [18]. І це не повний список речовин, які продукує жирова тканина. Він періодично доповнюється. Встановлено, що розвиток IP при вісцеральному ожирінні пов'язаний зі збільшенням синтезу лептину, ФНП- α , ІЛ-6, резистину, апеліну, вісфантину та зі зниженням рівня речовини, яка запобігає розвитку IP — адипонектину [19-23].

Висока метаболічна активність вісцеральної жирової тканини пов'язана з наявністю в адипоцитах високої щільності β_3 -адренорецепторів, кортикостероїдних і андрогенних рецепторів та відносно низької щільності α_2 -адренорецепторів і рецепторів до інсуліну. Ці особливості визначають високу чутливість вісцеральної жирової тканини до ліполітичної дії катехоламінів і низьку — до антиліполітичної дії інсуліну. Це призводить до активізації ліполізу у вісцеральній жировій тканині і надходженню великої кількості ВЖК у портальну циркуляцію, а потім — у системний кровообіг. Висока концентрація ВЖК у портальній вені порушує функцію печінки і викликає розвиток дисліпідемії [24]. Крім того, тривала циркуляція ВЖК призводить до пригнічення глюкозоіндукованої секреції інсуліну β -клітинами підшлункової залози з подальшим їх апоптозом, розвитку IP у скелетних м'язах і ендотелії судин [25-27]. Даний комплекс патологічних подій отримав назву «ліпотоксичність».

Жирова тканина є місцем синтезу ферментів стероїдних гормонів, які залучені до росту стимуляції жирової тканини та прогресування IP. В експериментах на сирійських хом'ячках (*Mesocricetus auratus*) обох статей віком 1 і 2,5 місяці, які отримували висококалорійну дієту впродовж 6 тижнів, досліджували вплив інгібіторів ароматази (фермент, який відповідає за перетворення андрогенів у естрогени) різної структури на показники загальної маси тіла, вміст білка в жировій тканині та їх кореляцію [28]. Введення летрозолу впродовж 21 дня в дозі 0,309 мг/кг призводило до вірогідного зменшення середньої маси тіла в усіх підгрупах (у молодих самців — на 26,5%, у зрілих — на 24,9%, у молодих самиць — на 34,5%,

Огляди

у зрілих — на 24,0%) і відповідного збільшення вмісту білка у вісцеральній жировій тканині (у молодих самців — на 11,5%, у зрілих — на 46,0%, у молодих самиць — на 33,5%, у зрілих — на 44,8%) з високим коефіцієнтом кореляції. Інгібітори ароматази третього покоління (летрозол, екземестан і анастрозол) призводили до вірогідного зменшення кількості прийомів і середнього часу харчування та сироваткового вмісту лептину у всіх досліджуваних гендерно-вікових групах. Таким чином, інгібітори ароматази зменшували середню масу тіла, прояви гіперфагії та лептинорезистентності на тлі метаболічного синдрому [29].

Підвищений рівень експресії 17 β -гідроксистероїддегідрогенази (17 β -ГСД) також є характерним для вісцеральної жирової тканини. Її функція полягає в перетворенні андростендіону в тестостерон і естрону в естрадіол. Співвідношення 17 β -ГСД і ароматази позитивно корелює із центральним ожирінням і свідчить про локальне збільшення продукції андрогенів у вісцеральному жировому депо [30].

Наразі все більше уваги приділяється вивченню метаболізму глюкокортикоїдів у жировій тканині, останні результати за цим напрямом підсумовано в огляді [31]. У вісцеральній тканині міститься фермент 11 β -гідроксистероїддегідрогеназа-1 (11 β -ГСД1), який каталізує перетворення кортизону в кортизол. Експериментально підтверджено, що екзогенне введення кортикостерону мишам лінії C57BL/6J у дозі 100 мкг на тварину впродовж 3 тижнів призводило до підвищення активності 11- β -ГСД1 і гексозо-6-фосфат дегідрогенази (Г6ФД) (фермент, що каталізує перетворення глюкози-6-фосфату до 6-фосфоглюконату), зростання рівня експресії мРНК гормончутливої ліпази і жирової тригліцеридної ліпази в адипоцитах [32]. Виявлені зміни супроводжувались збільшенням маси тіла, гіперглікемією, гіперліпідемією, гіперінсулінемією. Встановлено, що підвищення рівня експресії 11 β -ГСД1 в адипоцитах опосередковується через активацію c-Jun N-термінальної протеїнкінази (JNK) [33].

Можливі механізми розвитку ІР в адипоцитах жирової тканини

Інсулін — гормон пептидної природи, що утворюється в бета-клітинах острівців Лангерганса підшлункової залози. Він впливає на

багато процесів у клітинах тканин-мішеней, але найважливіша його дія полягає в зниженні концентрації глюкози в крові. Цей ефект реалізується через зв'язування гормону з рецепторами на плазматичній мембрані клітини-мішені. Інсуліновий рецептор складається з двох позаклітинних α -субодиниць і двох трансмембранних β -субодиниць, які є глікопротеїнами, зв'язаними між собою дисульфідними зв'язками [34]. За механізмом дії рецептор інсуліну є тирозиною протеїнкіназою, яка фосфорилує білки за ОН-групами тирозину. Приєднання інсуліну до центру зв'язування α -субодиниці призводить до автофосфорилування β -субодиниці. Протеїнкіназа починає фосфорилувати внутрішньоклітинні білки, змінюючи їхню активність. Ключовим білком, що фосфорилується тирозиною протеїнкіназою, є субстрат інсулінового рецептора (СІР), який у фосфорильованому стані може активувати білки, необхідні для регуляції клітинних процесів.

Виділяють два основних шляхи реалізації біологічної дії інсуліну — фосфатидилінозитол-3-кіназний шлях (PI3K/Akt), який переважно відповідає за метаболічну дію інсуліну, та шлях мітоген-активуєючих протеїнкіназ (МАРК) — регулює експресію генів, які контролюють ріст і диференціацію клітин [35].

На клітинному рівні передумовою для формування ІР є декілька механізмів, які реалізуються на рецепторному і пострецепторному рівнях.

1. Рецепторний рівень інсулінорезистентності. За результатами досліджень останніх років серед механізмів, які зумовлюють розвиток ІР в адипоцитах, значна роль відводиться рецепторному механізму. Встановлено, що формування ІР у жировій тканині пов'язано зі зміною кількості рецепторів до інсуліну. У дослідях на експериментальних щурах, які перебували на довготривалій висококалорійній дієті впродовж 18 тижнів, методом імуоферментного аналізу з використанням моноклональних антитіл проти β -субодиниці інсулінового рецептора виявлені різноспрямовані зміни вмісту інсулінового рецептора в мембранній фракції та цитозолі адипоцитів [36]. Його зниження в мембранній фракції жирової тканини, можливо, зумовлено порушеннями цілісності ліпідного бішару клітин через посилення пероксидації. Підвищення

вмісту інсулінового рецептора в цитозолі адипоцитів може вказувати на активацію його синтезу, але внаслідок ушкодження плазматичної мембрани, імовірно, порушується внутрішньоклітинна транслокація інсулінового рецептора, за рахунок чого новосинтезовані молекули рецептора не надходять до мембрани і накопичуються в цитозолі. Це може вказувати на те, що розвиток ІР на пізніх термінах експерименту, імовірно, є наслідком порушення функціонування клітин жирової тканини [36].

Дослідження зразків тканини підшкірної жирової клітковини і фрагмента сальника людини продемонстрували, що в пацієнтів із нормальною масою тіла в різних типах жирової тканини кількість клітин, що продукують рецептори до інсуліну, відрізняється. У підшкірній жировій тканині кількість клітин, які експресують рецептори до інсуліну, вірогідно більша, ніж у вісцеральній жировій тканині. З прогресуванням ожиріння кількість клітин-продуцентів інсулінового рецептора вірогідно зменшується в усіх типах жирової тканини, але цей процес у вісцеральній тканині виражений значно сильніше [37].

Не виключено, що в індукції ІР має значення не лише кількість рецепторів у клітинній мембрані адипоциту, але й зниження їх спорідненості до зв'язування з природним йому лігандом — інсуліном. Показано, що дисбаланс ліпідного складу адипоцитів, можливо, впливає на фізико-хімічні властивості їх плазматичних мембран і, як наслідок, функціональну активність трансмембранних білків [15]. Таким чином, при порушенні рецепторного апарату клітини розпізнавання інсуліну не відбувається і транспорт глюкози в клітину порушується, внаслідок чого розвивається гіперглікемія. Це створює умови для формування та прогресування ІР і подальшого розвитку цілого комплексу метаболічних розладів.

2. Пострецепторний рівень інсулінорезистентності. Чисельні експериментальні дослідження переконливо свідчать, що в переважній більшості порушення, які є поштовхом для індукції ІР, пов'язані з внутрішньоклітинною сигналізацією інсуліну. Це роз'єднання відбувається на рівні СІР, що виступає посередником між рецептором і РІЗК та слугує місцем посадки низки сигнальних молекул-мішеней рецептора інсуліну. Для інсулін-нечутливих

клітин характерно підвищене фосфорилування СІР за залишком серину. Це перешкоджає фосфорилуванню СІР за залишком тирозину, що є необхідною умовою для трансдукції сигналу від рецептора до генетичного апарату клітини. До складу СІР входить велика кількість серинових залишків, які є головними мішенями для різноманітних протеїнкіназ. Серед них стрес-активуючі кінази (протеїнкіназа, що регулюється позаклітинними сигналами (ERK), JNK, АМФ-залежна протеїнкіназа (АМПК)), прозапальна ІкВ-кіназа (ІКК) та сигнальний каскад Akt/mTOR/p70S6K1 [38].

На молекулярному рівні інгібіторний ефект серинового фосфорилування реалізується різними шляхами, серед них дисоціація СІР від інсулінового рецептора, підвищення деградації СІР, блокування тирозинового фосфорилування СІР і вивільнення з комплексу з СІР адапторних білків [38]. Основним результатом пригнічення фосфорилування за тирозиновими залишками є активація шляхів, які перешкоджають передачі сигналів від інсуліну та призводять до зниження відповіді на дію гормону. За умов розвитку ІР в адипоцитах знижується експресія СІР-1 та глюкозного транспортера типу 4 (ГЛЮТ-4), тим самим сприяючи розвитку ІР [39, 40].

Роль запалення в розвитку інсулінорезистентності жирової тканини

За результатами досліджень останніх років встановлено, що надлишкове накопичення метаболічно активної жирової тканини призводить до хронічного системного запалення завдяки залученню до неї макрофагів, які виділяють прозапальні цитокіни та стимулюють їх активацію. На сьогодні механізм, який би пояснював збільшення інфільтрації макрофагів в адипозну тканину при ожирінні залишається майже не дослідженим. Згідно з даними літератури, на початковому етапі гіпертрофічні адипоцити починають виділяти низький рівень ФНП-а, який, у свою чергу, стимулює преадипоцити до вироблення моноцитарного хемотрактантного білка 1 (МСР-1) (рис.) [13].

Крім преадипоцитів, цей білок також синтезують ендотеліальні клітини жирової тканини у відповідь на дію цитокінів. Можливо, преадипоцити та ендотеліальні клітини завдяки активній секреції МСР-1 залучають до інфільтрації макрофагів у жирову тканину (рис.). Макро-

Огляди

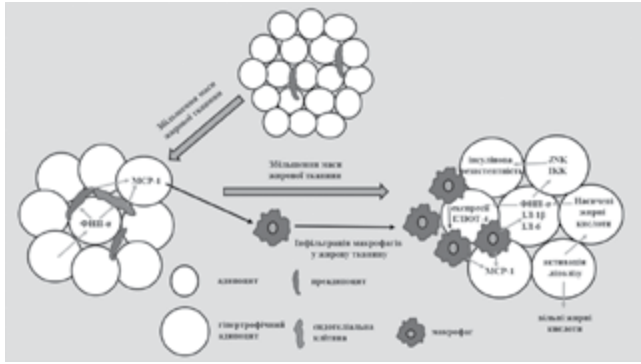


Рис. Схема розвитку запального процесу в жировій тканині (Capurso C, Capurso A. 2012, модифіковано)

Fig. Diagram of development of the inflammatory process in adipose tissue (Capurso C, Capurso A. 2012, modification)

фаги в жировій тканині є основним джерелом вироблення прозапальних цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-1 β і ФНП- α) та МСР-1. Активна інфільтрація макрофагами жирової тканини призводить до її збільшення і, як наслідок, порушення функції адипоцитів. ІЛ-6, ІЛ-1 β і ФНП- α , у свою чергу, активують JNK та ІКК. Ці кінази індукують ІР шляхом підвищеного фосфорилування залишку серину в 307-312 положеннях СІР-1 [13]. На синтез ФНП- α можуть впливати насичені жирні кислоти, зокрема лауринова, пальмітинова і стеаринова, які виробляються гіпертрофованими адипоцитами внаслідок активації ліполізу. Збільшення рівня ФНП- α в клітині опосередковується активацією тол-подібними рецепторами 4-го типу (TLR4) – мембранними білками, що відіграють важливу роль у формуванні вродженого імунітету [41]. Водночас ФНП- α призводить до гальмування експресії ГЛЮТ-4 в адипоцитах [42]. Отже, вісцеральна жирова тканина через синтез прозапальних цитокінів задіяна в патогенезі розвитку запального процесу та спричиняє прогресуванню ІР.

Таким чином, жирова тканина є ендокринним органом, який бере участь у багатьох метаболічних процесах в організмі. Дисфункція жирової тканини призводить до розвитку надмірної маси тіла і, як наслідок, формуванню ІР та цілої низки супутніх захворювань. Тому розуміння молекулярних механізмів індукції ІР на тлі ожиріння має вагомe значення для профілактики та його лікування, а також розробки нових більш ефективних терапевтичних засобів для запобігання розвитку ускладнень, пов'язаних з ожирінням.

Список використаної літератури

1. Czech MP. Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nat Med.* 2017 Jul;23(7):804-814.
2. Beverly JK, Budoff MJ. Atherosclerosis: pathophysiology of insulin resistance, hyperglycemia, hyperlipidemia, and inflammation. *J Diabetes.* 2020 Feb;12(2):102-104.
3. Soleimani M. Insulin resistance and hypertension: new insights. *Kidney Int.* 2015 Mar;87(3):497-9.
4. Neth BJ, Craft S. Insulin resistance and Alzheimer's disease: bioenergetic linkages. *Front Aging Neurosci.* 2017 Oct;9:345.
5. Williams T, Mortada R, Porter S. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome. *Am. Fam. Physician.* 2016 Jul;94(2):106-13.
6. Kitade H, Chen G, Ni Y, Ota T. Nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance: new insights and potential new treatments. *Nutrients.* 2017 Apr;9(4):387.
7. Dev R, Bruera E, Dalal S. Insulin resistance and body composition in cancer patients. *Ann Oncol.* 2018 Feb;29(suppl. 2):ii18-ii26.
8. Тронько НД, Соколова ЛК, Ковзун ЕИ, Пастер ІП. Інсулінотерапія: вчора, сьогодні, завтра. Київ: Медкнига, 2014. 192 с. (Tronko ND, Sokolova LK, Kovzun EI, Pasteur IP. Insulin therapy: yesterday, today, tomorrow. Kyiv: Medical book, 2014. 192 c.)
9. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiol Rev.* 2018 Oct;98(4):2133-2223.
10. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. Geneva, 2000. 268 p.
11. Amato MC, Giordano C, Pitrone M, Galluzzo A. Cut-off points of the visceral adiposity index (VAI) identifying a visceral adipose dysfunction associated with cardiometabolic risk in a Caucasian Sicilian population. *Lipids Health Dis.* 2011 Oct;10:183.
12. Aslan H, Altunkaynak BZ, Altunkaynak ME, Vuraler O, Kaplan S, Unal B. Effect of a high fat diet on quantitative features of adipocytes in the omentum: an experimental, stereological and ultrastructural study. *Obes Surg.* 2006 Nov;16(11):1526-34.
13. Capurso C, Capurso A. From excess adiposity to insulin resistance: The role of free fatty acids. *Vascul Pharmacol.* 2012 Sep-Oct;57(2-4):91-7.
14. Makki K, Froguel P, Wolowczuk I. Adipose tissue in obesity-related inflammation and insulin resistance: cells, cytokines, and chemokines. *ISRN Inflammation.* 2013 Dec;2013:139239.
15. Dziuba OS, Hudz ІeA, Kosiakova HV, Horid'ko TM, Klimashvsky VM, Hula NM. The effect of N-stearoylethanolamine on adipocytes free cholesterol content and phospholipid composition in rats with obesity-induced insulin resistance. *Ukr.Biochem.J.* 2018 Sep-Oct;90(5):81-90.
16. Pang C, Gao Z, Yin J, Zhang J, Jia W, Ye J. Macrophage infiltration into adipose tissue may promote angiogenesis for adipose tissue remodeling in obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008 Aug;295(2): E313-E22.
17. Minchenko OH, Bashta YM, Minchenko DO, Ratushna OO. Glucose tolerance in obese men is associated with dysregulation of some angiogenesis-related gene expressions in subcutaneous adipose tissue. *Physiological Journal.* 2016;62(2):12-23.
18. Coelho M, Oliveira T, Fernandes R. Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. *Arch Med Sci.* 2013 Apr;9(2):191-200.
19. Chen L, Chen R, Wang H, Liang F. Mechanisms linking Inflammation to insulin resistance. *Int J Endocrinol.* 2015 Jun;2015:508409.
20. Nourbakhsh M, Nourbakhsh M, Gholinejad Z, Razzaghy-Azar M. Visfatin in obese children and adolescents and its association with insulin resistance and metabolic syndrome. *Scand J Clin Lab Invest.* 2015 Apr;75(2):183-8.
21. Bertrand C, Valet P, Castan-Laurell I. Apelin and energy metabolism. *Front Physiol.* 2015 Apr;6:115.
22. Moonishaa TM, Nanda SK, Shamraj M, Sivaa R, Sivakumar P, Ravichandran K. Evaluation of Leptin as a Marker of Insulin Resistance in Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Appl Basic Med Res.* 2017 Jul-Sep;7(3):176-180.
23. Wuest S, Konrad D. The role of adipocyte-specific IL-6-type cytokine signaling in FFA and leptin release. *Adipocyte.* 2018 Aug;7(3):226-8.
24. Saponaro C, Gaggini M, Carli F, Gastaldelli A. The subtle balance between lipolysis and lipogenesis: a critical point in metabolic homeostasis. *Nutrients.* 2015 Nov; 7(11):9453-74.
25. Oh YS, Bae GD, Baek DJ, Park E-Y, Jun H-S. Fatty acid-induced

- lipotoxicity in pancreatic beta-cells during development of type 2 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Jul;9:384.
26. Rachel LI. Free Fatty Acids and Skeletal Muscle Insulin Resistance. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2014;121:267-92.
 27. Ghosh A, Gao L, Thakur A, Siu PM, Lai CWK. Role of free fatty acids in endothelial dysfunction. *J Biomed Sci*. 2017 Jul;24(1):50.
 28. Загайко АЛ, Литкін ДВ, Стрельченко КВ. Вплив інгібіторів ароматази на вміст загального білка вісцеральної жирової тканини при метаболічному синдромі у хом'ячків. Український біофармацевтичний журнал. 2017;4(51):31-38. (Zagayko A, Lytkin D, Strelchenko K. Aromatase inhibitors effect on the total protein content of visceral adipose tissue in hamsters with metabolic syndrome. *Ukrains'kij biofarmaceutičnij žurnal*. 2017;4(51):31-38).
 29. Литкін ДВ. Вплив інгібіторів ароматази третього покоління на харчову поведінку на тлі експериментального метаболічного синдрому. Український біофармацевтичний журнал. 2018;4(57):59-62. (Lytkin D. The effect of the third-generation aromatase inhibitors on eating behavior in experimental metabolic syndrome. *Ukrains'kij biofarmaceutičnij žurnal*. 2018;4(57):59-62).
 30. DiSilvestro D, Petrosino J, Aldoori A, Melgar-Bermudez E, Wells A, Ziouzenkova O. Enzymatic intracrine regulation of white adipose tissue. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2014 Jul;19(1):39-55.
 31. Akalestou E, Genser L, Rutter GA. Glucocorticoid metabolism in obesity and following weight loss. *Front. Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Feb;11:59.
 32. Wang Y, Yan C, Liu L, et al. 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 shRNA ameliorates glucocorticoid-induced insulin resistance and lipolysis in mouse abdominal adipose tissue. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2015 Jan;308(1):E84-E95.
 33. Peng K, Pan Y, Li J, et al. 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11 β -HSD1) mediates insulin resistance through JNK activation in adipocytes. *Sci Rep*. 2016 Nov;6:37160.
 34. Lee J, Pilch PF. The insulin receptor: structure, function, and signaling. *Am J Physiol*. 1994 Feb;266(2 Pt 1):C319-34.
 35. Yung JHM, Giacca A. Role of c-Jun N-terminal Kinase (JNK) in obesity and type 2 diabetes. *Cells*. 2020 Mar;9(3):706.
 36. Кондрю ММ, Галенова ТІ, Кузнецова МЮ, Савчук ОМ. Експресія інсулінового рецептора у субклітинних фракціях м'язової та жирової тканин як фактор розвитку тканинної інсулінорезистентності у щурів за умов висококалорійної дієти. Фізіологічний журнал. 2013;59(2):59-64. (Kondro MM, Galenova TI, Kuznecova MU, Savchuk OM. Expression changes in insulin receptor in subcellular fractions of muscular and adipose tissue as the factor of the tissue insulin resistance development in rats under conditions of the high-energy diet. 2013;59(2):59-64).
 37. Милиця КМ, Сорокіна ІВ, Мирошніченко МС, Плітень ОМ. Порівняльна характеристика експресії інсулінових рецепторів у підшкірному депо і сальнику в осіб з метаболічним синдромом і ожиріння. Вісник морфології. 2017;23(1):9-11. (Mylytsya KM, Sorokina IV, Mirosnichenko MS, Pliten OM. Comparative characteristics of expression insulin receptors in the subcutaneous fat depots and the appendage in patients with obesity and metabolic syndrome. *Visnuk morfologii*. 2017;23(1):9-11).
 38. Ткачук ВА, Воротников АВ. Молекулярные механизмы развития резистентности к инсулину. Сахарный диабет. 2014;(2):29-40. (Tkachuk VA, Vorotnikov AV. Molecular mechanisms of insulin resistance development. *Diabetes*. 2014;(2):29-40).
 39. Seraphim PM, Nunes MT, Machado UF. GLUT4 protein expression in obese and lean 12-month-old rats: insights from different types of data analysis. *Braz J Med Biol Res*. 2001 Oct;34(10):1353-62.
 40. Rondinone C, Wang L-M, Lonnroth P, Wesslau C, Pierce JH, Smith U. Insulin receptor substrate (IRS) 1 is reduced and IRS-2 is the main docking protein for phosphatidylinositol 3-kinase in adipocytes from subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997 Apr;94(8):4171-5.
 41. Watanabe Y, Nagai Y, Takatsu K. Activation and regulation of the pattern recognition receptors in obesity-induced adipose tissue inflammation and insulin resistance. *Nutrients*. 2013 Sep;5(9):3757-78.
 42. Hube F, Hauner H. The two tumor necrosis factor receptors mediate opposite effects on differentiation and glucose metabolism in human adipocytes in primary culture. *Endocrinology*. 2000 Jul;141(7):2582-8.

(Надійшла до редакції 14.07.2020 р.)

Биохимические и молекулярные механизмы развития инсулинорезистентности в клетках жировой ткани

Н.И. Левчук

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

Резюме. Инсулинорезистентность (ИР) тесно связана с ожирением и является ключевым звеном в патогенезе сахарного диабета 2-го типа (СД2) и ряда сопутствующих заболеваний. Потребление чрезмерного количества высококалорийной пищи и недостаточная физическая активность приводит к накоплению жировой ткани преимущественно в абдоминально-висцеральной области. Висцеральный жир является метаболически активным.

Его клетки вырабатывают ряд биологически активных веществ и является местом синтеза ферментов стероидных гормонов. Высокая метаболическая активность висцеральной жировой ткани также связана с наличием в адипоцитах высокой плотности β_3 -адренорецепторов, кортикостероидных, андрогенных рецепторов и относительно низкой плотности α_2 -адренорецепторов и рецепторов к инсулину. Увеличение объема висцеральной жировой ткани приводит к активному липолизу, что сопровождается образованием большого количества свободных жирных кислот (СЖК), синтеза провоспалительных цитокинов (интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-1бета (ИЛ-1 β), фактор некроза опухолей альфа (ФНО- α)) и развития хронического системного воспаления. Все эти события приводят к развитию ИР – состояния, характеризующегося снижением чувствительности периферических тканей организма к действию инсулина. Результаты детального анализа научной литературы позволяют утверждать, что изучение молекулярных механизмов развития ИР имеет важное практическое значение для усовершенствования и разработки новых методов диагностики и лечения лиц с избыточным весом жировой ткани. В данном обзоре литературы рассмотрены биохимические и морфологические особенности структуры жировой ткани, ее метаболическую активность, а также механизмы, которые обуславливают формирование состояния клеточной ИР на рецепторном и пострецепторном уровнях. Приведены данные об участии воспалительного процесса в развитии ИР.

Ключевые слова: инсулинорезистентность, абдоминально-висцеральное ожирение, адипоциты, воспаление, провоспалительные цитокины.

Biochemical and molecular mechanisms of the development of insulin resistance in adipose tissue cells

N.I. Levchuk

SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl. Acad. Med. Sci. of Ukraine»

Abstract. Obesity — associated insulin resistance (IR) is a key link in the pathogenesis of type 2 diabetes and a number of comor-

Огляди

bidities. Consumption of excessive amounts of high-calorie food and insufficient of physical activity lead to the accumulation of adipose tissue mainly in the abdominal-visceral region. Visceral fat is metabolically active. Its cells produce a number of biologically active substances and are the site of synthesis of steroid hormone enzymes. High metabolic activity of visceral adipose tissue is also associated with the presence of a high density of β_3 -adrenoceptors, corticosteroid, androgen receptors in adipocytes, and a relatively low density of α_2 -adrenoceptors and insulin receptors. An increase in the volume of visceral adipose tissue leads to active lipolysis, which is accompanied by the formation of large amounts of free fatty acids (FFA), the synthesis of proinflammatory cytokines (interleukin-6 (IL-6), interleukin 1 beta (IL-1 β), tumor necrosis factor (TNF- α)) and the development of chronic systemic inflammation. All these events lead to the development of IP – a condition characterized by a decrease in the sensitivity of peripheral tissues to the insulin action. The results of a detailed analysis of the scientific literature allow us to assert that the study of molecular mechanisms of IR induction is of great practical importance for the improvement and development of new methods for the diagnosis and treatment of people with overweight adipose tissue. The study of molecular mechanisms in the IP development is of great practical importance for improving and developing the new meth-

ods for diagnosis and treatment of individuals with increased adipose tissue content. The biochemical and morphological features of adipose tissue structure, its metabolic activity, and the cellular mechanisms determining the formation of IR at receptor and post-receptor levels were clarified in this review. The data on the involvement of the inflammatory process in the development of IR were presented.

Keywords: insulin resistance, abdominal-visceral obesity, adipocytes, inflammation, pro-inflammatory cytokines.

Для цитування: Левчук НІ. Біохімічні та молекулярні механізми розвитку інсулінорезистентності в клітинах жирової тканини. Ендокринологія. 2020;25(3):243-250. DOI: 10.31793/1680-1466.2020.25-3.243.

Відомості про автора: Наталія Іванівна Левчук, канд. біол. наук, старш. наук. співр., ORCID: 0000-0003-0482-5176.

Особистий внесок: Н.І. Левчук — аналіз літератури і підготовка статті.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування Національної академії медичних наук України.

Декларація з етики: автор задекларував відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

DOI: 10.31793/1680-1466.2020.25-3.251

Клінічні дослідження з використання стовбурових клітин у лікуванні пацієнтів із синдромом діабетичної стопи згідно з базою даних сайту ClinicalTrials.gov

І.П. Пастер,
М.Д. Тронько

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

Резюме. Представлена інформація про клінічні дослідження з використання стовбурових клітин у лікуванні пацієнтів із синдромом діабетичної стопи згідно з базою даних сайту ClinicalTrials.gov. Станом на 20 квітня 2020 р. на сайті www.ClinicalTrials.gov розміщена інформація про 37 клінічних досліджень із використання стовбурових клітин у лікуванні пацієнтів із синдромом діабетичної стопи. Середня тривалість цих клінічних досліджень становить 2 роки і 7 місяців (від 8 місяців до 6 років). Поточний статус клінічних досліджень: «невідомий» — 18 досліджень, «завершено» — 10 досліджень, «набір» — 5 досліджень, «активний, без набору» — 2 дослідження, «немає набору» і «відкликано» — по 1 дослідженню. Найбільше клінічних досліджень проводиться в Китаї (8 досліджень), Сполучених Штатах Америки (6 досліджень), Республіці Корея (4 дослідження), Іспанії та Німеччині (по 3 дослідження). 35 клінічних досліджень були інтервенційними, 2 дослідження — обсерваційними проспективними «тільки випадок» з оцінки безпеки препарату. Загальна кількість учасників клінічних досліджень склала 2438 осіб (мінімальна — 4, максимальна — 250, середня — 66). Розподіл для 22 клінічних досліджень був рандомізованим і для 3 — не рандомізованим; для 12 досліджень інформація відсутня. За типом інтервенційної моделі 23 клінічні дослідження були призначеннями в паралельних групах, 11 — призначеннями в одинарних групах і 1 — послідовним призначенням. У 25 клінічних дослідженнях маскування не застосовувалося, 5 досліджень були одиночними сліпими, 3 дослідження — подвійними сліпими, 1 дослідження — потрійним сліпим і 1 дослідження — четвертим сліпим; для 2 досліджень інформація відсутня. Основною метою 35 клінічних досліджень було лікування. Для 31 клінічного дослідження були вказані такі фази дослідження: рання фаза I (раніше фаза 0) — для 2 досліджень, фаза I — для 12 досліджень, фаза I/II (поєднання фаз I і II) — для 9 досліджень, фаза II — для 6 досліджень, фаза II/III (поєднання фаз II і III) — для

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

Огляди

1 дослідження, фаза III — для 1 дослідження; у 4 дослідженнях визначення фаз не застосовувалося, а у 2 дослідженнях інформація відсутня. Представлено огляд публікацій за результатами 7 клінічних досліджень.

Ключові слова: синдром діабетичної стопи, стовбурові клітини, клінічні дослідження.

Актуальність проблеми цукрового діабету

Цукровий діабет (ЦД) 1-го типу є хронічним захворюванням, що вражає генетично схильних осіб, у яких інсулінсекретуючі β -клітини підшлункової залози вибірково і незворотно зруйновані в результаті автоімунної «атаки» організму [1].

При прогресуванні захворювання ЦД може призвести до виникнення тяжких системних ускладнень, у тому числі, діабетичних нейропатії, нефропатії, ретинопатії, хвороби серця та інсульту [2]. Також ЦД є причиною більш високої захворюваності та смертності.

Приблизно 100 років основний терапевтичний підхід обмежувався лікуванням симптомів ЦД замісною інсулінотерапією. Результати проведеного дослідження «Контроль цукрового діабету та його ускладнень» («Diabetes control and complications trial») показали, що жорстке регулювання рівня глюкози крові при інтенсивній інсулінотерапії призводить до значного підвищення ризику важких гіпоглікемічних реакцій, таких як напади і кома, і не виключає ймовірності розвитку вторинних деструктивних ускладнень ЦД (нефропатії, нейропатії, ретинопатії та серцево-судинної патології) [3].

Вельми перспективним методом терапії ЦД є використання стовбурових клітин в якості практично необмеженого джерела фізіологічно компетентного заміника острівців Лангерганса [4, 5].

Предметом цього огляду є інформація про клінічні дослідження з використання стовбурових клітин у лікуванні пацієнтів із синдромом діабетичної стопи згідно з базою даних сайту ClinicalTrials.gov.

Клінічні дослідження з використання стовбурових клітин у лікуванні пацієнтів із синдромом діабетичної стопи

Аналіз клінічних досліджень із використання стовбурових клітин у лікуванні пацієнтів

із синдромом діабетичної стопи проведено за базою даних сайту ClinicalTrials.gov [6].

ClinicalTrials.gov — це веб-ресурс, який був розроблений під егідою Міністерства охорони здоров'я та соціальних служб США (U.S. Department of Health and Human Services) спільно з Національним інститутом здоров'я (National Institute of Health) та Управлінням із продовольства і медикаментів (Food and Drug Administration) і представлений широкій публіці в лютому 2000 р. [7]. У цей час веб-сайт ClinicalTrials.gov підтримує Національна медична бібліотека (National Library of Medicine) Національного інституту здоров'я без залучення фінансових коштів від комерційних організацій.

ClinicalTrials.gov надає вільний доступ до інформації про клінічні дослідження щодо широкого кола захворювань і станів [7]. Інформація про дослідження з'являється на веб-сайті з моменту їх початку і постійно оновлюється спонсорами або головними дослідниками протягом усього дослідження. Після реєстрації на сайті інформація про дослідження не видаляється. У деяких випадках результати представляють після закінчення дослідження.

Згідно вимог розділу 801 Поправок до закону США про продукти харчування і медикаменти від 2007 р. основні результати клінічних досліджень повинні бути представлені, як правило, не пізніше одного року після їх завершення [8]. З вересня 2009 р. обов'язковим стало надання інформації про несприятливі події при клінічних дослідженнях.

Кількість клінічних досліджень, які щорічно реєструються на ClinicalTrials.gov, почала стрімко зростати після прийняття Міжнародним комітетом редакторів медичних журналів (International Committee of Medical Journal Editors) у вересні 2005 р. вимоги реєстрації як умови публікації у відповідності з Єдиними вимогами до рукописів, які подані в біомедичні журнали («Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical

Journals») [9]. Так, у 2000 р. було зареєстровано 2119 клінічних досліджень, у 2005 р. — 24823, у 2010 р. — 100215, у 2015 р. — 205362 і у 2020 р. — 334665 досліджень.

Міжнародний комітет редакторів медичних журналів представляє об'єднання головних редакторів провідних медичних журналів світу, таких як «Annals of Internal Medicine», «British Medical Journal», «Bulletin of the World Health Organization», «Deutsches Ärzteblatt» («German Medical Journal»), «Ethiopian Journal of Health Sciences», «Journal of the American Medical Association», «Journal of Korean Medical Science», «New England Journal of Medicine», «New Zealand Medical Journal», «The Lancet», «Revista Médica de Chile» («Medical Journal of Chile»), «Ugeskrift for Laeger» («Danish Medical Journal») [10].

Міжнародний комітет редакторів медичних журналів спільно з представниками Національної медичної бібліотеки Національного інституту здоров'я і Всесвітньою асоціацією медичних редакторів (World Association of Medical Editors) затверджує Єдині вимоги до рукописів [11]. Останній перегляд документа було здійснено в грудні 2019 р. [12].

Заради справедливості варто відмітити, що Міжнародний комітет редакторів медичних журналів не є прихильником одного конкретного реєстру, однак висуває вимоги про відповідність декільком критеріям: доступність громадськості на безоплатній основі, відкритість для всіх потенційних реєстраторів клінічних досліджень, управління некомерційною організацією, наявність механізму забезпечення достовірності даних реєстрації та можливість електронного пошуку в реєстрі [12].

Станом на 31 березня 2020 р. на офіційному сайті www.ClinicalTrials.gov була розміщена інформація про 334665 досліджень, які проводяться у 211 країнах світу, з яких 165158 досліджень (49% від загальної кількості) за межами США, 112783 (34%) — у США, 17351 (5%) — спільно в США та інших країнах і для 39373 (12%) досліджень інформація про місце проведення дослідження не була надана спонсором [9].

Кількість клінічних випробувань (263402 записи або 79% від загальної кількості зареєстрованих досліджень) значно превалювала над кількістю клінічних спостережень

(69777 або 21%) і включала 146871 запис про вивчення медикаментів або біологічних ефектів, 85440 записів — поведінкових реакцій, 27671 запис — хірургічних процедур і 33940 записів — приладів і пристроїв [9]. 622 записи зареєстрованих досліджень мали розширений доступ.

Станом на 20 квітня 2020 р. пошук на офіційному сайті www.ClinicalTrials.gov за ключовими словами «Diabetic food» і «Stem cells» виявив інформацію про 37 клінічних досліджень із використання стовбурових клітин у лікуванні пацієнтів із синдромом діабетичної стопи.

Аналіз дат початку клінічних досліджень (дати, коли першого учасника було зараховано до дослідження) показав, що більше половини досліджень (21 із 37) були зареєстровані за останні п'ять років: у 2015-2017 рр. — по 5 досліджень, у 2018 р. — 4 дослідження і у 2019 році — 2 дослідження, по 1 дослідженню — у 1994, 1995, 1996 і 1999 рр. Ще 4 дослідження були зареєстровані у 2009 році, 3 дослідження — у 2014 р., по 2 дослідження — у 2007 і 2013 рр., по 1 дослідженню — у 2005, 2008 і 2010-2012 рр.

Середня тривалість клінічних досліджень становить 2 роки і 7 місяців (від 8 місяців до 6 років). На цей момент завершена переважна більшість досліджень (31 з 37): датою завершення 8 досліджень (дата, коли останній учасник дослідження був обстежений або зазнав втручання (тобто останнього відвідування останнього учасника)) був вказаний 2019 р., 5 досліджень — 2018 р., 4 дослідження — 2017 р., по 3 дослідження — 2010 і 2016 рр. і по 2 дослідження — 2009, 2011, 2013 і 2015 рр. У 2020 р. планується завершити 4 клінічні дослідження, а у 2021 р. — ще 2 дослідження.

Поточний статус виконання клінічних досліджень: «завершено» (дослідження завершено нормально, учасників більше не обстежують та не лікують) — 10 досліджень (27,0% від загальної кількості), «набір» (проводиться набір учасників дослідження) — 5 досліджень (13,5%), «активний, без набору» (дослідження триває, учасники проходять обстеження і/або лікування, потенційних учасників наразі не набирають) — 2 дослідження (5,4%), «немає набору» (набір учасників не розпочато) і «відкликано» (дослідження припинено до

Огляди

зарахування першого учасника) — по 1 дослідженню (по 2,7%).

Для 18 клінічних досліджень (48,7% від загальної кількості) поточний статус «невідомий», оскільки кінцева дата завершення досліджень минула, а їх статус не був перевірений протягом останніх 2 років. До цього статуси цих досліджень були такі: «немає набору» — 8 досліджень, «набір» — 7 досліджень, «активний, без набору» — 2 дослідження і «зарахування за запрошенням» (учасників набирають із популяції або групи осіб, які попередньо визначені дослідниками) — 1 дослідження.

Останні верифікації медичної документації клінічних досліджень на сайті ClinicalTrials.gov (остання дата, коли спонсор дослідження або дослідник підтвердив точність та актуальність інформації про дослідження) були виконані у 2017 р. — для 8 досліджень, у 2016 і 2018 рр. — для 5 досліджень щороку, у 2014 р. — для 4 досліджень, у 2019 р. — для 3 досліджень, у 2009, 2012, 2015 і 2020 рр. — для 2 досліджень щороку і у 2008, 2010, 2011 і 2013 рр. — для 1 дослідження щороку.

Найбільше клінічних досліджень проводиться в Китаї (8 досліджень або 21,6% від загальної кількості) і Сполучених Штатах Америки (6 досліджень або 16,2%). Також базові установи досліджень розташовані в Республіці Корея (4 дослідження або 10,8% від загальної кількості), Іспанії та Німеччині (по 3 дослідження або по 8,1%), Бразилії, Великобританії, Ізраїлі, Індії, Італії, Польщі і Франції (по 1 дослідженню або по 2,7%). Усі дослідження проводяться в одній спеціалізованій установі. Для 6 досліджень (16,2% від загальної кількості) будь-яка інформація була відсутня.

В 1 клінічному дослідженні було вказано 5 організацій-співвиконавців (організація, яка не є спонсором, але яка забезпечує підтримку дослідження шляхом фінансування, розробкою, впровадженням, аналізом даних або звітуванням), у 3 — по 4 організації, у 3 — по 3 організації, в 1 — 2 організації та у 3 — по 1 організації.

У 23 клінічних дослідженнях було вказано по 1 головному досліднику (особа, яка відповідає за науково-технічне спрямування всього дослідження), в 1 дослідженні — 2, у 2 дослідженнях — 3, у 2 дослідженнях — 4, в 1

дослідженні — 5 і в 1 дослідженні — 8. У 3 дослідженнях був вказаний Study Director (директор дослідження — особа, яка відповідальна за планування і контроль дослідження, а також за збір, обробку та достовірність інформації), а в 4 дослідженнях інформація була відсутня.

35 клінічних досліджень були інтервенційними, тобто дослідник згідно протоколу призначав суб'єктам діагностичні, терапевтичні або інші види втручання з наступним спостереженням і проведенням оцінки медико-біологічних результатів і/або наслідків для здоров'я.

Ще 2 клінічних дослідження були обсерваційними, в яких учасників визначають як належних до досліджуваних груп та оцінюють за результатами біомедичних та медичних досліджень; учасники можуть отримувати діагностичні, терапевтичні та інші види призначень, але дослідник не призначає учасникам конкретні втручання і/або лікування.

За видами втручання (процес або дія, які є фокусом клінічного дослідження) клінічні дослідження були розподілені на такі групи: «біологічне» — 21 (56,8% від загальної кількості), «процедура» — 7 (18,9%), «медикаменти» — 6 (16,2%), «пристрої» — 2 (5,4%) та «інше» — 1 (2,7%).

Загальна кількість учасників клінічних досліджень склала 2438 осіб (мінімальна — 4, максимальна — 250, середня — 66).

Розподіл для 22 клінічних досліджень (59,5% від загальної кількості) був рандомізованим (випадковий розподіл учасників за групами) і для 3 (8,1%) — не рандомізованим (розподіл учасників за групами за рішенням лікаря). Для 12 досліджень (32,4% від загальної кількості) спосіб розподілу не був вказаний.

За типом інтервенційної моделі 23 клінічні дослідження були призначеннями в паралельних групах (учасники двох або більше груп отримують різне втручання/лікування), 11 — призначеннями в одинарних групах (всі учасники отримують однакове втручання/лікування) і 1 — послідовним призначенням.

У 25 клінічних дослідженнях (67,6% від загальної кількості) маскування не застосовувалося, тобто всі учасники дослідження знали про суть призначеного втручання, 5 досліджень (13,5%) були одиночними сліпими

(про призначення втручання не знав або учасник або експерт з оцінки результатів), 3 дослідження (8,1%) — подвійними сліпими (про призначення втручання не знали учасник і дослідник), 1 дослідження (2,7%) — потрійним сліпим (про призначення втручання не знали учасник, дослідник і експерт з оцінки результатів) і 1 дослідження (2,7%) — четвертним сліпим (про призначення втручання не знали учасник, лікар, дослідник і експерт з оцінки результатів). Для 2 досліджень інформація була відсутня.

Основною метою 35 клінічних досліджень було лікування (оцінка одного або декількох втручань для лікування захворювання, синдрому або стану).

Для 31 клінічного дослідження були вказані такі фази дослідження: рання фаза I (раніше зазначена як фаза 0) (етап досліджень дуже обмеженого впливу препарату на організм без терапевтичних або діагностичних цілей) — для 2 досліджень (5,4% від загальної кількості), фаза I (етап дослідження для оцінки безпеки лікарського засобу, визначення його найчастіших і серйозних побічних явищ, метаболізму та екскреції; зазвичай у дослідженні приймає участь невелика кількість здорових добровольців) — для 12 досліджень (32,5%), фаза I/II (являє собою поєднання фаз I і II) — для 9 досліджень (24,3%), фаза II (етап дослідження для оцінки ефективності лікарського засобу і короткочасних побічних явищ у пацієнтів із певним станом або захворюванням) — для 6 досліджень (16,2%), фаза II/III (являє собою поєднання фаз II і III) — для 1 дослідження (2,7%), фаза III (етап дослідження для більш поглибленої оцінки безпеки і ефективності лікарського засобу в різних дозах і поєднаннях з іншими лікарськими препаратами в різних групах із більшою кількістю пацієнтів) — для 1 дослідження (2,7%). У 4 дослідженнях (10,8% від загальної кількості) визначення фаз не застосовувалося, а у 2 дослідженнях (5,4%) інформація була відсутня.

Два обсерваційних дослідження (NCT03183726 і NCT03183804) за моделлю (загальна схема стратегії виявлення та подальшої роботи з учасниками під час дослідження) були «тільки випадок», а за часою перспективою — проспективними (аналіз періодичних спостережень, які були отримані переважно

після формування групи суб'єктів). В обох дослідженнях проводилася подальша оцінка безпеки препарату відповідно у фазах I і II.

Раніше було показано, що результати 25-50% клінічних досліджень не були опубліковані, а середній час на публікацію становить приблизно 2 роки [13]. Однак, із 37 клінічних досліджень, які аналізуються, наукові публікації були вказані тільки для 7 (табл.).

Наукові публікації за результатами виконання клінічних досліджень із використання стовбурових клітин у лікуванні пацієнтів із синдромом діабетичної стопи

Згідно протоколу дослідження NCT00872326 неоваскулогенез, індукований терапією стовбуровими клітинами, може бути корисним підходом у хворих на ЦД з обмеженим судинним гомеостазом [14]. Неваскулогенез і клінічне поліпшення порівнювали на початку дослідження і через 3 і 12 місяців після внутрішньоартеріального введення аутологічних одноядерних клітин кістково-мозкового походження ($100-400 \times 10^6$ клітин) 20 хворим із ЦД і важкою артеріальною ішемією нижче коліна. Хоча час настання клінічного ефекту відрізнявся серед пацієнтів, після 12 місяців спостереження у всіх пацієнтів мало місце помітне поліпшення згідно з класифікацією Резерфорда-Беккера, шкали діабетичних ран Техаського університету і кісточно-плечового індексу в кінцівці, яка була пролікована. Клінічний результат узгоджується з неоваскулогенезом, який оцінювався через 3 місяці візуально за допомогою цифрової субтракційної ангіографії і кількісно за допомогою програмного забезпечення «MetaMorph». На жаль, місцева клітинна терапія благотворно не вплинула на високий рівень смертності в цих пацієнтів. Автори дослідження роблять висновок, що в пацієнтів із ЦД і критичною ішемією кінцівки внутрішньоартеріальна перфузія аутологічних одноядерних клітин кісткового мозку є безпечною процедурою, яка призводить до значного збільшення судинної мережі в ішемічних областях і сприяє помітному клінічному покращенню.

У клінічному дослідженні NCT00955669 було представлено випадок 64-річного

Огляди

Таблиця. Клінічні дослідження з використання стовбурових клітин у лікуванні пацієнтів із синдромом діабетичної стопи
Table. Clinical trials on the use of stem cells for the therapy of patients with diabetic foot syndrome

№	Код і статус дослідження NCT number and status	Назва дослідження Title	Виконавці дослідження Investigators	Характеристика дослідження Characteristic	Дизайн дослідження Design
1	NCT00872326 (C/ICPD/2007, FPS C/ICPD/2007) 12.2007-05.2009 Завершено 11.2014	Phase I/II Study of Regenerative Cell Therapy in Treating Diabetic Patients With Critical Limb Ischemia	University Hospital Virgen Macarena, Seville, Spain, 41007 Carlos III Health Institute Antonio de la Cuesta, MD, Critical Limb Ischemia Unit: Hospital Universitario Virgen Macarena and Hospital San Lazaro Manuel Constantino, PhD, Chief of Hematology. Hospital Universitario Virgen Macarena Rafael J Ruiz-Salmeron, PhD, Chief of Endovascular Unit: Hospital Universitario Virgen Macarena Andalusian Network for Design and Translation of Advanced Therapies	Внутрішньоартеріальна інфузія >80 мільйонів аутологічних однопіддерних клітин кісткового мозку на рівні підколінної артерії кінцівки при антеградному блокуванні артеріального потоку протягом 3 хвилин Ангіографічна оцінка ангіогенезу та васкулогенезу на кінцівці (3 місяці) Томілково-плечовий індекс (3 місяці) 20 суб'єктів	Процедура Інтервенційний тип – Одиночна група Відкрите маскування Лікування Фаза I/II
2	NCT00955669 (Ib2008101) 08.2009-08.2010 Завершено 11.2010	Comparison of Autologous Transplantation of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells and Mononuclear Cells on Diabetic Critical Limb Ischemia and Foot Ulcer	The Southwest Hospital, Chongqing, Chongqing, China, 400038 – Chen bing, doctor, Endocrinology and Metabolism Department, the south west Hospital of the Third Military Medical University Third Military Medical University	Внутрішньом'язова ін'єкція 5,0x108-5,0x109 мезенхімальних стовбурових клітин кісткового мозку і мононуклеарних клітин кісткового мозку в пошкоджені кінцівки Магнітно-резонансна ангіографія (24 тижні) – 40 суб'єктів	Біологічне Інтервенційний тип Рандомізований розподіл Паралельні групи Потрійне маскування (учасник, дослідник і експерт з оцінки результатів) Лікування Фаза I
3	NCT01065337 (HDZ-SBE-2004) 08.2005-02.2009 Завершено 05.2012	Study on Induced Wound Healing Through Application of Expanded Autologous Bone Marrow Stem Cells in Diabetic Patients With Ischemia-induced Chronic Tissue Ulcers Affecting the Lower Limbs	Herz- und Diabeteszentrum Nordrhein Westfalen Bad Oeynhausen, Germany, 32545 – Diethelm Tschoepe, Prof Dr, Herz- und Diabeteszentrum NRW Ruhr University of Bochum	Внутрішньоартеріальне і внутрішньом'язове введення стовбурових клітин кісткового мозку, збагачених CD90+, і мезенхімальних стовбурових клітин кісткового мозку в кінцівки Вітальний статус; велика ампутація; первинне загоєння ран; інспіталеральний рецидив (12 місяців) Велика ампутація; загоєння виразки; ускладнення, пов'язані з лікуванням; брахіально-голеностопний індекс; параскулярний тиск кисню; ангіографічний ефект; місцева перфузія (12 місяців) 30 суб'єктів	Біологічне Інтервенційний тип Рандомізований розподіл Паралельні групи Відкрите маскування Лікування Фаза II

Продовження таблиці.

№	Код і статус дослідження NCT number and status	Назва дослідження Title	Виконавці дослідження Investigators	Характеристика дослідження Characteristic	Дизайн дослідження Design
4	NCT01232673 (FNO-99/ OVZ/08/006-Dot) 10.2008-12.2010 Завершено 03.2013	Autologous Bone Marrow Stem Cell Transfer in Patients With Chronic Critical Limb Ischemia and Diabetic Foot	– – Vaclav Prochazka, MD, PhD, University Hospital Ostrava University Hospital Ostrava	Внутрішньоартеріальне і внутрішньом'язове введення стовбурових клітин кісткового мозку, збагачених CD90+, і мезенхімальних стовбурових клітин кісткового мозку в кінцівки Великі ампутації кінцівок (120 днів) Тканинна перфузія (120 днів); лазерна доплерівська флоуметрія; транскутантний тиск кисню; транскутантний тиск вуглекислого газу; гомілково-плечовий індекс; кісточковий тиск; палець-плечовий індекс; шкірний перфузійний тиск; аналіз крові (лейкоцитарна формула, фібриноген, СРБ тромбоцити); концентрація кісткового мозку для оцінки кількості клітин-попередників CD34; опитувальник якості життя PQ-50; ангиографія (120 днів), загоєння ран. 96 суб'єктів	Процедура Інтервенційний тип Рандомізований розподіл Паралельні групи Відкрите маскування Лікування Фаза II
5	NCT02375802 (14-002855) 07.2015-12.2020 Активний 10.2019	A Pilot Study: Evaluating the Safety and Feasibility of Using Autologous Adipose-Derived Stromal Cells from Stromal Vascular Fraction (SVF) on Adult with Pressure Ulcers or Diabetic Foot Ulcers	Mayo Clinic in Florida, Jacksonville, Florida, United States, 32224 – Houssam Farres, MD, Mayo Clinic Mayo Clinic	Нанесення на рану фібринового аплікатора зі стромальними клітинами жирової тканини з розрахунку 5,0x10 ⁶ клітин на 1 см ² площі, після чого прикриття оклюзійною пов'язкою і м'якою силіконовою пов'язкою на 3-7 днів. Інфікування рани (7 днів); клінічні симптоми (лихоманка, біль, еритема, місцеве тепло, набряк, гнійні виділення та/або неприємний запах) Загоєння рани (щотижня протягом 6 тижнів). 12 суб'єктів	Біологічне / Медикаменти Інтервенційний тип – Одиночна група Відкрите маскування Лікування Фаза I
6	NCT02619877 (ALLO-ASC-DFU-201) 10.2015-10.2016 Завершено 11.2015	Phase 2 Clinical Study to Evaluate Efficacy and Safety of ALLO-ASC-DFU in Patients With Diabetic Foot Ulcers: A Randomized, Comparator-controlled, Single-blind, Parallel-group, Multi-center Study	Korea University Guro Hospital, Guro-gu, Seoul, Korea, Republic of, 08308 Eulji General Hospital, Nowon-Gu, Seoul, Korea, Republic of, 01830 Severance Hospital, Seodaemun-Gu, Seoul, Korea, Republic of, 03722 Asan medical center, Songpa-Gu, Seoul, Korea, Republic of, 05505 – Seung-Kyu Han, MD, PhD, Korea University Guro Hospital Ki-Won Young, MD, PhD, Eulji General Hospital Hyun-suk Suh, MD, PhD, Asan Medical Center Jin Woo Lee, MD, PhD, Severance Hospital Anterogen Co., Ltd.	Нанесення шару аллогенних мезенхімальних стовбурових клітин жирової клітковини на рану щотижня. Реепітеліалізація (протягом 8 тижнів) Реепітеліалізація (протягом 12 тижнів); побічні явища (до 12 тижнів). 59 суб'єктів	Біологічне Інтервенційний тип Рандомізований розподіл Паралельні групи Одиночне маскування (учасник) Лікування Фаза II

Огляди

Продовження таблиці.

NN	Код і статус дослідження NCT number and status	Назва дослідження Title	Виконавці дослідження Investigators	Характеристика дослідження Characteristic	Дизайн дослідження Design
7	NCT03276312 (ADF01) 04.2015-03.2018 Завершено 06.2018	Local Inoculation of Autologous Micro-fragmented Adipose Tissue in the Treatment of Minor Amputations of Diabetic Foot: A Randomized Controlled Trial	University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy, 41100 - Roberto Silingardi, Prof. Baggiovara Hospital, Vascular Surgery department University of Modena and Reggio Emilia	Місцева ін'єкція аутологічної мікрофрагментованої жирової тканини Загоєння (6 місяців) Побічні явища (6 місяців), рецидиви (6 місяців); біль за візуальною аналоговою шкалою для болю (6 місяців); загальний час госпіталізації (6 місяців); загальний час нерухомості (6 місяців); якість життя за анкетною SF-36 (6 місяців). 112 суб'єктів	Прилад Інтервенційний тип Рандомізований розподіл Паралельні групи Відкрите маскування Лікування Не передбачене

Пояснення до таблиці:

колонка «код і статус дослідження»: ідентифікатори в системі ClinicalTrials.gov та в інших системах, дата початку і завершення дослідження, поточний статус дослідження (попередній статус у випадку поточного статусу «Невідомий») і дата останньої верифікації медичної документації дослідження;

колонка «Назва дослідження»: офіційна назва дослідження;

колонка «Виконавці дослідження»: базова організація виконання дослідження, організації-співконавці дослідження, головний дослідник і спонсор дослідження;

колонка «Характеристика дослідження»: характеристика втручання або лікування, первинні критерії оцінки результатів дослідження, вторинні критерії оцінки результату дослідження;

колонка «Дизайн дослідження»: вид втручання, тип дослідження, тип розподілу, тип інтервенційної моделі, від маскування, мета дослідження і фаза дослідження.

Всі дані в таблиці наведені за станом на 20 квітня 2020 року.

Explanation to the table:

column «NCT number and status»: ClinicalTrials.gov identifier and other ID numbers, start and finish date, current status (previous status «unknown») and verification date;

column «Title»: Official title;

column «Investigators»: Locations, collaborators, principal investigator and sponsor;

column «Characteristic»: Detailed description of process, primary outcome measures, secondary outcome measures and estimated enrollment;

column «Design»: Intervention type, allocation, intervention model, masking, primary purpose and phase;

All data in the table are as of April 20, 2020.

чоловіка з множинними епізодами пухирів у нижній кінцівці після травматичного падіння, якому згодом було діагностовано ЦД 2-го типу [15]. У хворого в анамнезі була погано контрольована глікемія та згодом розвинулася васкулопатія і периферична нейропатія. Незважаючи на відповідний глікемічний контроль та терапію антибіотиками, у пацієнта розвивався рецидивний бульозний діабетикорум протягом двох років. Опираючись на успіхи в лікуванні ішемічної діабетичної стопи, автори застосовували трансплантацію мезенхімальних стовбурових клітин кісткового мозку. Після 9-місячного лікування в цього пацієнта виник ще один епізод целюліту в тій самій нижній кінцівці, який успішно лікувався антибіотиками. Протягом наступного 10-річного періоду спостереження пацієнт не повідомив про рецидиви. Це дослідження демонструє, що бульозний діабетикорум міг з'явитися ще до початку діабету, а судинна недостатність сприяє виникненню цього захворювання. Також результати свідчать, що автологічна трансплантація мезенхімальних стовбурових клітин кісткового мозку може бути ефективним заходом для рецидивуючого діабетикору; однак, це потребує подальшого дослідження.

У цьому ж клінічному дослідженні вперше порівняні результати лікування двосторонньої критичної ішемії кінцівок та виразки стопи в пацієнтів із ЦД трансплантацією автологічних мезенхімальних стовбурових клітин кісткового мозку і трансплантацією моноклеарних клітин кісткового мозку [16]. Сорок один пацієнт отримував 18-денне стандартне лікування, після чого їм вводили внутрішньом'язово мезенхімальні клітини, моноклеарні клітини або звичайний фізіологічний розчин. Аналіз за моделлю Кокса показав значні відмінності в співвідношенні небезпеки ампутації при лікуванні мезенхімальними клітинами (співвідношення небезпеки 0,21; 95% довірчий інтервал 0,05, 0,95, $p=0,043$), інфікування стопи (співвідношення небезпеки 5,30; 95% довірчий інтервал 1,89, 14,92, $p=0,002$) і вік ≥ 64 років (співвідношення небезпеки 3,01; 95% довірчий інтервал 1,11, 8,15, $p=0,030$), але значущих відмінностей для моноклеарних клітин через 9 місяців після трансплантації немає. Швидкість загоєння виразки та рецидивів

при трансплантації мезенхімальних клітин, на відміну від трансплантації моноклеарних клітин, значно відрізнялася від контрольної протягом 3-6 місяців. Це дослідження дозволяє припустити, що лікування автологічними мезенхімальними стовбуровими клітинами кісткового мозку, порівняно із застосуванням моноклеарних клітин, призводить до більш тривалого часу збереження кінцівок та покращення кровотоку, і, порівняно із звичайною терапією, може сприяти покращенню кровотоку в кінцівках та загоєнню виразок, а також зменшити частоту рецидивів виразки та ампутацій в межах 9 місяців.

Метою дослідження NCT01065337 була оцінка безпеки і ефективності трансплантації кістково-мозкових клітинних продуктів із точки зору поліпшення мікроциркуляції і зниження показника ампутації у 24 пацієнтів із діабетичною стопою і критичною ішемією кінцівок [17]. Для лікування діабетичних виразок індукуванням ревазуляризації 24 пацієнта були рандомізовані для отримання моноклеарних клітин кісткового мозку (перша група) або клітин кісткового мозку, збагачених клітинами CD90+ («клітинами репарації тканин», друга група). У цілому 22 пацієнта були залучені до лікування; у одного пацієнта з другої групи і двох із першої групи у ході спостереження не відзначено загоєння ран. За час спостереження по одному пацієнту з кожної групи лікування померли до завершення дослідження: один після досягнення загоєння ран (перша група), інший — не досягнувши загоєння ран (друга група). Таким чином, показано загоєння ран у 18 пацієнтів після 45 тижнів. Загальна кількість застосованих клітин було в 3,8 рази нижче в другій групі, але пацієнти цієї групи отримували значно більші кількості клітин CD90+. За даними ангіографії поліпшення мікроваскуляризації відзначено в деяких пацієнтів; транскутанний тиск кисню значно покращився порівняно з вихідними показниками в обох групах лікування. Автори роблять висновок, що трансплантація обох видів клітин є безпечним і здійсненим методом, який дозволяє поліпшити мікроциркуляцію і призводить до повного загоєння ран.

Відповідно до публікації авторів дослідження NCT01232673 їх метою було місцеве застосування концентрату автологічних

Огляди

стовбурових клітин кісткового мозку для запобігання ампутації кінцівки в пацієнтів із ЦД, які страждають оклюзією периферичних артерій [18]. Для цього 96 пацієнтів із критичною ішемією кінцівок і виразкою стопи були рандомізовані на 2 групи. Пацієнти в першій групі (n=42, 36 чоловіків, 6 жінок, $66,2 \pm 10,6$ років) пройшли місцеве лікування концентратом аутологічних стовбурових клітин кісткового мозку, у той час, як пацієнти в другій групі (n=54, 42 чоловіки, 12 жінок, $64,1 \pm 8,6$ року) отримували стандартну медичну допомогу. Протягом 120 днів спостереження частота великої ампутації кінцівок у першій та другій групах складала 21% і 44% відповідно ($p < 0,05$). Тільки в збережених кінцівках першої групи тиск пальців ніг і пальце-плечовий індекс збільшилися (з $22,66 \pm 5,32$ до $25,63 \pm 4,75$ і з $0,14 \pm 0,03$ до $0,17 \pm 0,03$ мм рт.ст. відповідно). Кількість клітин CD34+ у концентраті кісткового мозку знизилася з віком ($p = 0,024$), хоча не було кореляції між віком і одужанням. Було зроблено несподіване відкриття відносної лімфопенії в початкових концентратах кісткового мозку в пацієнтів, у яких не вдалася терапія концентратом аутологічних стовбурових клітин кісткового мозку (21% ампутацій кінцівки, $p < 0,040$). Автори прийшли до висновку, що така терапія призводить до збереження кінцівки в пацієнтів, які страждають критичною ішемією кінцівок і виразкою стопи, у 79% випадків. В інших 21% випадків лімфопенія і тромбоцитопенія були ідентифіковані як потенційні причинні чинники, змушуючи думати, що принаймні часткова корекція з додаванням тромбоцитів може давати позитивний ефект.

Клінічне дослідження NCT02375802 було першим в оцінці доцільності та безпеки внутрішньом'язових ін'єкцій аутологічних клітин строми жирової тканини пацієнтам із ЦД, які не можуть реваскуляризувати кінцівки з критичною ішемією [19]. Сім пацієнтів були послідовно зараховані на підставі таких критеріїв: біль у спокої нижньої кінцівки або виразка; кісточковий систолічний тиск кисню < 70 мм рт.ст. або систолічний тиск кисню першого ступеня < 30 мм рт.ст.; виключена можливість реваскуляризації. Клітини строми абдомінальної жирової тканини вирощували протягом 2 тижнів, після чого їх тестували.

Було отримано понад 200 мільйонів клітин із майже повною однорідністю та відсутністю аномалій каріотипу. Експресія маркерів недиференційованих клітин Oct4 і Nanog була дуже низькою, тоді як експресія теломерази не виявлена. Клітини строми жирової тканини (10^8) вводили внутрішньом'язово в ішемічну ногу пацієнтів без ускладнень. Транскуптанний тиск кисню, як правило, зростав у більшості пацієнтів. Еволюція виразки та загоєння ран показали покращення.

Ще однією метою цього ж клінічного дослідження було виявити кращі клітини для лікування критичної ішемії кінцівок та виразки стопи у хворих на ЦД [20]. Для цього 41 хворому ЦД 2-го типу з двосторонньою критичною ішемією кінцівок та виразкою стопи внутрішньом'язово вводили мезенхімальні стовбурові клітини кісткового мозку (перша група), моноклеарні клітини кісткового мозку (друга група) або фізіологічний розчин. Показано, що на 6 тижні після ін'єкції швидкість загоєння виразки в першій групі була значно вищою, ніж у другій ($p = 0,022$), і досягала 100% на 4 тижні раніше, ніж друга група. Після 24 тижнів спостереження в першій групі було більш значне поліпшення перфузії кінцівок щодо тривалості безболісної ходьби ($p = 0,040$), гомілково-плечового індексу ($p = 0,017$), транскуптанного тиску кисню ($p = 0,001$) та результатів магнітно-резонансної ангіографії ($p = 0,018$). Не було суттєвої різниці між групами щодо полегшення болю та ампутації та не було серйозних побічних явищ, пов'язаних з ін'єкціями обох типів клітин.

Метою клінічного дослідження NCT02619877 було вивчення потенціалу плівки з аллогенних стовбурових клітин жирової клітковини для лікування діабетичної виразки стопи [21]. П'ятдесят дев'ять пацієнтів із цією патологією були рандомізовані до групи лікування з використанням плівки зі стовбуровими клітинами (n=30) або до контрольної групи, де використовували поліуретанову плівку (n=29). У результаті щотижневого нанесення плівок повне закриття рани було досягнуто: на 8 тижні — у 73% випадків у групі лікування та в 47% випадків у контрольній групі, на 12 тижні — у 82% випадків у групі лікування та в 53% випадків у контрольній групі. За методом Каплан-Мейєра середній час до повного

закриття рани в групі лікування та в контрольній групі становив відповідно 28,5 та 63,0 днів. Не було відмічено серйозних побічних ефектів, пов'язаних із лікуванням стовбуровими клітинами.

У клінічному дослідженні NCT03276312 оцінювали безпечність та ефективність ін'єкції автологічної мікрофрагментованої жирової тканини в культю після малої ампутації нижньої кінцівки в пацієнтів із ЦД [22]. 114 пацієнтів, які перенесли малу ампутацію нижньої кінцівки, були рандомізовані на дві групи: стандартне лікування та ін'єкцію автологічної мікрофрагментованої жирової тканини, підготовленої за допомогою методики з мінімальною маніпуляцією (Lipogems®) у закритій системі. Клінічні результати показали, що через 6 місяців загоїлися 80% ніг, оброблених мікрофрагментами жирової тканини, у той час, як у контрольній групі цей показник становив тільки 46% ($p=0,0064$). Жодних рецидивів або побічних явищ, пов'язаних із лікуванням, не було зафіксовано. У групі лікування було покращено тропізм шкіри, а шкала болю не відрізнялася між двома групами. Зроблено висновок, що місцева ін'єкція автологічної мікрофрагментованої жирової тканини є безпечним та дійсним терапевтичним варіантом, здатним покращити швидкість загоєння ран після малих ампутацій нижніх кінцівок у пацієнтів із діабетичними виразками ніг.

Висновки

1. Станом на 20 квітня 2020 р. на сайті www.ClinicalTrials.gov розміщена інформація про 37 клінічних досліджень із використання стовбурових клітин у лікуванні пацієнтів із синдромом діабетичної стопи.
2. Середня тривалість цих клінічних досліджень становить 2 роки і 7 місяців (від 8 місяців до 6 років).
3. Поточний статус досліджень: «невідомий» — 18 досліджень, «завершено» — 10 досліджень, «набір» — 5 досліджень, «активний, без набору» — 2 дослідження, «немає набору» і «відкликано» — по 1 дослідженню.
4. Найбільше клінічних досліджень проводиться в Китаї (8 досліджень), Сполучених Штатах Америки (6 досліджень), Республіці Корея (4 дослідження), Іспанії та Німеччині (по 3 дослідження).
5. 35 клінічних досліджень були інтервенційними, 2 дослідження — обсерваційними проспективними «тільки випадок» з оцінки безпеки препарату.
6. Загальна кількість учасників клінічних досліджень склала 2438 осіб (мінімальна — 4, максимальна — 250, середня — 66).
7. Розподіл для 22 клінічних досліджень був рандомізованим і для 3 — не рандомізованим; для 12 досліджень інформація відсутня.
8. За типом інтервенційної моделі 23 клінічні дослідження були призначеннями в паралельних групах, 11 — призначеннями в одинарних групах і 1 — послідовним призначенням.
9. У 25 клінічних дослідженнях маскування не застосовувалося, 5 досліджень були одиночними сліпими, 3 дослідження — подвійними сліпими, 1 дослідження — потрійним сліпим, 1 дослідження — четвертним сліпим; для 2 досліджень інформація відсутня.
10. Основною метою 35 клінічних досліджень було лікування.
11. Для 31 клінічного дослідження були вказані такі фази дослідження: рання фаза I (раніше фаза 0) — для 2 досліджень, фаза I — для 12 досліджень, фаза I/II (поєднання фаз I і II) — для 9 досліджень, фаза II — для 6 досліджень, фаза II/III (поєднання фаз II і III) — для 1 дослідження, фаза III — для 1 дослідження; у 4 дослідженнях визначення фаз не застосовувалося, а в 2 дослідженнях інформація відсутня.

Подяка

Автор висловлює подяку керівнику відділу загальної ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комисаренка НАМН України», канд. мед. наук Г.М. Тереховій за допомогу при підготовці рукопису.

Список використаної літератури

1. Тронько НД, Соколова ЛК, Ковзун ЕИ, Пастер ИП. Инсулинотерапия: вчера, сегодня, завтра. Киев: Медкнига, 2014. 192 с. (Tronko ND, Sokolova LK, Kovzun EI, Pasteur IP. Insulinotherapy: yesterday, today, tomorrow. Kiev: Medbook, 2014. 192 p.).
2. Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications. *Physiol Rev.* 2013 Jan;93(1):137-88.

Огляди

3. Nathan DM. Long-term complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993 Jun 10;328(23):1676-85.
4. Пастер ИП., Тронько НД. Достижения регенеративной медицины в терапии сахарного диабета 1 типа. II. Применение стволовых клеток для лечения основного заболевания и его осложнений. *Эндокринология.* 2013;18(2):65-77 (Pasteur IP, Tronko ND. Advances of regenerative medicine in the therapy of type 1 diabetes mellitus. II. Use of stem cells for the therapy of main disease and its complications. *Endokrynologia.* 2013;18(2):65-77).
5. Boháčová P, Holáň V. Mesenchymal stem cells and type 1 diabetes treatment. *Vnitr Lek Fall.* 2018;64(7-8):725-8.
6. ClinicalTrials.gov. <http://www.clinicaltrials.gov>.
7. ClinicalTrials.gov: Background / <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/about-site/background>.
8. ClinicalTrials.gov: About the results database / <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/about-site/results>.
9. ClinicalTrials.gov: Trends, charts, and maps / <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/resources/trends>.
10. About the ICMJE / <http://www.icmje.org/about-icmje/faqs/icmje-membership>.
11. ICMJE Recommendations / <http://www.icmje.org/about-icmje/faqs/icmje-recommendations>.
12. ICMJE: Recommendations for the conduct, reporting, editing, and publication of scholarly work in medical journals. Updated December 2019. 19 p. / <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>.
13. Ross JS, Mocanu M, Lampropulos JF, Tse T, Krumholz HM. Time to publication among completed clinical trials. *JAMA Intern Med.* 2013 May 13; 173(9):825-8.
14. Ruiz-Salmeron R, de la Cuesta-Diaz A, Constantino-Bermejo M, Piñez-Camacho I, Marcos-Sánchez F, Hmadcha A, Soria B. Angiographic demonstration of neoangiogenesis after intra-arterial infusion of autologous bone marrow mononuclear cells in diabetic patients with critical limb ischemia. *Cell Transplant.* 2011;20(10):1629-39.
15. Chen Y, Ma Y, Li N, Wang H, Chen B, Liang Z, Ren R, Lu D, Boey J, Armstrong DG, Deng W. Efficacy and long-term longitudinal follow-up of bone marrow mesenchymal cell transplantation therapy in a diabetic patient with recurrent lower limb bullosis diabetorum. *Stem Cell Res Ther.* 2018 Apr 10;9(1):99.
16. Lu D, Jiang Y, Deng W, Zhang Y, Liang Z, Wu Q, Jiang X, Zhang L, Gao F, Cao Y, Chen B, Xue Y. Long-term outcomes of BMMSC compared with BMMNC for treatment of critical limb ischemia and foot ulcer in patients with diabetes. *Cell Transplant.* 2019 May;28(5):645-52.
17. Kirana S, Stratmann B, Prante C, Prohaska W, Koerperich H, Lammers D, Gastens MH, Quast T, Negrean M, Stirban OA, Nandreaan SG, Götting C, Minartz P, Kleesiek K, Tschöpe D. Autologous stem cell therapy in the treatment of limb ischemia induced chronic tissue ulcers of diabetic foot patients. *Int J Clin Pract.* 2012 Apr;66(4):384-93.
18. Procházková V, Gumulec J, Jalůvka F, Šalounová D, Jonszta T, Czerný D, Krajča J, Urbanec R, Klement P, Martinek J, Klement GL. Cell therapy, a new standard in management of chronic critical limb ischemia and foot ulcer. *Cell Transplant.* 2010;19(11):1413-24.
19. Bura A, Planat-Benard V, Bourin P, Silvestre JS, Gross F, Grolleau JL, Saint-Lebesse B, Peyrafitte JA, Fleury S, Gadelorge M, Taurand M, Dupuis-Coronas S, Leobon B, Casteilla L. Phase I trial: the use of autologous cultured adipose-derived stroma/stem cells to treat patients with non-revascularizable critical limb ischemia. *Cytotherapy.* 2014 Feb;16(2):245-57.
20. Lu D, Chen B, Liang Z, Deng W, Jiang Y, Li S, Xu J, Wu Q, Zhang Z, Xie B, Chen S. Comparison of bone marrow mesenchymal stem cells with bone marrow-derived mononuclear cells for treatment of diabetic critical limb ischemia and foot ulcer: a double-blind, randomized, controlled trial. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011 Apr;92(1):26-36.
21. Moon KC, Suh HS, Kim KB, Han SK, Young KW, Lee JW, Kim MH. Potential of allogeneic adipose-derived stem cell-hydrogel complex for treating diabetic foot ulcers. *Diabetes.* 2019 Apr;68(4):837-46.
22. Lonardi R, Leone N, Gennai S, Trevisi Borsari G, Covic T, Silingardi R. Autologous micro-fragmented adipose tissue for the treatment of diabetic foot minor amputations: a randomized controlled single-center clinical trial (MiFrAADiF). *Stem Cell Res Ther.* 2019 Jul 29;10(1):223.

(Надійшла до редакції 25.04.2020 р.)

Клинические исследования по использованию стволовых клеток в лечении пациентов с синдромом диабетической стопы согласно базы данных сайта ClinicalTrials.gov

И.П. Пастер, Н.Д. Тронько

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

Резюме. Представлена информация о клинических исследованиях по использованию стволовых клеток в лечении пациентов с синдромом диабетической стопы согласно базе данных сайта ClinicalTrials.gov. По состоянию на 20 апреля 2020 г. на сайте www.ClinicalTrials.gov размещена информация о 37 клинических исследованиях по использованию стволовых клеток в лечении пациентов с синдромом диабетической стопы. Средняя продолжительность этих исследований составляет 2 года и 7 месяцев (от 8 месяцев до 6 лет). Текущий статус клинических исследований: «неизвестный» — 18 исследований, «завершено» — 10 исследований, «набор» — 5 исследований, «активный, без набора» — 2 исследования, «нет набора» и «отозвано» — по 1 исследованию. Больше клинических исследований проводится в Китае (8 исследований), Соединенных Штатах Америки (6 исследований), Республике Корея (4 исследования), Испании и Германии (по 3 исследования). 35 клинических исследований были интервенционными, 2 исследования — наблюдательными проспективными «только случай» по оценке безопасности препарата. Общее количество участников клинических исследований составило 2438 человек (минимальное — 4, максимальное — 250, среднее — 66). Распределение для 22 клинических исследований было рандомизированное и для 3 — не рандомизированное; для 12 исследований информация отсутствует. По типу интервенционной модели 23 клинических исследования были назначениями в параллельных группах, 11 — назначениями в одинарных группах и 1 — последовательным назначением. В 25 клинических исследованиях маскировка не применялась, 5 исследований были одиночными слепыми, 3 исследования — двойными слепыми, 1 исследование — тройным слепым, 1 исследование — четвертым слепым; для 2 исследований информация отсутствует. Основной целью 35 клинических исследований было лечение. Для 31 клинического исследования были указаны следующие фазы исследования: ранняя фаза I (ранее фаза 0) — для 2 исследований, фаза I — для 12 исследований, фаза I/II (сочетание фаз I и II) — для 9 исследований, фаза II — для 6 исследований, фаза II/III (сочетание фаз II и III) — для 1 исследования, фаза III — для 1 исследования; в 4 исследованиях определение фаз не применялось, а в 2 исследованиях информация отсутствует. Представлен обзор публикаций по результатам 7 клинических исследований.

Ключевые слова: синдром диабетической стопы, стволовые клетки, клинические исследования.

Clinical trials on the use of stem cells for the therapy of patients with diabetic foot syndrome according to the database of the ClinicalTrials.gov website

I.P. Pasteur, M.D. Tron'ko

SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl. Acad. Med. Sci. of Ukraine»

Abstract. Information on clinical trials on the use of stem cells for the therapy of patients with diabetic foot syndrome is provided according to the ClinicalTrials.gov database. As of April 20, 2020, www.ClinicalTrials.gov posted information on 37 clinical trials on the use of stem cells for the therapy of patients with diabetic foot syndrome. The average duration of these clinical trials is 2 years and 7 months (8 months to 6 years). Current status of trials: «unknown» — 18 trials, «completed» — 10 trials, «recruiting» — 5 trials, «active, no recruiting» — 2 trials, «not yet recruiting» and «withdrawn» — 1 trial each. Most clinical trials are conducted in China (8 trials), United States of America (6 trials), Republic of Korea (4 trials), Spain and Germany (3 trials each). 35 clinical trials were interventional, 2 trials were observational prospective case-only trials on the safety of the drug. The total number of clinical trials participants was 2438 (minimum — 4, maximum — 250, average — 66). The distribution for 22 clinical trials was randomized and 3 was not randomized; no information available for 12 trials. By type of intervention model, 23 clinical trials were parallel assignment, 11 were single group assignment and 1 were sequential assignment. In 25 clinical trials, masking was not applied, 5 trials were single blind masking, 3 trials were double blind masking, 1 trial

was triple blind masking 1 study was quadruple blind masking; no information available for 2 trials. The primary purpose of 35 clinical trials was treatment. The following study phases were indicated for 31 clinical trials: early phase I (previously phase 0) for 2 trials, phase I for 12 studies, phase I/II (combination of phases I and II) for 9 trials, phase II for 6 trials, phase II/III (combination of phases II and III) for 1 trial, phase III for 1 trial; in 4 trials phase determination was not applied and in 2 trials no information was available. A review of publications based on 7 clinical trials is presented.

Keywords: diabetic foot syndrome, stem cells, clinical trials.

Для цитування: Пастер ІП, Тронько МД. Клінічні дослідження з використання стовбурових клітин у лікуванні пацієнтів із синдромом діабетичної стопи згідно з базою даних сайту ClinicalTrials.gov. Ендокринологія. 2020;25(3):251-263. DOI: 10.31793/1680-1466.2020.25-3.251.

Відомості про авторів: Ігор Петрович Пастер, канд. мед. наук, старш. наук. співр., ORCID: 0000-0002-8199-833X; Микола Дмитрович Тронько, д-р мед. наук, проф., чл.-кор. НАН України, акад. НАМН України, ORCID: 0000-0001-7421-0981.

Особистий внесок: І.П. Пастер — пошук і аналіз даних, підготовка статті, М.Д. Тронько — аналіз проблеми і розробка концепції статті.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування Національною академією медичних наук України.

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



XIII НАЦІОНАЛЬНИЙ КОНГРЕС «ЛЮДИНА ТА ЛІКИ» - УКРАЇНА 2020

26-27 березня 2020 року

м.Київ

«Президент Готель»
вул.Госпітальна, 12

22 травня 2020 року

м.Чернівці

Готель «Буковина»
вул.Головна, 141

16 вересня 2020 року

м.Дніпро

КДЦ «Менора»
вул.Шолом-Алейхема, 4/26

15 жовтня 2020 року

м.Одеса

ОК «Одеса»
Гагаринське Плато, 5

22 жовтня 2020 року

м.Запоріжжя

«Славутич Арена»
вул.В.Лобановського, 21

20 листопада 2020 року

м.Харків

«Прем'єр Палац Готель Харків»
пр.Незалежності, 2



Реєструйтеся на сайті:
www.chil.com.ua

Оргкомітет:
ТОВ «НЬЮ ВІВО»
м.Київ, вул.С.Петлюри, 13/135, оф.23
тел./факс: + 38 044 287 07 20
e-mail: office@newvivo.com.ua

ШАНОВНІ КОЛЕГИ!!!

Компанія «МЕДІАМЕД» — організатор конференцій, виставок, форумів та конгресів — запрошує взяти участь у науково-практичних конференціях, що відбудуться восени 2020 року!

У зв'язку з пандемією COVID-19, ми відкриваємо попередню реєстрацію на конференції. Щоб не пропустити оновлення інформації та отримати дані про дату та форму проведення конференцій, що відбудуться восени, заповніть будь-ласка форму за посиланням: <http://mediamed.com.ua/zayavka-osin2020>

ПЛАН РЕЕСТРОВИХ КОНФЕРЕНЦІЙ НА ОСІНЬ 2020 РОКУ

<p>ПЕДІАТРІЯ ІНФЕКЦІЯ</p> <p>Вересень м. Київ</p>	<p>НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ «ІНФЕКЦІЙНІ ЗАХВОРЮВАННЯ У ДІТЕЙ. СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ДІАГНОСТИКУ, ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКУ» Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України Куратор - Крамарьов Сергій Олександрович Завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, доктор медичних наук, професор</p>
<p>НЕВРОЛОГІЯ</p> <p>02 жовтня м. Київ</p>	<p>НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ «СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ» Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України Куратор - Соколова Лариса Іванівна Завідувач кафедри неврології НМУ імені О.О. Богомольця, професор</p>
<p>ІНФЕКЦІЯ</p> <p>28 жовтня м. Київ</p>	<p>On-line Науково-практична конференція з міжнародною участю «АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ДІАГНОСТИКИ, ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ІНФЕКЦІЙНИХ ТА ПАРАЗИТАРНИХ ХВОРОБ В УКРАЇНІ» До ювілею кафедри інфекційних хвороб НМУ імені О. О. Богомольця Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України Куратор - Голубовська Ольга Анатоліївна Завідувач кафедри інфекційних хвороб НМУ імені О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор</p>
<p>ПСИХІАТРІЯ</p> <p>5-7 листопада м. Київ</p>	<p>Аудиторія + On-line II Науковий конгрес з міжнародною участю «ПСИХОСОМАТИЧНА МЕДИЦИНА ХХІ СТОЛІТТЯ: РЕАЛІЇ ТА ПЕРСПЕКТИВИ» Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, кафедра медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії Всеукраїнська асоціація психосоматичної медицини Куратори: Чабан Олег Созонтович Завідувач кафедри медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії НМУ імені О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор Хаустова Олена Олександрівна Професор кафедри психосоматичної медицини і психотерапії НМУ імені О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор</p>

МЕДІАМЕД

Докладніше про програму науково-практичних конференцій, місце проведення та реєстрацію відвідувачі на офіційному сайті співорганізатора конференцій ТОВ «МЕДІАМЕД»


Попередня реєстрація – mediamed.com.ua

Витрати на проїзд та проживання здійснюються за кошти учасників.

+38 098 080-72-66

E-mail: info@mediamed.com.ua

www.mediamed.com.ua

 [@mediamedconferences](https://www.facebook.com/mediamedconferences)

www.iem.net.ua/association
www.fb.com/EndoSchool
www.lavconsult.com.ua
e-mail: endoschool@ukr.net
+38 044 33 77 951

Науково-освітній проект **ШКОЛА ЕНДОКРИНОЛОГА**

2021

Щорічний цикл регіональних заходів

НАУКОВІ ОРГАНІЗАТОРИ ПРОЕКТУ:

Українська Асоціація клінічних ендокринологів
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин
ім. В.П.Комісаренка НАМН України» (м.Київ)
Кафедра ендокринології НМАПО ім. П.Л.Шупика

ТЕХНІЧНИЙ ОРГАНІЗАЦІЙНИЙ ПАРТНЕР:
«LAV CONSULT»

ФОРМАТ:

інтерактивні лекції, розгляд
клінічних випадків, майстер-класи

ФАХ УЧАСНИКІВ:

ендокринологи, сімейні лікарі,
неврологи, хірурги

ШКОЛА ЕНДОКРИНОЛОГА-2021:

- лютий м.Київ
- квітень м.Ужгород
- червень м.Івано-Франківськ
- вересень м.Львів
- листопад м.Одеса

EndoSchool



Дуглимакс® – зручна інновація!



Виробник:
ТОВ «Кусум Фарм»
м. Суми, Україна
тел.: 0(44) 495 82 88
www.kusum.ua

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

ДУГЛИМАКС® Реєстраційне посвідчення № UA/12474/01/01, № UA/12474/01/02. **Склад:** діючі речовини: metformin hydrochloride, glibenclamide; 1 таблетка містить метформіну гідрохлориду (пролонгованої дії) 500 мг та глібенкліду 2 мг або метформіну гідрохлориду (пролонгованої дії) 500 мг та глібенкліду 2 мг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Антідиабетичні препарати. Комбінація пероральних гіпоглікемізуючих препаратів. Код АТС А10В D02. **Показання.** Як доповнення до дієти та фізичних вправ для хворих на інсуліннезалежний цукровий діабет II типу; якщо монотерапія препаратами сульфонілсечовини або метформіном не забезпечує належного рівня глікемічного контролю; при заміні комбінованої терапії препаратами сульфонілсечовини та метформіном. **Протипоказання.** Інсулінзалежний цукровий діабет I типу (наприклад, діабет з кетонемією в анамнезі), діабетична кетонемія, діабетична кома та прекома, гострий або хронічний метаболічний ацидоз. Підвищена чутливість до будь-якої з допоміжних речовин, що входять до складу цього препарату, сульфонілсечовини, сульфаніламідів або бігуаніду. **Побічні реакції.** Виходячи з досвіду застосування препарату Дуглимакс® та даних про інші похідні сульфонілсечовини, необхідно враховувати можливість виникнення таких побічних дій препарату: молочнокислий ацидоз (див. розділ «Особливості застосування»); гіпоглікемія (див. розділ «Особливості застосування»). **Порушення з боку органів зору:** під час лікування (особливо на його початку) можуть спостерігатися транзиторні порушення зору, зумовлені зміною рівня цукру в крові. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.**

Розширення можливостей в лікуванні пацієнтів з ЦД 2 типу:



ФОРКСІГА

(дапагліфлозін)



Значуще зниження
НbA1c*



Зниження ризику
ниркових подій^{2,3*}



Зниження ризику розвитку
серцево-судинних подій^{3,4*}



Сьогодні. Заради майбутнього

Скорочення: ЦД — цукровий діабет, НbA1c — глікований гемоглобін.
* Дапагліфлозін показаний для лікування ЦД 2 типу, не показаний для лікування: надлишкової маси тіла, артеріальної гіпертензії, зниження ризику серцево-судинних та ниркових подій — дані ефекти були продемонстровані в жоді клінічних досліджень.

Література: 1. Інструкція для медичного застосування препарату ФОРКСІГА, затверджена Наказом МОЗ України №1466 від 26.06.2020, №1562 від 08.07.2020, реєстраційні посвідчення МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02, термін дії необмежений з 30.11.18. 2. Wiviott et al., NEJM 2019; 380 347–357. 3. European Heart Journal, ehs486, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>. 4. Адаптовано із Kato et al., Circulation, 2019 Mar 18. 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040.

Коротка інформація щодо медичного застосування лікарського засобу ФОРКСІГА (дапагліфлозін). **Склад:** діюча речовина: дапагліфлозін; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 6,15 або 12,30 мг дапагліфлозину пролонгованої дії у порівнянні з дапагліфлозином 5 або 10 мг. **Фармакокатегорія:** група. Засоби, що застосовуються при цукровому діабеті, інгібітори натрієзалежного котранспортера глюкози 2 типу (НЗКТ2). Код АТХ A10BK01. **Локалізація:** Препарат ФОРКСІГА показаний дорослим для лікування недостатньо контрольованого цукрового діабету 2 типу як доповнення до дієти та фізичних навантажень, у якості монотерапії, коли застосування метформи важко здійснити через непереносимість препарату, у поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування діабету 2 типу. **Противпоказання:** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої із допоміжних речовин. **Спосіб застосування та дози:** Рекомендована доза дапагліфлозину становить 10 мг один раз на добу. При застосуванні дапагліфлозину в комбінації з інсуліном або засобами, що посилюють секрецію інсуліну, такими як сульфонілсечовина, з метою зниження ризику розвитку гіпоглікемії слід контролювати рівень цукру в крові. **Побічні реакції:** Найбільш частою побічною реакцією була пієлалітія, що залежала від типу базисної терапії, яку застосовували у кожному із досліджень. **Особливості застосування:** Не слід застосовувати дапагліфлозін для лікування пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу. За наявності підозри на діабетичний кетоацидоз або при його діагностуванні лікування дапагліфлозином слід негайно тимчасово припинити. Якщо підозрюють гангрену Фурунґа, застосування препарату ФОРКСІГА необхідно скасувати та розпочати лікування. Завдяки своєму механізму дії дапагліфлозін збільшує рівень діурезу, що може призвести до помірного зниження артеріального тиску, що може бути більш виражено у пацієнтів з дуже високими рівнями глюкози в крові. Слід дотримуватися обережності пацієнтам, для яких падіння артеріального тиску, викликане застосуванням дапагліфлозину, може становити небезпеку, наприклад, пацієнтам з артеріальною гіпотензією в анамнезі, які приймають антигіпертензивні лікарські засоби, або пацієнтам літнього віку. **Увага:** По 3 блістери у картонній коробці. **Категорія лікування:** За рецептом. **Термін придатності:** 3 роки. Текст складено згідно з інструкцією для медичного застосування препарату ФОРКСІГА, затвердженої Наказом МОЗ України №1466 від 26.06.2020, №1562 від 08.07.2020, реєстраційні посвідчення МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02, термін дії необмежений з 30.11.18.

Інформація представлена у скороченому вигляді, для отримання більш детальної інформації слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. **Перед призначенням ознайомитися з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу ФОРКСІГА.** Ця інформація для лікарів. Призначено тільки для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики, а також для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів. Якщо у Вас, у Вашого пацієнта, родича трапився випадок виникнення побічної реакції або випадок відсутності ефекту на будь-якій з продуктів компанії АстраЗенека, будь ласка, повідомте про це в ТОВ «АстраЗенека Україна» за телефоном: +38 (044) 391 52 82 (запросити відповідального за фармаконадзор) або ел. поштою: PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com. А також Ви можете повідомити нам цю інформацію, скориставшись вебпорталом: <https://aeportal.astrazeneca.com/content/WebsiteServices/Global/286-globalaeportalreporting-com/ua/ua/home.html?Ukraine>. Пройдіть за посиланням та дотримуйтеся інструкції. За повною інформацією звертайтеся до ТОВ «АстраЗенека Україна»: 01033, м. Київ, вул. Сім'ї Прахових, 54, тел. 391 52 82, факс 391 52 81.

© ФОРКСІГА — торгова марка компанії «АстраЗенека». © AstraZeneca 2013–2020.

AstraZeneca

DOI: 10.31793/1680-1466.2020.25-3.267

Ектопічне розташування тиреоїдної тканини: огляд даних літератури та аналіз клінічного випадку струми кореня язика

Л.П. Антоненко¹,
О.А. Атаманенко¹,
Л.В. Кушнір¹,
С.Л. Кушнір¹,
О.Є. Зайцева²,
М.В. Неборачко³,
О.Г. Пхакадзе⁴,
Б.Б. Гуда⁵

¹КНП «Олександрівська міська клінічна лікарня м. Києва»

²Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

³ТОВ «Аренсія Експлораторі Медісін»

⁴«My Diabetes Solutions»

⁵ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. Атипове розташування будь-яких органів та тканин організму людини являє собою не лише цікаву тему для спостережень за казуїстичними випадками та їх порівняння, а й значну медичну проблему, коли виникає необхідність диференціювати причини виникнення симптомокомплексів на межі різних спеціальностей. Як правило, історія таких пацієнтів досить типова — тривалі спостереження в різних спеціалістів до моменту виявлення дистопії. Особливо важливо пам'ятати про такі випадки, коли йде мова про ендокринні органи і тканини, ектопічне розташування яких поєднується з гормональним дисбалансом. Відносно непогано вивчено ектопію β-клітин підшлункової залози, що супроводжується гіпоглікемічним симптомокомплексом внаслідок надмірного синтезу такими клітинами інсуліну. Ектопія тканини щитоподібної залози (ЩЗ) зустрічається рідко, отже, й вивчено її не в повній мірі. За 100 років в англійській літературі було опубліковано повідомлення лише про близько 500 випадків тиреоїдної ектопії, з них 373 випадки струми кореня язика. На жаль, досі не існує об'єднаних електронних реєстрів таких рідкісних станів, що дозволило б їх набагато краще дослідити та проаналізувати. Асимптомні форми ектопованої ЩЗ, що не супроводжуються гормональним дисбалансом, зазвичай не потребують спеціального лікування, але підлягають спостереженню для уточнення змін їх розмірів та структури в динаміці. Лікування хворих із симптомами, що виникають внаслідок механічних чинників та/або порушень тиреоїдного статусу, залежить від розмірів ектопованої ЩЗ, її локалізації, домінантних симптомів і даних щодо морфологічної структури вузла. За будь-якої локалізації така ектопія може бути єдиною тиреоїдною тканиною (ТТ) в організмі або існувати одночасно з нормальною ЩЗ і мати підвищену схильність до пухлинного переродження. Наявність двох і більше фокусів (осередків) ектопованої ТТ є ще більш рідкісною

* Адреса для листування (Correspondence): «My Diabetes Solutions», вул. І. Франка, 16/2-9, м. Київ, 01030, Україна.
E-mail: a.g.pkhakadze@gmail.com

© Л.П. Антоненко, О.А. Атаманенко, Л.В. Кушнір, С.Л. Кушнір, О.Є. Зайцева, М.В. Неборачко, О.Г. Пхакадзе, Б.Б. Гуда

Випадки з практики

аномалією. Стаття містить огляд поширення, етіології, діагностики та лікування ектопічно розташованого зуба, а також наводиться опис клінічного випадку діагностики та лікування струми кореня язика.

Ключові слова: щитоподібна залоза, тиреоїдна ектопія, струма кореня язика.

Атипове розташування будь-яких органів і тканин організму людини є не лише цікавою темою для спостережень за казуїстичними випадками та їх порівняння, а й значною медичною проблемою, коли виникає необхідність диференціювати причини виникнення симптомокомплексів на межі різних спеціальностей. Як правило, історія таких пацієнтів досить типова — тривалі спостереження в різних спеціалістів до моменту виявлення дистопії. Особливо важливими є такі випадки, коли йдеться про ендокринні органи і тканини, ектопічне розташування яких поєднується з гормональним дисбалансом. Відносно непогано вивчено ектопію β -клітин підшлункової залози, що супроводжується гіпоглікемічним симптомокомплексом внаслідок надмірного синтезу такими клітинами інсуліну. Ектопія тканини ЩЗ трапляється рідко, отже, її вивчено її не повною мірою.

Різноманітні варіанти ектопії тканини ЩЗ рідко трапляються в рутинній клінічній практиці. Такі відхилення пов'язані з дефектом тиреоїдного ембріогенезу на його ранніх етапах. У таких випадках симптоми, якщо вони проявляються, залежать від локалізації та розмірів ектопованої ЩЗ, її функції і морфологічної структури.

Серед порушень розвитку ЩЗ найбільш часто трапляються аномалії або дисгенезії ЩЗ — агенезія (відсутність) і гіпоплазія (недорозвинення). Серед тиреоїдної дисгенезії найбільш частою формою (48-61% від усіх випадків) є тиреоїдна ектопія — зміщення органа в сусідні структури внаслідок вад розвитку або травматичного впливу [1, 2].

Щодо порушень класичного розташування ЩЗ у спеціалізованій профільній літературі вживаються також такі терміни: 1) аберантна ЩЗ (від лат. *aberrans*, *aberrantis*) — відхилення від нормальної будови, розташування або стану; 2) дистопія (від грец. *dys* + *topos*) — розташування органа або тканини в незвичному

для них місці; 3) алотопія (від грец. *allos* + *topos*) — аномальне розташування органа, тканини або структури; 4) *malposition* — неправильне розташування.

Поширення

Поширеність ектопії ЩЗ у популяції становить 1 випадок на 100-300 тис. населення або 1 випадок на 4-8 тис. пацієнтів із тиреоїдною патологією [3]. Асимптомні форми тиреоїдної ектопії за автопсії виявляють у 7-10% дорослих.

У 1869 р. W. Nickman першим повідомив про випадок ектопованої ЩЗ у корінь язика, за якої зміщувався надгортанник і гортань донизу, що, ймовірно, стало причиною смерті дитини від асфіксії через 16 годин після народження [4].

За 100 років в англомовній літературі було опубліковано повідомлення лише про близько 500 випадків тиреоїдної ектопії, із них 373 випадки струми кореня язика [1]. При цьому жінки становили 65-80% серед людей з описаним відхиленням.

Етіологія

ЩЗ плода розвивається приблизно до 24-го дня вагітності шляхом проліферації епітеліальних клітин ендодерми первинної кишки в ділянці глотки. Зміщення ЩЗ пов'язують із порушенням ембріологічного процесу формування та міграції (неповний, незавершений акт) по тиреоглосальному шляху: корінь язика (*foramen seacum*) — під'язикова кістка — гортань — трахея. У нормі опускання ЩЗ нижче від тіла під'язикової кістки з фінальною позицією від 2 до 5 кільця передньої поверхні трахеї завершується до 7-го тижня гестації. Як було показано на моделі експериментальних тварин, порушений тиреоїдний морфогенез і тиреоїдна дисгенезія можуть бути пов'язані з поломкою молекулярних механізмів регуляції експресії генів: генною транслокацією *paired-box gene 8*, соматичними мутаціями *thyroid transcription factor 1* і *thyroid transcription*

factor 2 [5-8]. У людини поки відсутні дані про конкретні молекулярні механізми тиреоїдної дисгенезії. Ще більше незрозумілі механізми міграції ЩЗ, наприклад у черевну порожнину або малий таз [9].

Клінічна картина

Лінгвальна ектопія ЩЗ є найбільш частою формою тиреоїдної ектопії та становить 90% усіх описаних випадків; сублінгвальна форма зустрічається набагато рідше (зокрема, інтраларінготрахеальна локалізація становить тільки 7% випадків) [10-13].

У 70-75% пацієнтів із лінгвальною ектопією ЩЗ відсутня ТТ у звичному місці. Вік людей із зафіксованою ектопією ЩЗ коливається від 5 міс. до 85 років і становить у середньому 40,5 років. Локалізація ектопованої ЩЗ у ділянці голови та шиї різноманітна і може включати в себе трахею, бічну поверхню шиї, піднижньощелепну ділянку, мигдалини, каротидну біфуркацію, райдужну оболонку ока, гіпофіз [14-16].

Більш того, повідомляється про випадки наявності ектопованої ЩЗ в ділянках тіла, віддалених від голови і шиї: у пахвовій ділянці, порожнині серця, стінці висхідного відділу аорти, тимусі, стравоході, дванадцятипалій кишці, жовчному міхурі, шлунку, підшлунковій залозі, брижі тонкого відділу кишечника, воротах печінки, наднирникових залозах, яєчниках, фаллопієвих трубах, матці, піхві [17-30].

За будь-якої з локалізацій така ектопія може бути єдиною ТТ в організмі або існувати одночасно з нормальною ЩЗ і мати підвищену схильність до пухлинного переродження.

Наявність двох і більше фокусів (осередків) ектопованої тканини ЩЗ є ще більш рідкісною аномалією: у літературі описано лише 27 випадків подвійних вогнищ ектопованої тканини ЩЗ [31, 32].

T.S. Huang et al. описали другий випадок подвійної ектопії з нормально розташованою ЩЗ [31]. N.A. Ibrahim et al. описали один із двох випадків потрійної ектопії, коли в латеральній ділянці шиї були присутні три окремі ектопічні маси ЩЗ зі співіснуючим еутопічним зобом [14].

Ектопована ЩЗ може бути представлена паренхіматозним вузлом із гіпо- або гіперфункцією [33-37]. Гіпотиреоз діагностують у 33% пацієнтів з ектопованою ЩЗ, з яких 70%

випадків становить субклінічний гіпотиреоз, а 30% — маніфестний. При гіпертиреозі описані лише поодинокі випадки хвороби Грейвса (у тому числі і з офтальмопатією) з локалізацією ектопованої ЩЗ в корені язика, середостінні, піднижньощелепній ділянці, бічній поверхні шиї і брижі тонкого відділу кишечника.

Деякі з цих випадків було виявлено в пацієнтів після загальної або повної тиреоїдектомії з приводу тиреотоксикозу [34, 35]. S. Vasaria et al. описав тиреотоксикоз, що виникає в результаті рецидиву медіастинальної ектопії ЩЗ [33]. Припускали, що це сталося внаслідок стимуляції залишкової тканини ЩЗ тиреоїдстимулюючим імуноглобуліном.

Ектопована ЩЗ є однією з основних причин вродженого гіпотиреозу в дітей [38, 39]. В ектопованій тканині ЩЗ рідко виявляють тиреоїдит Хашимото, доброякісні або злоякісні пухлини [40, 41]. Злоякісні пухлини ектопованої ЩЗ представлені фолікулярною (переважно), папілярною (23%), змішаною, гюртлеклітинною і медулярною (дуже рідко) карциномами [42-45]. Частота малігнізації ектопованої в корінь язика ЩЗ становить приблизно 1 випадок на 100 хворих, співвідношення чоловіків і жінок становить від 1:3 до 1:8.

Лінгвальна ектопія ЩЗ клінічно маніфестує у віці від 12,5 до 50 років (пік — 40 років). Загальні симптоми (кашель, цервікальна біль, дисфагія, дисфонія, диспноє, кровотеча) виникають внаслідок механічного впливу [46]. Великі розміри пухлини можуть викликати обструкцію верхніх дихальних шляхів, особливо в дітей [47]. У 30% пацієнтів симптоматика зумовлена ступенем тяжкості гіпотиреозу. Апноє уві сні описано в дорослих пацієнтів із лінгвальною локалізацією ектопованої ЩЗ [48]. Поширеною знахідкою під час огляду є збільшення кореня язика за рахунок твердої середньої маси. При цьому колір може варіювати від світло-рожевого до яскраво-червоного, тоді як поверхня може бути гладкою або нерівною. Під час ларингоскопії можуть виявлятися крововиливи або виразкові зміни [38, 48].

Діагностика

Діагностика ектопії ЩЗ заснована на ультразвуковому дослідженні, рентгенівській комп'ютерній томографії, магнітно-резонансній томографії, радіоїоддіагностиці з ^{123}I або ^{131}I , тиреосцинтиграфії з $^{99\text{m}}\text{Tc}$, тонкогортковий

Випадки з практики

пункційній аспіраційній біопсії (за підозрою на малігнізацію дозволяє встановити правильний діагноз у 95-97% випадків), аналізі рівня тиреоїдних гормонів (ТГ) (тиреотропного гормону (ТТГ), тироксину (T_4), трийодтироніну (T_3)) і антитіл до тиреоїдної пероксидази та ін. [35, 42, 49-56].

Магнітно-резонансна томографія особливо корисна за лінгвальною локалізацією ЩЗ, коли є труднощі з диференціюванням тканини ЩЗ від м'язів язика. Метод має менше радіаційне опромінення, ніж рентгенівська комп'ютерна томографія, однак вартість процедури вища, вона вимагає більше часу для візуалізації і може потребувати застосування анестезії в дітей [57].

Лікування

Зазвичай асимптомні пацієнти з ектопованою ЩЗ не потребують спеціального лікування, але підлягають спостереженню для уточнення змін їх розмірів та структури в динаміці. Лікування хворих із симптомами, що виникають внаслідок механічних чинників та/або порушення тиреоїдного статусу, залежить від розмірів ектопованої ЩЗ, її локалізації, домінантних симптомів і даних щодо морфологічної структури вузла. Може використовуватись супресивна гормональна терапія і/або радіойодабляція, проте методом вибору є хірургічне втручання, зокрема малоінвазивні технології: радіочастотна катетерна абляція і ендоскопічна хірургія, у тому числі роботизована [58-65].

Пацієнтам із лінгвальною і сублінгвальною локалізацією, ектопією ЩЗ на бічній поверхні шиї, з інтратрахеальною дистопією і гіпотиреозом показано призначення ТГ в супресивній дозі з метою редукції розмірів ЩЗ. Пацієнтам з еутиреоїдним статусом, але з симптомами обструкції, також призначають супресивну терапію ТГ.

Хірургічне лікування рекомендується в разі неефективності консервативної терапії, наростання симптомів обструкції, виразки і кровотечі, кістозної дегенерації і злоякісної трансформації [65, 66]. Частота малігнізації ектопованої ЩЗ низька – не більше 1%, переважно серед жінок.

Альтернативою хірургічному лікуванню є терапія ^{131}I . Вона показана пацієнтам, які мають протипоказання до оперативного

втручання або відмовилися від операції, і у випадку неможливості хірургічної резекції через анатомічні труднощі [38, 54]. Радіойодтерапія протипоказана вагітним жінкам і дітям. Інші недоліки методу включають повільну реакцію на введення ^{131}I , фіброз, радіаційний трахеїт і залежність від замісної гормональної терапії протягом усього життя [38, 66]. Лікування ектопічної ЩЗ з ознаками гіпертиреозу може бути реалізовано за допомогою тиреостатиків або хірургічного втручання. У пацієнтів, які не реагують задовільно на тиреостатики, також може бути використана терапія ^{131}I .

Аналіз клінічного випадку

У квітні 2019 р. пацієнтка Н., 1990 р.н., поступила до кардіологічного відділення КНП «Олександрівська міська клінічна лікарня м. Києва» зі скаргами на підвищення артеріального тиску, серцебиття і періодичні втрати свідомості. З 2006 р. пацієнтка спостерігається в ендокринолога з приводу гіперплазії наднирників (первинний гіперальдостеронізм) і підвищення артеріального тиску: максимальні показники – 240/120 мм рт. ст., комфортний тиск – 140/90 мм рт. ст. Пацієнтка приймала олмесартан у дозі 20 мг/добу, спіронолактон у дозі 100 мг/добу і бісопролол у дозі 10 мг/добу.

Згідно з анамнезом у 2009 р. була проведена катетерна абляція аритмогенного вогнища з приводу пароксизмальної атріовентрикулярної тахікардії по типу slow-fast. У подальшому було виявлено також синоатріальну блокаду II ступеня, інтермітуючу атріовентрикулярну блокаду II ступеня, Мобітц II, у зв'язку з чим у 2018 р. було проведено імплантацію електрокардіостимулятора (ЕКС).

Під час надходження до клініки загальний стан пацієнтки був середнього ступеня важкості. ЩЗ не пальпується. Очні симптоми тиреотоксикозу (симптоми Греффе, Мебіуса і Штельвага) були негативні. Періодично спостерігалася тахікардія до 140 уд/хв з підвищенням артеріального тиску від 140/90 до 180/90 мм рт. ст. і наступною втратою свідомості тривалістю від 20 хв до 5-6 год, під час якої часто спостерігалось порушення дихання по типу дихання Чейн-Стокса. Судомний синдром був відсутнім. Спостерігалась ретроградна амнезія. Не було виявлено вогнищового ураження нервової системи і ознак судомної

активності головного мозку (за даними цілодобової динамічної електроенцефалографії). Було виключено епілепсію та нарколепсію.

Під час нападів показники катехоламінів крові та сечі, електролітів крові та оксикетостероїдів сечі були в межах норми. При превентивному своєчасному внутрішньовенному введенні β -адреноблокатору короткої дії метопролол у дозі 5 мл вдавалося попереджати розвиток втрати свідомості.

За даними клінічного обстеження і гормональних досліджень було виявлено ознаки тиреотоксикозу: рівень ТТГ – 0,01 мкОд/мл (референтні значення 0,4-4,0 мкОд/мл), рівень T_4 вільний – 10 нг/дл (референтні значення 0,89-1,76 нг/дл), рівень T_3 вільний – 4,89 пг/мл (референтні значення 2,3-4,2 пг/мл).

Призначенням тіамазолу в дозі до 40 мг/добу не вдавалось досягти стану еутиреозу.

Пацієнтка була переведена до ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комисаренка НАМН України» для проведення терапії з ^{131}I .

Підозра на можливу наявність у пацієнтки ектопії ЩЗ була підтверджена тиреосцинтиграфією з $^{99\text{m}}\text{Tc}$, яке показало лінгвальне високоінтенсивне вогнищеве накопичення тиреотропного радіофармпрепарату (**Рис.**). У типовій анатомічній локалізації ЩЗ фіксація ізотопу не спостерігалася. Висновок: сцинтиграфічні ознаки ектопії ЩЗ (лінгвальне розташування).

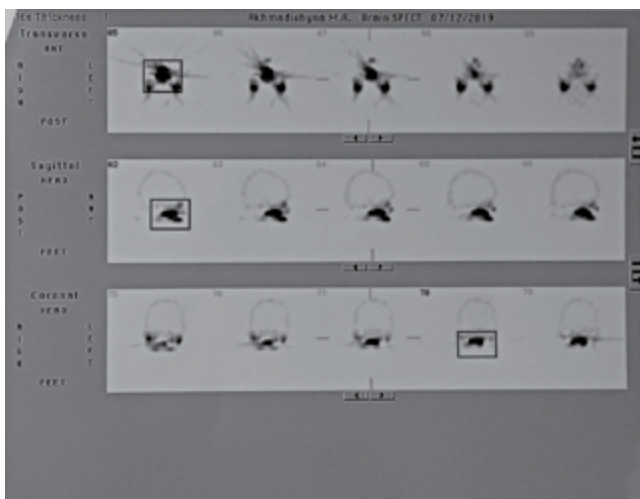


Рисунок. Сублінгвальне розташування ЩЗ: сцинтиграфія з $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

Figure. Sublingual thyroid: scintigraphy with $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

За даними ехокардіографії відмічено збереження скорочувальної здатності міокарду, недостатність мітрального клапана, легенева гіпертензія 1-го ступеня. За результатами холтеровського ЕКГ-моніторингу зареєстровано ритм ЕКС у режимі DDD на фоні синусового ритму без порушення функції ЕКС, а також відсутність адекватного зниження частоти серцевих скорочень у нічний час.

Встановлено наступний діагноз:

Ектопія ЩЗ (зоб кореня язика). Тиреотоксикоз, важка форма в стадії декомпенсації. Дисметаболічна ендокринна енцефалопатія з частою втратою свідомості. Дифузно-вузлова гіперплазія надниркових залоз. Вторинний альдостеронізм. Гіпопаратиреоз ідіопатичний.

Артеріальна гіпертензія ендокринного генезу, 2-га стадія, 3-ій ступінь, ризик серцевосудинних подій, 4-й ступінь (дуже високий), на тлі тиреотоксикозу і вторинного гіперальдостеронізму. Гіпертензивне серце. Дисметаболічна ендокринна кардіоміопатія. Стан після радіочастотної абляції (2009 р.) з приводу пароксизмальної атріовентрикулярної тахікардії типу slow-fast. Синдром слабкості синусового вузла. Синоатріальна блокада II ступеня, інтермітуюча атріовентрикулярна блокада II ступеня (Мобітц 2). Імплантація ЕКС (березень 2018 р.), експлантація ЕКС (червень 2018 р.), повторна імплантація ЕКС (липень 2018 р.). Серцева недостатність ІІА стадії, ІІІ клас згідно з функціональною класифікацією Нью-Йоркської асоціації кардіологів (фракція викиду = 62%). Хронічна хвороба нирок, І стадія. Гіпертензивна нефропатія. Міопія середнього ступеня обох очей. Гіперплазія тимуса.

Уточнений ендокринологічний діагноз: Аберантний зоб кореня язика. Дифузний токсичний зоб 1-го ступеня. Тиреотоксикоз, важка форма в стадії декомпенсації. Дисметаболічна ендокринна енцефалопатія з частою втратою свідомості. Дифузно-вузлова гіперплазія надниркових залоз. Вторинний гіпоальдостеронізм. Гіпопаратиреоз ідіопатичний.

16.10.2019 р. пацієнтці проведено терапію ^{131}I (активність радіофармпрепарату 400 МБк).

Результати проведеної після цього сцинтиграфії: ЩЗ розташована типово, форма збережена, контури рівні, чіткі; визначається дифузне посилення захоплення радіопрепарату

Випадки з практики

з нерівномірним розподілом по типу дифузного тиреоїдиту; екстратиреоїдні (ектопічні) осередки накопичення радіопрепарату, у т.ч. лінгвально, не визначаються.

Висновок: Стан після радіоїодтерапії з метою абляції ТТ. Сцинтиграфічна картина дифузного токсичного зоба.

Надалі за даними гормонального дослідження (T_4 вільний — 5,34 нг/мл (референтні значення 0,89-1,76 нг/дл), T_3 вільний — 6,9 пг/мл (референтні значення 2,3-4,2 пг/мл)) на тлі проведеного радіонуклідного лікування рекомендовано відновити прийом тиреостатичних препаратів групи карбемазола (еспа-карб) у дозі 15 мг/добу під контролем ТГ (1 раз на 7-10 днів) і визначення титру антитіл до рецептора ТТГ у динаміці.

З метою зниження рівнів ТГ та корекції вираженої анемії в ДУ «Інститут серця МОЗ України» пацієнтка отримала курс внутрішньовенних інфузій еритроцитарної маси та приймала тирозол у дозі 60-70 мг/добу і преднізолон у дозі 10 мг/добу.

23.01.2020 р. проведено оперативне втручання: тиреоїдектомія. Під час інтраопераційної ревізії ЩЗ звичайних розмірів, дещо ущільнена; додаткових ектопованих часток не виявлено. Післяопераційний період пройшов без специфічних хірургічних ускладнень. На 10-й день пацієнтка виписана додому в задовільному стані. Патогістологічне заключення: макро-мікрофолікулярний зоб.

За два тижні після оперативного втручання відзначалася нормалізація ТГ, проте рівень ТТГ залишався супресованим. Призначено L-тироксин у дозі 25 мкг/добу. Загальний стан об'єктивно і суб'єктивно почав покращуватися, а частота серцевих аритмій поступово зменшувалася. Через 2 місяці після операції на фоні прийому L-тироксину в дозі 75 мкг/добу відзначалося значне покращення загального стану і нормалізація ТГ.

Натепер пацієнтка перебуває на амбулаторному спостереженні ендокринолога та кардіолога.

Отже, як бачимо з опису даного клінічного випадку, діагностика та лікування такої добре відомої патології ЩЗ, як дифузний токсичний зоб і тиреотоксикоз, викликає подекуди помітні складнощі навіть у досвідчених лікарів. При цьому можлива ситуація існування

гормонально неактивної ектопованої частини ЩЗ на відміну від одночасно розташованої у звичному місці залози, що може спрямовувати дії спеціалістів у хибному напрямку. За таких умов злагоджена робота лікарів різних спеціальностей є запорукою встановлення коректного діагнозу та вибору ефективного способу лікування. Безумовно, під час діагностики патології, спричиненої дисфункцією едокринних залоз, необхідно завжди пам'ятати про можливість наявної ектопії тканини відповідної залози. Створення бази даних рідкісних патологій, зокрема, доведених випадків ектопічного розташування органів і тканин, дозволить більш коректно проаналізувати такі випадки та дослідити закономірності клінічного перебігу спричинених цим станів.

Список використаної літератури

1. Ibrahim NA, Fadeyibi IO. Ectopic thyroid: etiology, pathology and management. *Hormones (Athens)*. 2011;10(4):261-269. doi:10.14310/horm.2002.1317
2. Santangelo G, Pellino G, De Falco N, Colella G, D'Amato S, Magliano MG, et al. Prevalence, diagnosis and management of ectopic thyroid glands. *Int J Surg*. 2016;28 Suppl 1: S1-S6. doi:10.1016/j.ijssu.2015.12.043
3. Larochelle D, Arcand P, Belzile M, Gagnon NB. Ectopic thyroid tissue — a review of the literature. *J Otolaryngol*. 1979;8(6):523-530.
4. Hickman W. Congenital tumour of the base of the tongue, pressing down on the epiglottis and causing death by suffocation sixteen hours after birth. *Trans Pathol Soc Lond*. 1869; 20: 160-161.
5. De Felice M, Di Lauro R. Thyroid development and its disorders: genetics and molecular mechanisms. *Endocr Rev*. 2004;25(5):722-746. doi:10.1210/er.2003-0028
6. Gillam MP, Kopp P. Genetic regulation of thyroid development. *Curr Opin Pediatr*. 2001;13(4):358-363. doi:10.1097/00008480-200108000-00013
7. Nitsch R, Di Dato V, di Gennaro A, et al. Comparative genomics reveals a functional thyroid-specific element in the far upstream region of the PAX8 gene. *BMC Genomics*. 2010;11:306. Published 2010 May 14. doi:10.1186/1471-2164-11-306
8. Silberschmidt D, Rodriguez-Mallon A, Mithboakar P, et al. In vivo role of different domains and of phosphorylation in the transcription factor Nkx2-1 [published correction appears in *BMC Dev Biol*. 2016;16(1):29]. *BMC Dev Biol*. 2011;11:9. Published 2011 Feb 23. doi:10.1186/1471-213X-11-9
9. Eyüboğlu E, Kapan M, Ipek T, Ersan Y, Oz F. Ectopic thyroid in the abdomen: report of a case. *Surg Today*. 1999;29(5):472-474. doi:10.1007/BF02483044
10. Kalan A, Tariq M. Lingual thyroid gland: clinical evaluation and comprehensive management. *Ear Nose Throat J*. 1999;78(5):340-349.
11. Kansal P, Sakati N, Rifai A, Woodhouse N. Lingual thyroid. Diagnosis and treatment. *Arch Intern Med*. 1987;147(11):2046-2048.
12. Sung YM, Lee KS, Han J, Cho EY. Intratracheal ectopic thyroid tissue with adenomatous hyperplasia in a pregnant woman. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;190(2): W161-W163. doi:10.2214/AJR.05.1540
13. Wong RJ, Cunningham MJ, Curtin HD. Cervical ectopic thyroid. *Am J Otolaryngol*. 1998;19(6):397-400. doi:10.1016/s0196-0709(98)90044-8
14. Nasiru Akanmu I, Mobolaji Adewale O. Lateral cervical ectopic thyroid masses with eutopic multinodular goiter: an unusual presentation. *Hormones (Athens)*. 2009;8(2):150-153. doi:10.14310/horm.2002.1232

15. Malone Q, Conn J, Gonzales M, Kaye A, Coleman P. Ectopic pituitary fossa thyroid tissue. *J Clin Neurosci.* 1997;4(3):360-363. doi:10.1016/s0967-5868(97)90108-9
16. Tiberti A, Damato B, Hiscott P, Vora J. Iris ectopic thyroid tissue: report of a case. *Arch Ophthalmol.* 2006;124(10):1497-1500. doi:10.1001/archophth.124.10.1497
17. Cicek Y, Tasci H, Gokdogan C. Intra-abdominal ectopic thyroid. Ectopic thyroid cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 13: 122-4.
18. Comajuan SM, Ayerbe JL, Ferrer BR, et al. An intracardiac ectopic thyroid mass. *Eur J Echocardiogr.* 2009;10(5):704-706. doi:10.1093/ejehocardiography/jep061
19. Ghanem N, Bley T, Althoefer C, Högerle S, Langer M. Ectopic thyroid gland in the porta hepatis and lingua. *Thyroid.* 2003;13(5):503-507. doi:10.1089/105072503322021188
20. Harach HR. Ectopic thyroid tissue adjacent to the gallbladder. *Histopathology.* 1998;32(1):90-91. doi:10.1046/j.1365-2559.1998.0241g.x
21. Harach HR. Ectopic thyroid tissue adjacent to the gallbladder. *Histopathology.* 1998;32(1):90-91. doi:10.1046/j.1365-2559.1998.0241g.x
22. Hoda SA, Huvos AG. Struma salpingis associated with struma ovarii. *Am J Surg Pathol.* 1993;17(11):1187-1189. doi:10.1097/00000478-199311000-00013
23. Kuffner HA, McCook BM, Swaminatha R, Myers EN, Hunt JL. Controversial ectopic thyroid: a case report of thyroid tissue in the axilla and benign total thyroidectomy. *Thyroid.* 2005;15(9):1095-1097. doi:10.1089/thy.2005.15.1095
24. Liang K, Liu JF, Wang YH, Tang GC, Teng LH, Li F. Ectopic thyroid presenting as a gallbladder mass. *Ann R Coll Surg Engl.* 2010;92(4): W4-W6. doi:10.1308/147870810X12659688852473
25. Ozpolat B, Dogan OV, Gökaslan G, Erekuş S, Yücel E. Ectopic thyroid gland on the ascending aorta with a partial pericardial defect: report of a case. *Surg Today.* 2007;37(6):486-488. doi:10.1007/s00595-006-3439-7
26. Roth LM, Miller AW 3rd, Talerman A. Typical thyroid-type carcinoma arising in struma ovarii: a report of 4 cases and review of the literature. *Int J Gynecol Pathol.* 2008;27(4):496-506. doi:10.1097/PGP.0b013e31816a74c6
27. Salam MA. Ectopic thyroid mass adherent to the oesophagus. *J Laryngol Otol.* 1992;106(8):746-747. doi:10.1017/s0022215100120778
28. Shah BC, Ravichand CS, Juluri S, Agarwal A, Pramesh CS, Mistry RC. Ectopic thyroid cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;13(2):122-124.
29. Spinner RJ, Moore KL, Gottfried MR, Lowe JE, Sabiston DC Jr. Thoracic intrathyroidic thyroid. *Ann Surg.* 1994;220(1):91-96. doi:10.1097/00000658-199407000-00013
30. Takahashi T, Ishikura H, Kato H, Tanabe T, Yoshiki T. Ectopic thyroid follicles in the submucosa of the duodenum. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1991;418(6):547-550. doi:10.1007/BF01606506
31. Huang TS, Chen HY. Dual thyroid ectopia with a normally located pretracheal thyroid gland: case report and literature review. *Head Neck.* 2007;29(9):885-888. doi:10.1002/hed.20604
32. Misaki T, Koh T, Shimbo S, Kasagi K, Konishi J. Dual-site thyroid ectopy in a mother and son. *Thyroid.* 1992;2(4):325-327. doi:10.1089/thy.1992.2.325
33. Basaria S, Cooper DS. Graves' disease and recurrent ectopic thyroid tissue. *Thyroid.* 1999;9(12):1261-1264. doi:10.1089/thy.1999.9.1261
34. Güngör B, Kebat T, Ozaslan C, Akilli S. Intra-abdominal ectopic thyroid presenting with hyperthyroidism: report of a case. *Surg Today.* 2002;32(2):148-150. doi:10.1007/s005950200008
35. Intenzo CM, dePapp AE, Jabbour S, Miller JL, Kim SM, Capuzzi DM. Scintigraphic manifestations of thyrotoxicosis. *Radiographics.* 2003;23(4):857-869. doi:10.1148/rg.234025716
36. Kamijo K. Lingual thyroid associated with Graves' disease and Graves' ophthalmopathy. *Thyroid.* 2005;15(12):1407-1408. doi:10.1089/thy.2005.15.1407
37. Kumar R, Gupta R, Bal CS, Khullar S, Malhotra A. Thyrotoxicosis in a patient with submandibular thyroid. *Thyroid.* 2000;10(4):363-365. doi:10.1089/thy.2000.10.363
38. Rahbar R, Yoon MJ, Connolly LP, et al. Lingual thyroid in children: a rare clinical entity. *Laryngoscope.* 2008;118(7):1174-1179. doi:10.1097/MLG.0b013e31816f6922
39. Tojo K. Lingual thyroid presenting as acquired hypothyroidism in the adulthood. *Inter Med* 1998; 37: 381-4.
40. Shakir KM. Lingual thyroid associated with hypothyroidism and lymphomatous thyroiditis: case report. *Mil Med.* 1982;147(7):591-593.
41. Wein RO, Norante JD, Doerr TD. Hashimoto's thyroiditis within ectopic thyroid gland mimicking the presentation of thyroglossal duct cyst. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001;125(3):274-276. doi:10.1067/mhn.2001.116237
42. Mishriki YY, Lane BP, Lozowski MS, Epstein H. Hürthle-cell tumor arising in the mediastinal ectopic thyroid and diagnosed by fine needle aspiration. Light microscopic and ultrastructural features. *Acta Cytol.* 1983;27(2):188-192.
43. Tucci G, Rulli F. Follicular carcinoma in ectopic thyroid gland. A case report. *G Chir.* 1999;20(3):97-99.
44. Wang YJ, Chu PY, Tai SK. Ectopic thyroid papillary carcinoma presenting as bilateral neck masses. *J Chin Med Assoc.* 2010;73(4):219-221. doi:10.1016/S1726-4901(10)70046-0
45. Yaday S, Singh I, Singh J, Aggarwal N. Medullary carcinoma in a lingual thyroid. *Singapore Med J.* 2008;49(3):251-253.
46. Toso A, Colombani F, Averono G, Aluffi P, Pia F. Lingual thyroid causing dysphagia and dyspnoea. Case reports and review of the literature. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2009;29(4):213-217.
47. Koch CA, Picken C, Clement SC, Azumi N, Sarlis NJ. Ectopic lingual thyroid: an otolaryngologic emergency beyond childhood. *Thyroid.* 2000;10(6):511-514. doi:10.1089/thy.2000.10.511
48. Barnes TW, Olsen KD, Morgenthaler TI. Obstructive lingual thyroid causing sleep apnea: a case report and review of the literature. *Sleep Med.* 2004;5(6):605-607. doi:10.1016/j.sleep.2004.06.005
49. Aktolun C, Demir H, Berk F, Metin Kir K. Diagnosis of complete ectopic lingual thyroid with Tc-99m pertechnetate scintigraphy. *Clin Nucl Med.* 2001;26(11):933-935. doi:10.1097/00003072-200111000-00009
50. al-Jurayyan NA, el-Desouki MI. Transient iodine organification defect in infants with ectopic thyroid glands. *Clin Nucl Med.* 1997;22(1):13-16. doi:10.1097/00003072-199701000-00003
51. Sood A, Kumar R. The ectopic thyroid gland and the role of nuclear medicine techniques in its diagnosis and management. *Hell J Nucl Med.* 2008;11(3):168-171.
52. Djemli A, Fillion M, Belgoudi J, et al. Twenty years later: a reevaluation of the contribution of plasma thyroglobulin to the diagnosis of thyroid dysgenesis in infants with congenital hypothyroidism. *Clin Biochem.* 2004;37(9):818-822. doi:10.1016/j.clinbiochem.2004.03.011
53. el-Desouki M, al-Jurayyan N, al-Nuaim A, et al. Thyroid scintigraphy and perchlorate discharge test in the diagnosis of congenital hypothyroidism. *Eur J Nucl Med.* 1995;22(9):1005-1008. doi:10.1007/BF00808411
54. Iglesias P, Olmos-García R, Riva B, Díez JJ. Iodine 131 and lingual thyroid. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(11):4198-4199. doi:10.1210/jc.2008-0909
55. Terris DJ, Seybt MW, Vaughters RB 3rd. A new minimally invasive lingual thyroidectomy technique. *Thyroid.* 2010;20(12):1367-1369. doi:10.1089/thy.2010.0134
56. Альмяшев АЗ. Эктопированная щитовидная железа: обзор литературы и анализ клинического наблюдения. Опухоли головы и шеи. 2013;(4):10-14. (Almyashev AZ. Ectopic thyroid: review of the literature and analysis of the clinical observation. *Head Neck Tumors.* 2013;(4):10-14) doi.org/10.17650/2222-1468-2013-0-4-10-14
57. Wong RJ, Cunningham MJ, Curtin HD. Cervical ectopic thyroid. *Am J Otolaryngol.* 1998;19(6):397-400. doi:10.1016/s0196-0709(98)90044-8
58. Al-Samarrai AY, Crankson SJ, Al-Jobori A. Autotransplantation of lingual thyroid into the neck. *Br J Surg.* 1988;75(3):287. doi:10.1002/bjs.1800750333
59. Bodner J, Fish J, Lottersberger AC, Wetscher G, Schmid T. Robotic resection of an ectopic goiter in the mediastinum. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2005;15(4):249-251. doi:10.1097/01.sle.0000174549.87048.f5
60. Hafidh MA, Sheahan P, Khan NA, Colreavy M, Timon C. Role of CO2 laser in the management of obstructive ectop-

Випадки з практики

- ic lingual thyroids. *J Laryngol Otol.* 2004;118(10):807-809. doi:10.1258/0022215042450634
61. Rojananin S, Ungkanont K. Transposition of the lingual thyroid: A new alternative technique. *Head Neck.* 1999;21(5):480-483. doi:10.1002/(sici)1097-0347(199908)21:5<480::aid-head15>3.0.co;2-a
 62. Noussios G, Anagnostis P, Goulis DG, Lappas D, Natsis K. Ectopic thyroid tissue: anatomical, clinical, and surgical implications of a rare entity. *Eur J Endocrinol.* 2011;165(3):375-382. doi:10.1530/EJE-11-0461
 63. Triggiani V, Giagulli VA, Licchelli B, et al. Ectopic thyroid gland: description of a case and review of the literature. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2013;13(3):275-281. doi:10.2174/18715303113136660044
 64. Hari CK, Kumar M, Abo-Khatwa MM, Adams-Williams J, Zeitoun H. Follicular variant of papillary carcinoma arising from lingual thyroid. *Ear Nose Throat J.* 2009;88(6): E7.
 65. Mussak EN, Kacker A. Surgical and medical management of midline ectopic thyroid. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;136(6):870-872. doi:10.1016/j.otohns.2007.01.008
 66. Talwar N, Mohan S, Ravi B, Andley M, Kumar A. Lithium-induced enlargement of a lingual thyroid. *Singapore Med J.* 2008;49(3):254-255.

(Надійшла до редакції 27.08.2020 р.)

Эктопическое расположение тиреоидной ткани: обзор данных литературы и анализ клинического случая зоба корня языка

Л.В. Кушнир¹, С.Л. Кушнир¹, О.Е. Зайцева²,
М.В. Неборачко³, А.Г. Пхакадзе⁴, Б.Б. Гуда⁵

¹ КНП «Александровская городская клиническая больница г. Киева»

² Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца

³ ООО «Аренсия Эксплоратори Медисин»

⁴ «My Diabetes Solutions»

⁵ ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

Резюме. Атипичное расположение любых органов и тканей организма человека представляет собой не только интересную тему для наблюдений за казуистичными случаями и их сравнения, но и значительную медицинскую проблему, когда возникает необходимость дифференцировать причины возникновения симптомокомплексов на стыке различных специальностей. Как правило, история таких пациентов достаточно типична — длительное наблюдение у различных специалистов до момента обнаружения дистопии. Особенно важно помнить о таких случаях, когда речь идет об эндокринных органах и тканях, эктопическое расположение которых сочетается с гормональным дисбалансом. Относительно неплохо изучено эктопию β-клеток поджелудочной железы, сопровождающуюся гипогликемическим симптомокомплексом вследствие чрезмерного синтеза такими клетками инсулина. Эктопия ткани щитовидной железы (ЩЖ) встречается редко, следовательно, и изучено ее не в полной мере. За 100 лет в англоязычной литературе было опубликовано лишь около 500 сообщений о случаях тиреоидной эктопии, в частности о 373 случаях зоба корня языка. К сожалению, до сих пор не существует объединенных электронных регистров таких редких состояний, что позволило бы их гораздо лучше исследовать и проанализи-

ровать. Асимптомные формы эктопированной ткани ЩЖ, которые не сопровождаются гормональным дисбалансом, обычно не требуют специального лечения, однако подлежат наблюдению для уточнения изменения их размеров и структуры в динамике. Лечение больных с симптомами, возникающими вследствие механических факторов и/или нарушений тиреоидного статуса, зависит от размеров эктопированной ЩЖ, ее локализации, доминантных симптомов и данных патоморфологической структуры узла. При любой из локализаций такая эктопия может быть единственной тиреоидной тканью в организме или существовать одновременно с нормальной ЩЖ и иметь повышенную склонность к опухолевому перерождению. Наличие двух и более фокусов (центров) эктопированной тиреоидной ткани является еще более редкой аномалией. Статья содержит обзор распространения, этиологии, диагностики и лечения эктопически расположенного зоба, а также приводится описание клинического случая диагностики и лечения зоба корня языка.

Ключевые слова: щитовидная железа, тиреоидная эктопия, зоб корня языка.

Ectopic localization of thyroid tissue: literature review and analysis of clinical case of goiter of the tongue root

I. Antonenko¹, O. Atamanenko¹, L. Kushnir¹, S. Kushnir¹,
O. Zaiceva², M. Neborachko³, A. Pkhakadze⁴, B. Guda⁵

¹ CNE «Oleksandrivska Clinical Hospital in the city of Kiev»

² O.O. Bogomolets National Medical University

³ LLC «Arensia Exploratory Medicine»

⁴ «My Diabetes Solutions»

⁵ SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl. Acad. Med. Sci. of Ukraine»

Abstract. The atypical localization of any organs and tissues of the human body is not only an interesting topic for observing for casuistic cases and their comparison, but also a significant medical problem when it becomes necessary to differentiate the reasons for the emergence of symptom complexes at the junction of various specialties. As a rule, the history of such patients is quite typical — long-term follow-up by various specialists until the detection of dystopia. It is especially important to remember about such cases when it comes to endocrine organs and tissues, the ectopic localization of which is combined with hormonal imbalance. The ectopia of pancreatic β-cells, accompanied by a hypoglycemic symptom complex caused by the excessive insulin synthesis by such cells, has been relatively well studied. Ectopic tissue of the thyroid gland is quite rare, therefore, it has not been fully studied. For 100 years in the English-language literature, only about 500 reports of cases of thyroid ectopia were published, in particular about 373 cases of goiter of the root of the tongue. Unfortunately, there are still no unified electronic registers of such rare conditions that would allow them to be much better researched and analyzed. Asymptomatic forms of

ectopic thyroid tissue which are accompanied by hormonal imbalance, usually do not require special treatment but are subject to observation to clarify changes in their size and structure in the dynamics. Treatment of patients with symptoms arising from mechanical factors and/or disorders of the thyroid status depends on the size of the ectopic thyroid gland, its localization, dominant symptoms and data on the pathomorphological structure of the node. For any of the localizations, such ectopia may be the only thyroid tissue in the body or exist simultaneously with the normal thyroid gland and have an increased tendency to tumor transformation. The presence of two or more foci of ectopic thyroid tissue is an even rarer anomaly. The article provides an overview of the distribution, etiology, diagnosis and treatment of ectopically located thyroid goiter, also describes a clinical case of diagnosis and treatment of goiter of the tongue root.

Keywords: thyroid gland, thyroid ectopia, goiter of the tongue root.

Для цитування: Антоненко ЛП, Атаманенко ОА, Кушнір ЛВ, Кушнір СЛ, Зайцева ОЄ, Неборачко МВ, Пхакадзе ОГ, Гуда ББ. Ектопічне розташування тиреоїдної тканини: огляд даних літератури та аналіз клінічного випадку струми кореня язика. Ендокринологія. 2020;25(3):267-275. DOI: 10.31793/1680-1466.2020.25-3.267.

Відомості про авторів: Людмила Петрівна Антоненко, ORCID: 0000-0003-4991-5685; Олег Анатолійович Атаманенко, ORCID:

0000-0002-3950-3495; Леонід Владіленович Кушнір, канд. мед. наук. ORCID: 0000-0001-6408-8820; Світлана Леонідівна Кушнір ORCID: 0000-0003-4754-5641; Оксана Євгеніївна Зайцева, канд. мед. наук ORCID: 0000-0002-1490-9739; Марина Володимирівна Неборачко, ORCID: 0000-0001-9741-3108; Олександр Георгійович Пхакадзе, канд. мед. наук, ORCID: 0000-0001-9741-3108; Богдан Богданович Гуда, д-р мед. наук, ORCID: 0000-0003-4156-4083.

Особистий внесок: Л.П. Антоненко — організація досліджень і консультацій суміжних спеціалістів, проведення консилиумів, О.А. Атаманенко — організація досліджень і консультацій суміжних спеціалістів, проведення консилиумів, Л.В. Кушнір — курація пацієнтки і опис клінічного випадку, С.Л. Кушнір — курація пацієнтки, організація консилиумів, О.Є. Зайцева — курація пацієнтки, організація консилиумів, М.В. Неборачко — курація пацієнтки і опис клінічного випадку, О.Г. Пхакадзе — систематизація даних літератури та історій хвороби, підготовка фінальної версії статті, Б.Б. Гуда — курація пацієнтки, хірургічне втручання, підготовка фрагмента статті.

Фінансування: Стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування Київської міської державної адміністрації і Національної академії медичних наук України.

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

Академик Михаил Петрович Павловский — Человек, который сделал себя сам

С.И. Рыбаков

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

В Америке существует очень распространенное определение человека, добившегося честным путем значительных успехов в любом виде деятельности посредством затраченных усилий, преодоления трудностей, нередко лишений, неблагоприятных обстоятельств, без элементов протекционизма. По-английски это звучит так — *self made man*, т.е. человек, который сделал себя сам. Впервые подобное определение было предложено сенатором Н. Слей — известным юристом и общественным деятелем в его выступлении 2.02.1832 г. в Сенате США. В последующем сущность и содержание этого понятия многократно обсуждались и анализировались в десятках публикаций. В частности, оно рассматривается в монографии J. Wyllie «The self-made man in America: the myth of rags to riches» (1954), где в качестве одного из примеров описывается судьба Benjamin Franklin (1706-1790). Последний, будучи пятнадцатым из 17 детей в семье бедного свечного мастера, благодаря упорному труду, упорству и настойчивости сумел стать одной из выдающихся личностей Америки: одним из отцов-основателей США, философом, политиком, ученым, изобретателем, дипломатом.

Подобное определение в полной мере подходит к жизни и деятельности выдающегося

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

© С.И. Рыбаков

украинского хирурга, ученого, организатора здравоохранения, украинского патриота, академика Михаила Петровича Павловского. Жизнь М.П. Павловского представляет собой блестящий пример неуклонного движения к вершинам хирургического мастерства, постижению тайн науки, образец бескорыстного служения людям, патриотизма, морального роста и совершенствования. К этому следует добавить плодотворную педагогическую деятельность, создание школы учеников и последователей, огромный труд по организации и совершенствованию медицинской помощи соотечественникам и плодотворную общественную деятельность, направленную на укрепление национального самосознания, культуры, языка украинского народа.

15 ноября 2020 г. исполняется 90-лет со дня рождения Михаила Петровича Павловского, и хотелось бы, чтобы настоящее сообщение послужило небольшим вкладом в память об этом Человеке и пробудило воспоминания о нем у читателей. Деятельность академика М.П. Павловского настолько многогранна, что осветить ее в одной журнальной публикации практически невозможно. Поэтому в данной статье, с учетом специфики журнала, сделана попытка осветить отдельные этапы его жизни и деятельности и роль в развитии эндокринной хирургии в Украине, одним из основоположников которой он по праву является.

Родился М.П. Павловский 15 ноября 1930 г. в небольшом городке Берестечко, Гороховского повета, Волынского воеводства на западе Украине. В то время это были польские земли, и положение украинского населения было весьма незавидным. Польские власти считали украинцев народом второго сорта, и, соответственно, их положение ущемлялось всеми возможными способами. Не намного лучше стало с приходом в 1939 г. советской власти: начались «чистки», депортация населения в Сибирь, Казахстан. Пострадали и некоторые члены довольно многочисленной семьи Павловских. Семья была небогатая, трудовая. Отец, Петр Антонович Павловский закончил 4-классную церковно-приходскую школу, занимался сельским хозяйством, шил обувь, позднее получил профессию бухгалтера и работал заведующим районного Заготживсырья. Супруга его, Мария Дмитриевна Заничковская была родом из семьи сапожников, занималась домашним хозяйством.

Детство и юность М.П. Павловского пришлось на нелегкие 30-е и первую половину 40-х гг. XX ст. В народную школу он был принят условно в 6-летнем возрасте, т.к. проявил способности к рисованию. После прихода советской власти в 1939 г. повторно прошел двухлетнее обучение. С началом войны жизнь изменилась коренным образом, и не только в материальном плане. В течение более 3 лет он был свидетелем всех бед и трагедий, которые принесла война: зверства оккупантов, голода, подневольного положения. Из 36 тысяч населения Берестечка 3000 были евреи, которых сразу после прихода немцев согнали в гетто и приступили к их планомерному уничтожению. Мальчик видел, как евреев убивали прямо на улицах, вывозили за город, заставляли копать могилы и расстреливали. Был он и свидетелем восстания в гетто, которое продолжалось неделю, когда немцы приступили к окончательному уничтожению его жителей. К моменту освобождения город был почти полностью разграблен и разрушен.

После Победы и окончания в 1948 г. средней школы встал вопрос о дальнейшем выборе профессии. Молодой человек однозначно отдал предпочтение медицине. Как гласит семейное предание, рассказанное отцом, еще при рождении акушерка, принимавшая роды,

обмыв младенца, потребовала дать ему в руку карандаш и сказала, что станет он «неодмінно лікарем». Еще одно знаковое событие произошло во время оккупации, когда мальчик заболел и отец привел из гетто врача, который, рискуя жизнью, так как евреям запрещалось покидать гетто, оказал ему помощь, продемонстрировав пример высокой морали и нравственности медицинской профессии. Став подростком и встретившись с врачом, оказавшим ему помощь, Михаил был поражен внешним видом доктора, его поведением и, главное, способностью оказать помощь, облегчить боль, страдание. Эти моменты в окончательной мере предопределили стремление молодого человека посвятить себя медицине.

Успешно сдав вступительные экзамены, М.П. Павловский в 1948 г. поступил во Львовский медицинский институт, который закончил с отличием в 1954 г. Это были годы, в течение которых молодому человеку было необходимо овладеть основами медицинской науки, получить навыки врачевания, определить будущий род медицинской деятельности, т.е. выбрать конкретную медицинскую профессию. Учеба в первые послевоенные годы была нелегкой. В бедственном состоянии после оккупации находились большинство больниц, кафедр и клиник медицинского института. Не хватало учебников, научных пособий, оборудования, да и сама материальная жизнь будущих врачей была весьма скудной. С большой теплотой, благодарностью и любовью вспоминал Михаил Петрович своих учителей и наставников, среди которых было немало талантливых ученых, преподавателей. В их числе — профессор А.М. Воробьев, декан лечебного факультета, заведующий кафедрой физиологии, анатом; профессор А.П. Любомудров, патологоанатом; профессор В.В. Войно-Ясенецкий, сын выдающегося хирурга В.Ф. Ясенецкого, митрополита Луки; профессор Г.П. Ковтунович, хирург-онколог; профессор Д.И. Панченко, невропатолог и другие.

Открывшееся многообразие медицинских наук и профессий притягивало, словно магнитом молодого студента. Здесь было и увлечение каждой новой преподаваемой дисциплиной, и желание попробовать свои силы, и попытки найти ответы на возникающие

Лекції

в процессе учебы вопросы и стремление приобщиться к научному миру, продемонстрировать свои способности и достижения. В институте работало Научное студенческое общество (НСО), ежегодно проводились конференции, где студенты, преимущественно старших курсов, выступали с докладами о результатах своих исследований. Естественно, выступить на подобных конференциях было почетно и престижно. М.П. Павловский «перепробовал свои силы» в научных кружках при нескольких кафедрах. По предложению заведующего кафедрой общей хирургии, профессора Г.П. Ковтуновича он занялся изучением влияния прополиса на процессы заживления ран, но особых успехов не добился. Никто из сотрудников кафедры результатами его работы не интересовался и особенно не помогал. Но, как он вспоминает, он научился ставить эксперимент, регистрировать результаты исследования, работать с литературой, что пригодилось впоследствии. Не очень плодотворными были попытки заняться исследованиями на кафедрах гигиены и патологической физиологии. Наиболее успешной была работа на кафедре глазных болезней, где студент М. Павловский занялся изучением глазного травматизма. Он подверг анализу и систематизировал все случаи глазного травматизма, прошедшие через кафедру с 1898 по 1954 г. Материал получился достаточно солидным и был успешно доложен на заседании НСО института. Молодому исследователю предложили выступить с докладом на заседании врачей-офтальмологов Львовской области. Сообщение имело успех, а председательствующая, профессор-окулист О. Каторгина в заключительном слове похвалила работу и назвала докладчика профессором. Когда ей указали на ошибку, она сказала, что так тому и быть в будущем — и не ошиблась.

Постепенно стала проявляться тяга к хирургии. Последовали частые посещения хирургического студенческого научного кружка, участие в скорпомощных дежурствах. Хирургия все больше захватывала интересы будущего врача. Как и у многих хирургов, у него сохранились незабываемые воспоминания о первой самостоятельной операции. Во время практики после четвертого курса в Луцкой областной больнице заведующий хирургическим отделе-

нием доктор Г. Выговский разрешил ему произвести аппендэктомию и сам ассистировал. Эти воспоминания сохранились у Михаила Петровича, и, как он сам свидетельствовал, послужили завершающим толчком к выбору профессии хирурга как наиболее активной и действенной медицинской специальности. Годы учебы в институте не только были заполнены посещениями лекций, практических занятий, «научными исследованиями». М.П. Павловский вел обычную студенческую жизнь, которая включала ряд других, интересных и приятных мероприятий. Следует отметить, что в первые послевоенные годы жизнь была довольно нелегкой, и студенты ощущали это в полной мере на себе. Не хватало мест в общежитиях, довольно скудным было питание, был дефицит учебников и пр. Тем не менее, жизнь брала свое. Студенты активно участвовали в общественной работе, ежегодно выезжали в колхозы на сельскохозяйственные работы, поднимали целину, организовывали вечера с танцами. Михаил Петрович отмечал общую тенденцию к более серьезному отношению к учебе в то время. Среди студентов было немало ребят старшего возраста, прошедших войну, нередко с семьями. Они очень добросовестно относились к учебе, и, глядя на них, подтягивалась молодежь, недавние выпускники средних школ.

Весной 1954 г. пришло время прощаться с институтом и выбирать будущую специальность. Ректор института, профессор Л. Кузьменко пригласил М.П. Павловского к себе и, учтя его способности и активное участие в научных исследованиях, рекомендовал на научную работу. С 1 сентября 1954 г. Михаил Петрович стал аспирантом кафедры патологической физиологии Львовского медицинского института и энергично принялся за разработку рекомендованной ему диссертационной темы «Лечение плевро-пульмонального шока в эксперименте», но работа, как говорится, «не пошла». Подопытные животные погибали, результаты исследований оказывались противоречивыми, научный руководитель профессор Федоров уехал на два года в научную командировку в Китай. Испытывая все же тяготение к клинике, М.П. Павловский обратился за советом к одному из наиболее авторитетных в институте профессоров-хирургов

Г.Г. Караванову. Последний, выслушав рассказ о злоключениях молодого врача, предложил ему заняться хирургией, и после выполнения некоторых формальностей М.П. Павловский с 1 января 1955 г. стал клиническим ординатором кафедры факультетской хирургии, руководимой профессором Г.Г. Каравановым. Здесь он получил возможность приобрести хорошую хирургическую школу и одновременно приобщился к науке.

Буквально в первые дни пребывания в ординатуре профессор Г.Г. Караванов пригласил Михаила Петровича в свой кабинет и поинтересовался, какой раздел хирургии привлекает его в плане не только совершенствования хирургического мастерства, но и научной деятельности. Пятидесятые годы были периодом подъема сердечно-сосудистой хирургии, и многие молодые хирурги в перспективе видели себя именно кардиохирургами. Не минуло подобное увлечение и М.П. Павловского. Профессор Г.Г. Караванов сам успешно занимался операциями на сердце, но, тем не менее, предложил Михаилу Петровичу заняться хирургией печени, в частности портокавальными анастомозами при циррозах. В то время это была одна из сложнейших и тяжелейших проблем печеночной хирургии, она и стала темой кандидатской диссертации М.П. Павловского. Больные с этой патологией относились к разряду наиболее тяжелых. Существующие методики операций не всегда были совершенны, сопровождались многочисленными осложнениями, высокой летальностью и часто невысокой эффективностью. Достаточно отметить, что из 114 больных, включенных в работу, 36 умерли. Михаил Петрович впоследствии писал, что у него было ощущение, что с каждым больным он умирает сам. Работа потребовала огромного нервного и умственного напряжения и большого расхода физических сил. Она явилась испытанием для молодого врача на преданность хирургии, и он с честью его выдержал. В последующие годы он собрал большой клинический материал, успешно освоил сложные операции портокавального шунтирования, активно участвовал в лечении больных и получил ряд новых данных, использование которых способствовало улучшению результатов лечения этих тяжелых пациентов. В 1959 г. он защитил кандидатскую диссертацию на

тему «Портокавальные анастомозы в хирургии циррозов печени». В 1966 г. работа, дополненная новыми данными, была оформлена в виде монографии «Циррозы печени и их хирургическое лечение» и опубликована в соавторстве с профессором Г.Г. Каравановым.

Двухлетний срок клинической ординатуры завершился, и М.П. Павловский получил направление в какую-то, как он вспоминал, «глухомань», где возможностей заниматься хирургией практически не было. С большим трудом он получил место в железнодорожной поликлинике, а затем в хирургическом отделении Львовской железнодорожной больницы, где продолжал интенсивно заниматься хирургией в течение 1956-1959 гг. В этот период Михаил Петрович вырос в грамотного, квалифицированного хирурга, овладел методиками выполнения большинства абдоминальных операций, приобрел значительный опыт в неотложной хирургии, консультировал больных в других больницах железнодорожного ведомства.

В то время в результате реорганизации лечебно-преподавательской деятельности медицинских институтов клинические кафедры начали функционировать на базе областных и городских больниц. В частности, кафедра факультетской хирургии стала работать на базе хирургического отделения областной больницы. Заведующий кафедрой, профессор Г.Г. Караванов не забыл своего подающего надежды талантливого ученика и в 1959 г. добился перевода его в хирургическое отделение Областной больницы, на базу своей кафедры. Здесь М.П. Павловский продолжил активную хирургическую деятельность, вскоре стал заведующим отделением. Это были годы напряженной работы, накопления клинического опыта, оттачивания хирургического мастерства, формирования навыков хирурга-исследователя широкого профиля, ученого.

Защита кандидатской диссертации стала рубежом, с которого продолжился рост и превращение М.П. Павловского в талантливого, выдающегося ученого, разностороннего высококвалифицированного хирурга. И к этому времени относится зарождение его интереса к новому направлению клинической хирургии — эндокринной хирургии, одним из основоположников которой он стал в Украине. В 1964 г. Михаил Петрович был переведен на

Лекції

должность ассистента кафедры факультетской хирургии, в 1967 г. получил звание доцента, в 1974 г. — профессора. К его обязанностям хирурга-клинициста, научного работника прибавились преподавательские функции, с которыми он успешно справлялся. Его лекции и практические занятия отличались насыщенностью фактическим материалом, выразительностью и законченной формой излагаемого материала, доходчивостью и конкретностью.

Интерес к эндокринной хирургии у М.П. Павловского, по его воспоминаниям, пробудился примерно с 1958 г., когда в течение одного года в клинику попали трое больных с признаками эндокринной патологии. Все они были оперированы, но, к сожалению, в двух случаях результаты оказались неудовлетворительными. У одной больной, девушки 16 лет, с выраженным гирсутизмом синдромом была удалена арренобластома яичника. Больная погибла от множественных метастазов через 3 месяца, хотя гирсутизм у нее резко уменьшился. У второй больной, учительницы 34 лет, наблюдались гирсутизм и аменорея. При лапаротомии опухолевой патологии надпочечников и яичников не обнаружили, но последние были увеличены, имели характерную белесовато-перламутровую окраску, с множественными кистами. По согласованию с профессором Г.Г. Каравановым и доцентом-гинекологом была произведена двусторонняя овариоэктомия. Участники операции в то время еще имели мало представлений о склерополикистозе яичников (синдром Штейна-Левенталя), и была допущена тактическая ошибка. Вместо клиновидной резекции яичников с сохранением части их ткани, как делается при этом заболевании, больная была подвергнута кастрации. И, наконец, в ходе операции третьей больной с гирсутизмом была обнаружена и удалена опухоль надпочечника с благоприятными результатами. В следующем, 1959 г. в клинике были успешно оперированы еще 3 больных с опухолями коры надпочечников и клиникой синдрома Кушинга и первая больная с феохромоцитомой.

М.П. Павловский, будучи причастным к лечению данных больных, заинтересовался этой патологией, ознакомился с довольно скудной литературой в библиотеке института и обратился к профессору Г.Г. Караванову

с просьбой разрешить ему запланировать докторскую диссертацию по этой тематике. Желание было довольно смелым, учитывая возможности эндокринной хирургии и ограниченные представления об этой патологии в то время, профессор выразил определенный скептицизм. Он предупредил своего ученика, что тот «вторгается в джунгли, в целину». К тому времени Г.Г. Караванов по достоинству оценил успехи своего ученика в области абдоминальной хирургии, в частности, в лечении портальной гипертензии, а также способности к проведению научных исследований и надеялся, что последний продолжит работу в этом направлении. Тем не менее, М.П. Павловский проявил настойчивость и получил разрешение на проведение исследований патологии надпочечных желез.

Здесь уместно будет сказать несколько слов о кафедре факультетской хирургии Львовского медицинского института, которую с 1944 г. возглавлял выдающийся украинский хирург, Заслуженный деятель науки и техники УССР, профессор Георгий Григорьевич Караванов (1899-1982). Под его руководством кафедра превратилась в крупный хирургический, многопрофильный научно-практический центр всесоюзного масштаба. Здесь функционировали отделения абдоминальной, сердечно-сосудистой хирургии, травматологии и ортопедии и со временем — второе в Украине, после харьковского, отделение эндокринной хирургии. В первые послевоенные годы основные усилия клиники были сосредоточены на проблемах диагностики и хирургического лечения заболеваний органов брюшной полости. Здесь выполнялись практически все виды абдоминальных операций. Успешно развивались такие направления, как сердечно-сосудистая хирургия, хирургия пищевода, ортопедическая хирургия. Параллельно выполнялись актуальные углубленные научные исследования по всем этим направлениям. Многие научно-практические разработки выполнялись на передовом для того времени уровне.

Профессор Г.Г. Караванов, который возглавлял кафедру более 30 лет, сделал большой вклад в развитие хирургии в Украине. Будучи энциклопедически образованным ученым, талантливым хирургом и исследователем, он успешно руководил и развивал

многие направления клинической хирургии. Он воспитал сплоченный коллектив высококвалифицированных хирургов, талантливых ученых, усилиями которых обеспечивалась эффективная хирургическая помощь многим тысячам больных и параллельно выполнялись разносторонние, актуальные, углубленные научные исследования по разным направлениям хирургической науки. Важное место в научно-практической деятельности клиники отводилось вопросам диагностики и хирургического лечения заболеваний щитовидной железы. Следует отметить, что Львовская область и окружающие районы находились в очаге выраженной зобной эндемии, и количество больных с эндемическим зобом было весьма значительным. Проблема патологии щитовидной железы имела не только медицинское, но и социальное значение. В клинике успешно изучались вопросы патогенеза эндемического, тиреотоксического зоба, узловых форм зоба, рака, хронического тиреоидита. Успешно внедрялись новые диагностические методики, совершенствовались способы оперативных вмешательств на щитовидной железе. Начиная с 1946 г. и до середины 60-х гг. было выполнено свыше 2000 операций по поводу различных заболеваний щитовидной железы. Были подготовлены кадры квалифицированных хирургов, налажена гормональная диагностика, применялись современные передовые методики операций, в частности субтотальная резекция щитовидной железы при тиреотоксическом зобе по методике профессора О.В. Николаева. Следует отметить, что профессор Г.Г. Караванов уже в то время поддерживал идею лечения тиреотоксического зоба радиоактивным йодом и настоятельно рекомендовал широко использовать методы радиоизотопной диагностики тиреоидной патологии. Все эти вопросы находили отражение в многочисленных сообщениях, публикациях сотрудников клиники на страницах ведущих хирургических журналов и сборников, материалов конференций и съездов. Следует отметить, что профессор Г.Г. Караванов был автором около 300 научных работ, в том числе 10 монографий, среди которых немало были посвящены вопросам эндокринной хирургии. Им в 1971 г. было основано Львовское областное общество эндокринологов, которое он воз-

главлял до 1978 г. Можно вспомнить интересный и яркий доклад профессора на XI съезде хирургов Украины в 1966 г. в Одессе «К вопросу о терминологии и классификации заболеваний щитовидной железы». Коснувшись далеко не решенной проблемы, он со свойственной ему эрудицией, убедительностью и красноречием обрисовал положение вещей на тот момент с клинических и патофизиологических позиций, предложил интересный, достаточно исчерпывающий вариант классификации, который вызвал острую дискуссию.

Зарождение у молодого, 29-летнего ассистента клиники М.П. Павловского идеи увеличения объемов и видов хирургической помощи больным с эндокринной патологией с интенсификацией научных исследований фактически означало начало формирования нового направления в клинической хирургии — эндокринной хирургии. Первоначально планировалось изучить и освоить методы диагностики и лечения хирургической патологии надпочечных желез с перспективой применительно и к другим железам. Параллельно предполагалось исследовать патофизиологические процессы, гормональные нарушения, морфологические изменения, развивающиеся в организме при этих видах патологии.

Новое направление деятельности клиники потребовало значительных дополнительных усилий. Необходимо было подготовить квалифицированных специалистов, овладевших методиками операций на других эндокринных железах, помимо щитовидной, также потребовался персонал соответствующего профиля. Необходимо было развернуть анестезиологическую службу, оснащенную соответствующей аппаратурой, лабораторную службу, в первую очередь для гормональной диагностики, наладить медикаментозное обеспечение, необходимое для выполнения операций, анестезии и послеоперационной реабилитации больных. Всеми этими вопросами энергично занялся М.П. Павловский под руководством Г.Г. Караванова и при его непосредственной организационной и моральной поддержке.

Выше отмечалось, что в 50-е гг. уровень эндокринной хирургии в Украине ограничивался патологией щитовидной железы. Можно лишь упомянуть о первых весьма скромных шагах в изучении хирургической патоло-

Лекції

гии надпочечных желез. В 1930 г. профессор В.Н. Шапов, заведовавший в то время кафедрой хирургии в Харьковском медицинском институте, описал случай вирилизующей опухоли надпочечника, и в 1959 г. профессор А.К. Горчаков и В.Н. Пархоменко в Киеве сообщили о результатах лечения 12 больных с гормонально активными опухолями коры надпочечников, собранных ими в течение шести лет. Не прибавляли знаний по этим вопросам единичные сообщения об операциях по поводу опухолей забрюшинного пространства, которые диагностировались как опухоли надпочечников лишь путем морфологического исследования. Столь же редкими были описания опухолей надпочечников, обнаруживаемых при аутопсии.

Хирургия паращитовидных желез в основном представлена была немногочисленными операциями, выполняемыми «по обращению» пациентов. Впервые паратиреоидная аденома была удалена в 1932 г. А.В. Мартыновым. В вышедшей в 1952 г. монографии профессора О.В. Николаева «Хирургия эндокринной системы» описывался оперативный опыт лечения 17 больных гиперпаратиреозом. Профессор В.И. Корхов в 1959 г. в монографии «Паратиреоидные опухоли» сообщил о 16 подобных пациентах. Следует упомянуть о работах В.А. Опшеля, П.С. Федорова, Н.Н. Самарина, занимавшихся операциями на паращитовидных железах, но не по поводу гиперпаратиреоза. Операции по поводу гормонально активных энтеропанкреатических опухолей вообще относились к числу казуистических, как и вмешательства по поводу опухолей яичников с признаками гормональной активности.

Получив разрешение заняться хирургией надпочечников, М.П. Павловский уже через несколько дней за свой счет отправился в Москву, в клинику профессора О.В. Николаева, где в то время разрабатывались вопросы хирургии надпочечников. Командировка оказалась бесполезной. Хотя, как он вспоминал, ему не удалось увидеть ни одной операции на надпочечниках, он получил представление о работе многопрофильной специализированной эндокринологической клиники и ряд практических навыков, наблюдая другие виды эндокринных операций. Кроме практических

навыков, Михаил Петрович имел возможность ознакомиться с литературой по планируемой работе (около 700 источников) и во всеоружии вернулся домой. Он сразу занялся активным поиском больных. За подписью профессора Г.Г. Караванова были разосланы письма в больницы и клиники западных областей с предложением направлять в клинику больных, взрослых и детей, с обнаруженной или подозреваемой патологией надпочечников. Параллельно начали осваиваться методы биохимической (17-ОКС, 17-КС, функциональные пробы) и инструментальной диагностики (пневморетроперитонео-рентгенографические и др.) заболеваний надпочечников. В результате приток больных и соответственно хирургическая активность при этой патологии увеличились. В клинику начали поступать пациенты с болезнью и синдромом Кушинга, склерополикистозом яичников, аномалиями полового развития и др. Уже к 1961 г. клиника располагала опытом хирургического лечения 22 больных с опухолями коры надпочечников и болезнью Иценко — Кушинга.

В последующие годы параллельно с накоплением клинического опыта была разработана клиничко-морфологическая классификация заболеваний надпочечных желез, изучены и описаны основные клинические синдромы гиперкортицизма, внедрены известные и разработаны новые диагностические гормональные методики и способы визуализации надпочечников. Успешно развивались методы хирургического лечения гиперпластической и опухолевой адреналовой патологии. Были модифицированы принципы и техника вмешательств на надпочечных железах — доступы, инструментарий, основные технические приемы. Параллельно совершенствовались способы предоперационной подготовки больных, ведения интра- и послеоперационного периодов, обезболивания и интенсивной терапии, лечения послеоперационной надпочечниковой недостаточности и пр. Большинство этих разработок впоследствии нашли отражение в докторской диссертации М.П. Павловского «Материалы к хирургии надпочечных желез», которую он защитил в 1970 г. В этой работе были представлены результаты 169 операций по поводу заболеваний надпочечников, из них 107 — по поводу опухолей коры и мозгово-

го вещества. В 1973 г. была защищена первая в Украине кандидатская диссертация ученика М.П. Павловского Г.Н. Воробейчика, посвященная вопросам обезболивания и интенсивной терапии при операциях на надпочечниках.

Хирургическая активность возростала — к 1988 г. количество операций достигло 368, из них 22 — у детей. Суммарно в течение 1958-2010 гг. в клинике было выполнено 759 операций по поводу различных заболеваний надпочечников: опухолей с клиникой синдрома Кушинга — 92, болезни Иценко — Кушинга — 64, гиперальдостеронизма (синдром Конна) — 92, андростеромы — 42, кортикоэстрома — 19, феохромоцитомы — 135; отдельно следует отметить 93 операции по поводу инциденталом надпочечников без указания их природы. Эти итоги были суммированы в статье М.П. Павловского с соавт., опубликованной в журнале «Клиническая эндокринология и эндокринная хирургия» в 2011 г.

Под руководством М.П. Павловского после защиты им докторской диссертации в 1970 г. в клинике продолжалось успешное изучение адреналовой и других форм эндокринной хирургической патологии. Были внедрены новые методики диагностики и лечения: ультразвуковое исследование, компьютерная и магнитно-резонансная томография, малоинвазивные технологии оперативных вмешательств. Клиника была в числе первых в Украине, где успешно начали выполняться эндоскопические операции на надпочечных железах — первая подобная операция была произведена в 1997 г. Параллельно продолжались углубленные исследования патологии щитовидной железы (тиреотоксический зоб, хронический тиреоидит, узловой зоб, рак, рецидивный зоб), гиперпаратиреоза, аномалий полового развития, заболеваний островкового аппарата поджелудочной железы, хирургических осложнений сахарного диабета (синдром диабетической стопы) и др.

Вслед за Киевским НИИ эндокринологии и обмена веществ в клинике начало успешно развиваться новое направление в лечении сахарного диабета с помощью трансплантации органочных и клеточных культур островков Лангерганса поджелудочной железы человеческих эмбрионов и новорожденных поросят. Были получены интересные научные данные

и доказана клиническая эффективность нового метода лечения. Опыт разработки этого направления был обобщен в докторской диссертации Н.И. Бойко «Аллотрансплантация культур островковых клеток поджелудочной железы хирургическим больным с сахарным диабетом» (1991 г.). По всем этим вопросам профессором М.П. Павловским и его сотрудниками опубликовано около 300 научных работ в отечественных и зарубежных журналах, сделано большое количество докладов и сообщений на различных конференциях и съездах. Результаты научных исследований нашли отражение в ряде кандидатских и докторских диссертаций, защищенных сотрудниками клиники (Я.И. Гавриш, А.В. Лукавецкий, В.В. Хомяк, З.В. Кемь, И.М. Павловский, А.Р. Брылинский, А.В. Федоренко, В.П. Федоренко).

Параллельно с интенсивным развитием нового направления — эндокринной хирургии в клинике успешно прогрессировали другие разделы хирургии. В 1976 г. М.П. Павловский был утвержден в звании заведующего кафедрой факультетской хирургии Львовского медицинского института, заменив на этом посту прежнего руководителя клиники, своего учителя профессора Г.Г. Караванова. Поддерживая традиции, заложенные профессором Г.Г. Каравановым, М.П. Павловский способствовал сохранению статуса клиники как современного многопрофильного хирургического подразделения. Клиника обеспечивала высокий уровень оказания квалифицированной помощи параллельно с выполнением актуальных научных исследований. Здесь выполнялись оперативные вмешательства практически на всех органах человеческого организма. Можно упомянуть лишь некоторые из них, такие как пластика пищевода, операции на сердце и сосудах, печени, поджелудочной железе, желудке. М.П. Павловский был не только куратором этих направлений, но и сам много и успешно оперировал и активно участвовал в проведении научных исследований на современном уровне, внося в них много усовершенствований. Параллельно он выполнял большой объем педагогической работы — чтение лекций, подготовка аспирантов, проведение научно-практических конференций и пр. С 1980 г. круг его обязанностей еще расширился, и он был назначен проректором Львовского

Лекції

медицинского института, а с 1981 решением Министерства здравоохранения УССР был утвержден в должности ректора Львовского медицинского института. В течение 18 лет на этом посту М.П. Павловский сделал огромный вклад в усовершенствование медицинского образования в Украине, подготовку квалифицированных медицинских кадров. Активная и плодотворная деятельность Михаила Петровича была высоко оценена присвоением ему звания академика АМН Украины и еще ряда зарубежных академий и хирургических обществ, двумя Государственными премиями Украины в области науки и техники, орденами и почетными знаками.

Научное наследие М.П. Павловского включает свыше 1000 опубликованных работ, в том числе 15 монографий, 25 авторских свидетельств на изобретения и патенты. В числе его основных научных работ следует назвать: «Циррозы печени и их хирургическое лечение» (1966), «Диагностика и лечение пороков половой дифференцировки» (1990), «Селезінка» (1996), «Псевдокісти підшлункової залози» (1997), «Тромбоемболія гілок легеневих артерій і посттромбоемболічна легенева гіпертензія: діагностика, лікування та профілактика» (1999), «СНІД у хірургічній практиці» (2001), «Ковзні пахвинні грижі» (2003), «Тиреоїдна хірургія» (2008). Не менее значима его педагогическая деятельность. Помимо многолетнего преподавания хирургии, им подготовлены 15 докторов и 40 кандидатов медицинских наук, фактически создана научная школа хирургов. Освещение успехов М.П. Павловского и руководимого им коллектива потребовало бы не одной публикации. За рамками изложения, к сожалению, остается его почти 20-летняя колоссальная организационная деятельность на посту ректора

Львовского медицинского института, многолетняя активная общественная деятельность.

Отдельно заслуживает упоминания еще одна область его культурной, просветительской деятельности. Он активно боролся за сохранение, развитие и внедрение украинского языка. Он сам в совершенстве владел и пользовался украинским языком — как в повседневной речи, так и в различных выступлениях. Лекции в институте он читал прекрасным украинским языком, что далеко не приветствовалось в то время. Большое внимание уделял усовершенствованию медицинской терминологии и стал редактором специального двухтомного украинского словаря медицинских терминов, всячески поддерживал украиноязычные общества, издания.

Таким образом, знакомство с далеко не полным описанием жизни и деятельности выдающегося украинского хирурга, академика Михаила Петровича Павловского позволяет представить масштаб этой личности, его роль и вклад в развитие хирургии в Украине. Своей подвижнической новаторской деятельностью он заслуженно снискал огромное уважение как один из корифеев отечественной хирургии, память о котором останется на многие годы.

(Надійшла до редакції 01.06.2020 р.)

Для цитирования: Рыбаков СИ. Академик Михаил Петрович Павловский – Человек, который сделал себя сам. *Эндокринологія.* 2020;25(3):276-284. DOI: 10.31793/1680-1466.2020.25-3.276.

Сведения об авторе: Станислав Иосифович Рыбаков, д.м.н., проф.

Личный вклад: С.И. Рыбаков – полная подготовка статьи.

Финансирование: статья подготовлена за личные средства автора.

Декларация по этике: автор задекларировал отсутствие конфликта интересов и финансовых обязательств.

- Міжнародна акредитація
- 20 балів до освітнього портфоліо

Група компаній
ME
 МедЕксперт

Увага!
 до 01.06.2020 — вигідна
 вартість участі

ANTIBIOTIC RESISTANCE



3rd INTERNATIONAL CONGRESS

14–15 Листопада, 2020
 КИЇВ, ВЕЛИКА ЖИТОМИРСЬКА, 33, CHAMBER PLAZA

ВИГІДНО Базова/Інтерн	ПРИВАБЛИВО Базова/Інтерн	СТАНДАРТ Базова/Інтерн	ВСТИГНУ! Базова/Інтерн
2000/1000 грн	2500/1500 грн	3500/2500 грн	4000/3000 грн
до 01.06.2020	до 01.09.2020	до 01.11.2020	з 01.11.2020

КУПИТИ КВИТОК

ANTIBIOTIC-CONGRESS.COM

29-та Міжнародна медична виставка

Public Health

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я



PUBLIC HEALTH

НАЙБІЛЬША МЕДИЧНА ПОДІЯ ОСЕНІ!

7-9

ЖОВТНЯ

2020

Київ, Міжнародний Виставковий Центр (М) Лівобережна



VIII Міжнародна виставка та конференція медичного туризму



LABExpo

Міжнародна виставка лабораторного обладнання, інноваційних технологій і рішень



International Dental Forum

VI Міжнародна виставка стоматологічного обладнання та матеріалів і серія науково-практичних та бізнес-заходів

Організатори:

PREMIER

In partnership with ITE



Тел: +38 (044) 496 86 45

E-mail: ph@pe.com.ua

Безкоштовний квиток на сайті www.publichealth.com.ua

Ваш промокод MEDB

**БЕЗ
ГЛЮТЕНУ**



L-Тироксин Фармак® Левотироксин

- Доступна ціна¹
- Впевнений контроль над захворюванням²
- Можливий до застосування у дітей та вагітних²

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу L-ТИРОКСИН-ФАРМАК®

Склад: діюча речовина: levothyroxine sodium; 1 таблетка містить левотироксину натрію у перерахуванні на 100% сухої речовини 25 мкг, 50 мкг, 100 мкг; допоміжні речовини: крохмаль картопляний, лактози моногідрат, цукроза, магнію карбонат важкий, магнію стеарат, повідон. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Тиреоїдні гормони. Код АТХ Н03А А01. **Клінічні характеристики. Показання.** Лікування доброякісних захворювань щитовидної залози. Профілактика рецидивів після оперативного лікування еутиреїдного зоба. Як замісна терапія при гіпотиреозі. **Протипоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до будь-якого компонента препарату. Недостатність надчиркових залоз, гіпофізарна недостатність, тиреотоксикоз, які не лікувалися. **Особливості застосування.** Перед початком лікування тиреоїдними гормонами або проведенням проб на тиреоїдну супресію слід виключити наявність або попередньо провести лікування таких захворювань, як коронарна хвороба серця, стенокардія, артеріосклероз, підвищений артеріальний тиск, гіпофізарна недостатність, недостатність надчиркових залоз. **Інформацію наведено у скороченому вигляді. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Застосування у період вагітності або годування груддю.** У період вагітності або годування груддю лікування препаратом, призначеним при гіпотиреозі, слід продовжувати. У період вагітності може виникнути потреба у збільшенні дози препарату. Даних щодо тератогенності та/або фетотоксичності при прийомі препарату у рекомендованих терапевтичних дозах немає. **Спосіб застосування та дози.** Дозову дозу визначає лікар індивідуально, залежно від лабораторних показників та клінічної картини захворювання. **Діти.** Препарат застосовувати дітям від народження (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). **Побічні реакції.** Клінічні симптоми гіпертиреозу можуть виникати при передозуванні, у випадках перевищення індивідуальної переносимості до левотироксину, якщо дозу швидко збільшувати на початку лікування. **Термін придатності.** 3 роки. Не використовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці. Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату L-ТИРОКСИН-ФАРМАК®. **Упаковка.** По 10 таблеток у блистері. По 5 блистерів у паці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ПАТ «Фармак». **Місцезнаходження виробника.** Україна, 04080, м. Київ, вул. Фрунзе, 74.

1. Дані Pharm Explorer 2018 р. 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу L-ТИРОКСИН-ФАРМАК®.

Реклама лікарського засобу. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Для отримання більш детальної інформації про лікарський засіб ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу L-ТИРОКСИН-ФАРМАК®, затвердженою Наказом МОЗ України № 771 від 24.10.2014. Р. п. № UA/2551/01/03 від 28.10.2014.

Глюкофаж® Глюкофаж® XR

Метформіну гідрохлорид

Профілактика
ЦД 2 типу



Багатогранність ефектів у терапії ЦД 2 типу

- Ефективний контроль рівня глюкози крові^{1,2}
- Розширення можливостей застосування у пацієнтів із супутніми стабільною ХСН і ХХН (I, II та IIIA)^{3,4}
- Доведене зниження ризику серцево-судинних ускладнень і смертності⁵
- Низький ризик розвитку диспепсії^{4,6}
- Знижує ризик розвитку цукрового діабету 2-го типу на 31%⁷



Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Глюкофаж, Глюкофаж XR
Діюча речовина: metformin hydrochloride. **Лікарська форма.** Глюкофаж: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, по 500 мг, 850 мг, 1000 мг. Глюкофаж XR: 1 таблетка пролонгованої дії по 500 мг, 1000 мг. **Фармакотерапевтична група.** Пероральні гіпоглікемічні засоби, за виключенням інсулінів. **Фармакологічні властивості.** Метформін — бігуанід з антигіперглікемічним ефектом. Знижує рівень глюкози у плазмі крові як натще, так і після прийому їжі. Не стимулює секрецію інсуліну і не спричиняє гіпоглікемічного ефекту, опосередкованого цим механізмом. **Показання.** Глюкофаж, Глюкофаж XR: цукровий діабет 2 типу при неефективності дієтерапії та режиму фізичних навантажень, особливо у хворих з надлишковою масою тіла. Глюкофаж: Для зменшення ускладнень діабету у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу і надлишковою масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтерапії. Глюкофаж XR: зниження ризику або затримка початку цукрового діабету 2 типу у дорослих пацієнтів. **Побічні реакції.** Порухення смаку, розлади з боку травної системи, такі як нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску:** за рецептом.

Р. п. МОЗ України. Глюкофаж: НРUA/3994/01/01, НРUA/3994/01/02, НРUA/3994/01/03. Глюкофаж XR: НРUA/3994/02/01, НРUA/3994/02/02. **Виробник:** Мерк Санте, Франція/Merck Sante, France. Мерк, СЛ, Іспанія/Merck, SL, Spain. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для медичників і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

ХСН — хронічна серцева недостатність, ХХН — хронічна хвороба нирок, ЦД — цукровий діабет.
1. Garber AJ et al. Am J Med 1997;103(6):6491-7. 2. Fujjoka K et al. Clin Ther. 2003 Feb;25(2):515-29. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Глюкофаж. Р. п. МОЗ України: НРUA/3994/01/01, НРUA/3994/01/02, НРUA/3994/01/03. 4. Інструкція для медичного застосування препарату Глюкофаж XR: НРUA/3994/02/01, НРUA/3994/02/02. 5. UKPDS Group. Lancet 1998; 352: 854-865. 6. Blonde L et al. Submitted to Curr Med Res Opin, November 2003. 7. Diabetes Prevention Program Research Group. N Engl J Med, 2002; 346:393-403.

ТОВ «Асіно Україна» | бульвар В. Гавела, 8
Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua

MERCK acino