

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



TOM 27

№1

2022



Tiogamma®
таблетки



МАЛЕНЬКИЙ КРОК ДЛЯ ВАС, ВЕЛИКИЙ — ДЛЯ ВАШИХ ПАЦІЄНТІВ

Tiogamma®. Піклується про нерви, пошкоджені діабетом!

Оптимальна доза альфа-ліпоєвої кислоти, що забезпечує патогенетичне лікування сенсорних порушень при діабетичній полінейропатії!

Скорочена інформація про лікарський засіб ТІОГАМА®. Реєстраційне посвідчення № UA/1523/02/01. **Фармакогруппа:** Засоби, що впливають на травну систему і метаболічні процеси. Кислота тіоктова. Код АТХ А16А Х01. **Діяча речовина:** α -ліпоєва кислота; склад: 1 таблетка містить α -ліпоєвої кислоти 600 мг. **Лікарська форма:** Таблетки, вкриті плівковою 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 бічного ланцюга та кон'югації. Період напіввиведення Тіогами® з сироватки крові становить 10–20 хв. **Показання:** Профілактика і лікування діабетичної полінейропатії. **Спосіб застосування та дози:** Препарат призначають дорослим. Таблетки приймають перорально, ковтаючи цілими та запиваючи достатньою кількістю води. Ділова доза — 1 таблетка Тіогами® (що відповідає 600 мг α -ліпоєвої кислоти), яку потрібно приймати як разову дозу приблизно за 30 хв до першого прийому їжі. Тривалість лікування 1–4 місяці. У випадках тяжких проявів захворювання лікування бажано розпочинати з парентерального введення Тіогами® Турбо для інфузій. Надалі слід продовжити прийом Тіогами® у таблетках у дозі 600 мг на добу. Одночасний прийом їжі може перешкодити всмоктанню препарату. **Діти:** Ефективність та безпека застосування препарату у дітей не встановлені, тому його не слід призначати цій віковій категорії пацієнтів. **Протипоказання:** Підвищена чутливість до α -ліпоєвої кислоти або до інших компонентів препарату. Не має клінічного досвіду застосування лікарського засобу дітям та підліткам. **Побічні реакції:** З боку нервової системи: дуже рідко: зміна або порушення смакових відчуттів; З боку травного тракту: дуже рідко: нудота, блювання, біль у животі та гастроінтестинальний біль, діарея. **Метаболічні порушення:** осередки поліпшується утилізація глюкози, зникається рівень хукору в крові. Були повідомлення про випадки гіпоглікемічних станів, а саме: запаморочення, підвищене потовиділення, головний біль та порушення зору. **З боку імунної системи:** дуже рідко: алергічні реакції, у тому числі шкірні висипання, кропив'янка (уртикарні висипання), свербіж, утруднене дихання. Частота невідома: аутоімунний інсуліновий синдром. **Категорія відпуску:** За рецептом. **Інформація про лікарський засіб:** Інформація для використання у професійній діяльності медичними і фармацевтичними працівниками. Лікарський засіб має побічні ефекти та протипоказання. **Скорочена інформація про лікарський засіб ТІОГАМА® Турбо.** Реєстраційне посвідчення № UA/1555/01/01. **Фармакогруппа:** Засоби, що впливають на травну систему і метаболічні процеси. Код АТХ А16А Х01. **Діяча речовина:** α -ліпоєва кислота; 50 мл розчину містять 1,2% меглімінової сіль α -ліпоєвої кислоти 1167,7 мг (що відповідає 600 мг α -ліпоєвої кислоти). **Лікарська форма:** Розчин для інфузій. **Фармакологічні властивості:** α -ліпоєва кислота зазнає значних змін при первинному проходженні через печінку. Спостерігаються значні міжіндивідуальні коливання у системній доступності α -ліпоєвої кислоти. Виводиться нирками переважно у вигляді метаболітів. Утворення метаболітів відбувається у результаті окиснення бікового ланцюга та кон'югації. Період напіввиведення Тіогами® Турбо із сироватки крові становить 10–20 хвилин. **Показання:** Порушення чутливості при діабетичній полінейропатії. **Спосіб застосування та дози:** Препарат вводять безпосередньо з флакона (тобто без розчинника) у вигляді внутрішньовенної кристалічної інфузії дорослим у дозі 600 мг на добу (вміст 1 флакона) протягом щонайменше 30 хв. У зв'язку з тим, що α -ліпоєва кислота чутлива до дії світла, флакони слід зберігати у картонній упаковці до безпосереднього їх застосування. На початку курсу лікування препарат Тіогами® Турбо вводять внутрішньовенно. Курс лікування — 2–4 тижні. Для подальшої терапії використовувати пероральні форми препаратів тіоктової кислоти у дозі 300–600 мг на добу. **Протипоказання:** Підвищена чутливість до α -ліпоєвої кислоти або до інших компонентів препарату. **Категорія відпуску:** За рецептом.

Представництво компанії «Вьорваг Фарма ГмбХ & Ко.КГ», Німеччина.

04112, Київ, вул. Дегтярівська, 62. E-mail: info@woerwagpharma.ua. www.woerwagpharma.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

2022

TOM 27, № 1

VOLUME 27, No. 1

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

INDEX COPERNICUS
INTERNATIONAL



OAJI Open Academic
Journals Index
.net

ICJ JOURNALS
MASTER LIST



Загальнодержавна реферативна база даних «Україніка наукова»

УРЖ «Джерело»

Київ
Kyiv

© ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», 2022

© ТОВ «Видавничий дім Медкнига», 2022

Ендокринологія

2022 Том 27, № 1

DOI: 10.31793/1680-1466.2022.27-1

Засновник: Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка Національної академії медичних наук України»
Свідоцтво про державну реєстрацію КВ № 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)

Наказом Міністерства освіти і науки України від 24.09.2020 р. № 1188 журнал внесено до Переліку наукових фахових видань України (біологічні 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., 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., 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 21.02.2022 (протокол № 5).

*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.medknyha.com.ua
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи в державний реєстр видавців видавничої продукції ДК № 5123 від 10.06.2016
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 22.02.2022 р. 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», 2022

© ТОВ «Видавничий дім Медкнига», 2022

ENDOKRYNOLOGIA

2022 Volume 27, No. 1

DOI: 10.31793/1680-1466.2022.27-1

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 publishings of Ukraine (medical sciences)
According to the Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine dated 24.09.2020 N 1188, the journal is entered into the List of specific scientific publishings of Ukraine (biological 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., Orlenko V.L., Poltorak V.V., Popova V.V., Pushkarev V.M., Reznikov O.G., Skrypnik N.V., Sprynchuk N.A., Tovkai O.A., Urbanovych A.M., Vendzilovych Yu.M., Vlasenko M.V., Dagogo-Jack S. (United States of America), 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 February, 2022, Protocol N 5)

*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.medknyha.com.ua
Publishing entity certificate DK № 5123 dated 10.06.2016
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 22.02.2022. 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», 2022
© «Publishing house MEDKNYHA» LLC, 2022

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 5 Цитологічно підтверджений вузловий зоб у членів Українсько-Американського когортного дослідження: дескриптивний аналіз результатів обстеження за 1998-2015 роки

*Тронько М.Д., Страфун Л.С., Терехова Г.М.,
Замотаєва Г.А., Пастер І.П.*

- 21 Підлітковий вік та цукровий діабет 1-го типу: виклики для кісткової системи та ступінь забезпеченості вітаміном D

Біляєва К.С., Власенко М.В.

ОГЛЯДИ

- 29 Цукровий діабет, дисліпопротеїнемія та статини

Сергієнко В.О., Сергієнко О.О.

- 43 Генерування інсулін-продукуючих клітин зі стовбурових клітин.
Переграмування соматичних клітин

*Тронько М.Д., Пушкар'єв В.М., Ковзун О.І., Соколова Л.К.,
Пушкар'єв В.В.*

ЛЕКЦІЇ

- 57 Хронічна хвороба нирок у практиці ендокринолога: підходи до діагностики та лікування

Соколова Л.К.

- 67 Дисекції шиї при метастазах вискодиференційованого раку щитоподібної залози

Коваленко А.Є., Остафійчук М.В.

- 79 Антиандрогени, наночастинки та біоактивні пептиди: експериментальні та клінічні питання

Резніков О.Г.

ORIGINAL PAPERS

- 5 Cytologically confirmed nodular goiter in members of the Ukrainian-American cohort research: descriptive analysis of survey results for 1998-2015

*Tronko M.D., Strafun L.S., Terekhova H.M., Zamotayeva H.A.,
Pasteur I.P.*

- 21 Adolescence and type 1 diabetes mellitus: challenges for the skeletal system and vitamin D status

Biliaieva K.S., Vlasenko M.V.

REVIEWS

- 29 Diabetes Mellitus, dyslipoproteinemia and statins

Serhiyenko V.A., Serhiyenko A.A.

- 43 Generation of insulin-producing cells from stem cells.
Somatic cell reprogramming

*Tronko M.D., Pushkarev V.M., Kovzun O.I., Sokolova L.K.,
Pushkarev V.V.*

LECTURE

- 57 Chronic kidney disease in the practice of an endocrinologist: approaches to diagnosis and treatment

Sokolova L.K.

- 67 Neck dissections for metastasis of well-differentiated thyroid cancer

Kovalenko A.Ye., Ostafichuk M.V.

- 79 Antiandrogens, nanoparticles and bioactive peptides: experimental and clinical issues

Reznikov A.G.



Українська
Асоціація
клінічних
ендокринологів

www.iem.net.ua
www.lavconsult.com.ua
www.facebook.com/EndoSchool
www.youtube.com/c/EndoTime

Науково-освітній Проект

Школа ендокринолога

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 НУОЗ ім. П.Л. Шупика

НАУКОВИЙ КЕРІВНИК «ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА»:

Директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка
НАМН України» (м. Київ),
Президент Української Асоціації клінічних ендокринологів,
д.мед.н., Віце-президент НАМН України, академік **М.Д. Тронько**

ТЕХНІЧНИЙ ОРГАНІЗАЦІЙНИЙ ПАРТНЕР: ТОВ «ЛАВ КОНСАЛТ»

ФОРМАТ:

інтерактивні лекції, майстер-класи,
розбір клінічних випадків, дискусії

ФАХ УЧАСНИКІВ:

ендокринологи, терапевти, хірурги,
лікарі загальної практики

Календар*

ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА-2022:

- 23-26 лютого м. Київ
- 13-16 квітня м. Ужгород
- 08-11 червня м. Трускавець
- 07-10 вересня м. Львів
- 26-29 жовтня м. Одеса

ДЕТАЛІ ЩОДО УЧАСТІ:

044 33 77 951
www.lavconsult.com.ua
[www.fb.com/EndoSchool](https://www.facebook.com/EndoSchool)
www.endotime.com.ua
endschool@ukr.net

* Наведено календар очного формату (з присутніми учасниками у залі).

Онлайн-формат (проведення на www.endotime.com.ua) - дати можуть бути відкореговані

Дати/локації можуть бути змінені з урахуванням епід.ситуації у країні

Заплановано також Школи ендокринології для сімейних лікарів



DOI: 10.31793/1680-1466.2022.27-1.5

Цитологічно підтверджений вузловий зоб у членів Українсько-Американського когортного дослідження: дескриптивний аналіз результатів обстеження за 1998-2015 роки

М.Д. Тронько,
Л.С. Страфун,
Г.М. Терехова,
Г.А. Замотаєва,
І.П. Пастер

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

Резюме. На сьогодні існує науково-клінічний консенсус стосовно алгоритму діагностики та лікування вузлової патології щитоподібної залози (ЩЗ). Разом із тим, є низка дискусійних питань щодо динамічного спостереження за доброякісними вузлами (зокрема переліку методів та періодичності обстеження). Особливо це стосується тактики ведення пацієнтів із фактором опромінення в анамнезі, який може відігравати істотну роль в ініціації та розвитку тиреоїдного вузла. **Мета:** ретроспективний аналіз результатів довготривалого спостереження цитологічно підтвердженого вузлового зоба в осіб, які зазнали радіаційного опромінення внаслідок аварії на Чорнобильській атомній електростанції (ЧАЕС). **Матеріал і методи:** серед 13243 осіб з областей радіаційного контролю, які протягом 1998-2000 рр. пройшли перший цикл епідеміологічного когортного обстеження ЩЗ в рамках Українсько-Американського тиреоїдного проекту, була відібрана група зі 122 осіб із виявленою і цитологічно підтвердженою доброякісною одновузловою патологією ЩЗ розміром >1 см, яка відповідає категорії «вузловий зоб». Вік суб'єктів на момент аварії на ЧАЕС складав 0-18 років (середній вік: $9,82 \pm 0,38$ року), на момент виявлення вузлової патології — 13-31 рік (середній вік: $23,43 \pm 0,40$ року); серед них було 89 жінок та 33 чоловіка. Розподіл за дозою опромінення ЩЗ був таким: 72 особи (59,0% від загальної кількості) — <0,3 Гр, 34 особи (27,9%) — від 0,3 до 1,0 Гр і 14 осіб (11,5%) — >1,0 Гр, у 2 осіб (1,6%) — дані відсутні. Скринінгові обстеження згідно з протоколом, які проводили кожні 2-3 роки з 1998 по 2015 рр., пройшли: 2-й — 119, 3-й — 114, 4-й — 100, 5-й — 88 і 6-й — 101 особа. За наявності показань проводили тонко голкову аспіраційну пункційну біопсію (ТАПБ) вузлів ЩЗ, за необхідності — хірургічне лікування. Виконано аналіз ультразвукових характеристик вузлових утворень ЩЗ (кількість, розмір, локалізація та тип) і результатів лабораторних досліджень рівнів тиреотропного гормону (ТТГ), вільного тироксину (BT_4), антитіл до тиреопе-

Оригінальні дослідження

роксидази (АТПО), антитіл до тиреоглобуліну (АТТГ) та тиреоглобуліну (ТГ). **Результати.** Гормональні дослідження показали, що на момент виявлення вузлового зоба в переважній більшості осіб (91%) рівень ТТГ був у межах референтних значень; у 99 осіб (81%) рівень АТПО не перевищував показники норми; у 23 осіб (19%) виявлено підвищення рівня АТПО; у 101 особи (83%) базальний рівень ТГ був у межах норми. Надалі суттєвих змін гормонального стану суб'єктів не спостерігалось. Попри збільшення кількості пацієнтів (11 на 4-му циклі проти 2 на 1-му) з низькими показниками ТТГ (0-0,29 мМОд/л) рівень VT_4 був у межах референтних значень. За даними ультразвукового дослідження (УЗД) під час першого циклу солідні утворення склали 82,8%, кістозні — 4,1% і комбіновані — 11,5%. Надалі у частини пацієнтів діагностували багатовузловий зоб, відсоток якого поступово і вірогідно зростав: на 6 циклі в 50% осіб було виявлено по 2-4 вузли. Протягом обстеження об'єм вузлів ЩЗ зменшився на >50% у 26 осіб, зменшився на 10-50% у 8 осіб, зменшився <10% у 6 осіб, збільшився на 10-50% у 8 осіб, збільшився на >50% у 41 особи; вузол зник у 7 осіб. Було прооперовано 11 пацієнтів: 4 випадки фолікулярної аденоми, 4 випадки багатовузлового зоба і 3 випадки одновузлового зоба. **Висновки:** Серед переважної більшості пацієнтів із цитологічно підтвердженим одновузловим зобом спостерігалася його трансформація в багатовузловий, а в 40% осіб первинний вузол збільшився на >50%. Серед 11 пацієнтів із цитологічно підтвердженим зобом і прооперованих у процесі спостереження не було виявлено злоякісних пухлин ЩЗ, однак у частини з них у позавузловій тканині ЩЗ було виявлено вузлову трансформацію та гіперпластичні зміни (за даними післяопераційного гістологічного дослідження).

Ключові слова: щитоподібна залоза, вузловий зоб, доброякісні тиреоїдні вузли, Українсько-Американське когортне дослідження.

Вогнищева патологія ЩЗ є актуальною проблемою сучасної клінічної ендокринології, оскільки представляє групу гетерогенних захворювань. Особливо важливими є рання доопераційна та диференційна діагностика пухлин ЩЗ, а також визначення факторів, що впливають на ініціацію, розвиток та прогрес цієї патології.

Широка доступність візуалізаційних методів обстеження (сонографія, комп'ютерна томографія, позитронно-емісійна томографія та магнітно-резонансна томографія) сприяє зростанню частоти виявлення вузлів ЩЗ.

Згідно з результатами проспективного Фремінгемського дослідження (Framingham Study, спостереження за більш ніж 5 тисячами осіб протягом 15 років) поширеність вузлів, що пальпуються, становить 5-10%, а жінки хворіють у 5 разів частіше [1]. За даними сонографічного обстеження вузли ЩЗ виявляються в 19-68% випадково відібраних осіб, а за даними автопсії поширеність утворень ЩЗ становить 37-57% [2, 3]. Співвідношення доброякісних та злоякісних вузлів ЩЗ становить приблизно 7-13:1 за даними цитологічного дослідження пунктатів і 2-5:1 за даними післяопераційного гістологічного дослідження. За даними ТАПБ приблизно у 20% вузлів діагностують фолікулярні пухлини [4]. Злоякісні пухлини ЩЗ

виявляють у 7-15% випадків, серед яких понад 90% випадків становить диференційований рак ЩЗ [2]. Останнім часом зросла частота виявлення папілярних мікрокарцином (від 25% до 39%) [4].

Поширеність вузлового зоба в Україні також збільшується: з 385,2 випадку на 100 тисяч населення у 2006 році до 891,5 випадків на 100 тисяч населення у 2017 році [5, 6]. Щорічно в Україні виконується приблизно 10-12 тисяч оперативних втручань на ЩЗ, 80% із них — з приводу вузлового зоба.

Більшість вузлів ЩЗ доброякісні, а частий контроль у групах ризику збільшує навантаження на медичну систему. Привертає до себе увагу стабільно низький рівень смертності на фоні збільшення частоти виявлення злоякісних пухлин ЩЗ, що наводить на думку про гіпердіагностику утворень ЩЗ та які б не спричинили змін тривалості та якості життя конкретної особи [2-4, 7, 8].

Згідно з рекомендаціями експертів Американської робочої групи з профілактичних заходів (US Preventive Services Task Force) 2017 року скринінг на рак ЩЗ не рекомендований у безсимптомних пацієнтів, окрім груп ризику: пацієнти, що мали радіаційне опромінення в анамнезі, особливо на фоні йододефіциту,

пацієнти зі спадковими синдромами, асоційованими з раком ЩЗ, або родичі хворих на рак ЩЗ першої лінії спорідненості [9]. Суб'єкти Українсько-Американської тиреоїдної когорти належать до групи ризику, оскільки отримали радіаційне опромінення в дитячому віці та мають низку інших модифікованих і немодифікованих чинників ризику. Українсько-Американський і пов'язаний із ним Білорусько-Американський тиреоїдні проекти є наймасштабнішими когортними дослідженнями з вивчення впливу іонізуючого опромінення внаслідок аварії на ЧАЕС на ЩЗ [10].

Детальна інформація про спільний Українсько-Американський «Науковий проєкт вивчення раку та інших захворювань щитоподібної залози в Україні в результаті аварії на Чорнобильській АЕС» (принципи формування когорти учасників проєкту, протокол та детальна методологія дослідження) була представлена в попередніх публікаціях [11, 12].

Було сформовано когорту з 13243 суб'єктів, серед яких було 6514 осіб (49,2% від загальної кількості) чоловічої та 6729 осіб (50,8%) жіночої статі [13]. На момент аварії на ЧАЕС їх вік становив: ≤ 4 років — 4531 особа (34,2% від загальної кількості), 5-9 років — 3936 осіб (29,7%), 10-14 років — 3961 особа (29,9%) і ≥ 15 років — 815 осіб (6,2%). Розподіл суб'єктів за дозою опромінення ЩЗ був таким: 46,4% осіб мали дозу опромінення ЩЗ $< 0,3$ Гр, 26,3% осіб — від 0,3 до 1,0 Гр і 27,3% осіб — $> 1,0$ Гр (інформація була відсутня для 20 осіб) [12].

Під час першого обстеження в суб'єктів когорти було виявлено 3612 випадків основних нозологічних одиниць тиреоїдної патології, серед яких злоякісні новоутворення ЩЗ становили 1,60%, фолікулярна аденома — 0,75%, дифузний нетоксичний зоб — 81,01%, дифузний токсичний зоб — 0,22%, нетоксичний вузловий зоб — 6,87%, автоімунний тиреоїдит — 7,28%, післяопераційний гіпотиреоз — 1,88% і набутий гіпотиреоз — 0,39% [14].

Метою роботи було проаналізувати еволюцію цитологічно підтвердженого вузлового зоба в осіб, які отримали радіаційне опромінення у віці до 18 років, за його ультразвуковими характеристиками (кількість, розмір, локалізація та тип) та результатами лабораторних досліджень рівнів ТТГ, $ВТ_4$, АТПО, АТТГ і ТГ протягом 17 років спостереження.

Матеріал і методи

Згідно з протоколом проєкту кожні 2-3 роки всі суб'єкти когорти проходили обстеження стаціонарною бригадою на базі Інституту та виїзними бригадами співробітників Інституту за місцем проживання (у лікарнях, поліклініках, амбулаторіях або на фельдшерсько-акушерських пунктах). Протягом 17 років було проведено 6 циклів обстеження: 1-й — 1998-2000 рр., 2-й — 2001-2003 рр., 3-й — 2003-2005 рр., 4-й — 2005-2007 рр., 5-й — 2009-2012 рр. і 6-й — 2012-2015 рр.

До початку першого обстеження кожному суб'єкту когорти детально пояснили мету та завдання проєкту, а також процедуру обстеження. Також всі повнолітні суб'єкти (або батьки суб'єктів когорти, які на момент першого обстеження не досягли 16-річного віку) дали письмову інформовану згоду на участь в медичному обстеженні за проєктом.

Виконання спільного Українсько-Американського тиреоїдного проєкту отримало схвалення Етичним комітетом Національного інституту раку США (Ethical Committee of National Cancer Institute, USA) і Комісії з питань етики ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

Безпосередньо сама процедура обстеження суб'єктів когорти включала пальпацію та ультразвукове обстеження ЩЗ спеціалістом з УЗД, пальпацію ЩЗ та клінічне обстеження лікарем-ендокринологом, а також взяття крові для визначення рівнів ТТГ, $ВТ_4$ (тільки в суб'єктів з аномальним рівнем ТТГ), АТПО, АТТГ і ТГ.

До 2004 року УЗД ЩЗ виконували на апаратах «EUB-405 plus» («Hitachi Medical Systems», Японія), «GE Logiq 100» («General Electric Medical Systems», США) і «Tosbee SSA 240s» («Toshiba Medical Systems», Японія) з датчиками SM-708A частотою 7,5 МГц і водяною насадкою; пізніше — на портативних апаратах «Terason 2000» і «Terason 3000» («Terason», США) з електронними лінійними датчиками частотою 10-12 МГц. ТАПБ ЩЗ виконували під ультразвуковим контролем на апараті «Tosbee SSA 240s» («Toshiba Medical Systems», Японія) із використанням електронного інтраопераційного датчика.

Оригінальні дослідження

Під час УЗД визначали об'єм ЩЗ за формулою $V=0,479 \times \text{довжина} \times \text{ширина} \times \text{товщина}$ (см³) [15], а також розміри долей і перешийку, ехогенність та ехоструктуру залози. При виявленні в ЩЗ вузла чи фокальних вогнищ ураження вказували їх лінійні розміри, форму, контури, ехогенність, ехоструктуру, наявність кальцифікатів та код локалізації утворення. За наявності характеризували інші анатомічні відхилення, зокрема лімфатичні вузли.

За результатами УЗД ЩЗ та власного огляду лікар-ендокринолог встановлював попередній ендокринологічний висновок, який містив попередній діагноз та рекомендації стосовно можливого подальшого обстеження.

Так, у разі виявлення вузлів ЩЗ розміром ≥ 10 мм у найбільшому вимірі чи вузлів розміром 5-10 мм із підозрілими сонографічними характеристиками (гіпоехогенність, неправильна форма чи нечіткі контури, мікрокальцифікати, проростання через капсулу ЩЗ, інтервальний ріст, патологічна лімфоаденопатія) пацієнта направляли на додаткове поглиблене обстеження (зокрема, ТАПБ ЩЗ) у клініці Інституту. У разі неінформативності цитологічного зразка ТАПБ ЩЗ повторювали до трьох спроб протягом 12 місяців.

Для ТАПБ ЩЗ застосовували голки 21G і 23G, які були приєднані до шприців об'ємом 10 або 20 мл з аспіраційним пристроєм. Матеріал забирався шляхом коротких рухів голки обмежених контурами вузла або дифузних змін. У разі відсутності матеріалу в канюлі голки проводилася аспірація за допомогою шприца. Аспіраційний матеріал наносився на предметні скельця з відповідним маркуванням для кожного пацієнта.

Безпосередньо під проведення ТАПБ адекватність забраного матеріалу проводив цитолог: при недостатній кількості матеріалу виконували до 4 пункцій кожного вузла; протягом однієї процедури пунктували не більше 4 вузлів у одного пацієнта [16]. У випадку неадекватного зразка процедуру повторювали до отримання достатнього цитологічного матеріалу в той же день або під час наступного візиту. Впродовж 12-місячного періоду виконували до 3 спроб.

Наявність достатньої кількості епітеліальних клітин на нативних (непофарбованих) мазках визначали за допомогою світлового мікроскопа, із відкритою на 50% діафрагмою

конденсора, що забезпечувало достатню точність оцінки та значно вищу швидкість, ніж при використанні забарвлення мазків [16].

Цитологічний матеріал направляли до цитологічної лабораторії Інституту для подальшої його фіксації, фарбування та оцінки [16]. У лабораторії мазки фіксувалися протягом 5 хвилин у метанолі, після чого 30 хвилин фарбувалися в барвнику Giemsa. Адекватність забарвлених мазків пункційного матеріалу визначали за присутністю щонайменше 8-10 добре збережених фрагментів фолікулярного епітелію на кожному з двох препаратів від однієї пункції [17].

За підозрілих чи «злоякісних» результатів цитологічного дослідження ЩЗ, появі симптомів компресії, швидкого росту утворення учасників проекту скеровували на хірургічне лікування в клініці Інституту. Морфологічно встановлений діагноз для пацієнтів, що пройшли хірургічне лікування, отримували подальшу верифікацію експертами Чорнобильського банку тканин (Chernobyl Tissue Bank) [18].

Визначення рівнів ТТГ, BT_4 , АТПО, АТТГ і ТГ виконували методом радіоімунного аналізу з використанням стандартних наборів фірми «BRANMS Diagnostica GmbH» (Німеччина) на люмінометрі «AutoLumat LB 953» («Berthold Technologies GmbH & Co. KG», Німеччина). Референтні значення для ТТГ складали 0,3-4,0 мМОд/мл, для BT_4 – 10-25 пмоль/л, для АТПО – <60 МОд/мл, для АТТГ – <60 МОд/мл і для ТГ – 2-70 нг/мл.

Всі суб'єкти когорти, яким на момент аварії було 10 або більше років, або батьки тих осіб, які на момент аварії були молодші 10 років, проходили дозиметричне опитування для встановлення місця перебування та пересування, способу життя, характеру харчування та можливої йодної профілактики в післяаварійний період із метою реконструкції дози опромінення ЩЗ.

Критерії включення:

- вік на момент аварії на ЧАЕС (на 26.04.1986 року) від 0 до 18 років;
- наявність одного вузлового утворення розмірами ≥ 5 мм із присутніми у формі характеристиками УЗД (лінійні розміри, форма, контур, ехоструктура та ехогенність);
- інформативна ТАПБ ЩЗ і наявність цитологічного дослідження;
- наявність доброякісної вузлової патології, підтвердженої цитологічно

(друга діагностична категорія за системою Bethesda для звітів про цитопатологію ЩЗ 2009 р. [19], яка відповідає категорії «вузловий зоб»);

- наявність дозової оцінки опромінення ЩЗ відповідно до системи реконструкції дози опромінення ЩЗ TD-10 [20].

Критерії виключення:

- операція на ЩЗ в анамнезі;
- нетиреоїдна онкопатологія, опромінення верхньої половини тулуба з лікувальною та/або діагностичною метою в анамнезі;
- випадки раку ЩЗ або фолікулярної аденоми, підтверджених результатами гістологічного дослідження;
- діагноз автоімунного тиреоїдиту;
- наявність супутніх фокальних уражень ЩЗ розмірами <5 мм.

Кінцевою точкою спостереження були оперативне втручання на ЩЗ або останнє УЗД ЩЗ з наявністю всіх показників, необхідних для аналізу.

При проведенні статистичного аналізу використовували пакет програм MedStat [21]. Для оцінки адекватного методу статистичного аналізу в кожному випадку порівняння ряду даних використовували критерій Шапіро-Уїлка. Якщо розподіл даних не відрізнявся від нормального, використовували двобічний критерій t-Стюдента та порівнювали середні арифметичні. Якщо в одному чи обох рядах розподіл даних відрізнявся від нормального, використовували W критерій Вілкоксона. Для представлення результатів вимірювання кількісних показників розраховували їх середнє арифметичне значення та середню квадратичну похибку середнього арифметичного ($M \pm m$), а також медіану (Me). В усіх випадках вірогідними вважали відмінності при рівні $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Під час першого скринінгу 287 особам (2,2% від загальної кількості) була виконана ТАПБ ЩЗ, зокрема 69 особам — повторно [12]. У 122 пацієнтів виявлена і підтверджена цитологічно доброякісна одновузлова патологія (друга діагностична категорія за системою Bethesda для звітів про цитопатологію ЩЗ 2009 р. [19]), яка відповідає категорії «вузловий зоб». Ці особи склали групу спостереження, основні характеристики якої наведені в **табл. 1**.

Таблиця 1. Загальна характеристика пацієнтів із цитологічно підтвердженим вузловим зобом

Table 1. General characteristics of patients with cytologically confirmed nodular goiter

Показники Indicators	Кількість (%) Number, %
Кількість осіб (n) Number of persons, n	122
Стать Sex	
Чоловіча Male	33 (27,0%)
Жіноча Female	89 (73,0%)
Вік на момент аварії на ЧАЕС (роки) Age at the time of the Chernobyl accident, years	
Діапазон Range	0-18
≤4	17 (13,9%)
5-9	38 (31,2%)
10-14	48 (39,3%)
≥15	19 (15,6%)
$M \pm m$	9,82±0,38
Me	10
Вік на момент виявлення вузла (роки) Age at the time of detection of the node, years	
Діапазон Range	13-31
12-14	4 (3,3%)
15-18	13 (10,6%)
>18	105 (86,1%)
$M \pm m$	23,43±0,40
Me	24
Місце проживання на момент аварії на ЧАЕС Place of residence at the time of Chernobyl accident	
Житомирська область Zhytomyr oblast	35 (28,7%)
Київська область Kyiv oblast	23 (18,8%)
Чернігівська область Chernihiv oblast	64 (52,5%)
Тип місця проживання на момент аварії на ЧАЕС Type of place of residence at the time of Chernobyl accident	
сільський rural	74 (60,6%)
міський urban	48 (39,4%)
Доза опромінення ЩЗ (Гр) Thyroid radiation dose, Gy	
<0,3	72 (59,0%)
0,3-1,0	34 (27,9%)
>1,0	14 (11,5%)
дані відсутні no data available	2 (1,6%)
$M \pm m$	0,47±0,08
Me	0,189

Оригінальні дослідження

Три чверті суб'єктів були особами жіночої статі, а найбільш численними були групи у віці 5-9 і 10-14 років на момент аварії на ЧАЕС, а також із дозою опромінення ЩЗ <0,3 Гр (табл. 1).

Хоча в групу спостереження були включені особи, в яких виявили тільки один вузол ЩЗ, у наступні цикли скринінгу в частини з них діагностували багатовузловий зоб, відсоток якого поступово і вірогідно зростав (табл. 2). Так, під час шостого скринінгу 2 вузли було виявлено в 16,7% осіб, 3 вузли — у 11,5%, 4 вузли — у 24,0% (у 7,3% осіб вузли були відсутні).

Одночасно фіксували поступове збільшення максимального розміру вузла (табл. 2). На початку дослідження в 59,8% пацієнтів цей показник становив 10-19 мм, а на момент шостого скринінгу кількість осіб із такими розмірами вузла знизилася до 37,6%. Водночас кількість пацієнтів із максимальним розміром вузла 30-39 мм зросла від 2,4% (1 цикл) до 12,9% (6 цикл). Також на останніх скринінгах почали діагностувати вузли розміром 40-49 мм і навіть ≥ 50 мм (2,0% і 1,0% відповідно).

У нашому дослідженні було прослідковано динаміку зміни об'єму первинних вузлів від 1 до 6 циклів. Серед 101 пацієнта, що мали необхідні параметри для обрахунків і були присутні на першому та останньому циклах обстеження, спостерігалась наступна картина:

- 1) вузол зник чи був прооперований — 12 осіб,
- 2) вузол зменшився на $>50\%$ — 26 осіб,
- 3) вузол зменшився на 10-50% — 8 осіб,
- 4) вузол зменшився на $<10\%$ — 6 осіб,
- 5) вузол збільшився на 10-50% — 8 осіб,
- 6) вузол збільшився на $>50\%$ — 41 особа.

Під час першого циклу обстеження розподіл вузлів ЩЗ за типом був наступний: 4,1% становив кістозний, 82,8% — солідний та 11,5% — комбінований (для 1,6% випадків дані були відсутні).

Ехоструктура утворень була представлена простою кістою (5 випадків), гомогенною (35 випадків) і гетерогенною (1 випадок) ехоструктурою.

За ехогенністю утворення були аноехогенні (67 випадків), гіперехогенні (52 випадки) та гіпоехогенні (1 випадок).

Протягом перших чотирьох циклів обстеження всім суб'єктам проводили комплексні гормональні дослідження, надалі — виключно

пацієнтам із підозрою на дисфункцію ЩЗ, що було зумовлено фінансовими обставинами (табл. 3).

Так, протягом чотирьох скринінгів нормальний рівень ТТГ спостерігали у 88-95% обстежених (табл. 3). Якщо кількість пацієнтів із вищим рівнем ТТГ (4,1-10,0 мМОд/л) знижувалася, то кількість осіб із нищим рівнем ТТГ (0,01-0,29 мМОд/л) поступово зростала (при аналізі індивідуальних показників виявилося 2 особи зі значною супресією рівня ТТГ — до значення 0 мМОд/л).

Впродовж чотирьох скринінгів рівень VT_4 у всіх обстежених був у межах норми (10-25 пмоль/л) (табл. 3).

Нормальний рівень АТПО (<60 мОд/мл) було зареєстровано у 81,1-86,8% осіб; в інших обстежених було виявлено підвищення титрів АТПО в кожному з діапазонів (табл. 3). Також спостерігалось значне порушення стандартного нормального розподілу (розподілу Гаусса-Кузьміна).

Попри підвищені титри АТПО у 23 пацієнтів на момент першого циклу обстеження, у них не було достатньо критеріїв для встановлення діагнозу «автоімунний тиреоїдит» згідно з діагностичним алгоритмом, прийнятими в рамках Українсько-Американського тиреоїдного проєкту.

При аналізі рівня АТТГ референтне значення (<60 мОд/мл) було зареєстровано у більшості обстежених, а перевищення рівня в 1000 мОд/мл не зафіксували жодного разу (табл. 3).

У клініці Інституту було прооперовано 11 пацієнтів: 9 жінок і 2 чоловіки віком від 22 до 46 років (середній вік: $32,9 \pm 2,3$ року) (табл. 4). Кількість вузлів становила від 1 до 4 ($2,55 \pm 0,41$), час від моменту виявлення вузла до дати оперативного втручання — від 1 місяця до 16 років ($9,92 \pm 1,55$ року), діаметр утворення — від 7 до 23 мм ($14,45 \pm 1,45$ мм) і збільшення утворення за час спостереження — від 14 до 53 мм ($31,9 \pm 4,1$ мм).

Серед 11 прооперованих пацієнтів не було виявлено жодного випадку злоякісної патології ЩЗ.

Гістологічні діагнози розподілилися наступним чином:

- 4 випадки — фолікулярна аденома. За даними ТАПБ (щонайраніше через 6 років із моменту першої ТАПБ із цитологічним

висновком «вузловий зоб») у 3 осіб цитологічно в новому вузлі — підозра на фолікулярну неоплазію, у 1 особи — вузловий

зоб з аденоматозною гіперплазією. У одному випадку спостерігались множинні фолікулярні аденоми. У всіх випадках

Таблиця 2. Розподіл пацієнтів із вогнищевою патологією ЩЗ за ехографічними показниками та циклами обстеження
Table 2. Distribution of patients with focal thyroid pathology by ultrasound indicators and examination cycles

Показники Indicators	Скринінг Screening					
	1	2	3	4	5	6
Кількість осіб (n) Number of persons, n	122	119	114	100	88	101
Кількість вузлів в одній особі Number of the nodes in one persons						
0	0	10	5	5	1	7
1	122	93	83	56	41	39
2	0	11	16	21	20	16
3	0	2	5	8	5	11
4	0	2	4	7	21	23
прооперовані operated persons	0	1	1	3	0	5
M±m (n)	1,00±0,00 (122)	1,09±0,06 (118)	1,29±0,07 (113) ^{a1,b1}	1,55±0,10 (97) ^{a1,b1,c1}	2,05±0,13 (88) ^{a1,b1,c1,d1}	2,04±0,14 (96) ^{a1,b1,c1,d1,e2}
Me	1	1	1	1	2	2
Розміри утворень (мм) Size of the formations, mm						
5-9	28	31	28	24	21	21
10-19	73	59	53	40	40	38
20-29	18	15	20	16	14	14
30-39	3	3	7	12	10	13
40-49	0	0	0	0	0	2
≥50	0	0	0	0	2	1
дані відсутні no data available	0	11	6	8	1	12
M±m (n)	14,12±0,54 (122)	14,18±0,63 (108)	14,89±0,74 (108) ^{b2}	16,18±0,91 (92) ^{a3,b1,c3}	16,90±1,07 (87) ^{a2,b1,c1,d2}	18,01±1,12 (89) ^{a2,b1,c1,d2}
Me	13	12	12	13,5	14	16
Тип вузла* Node type						
кістозний cystic	5	1 (13) 2 (1)	5	1 (9) 2 (1)	1 (2) 2 (2)	1 (2) 2 (1)
солідний solid	101	1 (82) 2 (10) 3 (1) 4 (1)	1 (87) 2 (11) 3 (4) 4 (2) 5 (1)	1 (61) 2 (15) 3 (7) 4 (5)	1 (42) 2 (25) 3 (6) 4 (8) 5 (2) 6 (1)	1 (41) 2 (23) 3 (9) 4 (12) 5 (0) 6 (1) 8 (1)
комбінований combined	14					
дані відсутні no data available	2	11	4	2	0	11

Примітка: * — вказано кількість вузлів (кількість осіб); вірогідна різниця порівняно з показником на першому (°), другому (°), третьому (°), четвертому (°) і п'ятому (°) скринінгах; ¹ — $p < 0,001$, ² — $p < 0,01$, ³ — $p < 0,05$.

Note: * — the number of nodes (the number of persons) are specified; significant difference compared with indicators of first (°), second (°), third (°), fourth (°) and fifth (°) screenings; ¹ — $p < 0,001$, ² — $p < 0,01$, ³ — $p < 0,05$.

Оригінальні дослідження

Закінчення таблиці 3.

Таблиця 3. Розподіл пацієнтів із вогнищевою патологією ЩЗ за гормональними показниками та циклами обстеження
Table 3. Distribution of patients with focal thyroid pathology by hormonal indicators and examination cycles

Показники Indicators	Скринінг Screening			
	1	2	3	4
Кількість осіб (n) Number of persons, n	122	119	114	100
Рівень ТТГ (мМОд/л) Thyroid stimulating hormone level, mIU/L				
0	–	–	1	2
0,01-0,29	2	5	4	9
0,3-4,0*	111	113	107	88
4,1-10,0	9	1	1	1
>10	–	–	–	–
дані відсутні no data available	0	0	1	0
M±m (n)	1,84± ±0,11 (122)	1,29± ±0,07 (119) ^{a1}	1,17± ±0,07 (113) ^{a1,b2}	1,21± ±0,10 (100) ^{a1}
Me	1,60	1,10	1,00	1,05
Рівень ВТ ₄ (пмоль/л) Free thyroxine level, pmol/L				
<10	–	–	–	–
10-25*	14	6	6	12
>25	–	–	–	–
дані відсутні no data available	108	113	108	88
M±m (n)	15,81± ±0,57 (14)	16,25± ±1,28 (6)	21,55± ±1,80 (6)	18,83± ±0,62 (12)
Me	15,75	16,50	22,20	19,55
Рівень АТПО (МОд/мл) Thyroid peroxidase autoantibodies level, IU/mL				
<60*	99	100	99	84
60-120	7	3	3	6
121-500	8	7	5	3
501-1000	3	3	3	3
>1000	5	6	3	4
дані відсутні no data available	0	0	1	0
M±m (n)	226,72± ±93,40 (122)	175,07± ±59,53 (119)	213,53± ±102,28 (113)	224,09± ±92,98 (100)
Me	22,0	20,0	22,0	27,5

Показники Indicators	Скринінг Screening			
	1	2	3	4
Рівень АТТГ (МОд/мл) Anti-thyroglobulin autoantibodies level, IU/mL				
<60*	26	103	104	42
60-180	–	13	7	2
181-1000	–	3	1	2
>1000	–	–	–	–
дані відсутні no data available	96	0	2	54
M±m (n)	12,77± ±2,05 (26)	37,85± ±6,54 (119) ^{a3}	22,36± ±2,77 (112) ^{a2,b1}	35,29± ±14,47 (46)
Me	11,50	22,00	16,75	13,20
Рівень ТГ (нг/мл) Thyroglobulin level, ng/mL				
<2	3	4	3	–
2-70*	101	99	92	–
>70	16	8	2	–
дані відсутні no data available	2	8	17	–
M±m (n)	45,21± ±5,42 (120)	26,23± ±2,36 (111) ^{a1}	23,73± ±2,60 (98) ^{a1}	–
Me	28,5	15,1	16,7	–

Примітка: * — референтні значення; вірогідна різниця порівняно з показником на першому (°) і другому (°) скринінгах; ¹ — $p < 0,001$, ² — $p < 0,01$, ³ — $p < 0,05$.

Note: * — reference values; significant difference compared with indicators of first (°) and second (°) screenings; ¹ — $p < 0.001$, ² — $p < 0.01$, ³ — $p < 0.05$.

фолікулярну аденому виявляли в складі багатовузлового зоба. Пацієнти були прооперовані: через 20 років після аварії на ЧАЕС (вік на момент аварії — 6 років), через 27 років (вік на момент аварії — 1 рік), через 29 років (вік на момент аварії — 17 років) і через 30 років (вік на момент аварії — 6 років).

- 3 випадки — одновузловий зоб. Хірургічне втручання здійснено у зв'язку зі збільшенням розміру утворення. Пацієнти були прооперовані через 12 років після аварії на ЧАЕС (вік на момент аварії — 10 років), 28 років (вік на момент аварії — 14 років) і через 32 роки (вік на момент аварії — 8 років).
- 4 випадки — багатовузловий зоб. Хірургічне втручання здійснено у зв'язку зі

Таблиця 4. Загальна характеристика прооперованих пацієнтів із цитологічно підтвердженим вузловим зобом
Table 4. General characteristics of the operated patients with cytologically confirmed nodular goiter

Первинна характеристика обстежених на момент операції Primary characteristics of the examined at the time of surgery				Характеристика вогнищевої патології в процесі спостереження Characteristics of focal pathology in the observation process					
№	Стать Sex	Вік (роки) Age, years	Кіль- кість утво- рень Num- ber of forma- tions	Час після вияв- лення (роки) Time after detection, years	Діа- метр утво- рення (мм) Diam- eter of for- mation, mm	Ехографіч- ні харак- теристики Ultrasound characte- ristics	Динаміка змін за даними ТАПБ ЩЗ* Dynamics of changes according to thyroid FNA*	Передопераційне цито- логічне заключення*** Preoperative cytological conclusion***	Патогістологічне післяопе- раційне заключення*** Pathohistological postoperative conclusion***
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	Ж F	22	1	1 місяць 1 month	11	солідний гіперехо- генний solid hyperecho- genic	-**	вузловий зоб nodular goiter	вузол гетерогенної будови з вогнищевою гіперплазією тиреоїдного епітелію heterogeneous node with focal hyperplasia of the thyroid epithelium
2	Ж F	29	4	6	9	солідний гіпер- ехогенний solid hyperecho- genic	+42 мм	1 – вузловий зоб з Б-клітинною метаплазією; 2 – вузловий зоб з кисто- подібною дегенерацією; 3 і 4 – вузловий зоб 1 – nodular goiter with B-cell metaplasia; 2 – nodular goiter with cystic degeneration; 3 and 4 – nodular goiter	багатовузловий двосторонній конгломератний зоб multinodular bilateral conglomerate goiter
3	Ч M	34	3	5	7	солідний гіпер- ехогенний solid hyperecho- genic	+14 мм	1 – зоб з кістоподібною дегенерацією; 2 – вузловий зоб; 3 – вузловий зоб з Б-клітинною метаплазією 1 – goiter with cystic degeneration; 2 – nodular goiter; 3 – nodular goiter with B-cell metaplasia	багатовузловий двосторонній зоб multinodular bilateral goiter
4	Ж F	25	2	6	17	солідний гіпер- ехогенний solid hyperecho- genic	+36 мм	вузловий зоб з аденоматоз- ною гіперплазією nodular goiter with adeno- matous hyperplasia	1 – фолікулярна аденома; 2 – макро- нормофолікулярної будови з вогнищевою папілярною гіперплазією; 3 – нормо-макро- фолікулярної будови з вогнище- вими кістозними змінами 1 – follicular adenoma; 2 – mac- ro-normofollicular structure with focal papillary hyperplasia; 3 – normo-macrofollicular structure with focal cystic changes
5	Ж F	28	4	11	17	солідний гіперехо- генний solid hyperecho- genic	+36 мм	підозра на ФН suspicious for FN	багатовузловий двосторонній зоб (аденоматозний вузол 20 мм і 9 мм; конгломерат вузлів 19 мм; конгломератний вузол 40 мм гетерогенної макро-нормо- мікрофолікулярної будови з

Оригінальні дослідження

Закінчення таблиці 4.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
									вогнищами папілярної гіперплазії multinodular bilateral goiter (adenomatous node of 20 mm and 9 mm; conglomerate nodes of 19 mm; conglomerate node of 40 mm heterogeneous macro-normo-microfollicular structure with foci of papillary hyperplasia
6	Ж F	32	4	12	14	солідний анехогенний solid anechogenic	+20 мм	вузловий колоїдний зоб nodular colloidal goiter	вузловий зоб макро-нормофолікулярної будови з вогнищевими кістозними змінами nodular goiter of macro-normofollicular structure with focal cystic changes
7	Ж F	40	3	9	23	солідний анехогенний solid anechogenic	+32 мм	вузловий зоб з кістоподібною дегенерацією і Гюртлє-клітинною метаплазією nodular goiter with cystic degeneration and Gurtle cell metaplasia	багатовузловий лівосторонній зоб (нодулярна гіперплазія по макро-нормо-мікрофолікулярному типу) multinodular goiter of the left lobe (nodular hyperplasia of macro-normo-microfollicular type)
8	Ж F	28	1	14	12	солідний анехогенний solid anechogenic	підозра на ФН, +19 мм suspicious for FN, +19 mm	підозра на ФН suspicious for FN	фолікулярна аденома 14 мм follicular adenoma of 14 mm
9	Ж F	42	1	14	20	солідний гіперехогенний solid hyper-echogenic	+53 мм	вузловий колоїдний зоб nodular colloid goiter	вузол 53 мм у потовщеній капсулі макрофолікулярної будови node of 53 mm in a thickened capsule of macrofollicular structure
10	Ч M	46	1	16	12	солідний анехогенний solid anechogenic	підозра на ФН, +21 мм suspicious for FN, +21 mm	підозра на ФН suspicious d for FN	фолікулярна аденома 17 мм follicular adenoma of 17 mm
11	Ж F	36	4	16	17	солідний анехогенний solid anechogenic	підозра на ФН, +46 мм suspicious for FN, +46 mm	підозра на ФН suspicious for FN	множинні фолікулярні аденоми 46, 20, 23 і 6 мм лівої долі ЩЗ, 7 мм — перешийка; багатовузловий правосторонній зоб 27, 25, 11 і 18 мм (крупний кальцифікат) multiple follicular adenomas of 46, 20, 23 and 6 mm of the left thyroid lobe, 7 mm — the isthmus; multinodular goiter of the right lobe 27, 25, 11 and 18 mm (large calcification)

Примітка: ФН — фолікулярна неоплазія; * — збільшення вузла; ** — хірургічне лікування було виконане за бажанням пацієнтки через скарги на дискомфорт в області шиї та погане самопочуття; *** — порядковий номер вузла.

Note: FN — follicular neoplasia; * — node increase; ** — surgical treatment was performed at the patient's request due to complaints of discomfort in the neck and malaise; *** — serial number of the node.

збільшенням розміру утворення. Пацієнти були прооперовані через 20 років після аварії на ЧАЕС (вік на момент аварії – 9 років), 19 років (вік на момент аварії – 15 років), через 25 років (вік на момент аварії – 3 роки) і через 29 років (вік на момент аварії – 17 років).

У цьому дослідженні ми встановили клініко-епідеміологічні особливості одновузлового зоба, підтвердженого даними цитологічного дослідження під час першого скринінгового обстеження суб'єктів Українсько-Американського тиреоїдного проєкту, які на момент аварії на Чорнобильській АЕС були у віці до 18 років і зазнали впливу радіаційного опромінення.

Як відомо, до факторів, що впливають на вузлуотворення в ЩЗ, відносяться вік, стать, генетичні, гормональні та репродуктивні чинники, ендокринні дизраптори, ожиріння та метаболічний синдром, попередні захворювання ЩЗ, злоякісні нетиреоїдні захворювання, дефіцит йоду та селену, опромінення в анамнезі, паління, вживання алкоголю тощо [1, 3].

Загальновідомий факт, що вузли ЩЗ частіше зустрічаються серед жінок, однак серед осіб чоловічої статі вони частіше виявляються злоякісними [1]. За нашими даними також спостерігалась значно більша частка вузлової патології серед осіб жіночої статі.

Поширеність утворень ЩЗ лінійно збільшується з віком, тоді як ризик їх злоякісності зменшується, що можливо пояснюється зменшенням проліферативної активності клітин із часом [22]. У нашому дослідженні також спостерігалось лінійне збільшення кількості вузлів із віком.

Радіаційне опромінення є відомим фактором ризику як злоякісних, так і доброякісних утворень ЩЗ, що зумовлено її радіочутливістю. Чим молодший вік людини на момент опромінення, тим більший ризик розвитку пухлин ЩЗ [22, 23]. Найбільш досліджений зв'язок радіаційного опромінення та злоякісних новоутворень ЩЗ, тоді як аналогічних даних для доброякісних утворів ЩЗ в науковій літературі зустрічається значно менше.

У радіаційних дослідженнях доброякісні вузли ЩЗ (цей термін є надзвичайно загальним і включає як неоплазії (аденоми), так і ненеопластичні вузли), близько 80% з яких становлять фолікулярні аденоми та

ненеопластичні вузли (колоїдні та гіперпластичні), часто об'єднані в одну групу [24].

Викид в атмосферу радіоактивного йоду, цею тощо в наслідок аварії на ЧАЕС призвів до забруднення значних територій і до зростання кількості випадків раку та, меншою мірою, фолікулярних аденом ЩЗ серед осіб, що зазнали радіаційного впливу в дитячому і підлітковому віці [25]. Хоча населенням забруднених внаслідок аварії на ЧАЕС територій було отримано низькі та середні дози опромінення [26], але на думку більшості експертів не існує безпечної порогової дози радіаційного опромінення для індукції пухлинного процесу [27]. За результатами крос-секційного дослідження вплив радіо-йоду в дитячому віці асоціюється з підвищеним ризиком розвитку неопластичних вузлів будь-якого розміру (рак, фолікулярна аденома) та ненеопластичних вузлів ≥ 1 см [28].

Вельми цікавими є дані дослідження, в якому брали участь 160 осіб із вузлами ЩЗ (аденоматозний зоб за даними ТАПБ ЩЗ) і 160 осіб без вузлів ЩЗ віком від 0 до 10 років на момент аварії на ЧАЕС, і які весь час проживали в Житомирській області навколо АЕС як під час аварії, так і під час обстежень [29]. Було показано, що серед учасників із вузлами ЩЗ їх кількість і розмір були значно збільшені при другому скринінгу протягом 2009-2010 років порівняно з першим скринінгом протягом 1991-2000 років ($p < 0,001$). В учасників без вузлів ЩЗ їх не було виявлено і при подальшому дослідженні. Поширеність аномалій ЩЗ, особливо вузлів, які можуть бути злоякісними (злоякісні або підозрілі за даними ТАПБ ЩЗ), становила 7,5% у групі з вузлами ЩЗ і 0% у групі без вузлів ЩЗ ($p < 0,001$).

З клінічної точки зору найбільш важливим є потенційний ризик злоякісності пухлинних утворень. На сьогодні виявлена асоціація більшого розміру вузла та підвищеного ризику малігнізації з фолікулярних клітин або клітин Гюртле, але не продемонстровано переконливих даних щодо зв'язку розміру вузла з ризиком розвитку папілярної карциноми ЩЗ [30-32]. Згідно з рекомендаціями Американської тиреоїдної асоціації (American Thyroid Association) 2015 року щодо ведення вузлів ЩЗ і високодиференційованого раку ЩЗ ростом вузла вважається збільшення його розмірів принаймні у 2 вимірах на 20% з мінімальним збільшенням у

Оригінальні дослідження

2 мм або збільшення об'єму вузла >50%. За умови прогресивного збільшення розмірів вузла категорії Bethesda II рекомендується проведення повторної ТАПБ або резекції ЩЗ [2]. Швидке збільшення вузла також є фактором, що насторожує, і часто характерне для злоякісних утворень [33].

Дискусійним залишається питання стосовно розмірів доброякісних вузлів за даними двох процедур ТАПБ, що можуть потребувати хірургічного лікування. Згідно з рекомендаціями Американської тиреоїдної асоціації та Американської асоціації ендокринних хірургів (American Association of Endocrine Surgeons) рекомендовано розглядати доцільність оперативного лікування таких вузлів при досягненні ними розмірів >3-4 см, появи симптомів компресії [2, 4], враховуючи численні повідомлення про підвищений ризик злоякісності таких утворень [34-36].

Варто зазначити, що дослідження з цього приводу різняться за методологією та надають суперечливі дані. У низці робіт не було виявлено вірогідної асоціації між збільшенням розміру вузлів та їх злоякісністю [37-39]. За результатами нашого дослідження також не було виявлено злоякісних пухлин серед прооперованих вузлів, хоча 9 з яких збільшились у розмірах протягом періоду спостереження, а 6 мали розмір >3 см (32, 36, 36, 42, 46 і 53 мм) за даними УЗД. Отримані нами результати збігаються з даними системного огляду і метааналізу 7 досліджень, що продемонстрували сумнівну діагностичну цінність показника росту доброякісних вузлів у процесі спостереження за даними УЗД як предиктора злоякісності [40].

Варто враховувати ймовірність, хоч і незначну, хибнонегативних результатів ТАПБ, точність яких залежить від техніки біопсії, кількості та розміру вузлів, досвідченості спеціалістів і дози опромінення ЩЗ [35, 40], а також особливості цитологічної картини деяких нозологічних форм. У загальній популяції ризик злоякісності вузлів, доброякісних за результатами цитологічного дослідження, становить 0-3% [2].

У нашому дослідженні розбіжності між цитологічним та патогістологічним діагнозом спостерігались у двох випадках; в обох вузол був у складі багатовузлового зоба: 1) вузловий зоб з аденоматозною гіперплазією за даними цитологічного висновку і фолікулярна аденома за

даними патогістологічного висновку і 2) підозра на неоплазію за даними цитологічного висновку та багатовузловий двосторонній зоб за даними патогістологічного висновку. Ці розбіжності можуть бути пов'язані з перехресними цитологічними ознаками між фолікулярною неоплазією та вузловим зобом [16]. У трьох випадках підозри на фолікулярну неоплазію за даними цитологічного висновку патогістологічно було діагностовано фолікулярну аденому. Відмінності між аденомою та карциномою при даному цитологічному діагнозі полягають у наявності капсульної або судинної інвазії, що потребує патогістологічного дослідження [4].

При виборі об'єму оперативного втручання в пацієнтів з опроміненням в анамнезі рекомендовано надавати перевагу тотальній тиреоїдектомії [4], що актуально не тільки для попередження можливої злоякісної, але і доброякісної патології в залишковій тканині ЩЗ у майбутньому, зважаючи на виявлені особливості гістологічних змін у позавузловій тканині (наявності її нодулярної трансформації та переважання гіперпластичних процесів), а також на високу (68%) частоту рецидиву багатовузлового зоба протягом наступних 10 років після операції [41].

Цікавим є ретроспективний аналіз даних 4296 пацієнтів, що були опромінені з метою лікування різної незлоякісної патології у віці до 16 років, 1059 осіб було прооперовано з приводу підозрілих утворень у ЩЗ (загалом 2649 вузлів: 358 пацієнтів мали злоякісні вузли ЩЗ і 930 осіб – доброякісні): ймовірність злоякісності вузла не залежала від його розміру, більша частота злоякісності спостерігалася в пацієнтів із множинними вузлами, ніж у пацієнтів зі солітарним вузлом (30,7% і 18,7% відповідно), при ТАПБ найбільшого вузла в 42% пацієнтів було пропущено мікропапілярні карциноми, при ТАПБ двох найбільших вузлів – у 17%, більше ніж половина пацієнтів мали мультифокальні раки та ураження обох долей ЩЗ [42].

Фактори, що сприяють підвищенню рівня ТТГ, як основного фактора мітозу, можуть стимулювати вузлоутворення [43], але більшість осіб знаходилися в еутиреоїдному стані протягом 4-х циклів обстеження; якщо на 1-му циклі обстеження у 7% пацієнтів спостерігався субклінічний гіпотиреоз, то на 4-му циклі в 11% пацієнтів був діагностований субклінічний гіпертиреоз.

За результатами дослідження рівнів ТГ і ТТГ як маркерів тиреоїдних новоутворень у когорті пацієнтів з опроміненням області шиї в дитячому віці (764 осіб, 25 років спостереження), вихідні рівні ТТГ не асоціювались із ризиком розвитку будь-яких вузлів ЩЗ, а рівні ТГ були вищі в осіб із вузлами ЩЗ і асоціювались із підвищеним ризиком вузлоутворення, але не було різниці в їх рівнях у пацієнтів із доброякісними та злоякісними утворами [44]. У переважній більшості обстежених у нашому дослідженні ТГ був у межах норми.

Раніше ми показали, що середні рівні ТГ були вищими серед суб'єктів Українсько-Американського тиреоїдного проєкту з порушеннями структури або функції ЩЗ [45]. Відсоток зміни рівня ТГ був більшим серед жінок, курців та осіб старшого віку ($p < 0,001$), а рівень ТГ був вищим при збільшенні об'єму ЩЗ та підвищенні рівня ТГ ($p < 0,001$). Рівень ТГ був зворотним чином пов'язаний із рівнем споживання йодованої солі, а шанси на підвищення рівня ТГ мали вигляд U-подібної кривої з підвищеним вмістом ТГ при низьких і високих концентраціях йоду в сечі. Водночас, не було виявлено значних зв'язків між дозою опромінення ЩЗ йодом-131 і рівнем ТГ. Було зроблено висновок про можливість використання рівня ТГ як показника стану йодного забезпечення населення та неспецифічного біомаркера структурних і/або функціональних аномалій ЩЗ при проведенні епідеміологічних досліджень.

Аналогічний результат було отримано в схожому дослідженні, де було показано, що рівень ТГ був значно вищим за результатами U-тесту Манна-Уїтні в групі з вузлами ЩЗ порівняно з групою без вузлів ЩЗ (15,1 мг/л [6,9-30,4] проти 8,2 мг/л [4,7-17,4]; $p < 0,001$) [29]. Також була показана значна кореляція між рівнем ТГ сироватки та розміром вузла ЩЗ за співвідношенням Спірмена ($k = 0,30$, $p < 0,001$). Разом із тим була відсутня кореляція між розміром вузла ЩЗ та віком.

Ці результати свідчать, що вузли ЩЗ у дитинстві не є суттєвим фактором ризику злоякісності, але є прогностичним фактором, який пов'язано зі збільшенням кількості та розмірів вузлів у осіб, які живуть навколо ЧАЕС [29].

Деякі інші результати клінічного обстеження жителів Хіросіми та Нагасакі, котрі були молодшими за 20 років під час атомних бомбардувань,

які показали, що концентрації сироваткового ТТГ і ТГ через 30 років після експозиції вірогідно не відрізнялися між жителями, опроміненими в дозі 100 рад і більше, та неопроміненими особами [46].

Не дивлячись на радіаційне опромінення суб'єктів когорти у віці до 18 років, тривале спостереження не виявило злоякісної трансформації первинного доброякісного вузла. Отримані дані ще раз підкреслюють важливість оцінки всіх наявних вузлів ЩЗ в осіб з опроміненням в анамнезі (не обмежуючись оцінкою найбільшого з них), а також необхідність подальшого спостереження за ними з огляду на підвищені ризики вузлоутворення в майбутньому.

Обмеженнями нашої роботи є ретроспективне дослідження та невелика кількість осіб.

Надалі заплановано провести аналіз впливу різних чинників на збільшення кількості та ріст вузлів у цієї групи осіб.

Висновки

При спостереженні протягом 17 років серед переважної більшості пацієнтів із цитологічно підтвердженим одновузловим зобом спостерігалася його трансформація в багатовузловий.

У 40% пацієнтів первинний вузол збільшився на >50%.

Серед 11 пацієнтів із цитологічно підтвердженим зобом і прооперованих у процесі спостереження не було виявлено злоякісних пухлин ЩЗ, однак у частини з них у позавузловій тканині ЩЗ було виявлено вузлову трансформацію та гіперпластичні зміни (за даними післяопераційного гістологічного дослідження).

Список використаної літератури

1. Lavin N. Manual of Endocrinology and Metabolism (Lippincott Manual Series). 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2019. 2040 p.
2. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2016 Jan;26(1):1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020.
3. Ross DS. Overview of thyroid nodule formation. Wolters Kluwer: UpToDate; 2021 Jun 15. Available from: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-thyroid-nodule-formation?search=nodular%20goiter&source=search_result&selectedTitle=3-150&usage_type=default&display_rank=3 [Accessed 11th January 2022].
4. Patel KN, Yip L, Lubitz CC, Grubbs EG, Miller BS, Shen W, et al. The American Association of Endocrine Surgeons guidelines for the

Оригінальні дослідження

- definitive surgical management of thyroid disease in adults. *Ann Surg*. 2020 Mar;271(3):e21-e93. doi: 10.1097/SLA.0000000000003580.
5. Скрипник НВ, Марусин ОВ. Динаміка захворюваності й поширеності вузлових утворень щитоподібної залози за десятирічний період (2006-2016 рр.) в Україні та на Прикарпатті. Практикуючий лікар. 2017;6(2):26-9 (Skrynyk N, Marusyn O. Dynamics of incidence and prevalence of thyroid gland nodules in Ukraine and in the Carpathian region for the ten years (2006-2016). *The Practitioner*. 2017;6(2):26-9. Ukrainian).
 6. Чукур ОО. Динаміка захворюваності й поширеності патології щитоподібної залози серед дорослого населення України. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2018;(4):19-25 (Chukur OO. Dynamics of morbidity and expansion of pathology of the thyroid gland among adult population of Ukraine. *Bulletin of Social Hygiene and Health Protection Organization of Ukraine*. 2018;(4):19-25. Ukrainian). doi: 10.11603/1681-2786.2018.4.10020.
 7. Yun KJ, Ha J, Kim MH, Seo YY, Kim MK, Kwon HS, et al. Comparison of natural course between thyroid cancer nodules and thyroid benign nodules. *Endocrinol Metab* (Seoul). 2019 Jun;34(2):195-202. doi: 10.3803/EnM.2019.34.2.195.
 8. Vaccarella S, Dal Maso L. Challenges in investigating risk factors for thyroid cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021 Feb;9(2):57-9. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30426-5.
 9. US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Barry MJ, Davidson KW, Doubeni CA, et al. Screening for thyroid cancer: US preventive services task force recommendation statement. *JAMA*. 2017 May 9;317(18):1882-7. doi: 10.1001/jama.2017.4011.
 10. Stezhko VA, Buglova EE, Danilova LI, Drozd VM, Krysenko NA, Lesnikova NR, et al. A cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chernobyl accident: objectives, design and methods. *Radiat Res*. 2004 Apr;161(4):481-92. doi: 10.1667/3148.
 11. Тронько МД, Терещенко ВП, Пастер ІП, Дерев'янка АА, Чайковська ЛВ, Шпак ВМ, та інші. Спільний науковий Українсько-Американський тиреоїдний Проект. I. Епідеміологічна характеристика процедури формування когорти та запрошення учасників проекту на перше скринінгове обстеження. *Международный Журнал Радиационной Медицины*. 2005;7(1-4):116-35 (Tronko MD, Tereshchenko VP, Pasteur IP, Derevyanko AA, Chaikovska LV, Shpak VM, et al. Joint scientific Ukraine-USA thyroid project. I. Epidemiological characteristic of the procedure of cohort formation and invitation of study subjects to the first screening examination. *Int J Radiat Med*. 2005;7(1-4):116-35. Ukrainian).
 12. Тронько МД, Терещенко ВП, Пастер ІП, Шпак ВМ, Дерев'янка ГА, Чайковська ЛВ, та інші. Спільний науковий Українсько-Американський тиреоїдний Проект. II. Епідеміологічна характеристика процедури першого скринінгового обстеження учасників проекту. *Ендокринологія*. 2009;14(2):166-87 (Tronko MD, Tereshchenko VP, Pasteur IP, Shpak VM, Derevyanko AA, Chaikovska LV, et al. The joint scientific Ukraine-USA thyroid project. II. Epidemiological characteristic of the procedure of first screening examination of study subjects. *Endokrynologia*. 2009;14(2):166-87. Ukrainian).
 13. Tronko M, Brenner AV, Bogdanova T, Shpak V, Oliynyk V, Cahoon EK, et al. Thyroid neoplasia risk is increased nearly 30 years after the Chernobyl accident. *Int J Cancer*. 2017 Oct 15;141(8):1585-8. doi: 10.1002/ijc.30857.
 14. Тронько МД, Пастер ІП, Олійник ВА, Шпак ВМ, Терещенко ВП, Замотаєва ГА, та інші. Спільний науковий Українсько-Американський Тиреоїдний Проект. III. Клініко-епідеміологічна характеристика результатів першого скринінгового обстеження учасників проекту. *Ендокринологія*. 2010;15(1):4-19 (Tronko MD, Pasteur IP, Oliynyk VA, Shpak VM, Tereshchenko VP, Zamotaeva GA, et al. Joint scientific Ukraine-USA Thyroid Project. III. Clinical and epidemiological characteristics of the results of first screening examination of study subjects. *Endokrynologia*. 2010;15(1):4-19. Ukrainian).
 15. Brunn J, Block U, Ruf G, Bos I, Kunze WP, Scriba PC. Volumetric der schilddrüsenlappen mittels real-time-sonographie [Volumetric analysis of thyroid lobes by real-time ultrasound (author's transl)]. *Dtsch Med Wochenschr*. 1981 Oct 9;106(41):1338-40. German. doi: 10.1055/s-2008-1070506.
 16. Bozhok Y, Greenebaum E, Bogdanova TI, McConnell RJ, Zelinskaya A, Brenner AV, et al. NA cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chernobyl accident: cytohistopathologic correlation and accuracy of fine-needle aspiration biopsy in nodules detected during the first screening in Ukraine (1998-2000). *Cancer*. 2009 Apr 25;117(2):73-81. doi: 10.1002/cncy.20002.
 17. Hamburger JI, Husain M. Semiquantitative criteria for fine-needle biopsy diagnosis: reduced false-negative diagnoses. *Diagn Cytopathol*. 1988 Mar;4(1):14-7. doi: 10.1002/dc.2840040105.
 18. Thomas GA, Williams ED, Becker DV, Bogdanova TI, Demidchik EP, Lushnikov E, et al. Chernobyl tumor bank. *Thyroid*. 2000 Dec;10(12):1126-7. doi: 10.1089/thy.2000.10.1126a.
 19. Cibas ES, Ali SZ; NCI Thyroid FNA state of the science conference. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Am J Clin Pathol*. 2009 Nov;132(5):658-65. doi: 10.1309/AJCPHLMWMI3JV4LA.
 20. Likhtarov I, Kovgan L, Masiuk S, Talerko M, Chepurny M, Ivanova O, et al. Thyroid cancer study among Ukrainian children exposed to radiation after the Chernobyl accident: improved estimates of the thyroid doses to the cohort members. *Health Phys*. 2014 Mar;106(3):370-96. doi: 10.1097/HP.0b013e31829f3096.
 21. Лях ЮЕ, Гурьянов ВГ. Анализ результатов медико-биологических исследований и клинических испытаний в специализированном статистическом пакете MEDSTAT. *Вестник гигиены и эпидемиологии*. 2004;8(1):155-67 (Lyakh Yue, Guryanov VG. Analysis of the results of biomedical research and clinical trials in a specialized statistical package MEDSTAT. *Bulletin of Hygiene and Epidemiology*. 2004;8(1):155-67. Russian).
 22. Schneider AB, Tuttle RM. Radiation-induced thyroid cancer. *Wolters Kluwer: UpToDate*; 2021 Oct 04. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/radiation-induced-thyroid-disease> [Accessed 11th January 2022].
 23. Lee CI, Elmore JG. Radiation-related risks of imaging. *Wolters Kluwer: UpToDate*; 2021 Oct 12. Available from: https://www.uptodate.com/contents/radiation-related-risks-of-imaging?sectionName=Pediatrics&search=pathogenesis%20Thyroid%20Nodule&topicRef=7059&anchor=H244757&source=see_link#H244757 [Accessed 11th January 2022].
 24. Ron E, Brenner A. Non-malignant thyroid diseases after a wide range of radiation exposures. *Radiat Res*. 2010 Dec;174(6):877-88. doi: 10.1667/RR1953.1.
 25. Zablotska LB, Bogdanova TI, Ron E, Epstein OV, Robbins J, Likhtarev IA, et al. A cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chernobyl accident: dose-response analysis of thyroid follicular adenomas detected during first screening in Ukraine (1998-2000). *Am J Epidemiol*. 2008 Feb 1;167(3):305-12. doi: 10.1093/aje/kwm301.
 26. Возианов ОФ, Бебешко ВГ, Базика ДА, редактори. Медичні наслідки аварії на Чорнобильській атомній електростанції. Київ: ДІА, 2007. 800 с. (Vozianov OF, Bebesheko VH, Bazika DA, editors. *Medical consequences of the Chernobyl accident*. Kyiv: DIA, 2007. 800 p. Ukrainian).
 27. Sinnott B, Ron E, Schneider AB. Exposing the thyroid to radiation: a review of its current extent, risks, and implications. *Endocr Rev*. 2010 Oct;31(5):756-73. doi: 10.1210/er.2010-0003.
 28. Cahoon EK, Nadyrov EA, Polyanskaya ON, Yauseyenko VV, Veyalkin IV, Yeudachkova TI, et al. Risk of thyroid nodules in residents of Belarus exposed to Chernobyl fallout as children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 Jul 1;102(7):2207-17. doi: 10.1210/jc.2016-3842.
 29. Hayashida N, Sekitani Y, Takahashi J, Kozlovsky AA, Gutevych OK, Saiko AS, et al. Prognosis of thyroid nodules in individuals living in the Zhitomir region of Ukraine. *PLoS One*. 2012;7(11):e50648. doi: 10.1371/journal.pone.0050648.
 30. Sippel RS, Elaraj DM, Khanafshar E, Zarnegar R, Kebebew E, Duh QY, et al. Tumor size predicts malignant potential in Hürthle cell neoplasms of the thyroid. *World J Surg*. 2008 May;32(5):702-7. doi: 10.1007/s00268-007-9416-5.
 31. Albuja-Cruz MB, Goldfarb M, Gondek SS, Allan BJ, Lew JI. Reliability of fine-needle aspiration for thyroid nodules greater than or equal to 4 cm. *J Surg Res*. 2013 May 1;181(1):6-10. doi: 10.1016/j.jss.2012.06.030.
 32. Kamran SC, Marqusee E, Kim MI, Frates MC, Ritner J, Peters H, et al. Thyroid nodule size and prediction of cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Feb;98(2):564-70. doi: 10.1210/jc.2012-2968.
 33. Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedüs L, et al; AACE/ACE/AME task force on thyroid nodules. American

- Association of clinical endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules – 2016 update. *Endocr Pract.* 2016 May;22(5):622-39. doi: 10.4158/EP161208.GL.
34. Hammad AY, Noureldine SI, Hu T, Ibrahim Y, Masoodi HM, Kandil E. A meta-analysis examining the independent association between thyroid nodule size and malignancy. *Gland Surg.* 2016 Jun;5(3):312-7. doi: 10.21037/g.2015.11.05.
 35. Shin JJ, Caragacianu D, Randolph GW. Impact of thyroid nodule size on prevalence and post-test probability of malignancy: a systematic review. *Laryngoscope.* 2015 Jan;125(1):263-72. doi: 10.1002/lary.24784.
 36. Cherella CE, Feldman HA, Hollowell M, Richman DM, Cibas ES, Smith JR, et al. Natural history and outcomes of cytologically benign thyroid nodules in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Sep 1;103(9):3557-65. doi: 10.1210/jc.2018-00895.
 37. Shrestha M, Crothers BA, Burch HB. The impact of thyroid nodule size on the risk of malignancy and accuracy of fine-needle aspiration: a 10-year study from a single institution. *Thyroid.* 2012 Dec;22(12):1251-6. doi: 10.1089/thy.2012.0265.
 38. Cavallo A, Johnson DN, White MG, Siddiqui S, Antic T, Mathew M, et al. Thyroid nodule size at ultrasound as a predictor of malignancy and final pathologic size. *Thyroid.* 2017 May;27(5):641-50. doi: 10.1089/thy.2016.0336.
 39. Kihara M, Miyauchi A, Hirokawa M, Masuoka H, Higashiyama T, Onoda N, et al. Long-term outcomes of cytologically benign thyroid tumors: a retrospective analysis of 3,102 patients at a single institution. *Endocr J.* 2021 Dec 28;68(12):1373-81. doi: 10.1507/endocrj.EJ21-0252.
 40. Singh Ospina N, Brito JP, Maraka S, Espinosa de Ycaza AE, Rodriguez-Gutierrez R, Gionfriddo MR, et al. Diagnostic accuracy of ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy for thyroid malignancy: systematic review and meta-analysis. *Endocrine.* 2016 Sep;53(3):651-61. doi: 10.1007/s12020-016-0921-x.
 41. Тарашченко Ю.М. Доброякісні вузлові утворення щитоподібної залози: довгострокове спостереження, аналіз лікування, рецидивів та ускладнень [дисертація]. Київ, Україна; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»; 2014. 151 с. (Tarashchenko Yu.M. Benign thyroid nodules: long-term follow-up, analysis of treatment, relapses and complications [dissertation]. Kyiv, Ukraine; SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 2014. 151 p. Ukrainian).
 42. Mihailescu DV, Schneider AB. Size, number, and distribution of thyroid nodules and the risk of malignancy in radiation-exposed patients who underwent surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Jun;93(6):2188-93. doi: 10.1210/jc.2008-0055.
 43. Yildirim Simsir I, Cetinkalp S, Kabalak T. Review of factors contributing to nodular goiter and thyroid carcinoma. *Med Princ Pract.* 2020;29(1):1-5. doi: 10.1159/000503575.
 44. Shulan JM, Vydro L, Schneider AB, Mihailescu DV. Role of biomarkers in predicting the occurrence of thyroid neoplasms in radiation-exposed children. *Endocr Relat Cancer.* 2018 Apr;25(4):481-91. doi: 10.1530/ERC-17-0408.
 45. Peters KO, Tronko M, Hatch M, Oliynyk V, Terekhova G, Pfeiffer RM, et al. Factors associated with serum thyroglobulin in a Ukrainian cohort exposed to iodine-131 from the accident at the Chernobyl Nuclear Plant. *Environ Res.* 2017 Jul;156:801-9. doi: 10.1016/j.envres.2017.04.014.
 46. Morimoto I, Yoshimoto Y, Sato K, Hamilton HB, Kawamoto S, Izumi M, et al. Serum TSH, thyroglobulin, and thyroidal disorders in atomic bomb survivors exposed in youth: 30-year follow-up study. *J Nucl Med.* 1987 Jul;28(7):1115-22.

Список скорочень:

- АТПО** — антитіла до тиреопероксидази
АТТГ — антитіла до тиреоглобуліну
ВТ₄ — вільний тироксин
ТАПБ — тонкогोलкова аспіраційна пункційна біопсія

- ТГ** — тиреоглобулін
ТТГ — тиреотропний гормон
УЗД — ультразвукова діагностика
ЧАЕС — Чорнобильська атомна електростанція
ЩЗ — щитоподібна залоза

Подяка

Автори висловлюють подяку старшому науковому співробітнику відділу з питань медичних наслідків аварії на ЧАЕС та міжнародних відносин ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» Шпаку В.М. за надання первинних даних і професору кафедри ендокринології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, доктору медичних наук, професору Халанготу М.Д. за консультативну допомогу з питань статистичного аналізу результатів.

Cytologically confirmed nodular goiter in members of the Ukrainian-American cohort research: descriptive analysis of survey results for 1998-2015

M.D. Tronko, L.S. Strafun, H.M. Terekhova, H.A. Zamotayeva, I.P. Pasteur

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

Abstract. Today there is a scientific and clinical consensus on the algorithm for the diagnosis and treatment of thyroid nodular pathology. However, there is a number of controversial issues regarding the dynamic monitoring of benign nodes (including the list of methods and periodicity of the screening). This is especially true for the tactics of managing patients with a history of radiation factor, which can play a significant role in the initiation and development of the thyroid node. Objective is retrospective analysis of the results of long-term observation of cytologically confirmed nodular goiter in persons exposed to radiation as a result of the Chernobyl accident. **Material and methods.** Among 13,243 people from the regions of radiation control who underwent the first cycle of an epidemiological cohort study of the thyroid gland in 1998-2000 within the Ukrainian-American Thyroid Project, a group of 122 people was selected with detected and cytologically confirmed benign single nodular thyroid pathology (size >1 cm), which corresponds to the category of «nodular goiter». The age of patients at the time of the Chernobyl accident was 0-18 years (mean age was 82.00±0.38), at the time of detection of nodular pathology — 13-31 years (mean age was 23.43±0.40), 89 women and 33 men among them. The distribution by dose of thyroid radiation was as follows: in 72 persons (59% of the total) — <0.3 Gy, in 34 (27.9% — from 0.3 to 1.0 Gy and in 14 (11.5%) — >1.0 Gy, and in 2 people (1.6%) — no data. The number of patients who underwent the screening examinations, according

Оригінальні дослідження

to the protocol, which were conducted every 2-3 years from 1998 to 2015 was as follows: 119 patients (2nd cycle), 114 (3rd), 100 (4th), 88 (5th) and 101 (6th) cycles. In the presence of indications, fine needle aspiration (FNA) biopsy of thyroid nodes was performed, if necessary — surgical treatment. Analysis of sonographic characteristics of the thyroid nodules (number, size, location and type) and the results of laboratory studies of the levels of thyroid-stimulating hormone (TSH), free thyroxine (fT₄), thyroglobulin antibody (TgAb), thyroid peroxidase antibody (TPOAb) and thyroglobulin (TG) was conducted. **Results.** Hormonal studies have shown that at the time of nodular goiter diagnosis in the majority of patients (91%) the level of TSH was within the reference values. In 99 (81%) people the level of ATPO did not exceed the normal level, an increase in its level was found in 23 (19%) respondents. Basal TG level was within normal limits in 101 (83%) patients. No significant changes in patients' hormonal status were observed during further dynamic monitoring. Despite an increase in the number of patients (11 — on the cycle 4 vs 2 — on the cycle 1) with low levels of TSH (0-0.29 mIU/L), the level of fT₄ was within the reference values. According to ultrasound data during the first cycle, solid tumors accounted for 82.8%, cystic — 4.1% and combined — 11.5%. Subsequently, multinodular goiter was diagnosed in some patients, the percentage of which gradually and significantly was increased: on cycle 6 of screening — 2-4 nodes were found in 50% of people. During the survey, the volume of thyroid nodules decreased by >50% in 26 people, by 10-50% in 8 people, and by <10% in 6 people, increased by 10-50% in 8 people, and by >50% in 41 people (the node disappeared in 7 people). Eleven members of the cohort (patients) underwent surgical treatment (4 cases of follicular adenoma, 3 cases of single-nodule goiter and 4 cases of multinodular goiter). **Conclusions:** Among the vast majority of patients with cytologically confirmed single-node goiter, its transformation into multinodular goiter was observed, and in 40% of individuals the primary node increased by >50. No malignant thyroid tumors were detected in 11 patients with cytologically confirmed goiter and underwent surgery during the follow-up, however, in some of them, nodular transformation and hyperplastic changes were found in the extranodal tissue of the thyroid gland according to postoperative histological examination.

Keywords: thyroid gland, nodular goiter, thyroid nodules, benign cytology, Ukrainian-American cohort study.

Для цитування: Тронько МД, Страфун ЛС, Терехова ГМ, Замотаєва ГА, Пастер ІП. Цитологічно підтверджений вузловий зоб у членів Українсько-Американського когортного дослідження: дескриптивний аналіз результатів обстеження протягом 1998-2015 років. Ендокринологія. 2022;27(1):5-20. doi: 10.31793/1680-1466.2022.27-1.5.

Адреса для листування: Страфун Леся Сергіївна; lesia.strafun@gmail.com; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Тронько Микола Дмитрович, д-р мед. наук, проф., чл.-кор. НАН України, акад. НАМН України, завідувач відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, директор Інституту, ORCID: 0000-0001-7421-0981; Страфун Леся

Сергіївна — молодший науковий співробітник відділу загальної ендокринної патології, ORCID: 0000-0001-9573-0265; Терехова Галина Миколаївна, канд. мед. наук, старш. наук. співроб., керівник відділу загальної ендокринної патології, ORCID: 0000-0002-3195-446X; Замотаєва Галина Анатоліївна, канд. біол. наук, старш. наук. співроб., головний науковий співробітник відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0002-2298-0105; Пастер Ігор Петрович, канд. мед. наук, старш. наук. співроб., головний науковий співробітник відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0002-8199-833X.

Особистий внесок: Тронько М.Д. — організація обстеження хворих, редагування висновків; Страфун Л.С. — відбір хворих для аналізу, аналіз літератури, обробка даних, написання статті; Терехова Г.М. — розробка концепції статті, відбір хворих для аналізу, редагування статті, написання висновків; Замотаєва Г.А. — аналіз даних, редагування статті; Пастер І.П. — статистичний аналіз результатів, редагування статті.

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

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

Стаття: надійшла до редакції 17.02.2022 р.; перероблена 20.02.2022 р.; прийнята до друку 21.02.2022 р.; надрукована 31.03.2022 р.

For citation: Tronko MD, Strafun LS, Terekhova HM, Zamotayeva HA, Pasteur IP. Cytologically confirmed node goiter in members of the Ukrainian-American cohort research: descriptive analysis of survey results for 1998-2015. Endokrynologia. 2022;27(1):5-20. doi: 10.31793/1680-1466.2022.27-1.5.

Correspondence address: Strafun Lesya Serhiivna, lesia.strafun@gmail.com; SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine», Vyshgorodska Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Tronko Mykola Dmytrovych, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Cor. Member of the NAN of Ukraine, Acad. of the NAMS of Ukraine, Head of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, Director of the Institute, ORCID: 0000-0001-7421-0981; Strafun Lesya Serhiivna — Junior Researcher of the Department of General Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0001-9573-0265; Terekhova Halyna Mykolaiivna, Dr. Sci. (Medicine), Senior Research Fellow, Head of the Department of General Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0002-3195-446X; Zamotayeva Halyna Anatoliivna, Cand. Sci. (Biology), Senior Research Fellow, Chief Researcher of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, ORCID: 0000-0002-2298-0105; Pasteur Ihor Petrovych, Cand. Sci. (Medicine), Senior Research Fellow, Chief Researcher of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, ORCID: 0000-0002-8199-833X.

Personal contribution: Tronko MD — organization of patient's examination, editing of conclusions; Strafun LS — selection of patients for analysis, literature analysis, data processing, writing of the article; Terekhova HM — development of the concept of the article, selection of patients for analysis, editing the article, writing conclusions; Zamotayeva HA — data analysis, editing the article; Pasteur IP — statistical analysis of results, editing the article.

Funding: the article was prepared within the budget funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Declaration of ethics: the authors declared no conflict of interest and financial obligations.

Article: received February 17, 2022; revised February 20, 2022; accepted February 21, 2022; published March 31, 2022.

DOI: 10.31793/1680-1466.2022.27-1.21

Підлітковий вік та цукровий діабет 1-го типу: виклики для кісткової системи та ступінь забезпеченості вітаміном D

К.С. Біляєва,
М.В. Власенко

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Резюме. Ведення пацієнта з цукровим діабетом 1-го типу (ЦД1) підліткового віку є складним завданням, що пов'язано з механізмами гормональної перебудови, які притаманні даному пубертатному періоду. Враховуючи світові дані щодо перебігу молекулярних механізмів за участю активного метаболіту вітаміну D у процесах росту і розвитку організму, наявність рецепторів вітаміну D у багатьох тканинах організму, а саме в β -клітинах підшлункової залози, надзвичайно актуальним є не лише вивчення впливу рівня вітаміну D на перебіг ЦД1, а й оцінка стану кісткової системи в підлітків, які мають порушення вуглеводного обміну. **Мета:** оцінити перебіг ЦД1 на фоні недостатності чи дефіциту вітаміну D і проаналізувати стан кісткової системи в підлітків, які хворіють на ЦД1. **Матеріал і методи:** обстежено 124 дитини віком від 10 до 18 років, включаючи 91 дитину, які хворіють на ЦД1 (1-а група), а також 33 соматично здорових підлітки (2-а група). Рівень вітаміну 25(OH)D у крові визначався за допомогою імуноферментного аналізу на аналізаторі «Cobas e 411» («Roche Diagnostics International Ltd», Німеччина). З метою оцінки стану кісткової системи в підлітків була проведена подвійна енергетична рентгенологічна абсорбціометрія. Оцінка стану кісткової системи проводилась за ступенем зниження кісткової маси (показник Z-score). **Результати.** Аналіз показника Z-score в підлітків встановив вірогідно нижчі значення мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) у хворих на ЦД1 порівняно зі соматично здоровими підлітками як серед дівчаток, так і серед хлопчиків ($p < 0,05$). Частота виявлення дефіциту вітаміну D серед підлітків, хворих на ЦД1, вдвічі перевищувала частоту його дефіциту в підлітків без порушення вуглеводного обміну. Структурно-функціональні зміни кісткової тканини вірогідно залежали від ступеня недостатності вітаміну D у підлітків, хворих на ЦД1, незалежно від статі. **Висновки.** Визначення наявних структурно-функціональних змін кісткової системи та ступеня забезпеченості вітаміном D серед підлітків, хворих на ЦД1, є необхідною складовою оцінки кісткового метаболізму в період набору піку кісткової маси. Ступінь недостатності вітаміну D у підлітків, хворих на ЦД1, впливає на ступінь компенсації захворювання.

Ключові слова: цукровий діабет 1-го типу, вітамін D, пубертат, рентгенологічна денситометрія, вуглеводний обмін.

Оригінальні дослідження

Підлітковий вік — особливий період розвитку дитини, який бере початок від моменту настання пубертату та закінчується досягненням дорослого віку. Станом на 2021 рік в Україні нараховувалося 10,34% підлітків віком 10-19 років, тоді як у світі підлітки складали 16% світової популяції [1, 2].

Саме в підлітковому періоді відбувається одночасне поєднання швидкого фізичного, статевого, когнітивного та психосоціального розвитку організму.

Як відомо, пубертатний період бере свій початок від моменту посиленої пульсуючої секреції гонадотропін-релізінг-гормону гіпоталамусом [3], який, своєю чергою, стимулює секрецію лютеїнізуючого та фолікулостимулюючого гормонів гонадотрофними клітинами аденогіпофізу. У дівчат ці гормони забезпечують розвиток вторинних статевих ознак, фолікулостимулюючий гормон також сприяє дозріванню фолікулів в яєчниках, а гранульозні клітини, стимульовані ним, перетворюють тестостерон в естрогени за допомогою ферменту ароматази. Саме естрогени, впливаючи на внутрішньоклітинні рецептори тканин організму, сприяють закриттю епіфізарних пластинок, викликають ростовий стрибок, забезпечують належне формування та функціонування жіночої репродуктивної системи [4, 5]. Процеси пубертату в дівчат починаються з 9,5-10-річного віку, а пік ростової динаміки припадає на 11-12 років [6].

На відміну від дівчат, початок пубертату у хлопців у нормі припадає на дещо пізніший віковий період та розпочинається зі збільшення об'єму яєчок у віці 11-12 років і появи оволошіння в андроген-залежних ділянках з 12-річного віку. Пік ростового стрибка у хлопців припадає на 13-14 років. Як правило, до 16-17 років усі процеси пубертату завершуються, а темпи росту відповідно вповільнюються до моменту повного закриття зон росту [7-9].

У хлопців лютеїнізуючий гормон стимулює клітини Лейдіга синтезувати тестостерон, який відповідає за закриття епіфізарних пластинок кісток та є тригером інтенсивного ростового стрибка в пубертаті [10, 11]. Необхідно зазначити, що процеси лінійного росту відбуваються також і внаслідок пульсуючої секреції соматотропного гормону та підвищення рівня інсуліноподібного фактора росту-1.

Таким чином, крім активних процесів статевого дозрівання в цей віковий період відбуваються інтенсивні процеси ремоделювання кісткової тканини. Крім класичної ролі кісткового матриксу, що полягає у функції руху та опори, захисту внутрішніх органів і регуляції кісткового гомеостазу, кісткова система також відіграє роль у метаболізмі глюкози та енергетичних витратах організму [12]. Фізіологічно, з моменту препубертату до 20-річного віку розмір та склад кісткової тканини значно зростає. Накопичення загальної кісткової маси у 8-18-річному віці складає близько 148 г/рік, із найбільшим накопиченням у період пубертату [13].

Питання компенсації ЦД1 у підлітковому віці є актуальним та потребує додаткового пошуку способів покращення глікемічного контролю. Відомо, що саме в підлітковому віці глікемічний контроль у пацієнтів із ЦД1 погіршується, порівняно з дітьми більш раннього віку та дорослим населенням із ЦД1. У людей, хворих на ЦД персистенція хронічної гіперглікемії призводить до низки мінеральних порушень кісткової тканини, що є особливо актуальним у пубертатному віці, коли відбувається формування піку кісткової маси.

Мета роботи — оцінити перебіг ЦД1 на фоні недостатності чи дефіциту вітаміну D та проаналізувати стан кісткової системи в підлітків, які хворіють на ЦД1.

Матеріал і методи

Робота виконана на базі Вінницького обласного клінічного високоспеціалізованого ендокринологічного центру. Протокол дослідження було затверджено комітетом з етики Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

У ході дослідження було обстежено 124 дитини віком від 10 до 18 років, включаючи 91 дитину, яка хворіє на ЦД1 (1-а група), а також 33 соматично здорових підлітків (2-а група).

Критеріями включення в першу групу були вік підлітків від 10 до 18 років і наявність ЦД1. Критеріями виключення з першої групи були наявність хронічної супутньої патології та патології кісткової системи, яка б могла мати вплив на показники кальцієво-фосфорного

обміну. Критеріями виключення з контрольної групи були наявність ендокринопатій, захворювань кісткової системи, нирок і печінки, а також автоімунних захворювань, які впливають на метаболізм вітаміну D в організмі. Підлітки обох груп були репрезентативні за віком та статтю.

У дослідженні було використано клініко-анамнестичні та лабораторні методи досліджень.

Було проведено клінічний огляд дітей, який включав оцінку фізичного розвитку та оцінку статевого розвитку за Таннером. Згідно з даними оцінки статевого розвитку діти були розподілені по періодах пубертату (1-2 стадії згідно шкали Таннера, що відповідає ранньому пубертату; 3-4 стадії згідно шкали Таннера, що відповідає пізньому пубертату).

У дітей 1-ої групи за рівнем глікозильованого гемоглобіну (HbA1C) визначали стан компенсації ЦД1: показник $<7,5\%$ вважався компенсацією ЦД, $7,5-9,0\%$ – субкомпенсацією та $<9,0\%$ – декомпенсацією хвороби. Рівень HbA1C визначали за допомогою методу високоефективної рідинної хроматографії на аналізаторі D-10 («Bio-Rad Laboratories, Inc.», США).

Окрім стандартних обстежень, усім дітям протягом року проводили визначення концентрації 25(OH)D гідроксихолекальциферолу в сироватці крові за допомогою імуноферментного аналізу на аналізаторі «Cobas e 411» («Roche Diagnostics International Ltd», Німеччина).

Базуючись на даних Комітету зі створення настанов із клінічної практики (Endocrine Practice Guidelines Committee) щодо нормативних показників рівня 25(OH)D було взято за основу наступну класифікацію дефіциту та недостатності вітаміну D: <20 нг/мл (50 нмоль/л) – дефіцит, $21-29$ нг/мл ($50,1-74,9$ нмоль/л) – недостатність, >30 нг/мл ($\geq 75,0$ нмоль/л) – оптимальний рівень.

З метою оцінки стану кісткової системи в підлітків була проведена подвійна енергетична рентгенологічна абсорбціометрія (рентгенологічна денситометрія). Оцінку стану кісткової системи проводили за показником Z-score.

Вимір мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) проводили за допомогою

рентгенівського денситометра «Hologic Discovery Wi» («General Electric Healthcare», США).

Всі учасники дослідження (або їх відповідальні особи) підписали інформовану згоду на участь у дослідженні. У процесі виконання дослідження автори дотримувались принципів біоетики: основних положень «Конвенції про захист прав і гідності людини щодо застосування біології та медицини: Конвенції про права людини та біомедицину», прийнятої Радою Європи 04.04.1997 р., належної клінічної практики (Good Clinical Practice, GCP) від 1996 р., Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини в якості об'єкта дослідження», прийнятої в червні 1964 року та переглянутої з 1975 по 2008 рр., і наказу Міністерства охорони здоров'я України «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісію з питань етики» №66 від 13.02.2006 р. зі змінами за 2006-2008 рр.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми Statistica 6.0. Результати вимірювання кількісних показників представлені як середнє арифметичне значення та середня квадратична похибка середнього арифметичного ($M \pm m$), медіана (Me). Вірогідними вважали відмінності при рівні $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Під час дослідження ми обстежили 124 дитини віком від 10 до 18 років (середній вік $14,38 \pm 2,15$ року), серед них 61 дівчина та 63 хлопці, включаючи: 1-а група – 91 дитина, які хворіють на ЦД1 (45 дівчат та 46 хлопців), із середнім віком $14,43 \pm 2,18$ року та 2-а група – 33 соматично здорових підлітки (16 дівчат та 17 хлопців) з середнім віком $14,21 \pm 2,07$ року.

Оцінка структурно-функціонального стану кісткової тканини на підставі виміру МЩКТ у групі обстежених підлітків із ЦД1 виявила переважну частоту знижених показників. У всіх пацієнтів із діагностованим порушенням стану кісткової тканини дефіцит її маси відповідав критеріям остеопенії за визначенням

Оригінальні дослідження

Всесвітньої організації охорони здоров'я. Так, у значної більшості дітей зі зниженою МЩКТ показники Z-score залишалися в межах $-2,5$ сигмальних відхилень ($89,47 \pm 5,27\%$, $n=17$, $p<0,05$). Лише в одній дитині з остеопенією зниження МЩКТ знаходилося поза цими межами.

При цьому поширеність остеопенії не залежала від віку пацієнтів. Середній вік дітей, які мали Z-score поза межами норми (нижче $-2,5$), склав $14,9 \pm 2,4$ року.

Необхідно зазначити, що гендерна приналежність вірогідно не впливала на показники денситометрії (табл. 1).

Так, серед дівчаток лише в одній дитині показник МЩКТ мав нормативне значення (показник Z-score становив $3,0$). Загалом серед дівчат, які мали знижені показники МЩКТ ($87,5 \pm 6,34\%$, $n=11$), значення Z-score становило $0,58 \pm 0,21$. Натомість серед хлопчиків жодна дитина не мала нормативного показника МЩКТ, а середнє значення Z-score становило $-0,72 \pm 0,24$.

Аналіз ступеня зниження кісткової маси (показник Z-score) у підлітків із ЦД1 становив вірогідно ($p<0,05$) нижчі показники порівняно

з контрольною групою як серед дівчаток, так і серед хлопчиків.

Отримані дані збігаються з повідомленнями про зниження МЩКТ у пацієнтів із ЦД та меншу площу променевих кісток порівняно з контрольною групою підлітків без ЦД [14-17].

Відомо, що недостатність вітаміну D при ЦД є одним із найважливіших факторів впливу на кісткову систему. Проведений нами аналіз статусу та рівня вітаміну D у дітей за даними денситометрії показав, що 14 підлітків із ЦД1 ($82,3\%$) мали дефіцит вітаміну D ($13,56 \pm 2,12$ нг/мл); ще двоє підлітків із ЦД1 ($11,8\%$) мали недостатність вітаміну D ($23,85 \pm 2,35$ нг/мл) і лише в одній дитині з ЦД1 ($5,9\%$) рівень вітаміну D був оптимальним ($30,2$ нг/мл). Середній рівень вітаміну D у підлітків із ЦД1 становив $16,28 \pm 2,14$ нг/мл, що відповідало його дефіциту.

Також показники Z-score в підлітків із ЦД1 як із дефіцитом вітаміну D, так і при його оптимальному значенні виявилися вірогідно нижчими ($p<0,05$) відносно показників у контрольній групі (табл. 2).

Водночас серед дітей основної групи найнижчі рівні МЩКТ мали підлітки із

Таблиця 1. Значення Z-score у підлітків, хворих на ЦД1
Table 1. Z-score values in adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM)

Група дослідження Research group	n	Остеопенія Osteopenia	показник Z-score	
			частота виявлення frequency of detection %±m (n)	M±m Me
Основна група Main group	19	$89,47 \pm 5,27$ (17)	$-0,65 \pm 0,20$	$-0,79$ $(-1,69-0,55)^*$
дівчата girls	12	$87,50 \pm 6,34$ (11)	$-0,58 \pm 0,21$	$-0,74$ $(-1,48-0,64)^*$
хлопчики boys	7	$85,70 \pm 7,31$ (6)	$-0,72 \pm 0,24$	$-0,62$ $(-1,82-0,20)^*$
Контрольна група Control group	23	$34,78 \pm 8,23$ (8)	$0,18 \pm 0,35$	$0,38$ $(-1,13-0,92)$
дівчатка girls	14	$42,86 \pm 8,67$ (6)	$0,15 \pm 0,45$	$0,35$ $(-1,10-1,00)$
хлопчики boys	9	$22,22 \pm 9,45$ (2)	$0,19 \pm 0,23$	$0,39$ $(-1,17-1,04)$

Примітка: * — вірогідна різниця порівняно з контрольною групою ($p<0,05$).

Note: * — significant difference compared with the control group ($p<0,05$).

Таблиця 2. Значення Z-score у підлітків, хворих на ЦД1, залежно від статусу вітаміну D

Table 2. Z-score values in adolescents with T1DM according to vitamin D status

Група дослідження Research group	Остеопенія Osteopenia	показник Z-score	
		частота виявлення frequency of detection %±m (n)	M±m Me
Дефіцит вітаміну D Vitamin D deficiency	$82,35 \pm 4,33$ (14)	$-0,94 \pm 0,45$	$-0,71$ $(-1,02-0,10)^*$
Недостатність вітаміну D Vitamin D insufficiency	$11,80 \pm 7,52$ (2)	$-0,82 \pm 0,31$	$-0,72$ $(-1,46-0,66)^*$
Достатній рівень вітаміну D Normal level of vitamin D	$5,85 \pm 2,41$ (1)	$0,27 \pm 0,18$	$0,70$ $(-0,60-1,25)^*$
Контрольна група Control group	$34,78 \pm 8,23$ (8)	$0,18 \pm 0,35$	$0,38$ $(-1,13-0,92)$

Примітка: * — вірогідна різниця порівняно з контрольною групою ($p<0,05$).

Note: * — significant difference compared with the control group ($p<0,05$).

дефіцитом вітаміну D (показник Z-score — $0,94 \pm 0,45$ (Me — $0,71$ ($-1,02$ — $-0,10$)), а найвищі рівні — підлітки з оптимальним значенням вітаміну D (показник Z-score — $0,27 \pm 0,18$ (Me — $0,70$ ($-0,60$ — $1,25$)), ($p < 0,05$).

У більшості підлітків із ЦД1 було діагностовано дефіцит вітаміну D (64 обстежених або 70,3%), що перевищувало у 2,6 раза частоту недостатності вітаміну D (21 обстежений або 23,1%) ($p < 0,01$).

Частота виявлення дефіциту вітаміну D серед підлітків основної групи вдвічі перевищувала цей показник у підлітків контрольної групи (70,33% проти 30,30%) (10 підлітків $30,30 \pm 3,72\%$, $p < 0,05$; OR=2,98, S=0,53, 95% CI:1,04-8,52).

Частота виявлення недостатності вітаміну D серед підлітків контрольної групи вдвічі перевищувала цей показник у підлітків основної групи (54,55% проти 23,08%) (18 підлітків, $54,55 \pm 4,37\%$, $p < 0,05$; OR=0,28, S=0,58, 95% CI: 0,09-0,89) (рис. 1).

Серед підлітків із ЦД1 середній рівень 25(OH)D в сироватці крові характеризувався зниженням до діапазону дефіциту ($17,38 \pm 2,34$ нг/мл, 95% CI: 12,41-23,83 нг/мл) і вірогідно ($p < 0,05$) відрізнявся від середнього значення цього показника в дітей контрольної групи ($24,10 \pm 2,27$ нг/мл, 95% CI: 18,67-33,63).

Нами не виявлено вірогідного впливу сезонного чинника на середні рівні 25(OH)D у підлітків, хворих на ЦД1 (табл. 3).

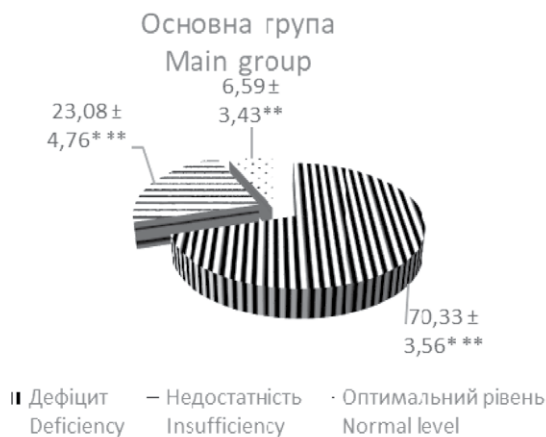


Рис. 1. Частота забезпеченості вітаміном D підлітків (P±m)%

Примітки: * — вірогідна різниця порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$); ** — вірогідна різниця порівняно з підгрупою із недостатністю вітаміну D ($p < 0,05$).

Fig. 1. Frequency of vitamin D status in adolescents, (P±m)%.

Note: * — significant difference compared to the control group ($p < 0,05$); ** — significant difference compared to the subgroup with vitamin D insufficiency ($p < 0,05$).

Таблиця 3. Рівень вітаміну D у підлітків залежно від сезонності

Table 3. Vitamin D levels in adolescents according to the season

Рівень вітаміну D Vitamin D level	Основна група Main group		Контрольна група Control group	
	весняно-літній період spring-summer period (n=44)	осінньо-зимовий період autumn-winter period (n=49)	весняно-літній період spring-summer period (n=8)	осінньо-зимовий період autumn-winter period (n=25)
Дефіцит (нг/мл) Deficiency, ng/mL	13,08±2,15	13,83±2,21	13,96±2,56	17,51±2,44
Недостатність (нг/мл) Insufficiency, ng/mL	24,28±2,23	23,44±2,57	22,62±2,43	26,36±2,74
Достатній рівень (нг/мл) Normal level, ng/mL	32,92±4,24	37,89±4,56	39,95±4,43*	31,58±3,77

Примітка. * — вірогідна різниця порівняно з контрольною групою в осінньо-зимовий період ($p < 0,05$).

Note: * — significant difference compared to the control group in the autumn-winter period ($p < 0,05$).

Незважаючи на відсутність сезонних відмінностей середнього рівня 25(OH)D, найнижчий його показник у сироватці крові



Оригінальні дослідження

підлітків, хворих на ЦД1, спостерігався у весняно-літній період ($13,08 \pm 2,15$ нг/мл) тоді, як в осінньо-зимовий період даний показник склав $13,83 \pm 2,21$ нг/мл ($p > 0,05$).

Ми проаналізували частоту забезпеченості вітаміном D серед обстежених підлітків залежно від стану компенсації ЦД1 (табл. 4).

Серед хворих на ЦД1 стан декомпенсації вуглеводного обміну найчастіше зустрічався серед підлітків із дефіцитом вітаміну D незалежно від статі (19,8% як у хлопчиків, так і в дівчаток, $p < 0,001$; OR = 3,600; 95% CI: 1,69-11,292) порівняно з групами з недостатністю та нормальним рівнем вітаміну D.

Деяко менше, однак вірогідно ($p < 0,05$) частіше стан субкомпенсації при ЦД1 зустрічався серед дітей із дефіцитом вітаміну D незалежно

від статі (10,9% серед хлопчиків та 8,8% серед дівчаток) порівняно з групами з недостатністю та нормальним вітаміном D.

В аналогічних дослідженнях було показано, що абсолютна більшість підлітків із ЦД1 (переважно віком від 10 до 15 років) мали дефіцит або недостатність вітаміну D, а 66% пацієнтів із дефіцитом або недостатністю вітаміну D були в стадії декомпенсації вуглеводного обміну, що підкреслює актуальність проблеми саме в період активного пубертату [18-21].

Надалі ми проаналізували середні рівні вітаміну D залежно від стану компенсації ЦД1 у підлітків (табл. 5).

Таким чином, серед хворих на ЦД1 із дефіцитом вітаміну D середній рівень вітаміну D був найвищим при умові компенсації вуглеводного обміну ($15,36 \pm 3,63$ нг/мл), водночас як при декомпенсації захворювання склав $13,76 \pm 3,42$ нг/мл, однак достовірної відмінності між даними показниками середніх рівнів вітаміну D у групі дефіциту залежно від стану компенсації ЦД1 нами не було виявлено. Серед обстежених підлітків, які мали недостатність вітаміну D ($n=21$) нами відмічено вірогідну різницю середніх рівнів вітаміну D між підлітками в стані субкомпенсації та декомпенсації захворювання ($21,58 \pm 1,35$ нг/мл проти $24,89 \pm 1,27$ нг/мл), $p < 0,05$. У дітей із ЦД1 і

Таблиця 4. Частота забезпеченості вітаміном D залежно від стану компенсації ЦД1 у підлітків, n (%)

Table 4. Frequency of vitamin D status according to the stage of compensation of T1DM in adolescents, n (%)

Стан компенсації ЦД1 Stage of compensation of T1DM	Рівень вітаміну D Vitamin D level					
	дефіцит deficiency (n=64)		недостатність insufficiency (n=21)		достатній рівень normal level (n=6)	
	хлопці boys	дівчата girls	хлопці boys	дівчата girls	хлопці boys	дівчата girls
Компенсація Compensation HbA1c <7,5%	5 (5,5%)	5 (5,5%)	3 (3,3%)	3 (3,3%)	1 (1,1%)	1 (1,1%)
Субкомпенсація Subcompensation HbA1c 7,6-9,0%	10 (10,9%) **	8 (8,8%) **	2 (2,2%)	2 (2,2%)	-	-
Декомпенсація Decompensation HbA1c >9%	18 (19,8%) *	18 (19,8%) *	5 (5,5%)	6 (6,6%)	2 (2,2%)	2 (2,2%)

Примітка. * — вірогідна різниця порівняно з групами з недостатністю та нормальним рівнем вітаміну D ($p < 0,001$); ** — вірогідна різниця порівняно з групами з недостатністю та нормальним рівнем вітаміну D ($p < 0,05$).

Note: * — significant difference compared to groups with deficiency and normal levels of vitamin D ($p < 0,001$); ** — significant difference compared to groups with deficiency and normal levels of vitamin D ($p < 0,05$).

Таблиця 5. Рівень вітаміну D у сироватці крові залежно від стану компенсації ЦД1 у підлітків (нг/мл)

Table 5. Vitamin D levels according to the stage of compensation of type 1 DM in adolescents, ng/ml

Стан компенсації ЦД1 Stage of compensation of T1DM	Рівень вітаміну D Vitamin D level		
	дефіцит deficiency (n=64)	недостатність insufficiency (n=21)	достатній рівень normal level (n=6)
Компенсація Compensation HbA1c <7,5%	$15,36 \pm 3,63$	$23,87 \pm 1,72$	$31,41 \pm 4,42$
Субкомпенсація Subcompensation HbA1c 7,6-9,0%	$11,84 \pm 3,46$	$21,58 \pm 1,35^*$	-
Декомпенсація Decompensation HbA1c >9%	$13,76 \pm 3,42$	$24,89 \pm 1,27$	$38,65 \pm 4,68$

Примітка. * — вірогідна різниця порівняно з групою з декомпенсацією ЦД1 і недостатністю вітаміну D ($p < 0,05$).

Note: * — significant difference compared to the group with decompensation of DM type 1 and vitamin D deficiency ($p < 0,05$).

оптимальним рівнем вітаміну D (незалежно від стану компенсації основного захворювання) середні значення не мали вірогідних відмінностей проти середнього рівня вітаміну D у дітей контрольної групи ($36,24 \pm 4,68$ проти $34,04 \pm 5,58$ нг/мл).

Висновки

За даними рентгенологічної денситометрії в підлітків, хворих на ЦД1, незалежно від статі встановлено структурно-функціональні зміни кісткової тканини, що відповідали остеопенії.

Ступінь зниження кісткової маси був більш вираженим у підлітків, хворих на ЦД1, порівняно зі здоровими підлітками.

У підлітків, хворих на ЦД1, незалежно від статі структурно-функціональні зміни кісткової тканини вірогідно залежали від ступеня недостатності вітаміну D.

У підлітків, хворих на ЦД1, ступінь недостатності вітаміну D впливає на ступінь компенсації основного захворювання.

Список використаної літератури

- Patton GC, Sawyer SM, Santelli JS, Ross DA, Afifi R, Allen NB, et al. Our future: a Lancet commission on adolescent health and wellbeing. *Lancet*. 2016 Jun 11;387(10036):2423-78. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00579-1.
- United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. World Population Prospects 2019: Highlights. Available from: https://population.un.org/wpp/Publications/Files/WPP2019_Highlights.pdf [Accessed 25th January 2022].
- Hall JE, Hall ME. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, 14th edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2021. 1132 p.
- Rosner J, Samardzic T, Sarao MS. Physiology, Female Reproduction [updated 2021 Oct 9]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537132/> [Accessed 25th January 2022].
- Biro FM, Pinney SM, Huang B, Baker ER, Walt Chandler D, Dorn LD. Hormone changes in peripubertal girls. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Oct;99(10):3829-35. doi: 10.1210/jc.2013-4528.
- Biro FM, Huang B, Crawford PB, Lucky AW, Striegel-Moore R, Barton BA, et al. Pubertal correlates in black and white girls. *J Pediatr*. 2006 Feb;148(2):234-40. doi: 10.1016/j.jpeds.2005.10.020.
- Biro FM, Lucky AW, Huster GA, Morrison JA. Pubertal staging in boys. *J Pediatr*. 1995 Jul;127(1):100-2. doi: 10.1016/s0022-3476(95)70265-2.
- Karpati AM, Rubin CH, Kieszak SM, Marcus M, Troiano RP. Stature and pubertal stage assessment in American boys: the 1988-1994 Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Adolesc Health*. 2002 Mar;30(3):205-12. doi: 10.1016/s1054-139x(01)00320-2.
- Doré E, Martin R, Ratel S, Duché P, Bedu M, Van Praagh E. Gender differences in peak muscle performance during growth. *Int J Sports Med*. 2005 May;26(4):274-80. doi: 10.1055/s-2004-821001. PMID: 15795811.
- Nassar GN, Leslie SW. Physiology, Testosterone [updated 2022 Jan 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls

- Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526128/> [Accessed 25th January 2022].
- Gurung P, Yetiskul E, Jialal I. Physiology, Male Reproductive System [updated 2021 May 9]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538429/> [Accessed 25th January 2022].
 - Ponzetti M, Rucci N. Updates on Osteoimmunology: What's new on the cross-talk between bone and immune system. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Apr 18;10:236. doi: 10.3389/fendo.2019.00236.
 - Matkovic V, Jelic T, Wardlaw GM, Ilich JZ, Goel PK, Wright JK, et al. Timing of peak bone mass in Caucasian females and its implication for the prevention of osteoporosis. Inference from a cross-sectional model. *J Clin Invest*. 1994 Feb;93(2):799-808. doi: 10.1172/JCI117034.
 - Starup-Linde J. Diabetes, biochemical markers of bone turnover, diabetes control, and bone. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013 Mar 8;4:21. doi: 10.3389/fendo.2013.00021.
 - Shah VN, Shah CS, Snell-Bergeon JK. Type 1 diabetes and risk of fracture: meta-analysis and review of the literature. *Diabet Med*. 2015 Sep;32(9):1134-42. doi: 10.1111/dme.12734.
 - Saha MT, Sievänen H, Salo MK, Tulokas S, Saha HH. Bone mass and structure in adolescents with type 1 diabetes compared to healthy peers. *Osteoporos Int*. 2009 Aug;20(8):1401-6. doi: 10.1007/s00198-008-0810-0.
 - Shanbhogue VV, Hansen S, Frost M, Jørgensen NR, Hermann AP, Henriksen JE, et al. Bone geometry, volumetric density, microarchitecture, and estimated bone strength assessed by HR-pQCT in adult patients with type 1 diabetes mellitus. *J Bone Miner Res*. 2015 Dec;30(12):2188-99. doi: 10.1002/jbmr.2573.
 - Abdulmoein E Al-Agha, Ahmad IA. Association among vitamin D deficiency, type 1 diabetes mellitus and glycemic control. *J Diabetes Metab*. 2015;6(9):594. doi: 10.4172/2155-6156.1000594.
 - Bae KN, Nam HK, Rhie YJ, Song DJ, Lee KH. Low levels of 25-hydroxyvitamin D in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: a single center experience. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2018 Mar;23(1):21-7. doi: 10.6065/apem.2018.23.1.21.
 - Savastio S, Cadario F, Genoni G, Bellomo G, Bagnati M, Secco G, et al. Vitamin D deficiency and glycemic status in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *PLoS One*. 2016 Sep 8;11(9):e0162554. doi: 10.1371/journal.pone.0162554.
 - Wierzbicka E, Swiercz A, Pludowski P, Jaworski M, Szalecki M. Skeletal status, body composition, and glycaemic control in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Res*. 2018 Sep 3;2018:8121634. doi: 10.1155/2018/8121634.

Список скорочень:

МЩКТ — мінеральна щільність кісткової тканини

ЦД — цукровий діабет

ЦД1 — цукровий діабет 1-го типу

ГьА1С — глікований гемоглобін

T1DM — type 1 diabetes mellitus

Adolescence and type 1 diabetes mellitus: challenges for the skeletal system and vitamin D status

K.S. Biliaieva, M.V. Vlasenko

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya

Abstract. Managing a patient with type 1 diabetes mellitus (T1DM) in adolescence is a difficult task due to the mechanisms of hormonal restructuring that are inherent in this pubertal period. According to the global data concerning molecular mechanisms which involves active metabolite of vitamin D in the processes of

Оригінальні дослідження

growth and development of the body, the presence of vitamin D receptors in many tissues, including pancreatic β -cells, it is important not only to study the effects of vitamin D on T1DM but also to assess the state of the skeletal system in adolescents with impaired carbohydrate metabolism. **The aim** of the study was to evaluate the course of diabetes mellitus against the background of vitamin D deficiency or insufficiency and analyze the state of the skeletal system in adolescents with T1DM. **Materials and methods:** 124 children aged 10 to 18 years were examined, including 91 children with T1DM (group 1) and 33 somatically healthy adolescents (group 2). The level of vitamin 25 (OH) D in the blood was determined by enzyme-linked immunosorbent assay using a «Cobas E411» analyzer («Roche Diagnostics International Ltd», Germany). Double energy X-ray absorptiometry (X-ray densitometry) was performed for assessing the skeletal system in adolescents. Assessment of the state of the skeletal system was performed according to the degree of reduction of bone mass (the Z-score values). **Results.** Analysis Z-score in adolescents found significantly lower mineral density of bone tissue in patients with T1DM compared with somatically healthy adolescents among both girls and boys ($p < 0.05$). The incidence of vitamin D deficiency in adolescents with T1DM was twice higher than the incidence of vitamin D deficiency in adolescents without impaired carbohydrate metabolism. Structural and functional changes in the bone tissue significantly depended on the degree of vitamin D deficiency in adolescents with T1DM, regardless of gender. **Conclusions.** Determining the existing structural and functional changes in the skeletal system, as well as the degree of vitamin D supply among adolescents with T1DM is a necessary component of the assessment of bone metabolism during the period of gaining peak bone mass. The degree of vitamin D insufficiency in adolescents with T1DM affects the degree of disease compensation.

Keywords: type 1 diabetes mellitus, vitamin D, puberty, radiological densitometry, carbohydrate metabolism.

Для цитування: Біляєва КС, Власенко МВ. Підлітковий вік та цукровий діабет 1-го типу: виклики для кісткової системи та ступінь забезпеченості вітаміном D. Ендокринологія. 2022;27(1):21-28. doi: 10.31793/1680-1466.2022.27-1.21.

Адреса для листування: Біляєва Катерина Сергіївна, ekaterina.bilyaeva@gmail.com; Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова; вул. Пирогова, 56, Вінниця 21000, Україна.

Відомості про авторів: Біляєва Катерина Сергіївна, асистент кафедри ендокринології з курсом післядипломної освіти, ORCID: 0000-0002-2244-8303; Власенко Марина Володимирівна, д-р мед. наук, проф., завідувачка кафедри ендокринології з курсом післядипломної освіти, ORCID: 0000-0003-3285-5727.

Особистий внесок: Біляєва К.С. — проведення дослідження, статистична обробка результатів і оформлення статті; Власенко М.В. — розробка концепції дослідження, аналіз проблеми та редагування статті.

Фінансування: ініціативна тема.

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

Стаття: надійшла до редакції 04.02.2022 р.; перероблена 18.02.2022 р.; прийнята до друку 21.02.2022 р.; надрукована 31.03.2022 р.

For citation: Biliaieva KS, Vlasenko MV. Adolescence and type 1 diabetes mellitus: challenges for the skeletal system and vitamin D status. Endokrynologia. 2022;27(1):21-28. doi: 10.31793/1680-1466.2022.27-1.21.

Correspondence address: Biliaieva Kateryna Serhiivna, ekaterina.bilyaeva@gmail.com; National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, 56 Pirogova Str., Vinnytsia 21000, Ukraine.

Information about the authors: Biliaieva Kateryna Serhiivna, Assistant of the Department of Endocrinology, ORCID: 0000-0002-2244-8303; Vlasenko Marina Volodymyrivna, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Head of the Department of Endocrinology, ORCID: 0000-0003-3285-5727.

Personal contribution: Biliaieva K.S. — conducting the research, statistical processing of results and design of the article, Vlasenko M.V. — development of the research concept, analysis of the problem and article's editing.

Funding: Initial theme.

Declaration of ethics: The authors have declared no conflict of interest and financial obligations.

Article: received February 04, 2022; revised February 18, 2022; accepted February 21, 2022; published March 31, 2022.

DOI: 10.31793/1680-1466.2022.27-1.29

Цукровий діабет, дисліпопротеїнемії та статици

**В.О. Сергієнко,
О.О. Сергієнко**

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Резюме. Провідна роль у патогенезі серцево-судинних захворювань (ССЗ) при цукровому діабеті (ЦД) належить механізмам, пов'язаним із хронічною гіперглікемією і діабетичною (атерогенною) дисліпопротеїнемією (ДЛП). Ефективне лікування ДЛП і артеріальної гіпертензії супроводжуються зниженням частоти макросудинних ускладнень. Отже, зменшення ризику розвитку ССЗ у пацієнтів із ЦД вимагає багатофакторного підходу, зокрема контролю провідних атерогенних чинників і, у першу чергу, вмісту холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ). Використання інгібіторів 3-гідрокси-3-метилглутарил-коферменту А (ГМГ-КоА)-редуктази вважається первинною ланкою у фармакологічній стратегії лікування атерогенної ДЛП, що базується на переконливих результатах численних клінічних випробувань. Важливим аспектом є плейотропні ефекти інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, зокрема, покращення функції ендотелію, підвищення стабільності атеросклеротичних бляшок, зниження оксидативного стресу (ОС), запалення, а також порушень функціонального стану тромбоцитів. Однак використання статинів асоційоване з розвитком нових випадків ЦД. Механізми, за допомогою яких статини можуть сприяти розвитку ЦД 2-го типу (ЦД2), не повністю з'ясовані, але в ці процеси можуть бути залучені як цільові, так і позацильові ефекти. Серед них, вплив на мевалонатний шлях, активацію глюконеогенезу, сигнальні шляхи інсуліну та транспортер глюкози типу 4 (GLUT-4). Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази здатні викликати статин-індуковану інсулінорезистентність, зміни у вільних жирних кислотах (ВЖК), що циркулюють, адипонектині, лептині, функціонально-структурному стані β-клітин, дозріванні/диференціюванні адипоцитів і механізмах епігенетичної регуляції, опосередкованої специфічними мікроРНК. Численними обсерваційними дослідженнями встановлено, що терапія інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази хоч і впливає на приєднання ЦД2, однак сприяє зниженню приєднання і/або прогресування ССЗ. Таким чином, з метою досягнення цільових рівнів ХС ЛПНЩ, приймання статинів слід продовжувати пацієнтам із ЦД із високим або дуже високим ризиком ССЗ, а перед початком призначення інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази необхідно оцінити ризик розвитку ЦД.

Ключові слова: цукровий діабет, дисліпопротеїнемії, серцево-судинні захворювання, статици.

ЦД вважається еквівалентом хронічного коронарного синдрому (ХКС) та чинником ризику гострих коронарних синдромів (ГКС). Інтенсивний контроль глікемії при ЦД 1-го типу (ЦД1) і ЦД2 сприяє значному зниженню

рівня мікросудинних ускладнень, частоти ГКС і смертності внаслідок ускладнень ССЗ [1, 2]. Однак результати досліджень ACCORD і ADVANCE свідчать, що агресивний інтенсивний контроль глікемії, досягнення і підтримання довготривалої жорсткої нормоглікемії

Огляди

чинять потенційно-шкідливі ефекти на перебіг ССЗ у пацієнтів із ЦД [3, 4].

Основні порушення ліпідного обміну при ЦД. Відомо, що провідна роль у патогенезі ССЗ при ЦД належить механізмам, пов'язаним із хронічною гіперглікемією і діабетичною (атерогенною) ДЛП (гіпертриацилглицеринемією), низьким рівнем ХС ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), збільшенням концентрації малих і щільних частинок ХС ЛПНЩ [5]. Повідомляється, що ефективне лікування ДЛП та артеріальної гіпертензії супроводжуються зниженням частоти макросудинних ускладнень [6]. Отже, зменшення ризику розвитку ССЗ у пацієнтів із ЦД вимагає багатофакторного підходу, зокрема контролю провідних атерогенних чинників.

Збільшення рівня ХС ЛПНЩ відповідає за відносний ризик ССЗ у більш ніж 50% населення [7]. Однак ХС ЛПНЩ є не єдиним представником ліпідів, який визначає цей ризик. Зокрема в пацієнтів із ЦД2, метаболічним синдромом (МС) і/або верифікованими ССЗ переважає атерогенна ДЛП, що характеризується підвищеною концентрацією в крові тригліцеридів (ТГ), ліпопротеїнів, збагачених ТГ, часто з підвищеним вмістом аполіпопротеїну (апо) В, «атерогенного» ХС і низьким вмістом ХС ЛПВЩ та апоА-I [7].

До інших, асоційованих чинників ризику необхідно віднести збільшення концентрації постпрандіальних ТГ, числа часток ЛПНЩ та апоС-III [8]. Рівень ХС ЛПНЩ у пацієнтів із ЦД і/або МС часто знаходиться в межах фізіологічної норми або дещо підвищений, а вміст апоВ може бути збільшеним [9]. Не дивно, що зміни концентрації апоВ є кращим індикатором ризику ХКС, ніж ХС ЛПНЩ, оскільки більш тісно пов'язані з компонентами МС.

Маленькі щільні частки ЛПНЩ зі зниженим вмістом ХС, як правило, асоціюються з МС і водночас не виступають незалежним предиктором ХКС (за виключенням ТГ, ХС ЛПВЩ або апоВ) [8, 10]. Провідні аполіпопротеїни ЛПВЩ, апоА-I й апоА-II володіють потенційними атеропротективними властивостями та сприяють зменшенню ризику ССЗ [9].

Разом із тим, апоС-III, що входить до складу деяких ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) і ЛПНЩ, збагачених ТГ, також є сильним незалежним предиктором ССЗ [8].

Зокрема, апоС-III може належати патофізіологічна роль при ЦД: причетність до дисфункції β -клітин і розвитку мікросудинних ускладнень, безпосередньої активації прозапальних і атерогенних механізмів в ендотеліоцитах і моноцитах [9, 10]. Повідомляється, що в пацієнтів з атерогенною ДЛП, гіпертриацилглицеринемією, МС, інсуліновою резистентністю (ІР) та ЦД2 спостерігається збільшення концентрації апоС-III в крові [11].

Атерогенні ДЛП також пов'язані з прозапальним статусом, який своєю чергою вносить вагому частку щодо ризику розвитку ССЗ [12]. Зокрема, частки ЛПДНЩ, збагачені ТГ, активують ядерний фактор каппа-В, якому належить ключова роль в активації спектра прозапальних генів, що сприяє ендотеліальній дисфункції та ОС.

ЛПДНЩ і ЛПНЩ при ЦД характеризуються підвищеною сприйнятливістю до ліполізу, що супроводжується збільшенням концентрації неетерифікованих жирних кислот і лізофосфатидилхоліну в ліпопротеїнах, а також розвитком прозапального статусу [13].

Збільшення рівня системних маркерів хронічного запалення, зокрема високочутливого С-реактивного протеїну і запальних цитокінів, які також беруть участь у розвитку якісних змін ЛПВЩ, призводить до пригнічення атеропротективної функції, включаючи захист від окиснювальної модифікації ЛПНЩ [14, 15].

Підвищений рівень ТГ також пов'язаний з активацією каскаду коагуляційних процесів і пригніченням фібринолізу; зокрема постпрандіальні ліпопротеїни, збагачені ТГ, активують фактор VII, який є чинником ризику ХКС [16].

Крім того, зміни концентрації інгібітора активатора плазміногену-1, одного з чинників ризику ГКС, позитивно корелюють із рівнем ЛПДНЩ, збагачених ТГ; зокрема ЛПДНЩ збільшують продукцію і секрецію інгібітора активатора плазміногену-1 шляхом стимулювання експресії генів і синтезу білків інгібітора в судинах [17].

Основні шляхи зниження ризику приєднання і/або прогресування ДЛП при ЦД2. Одними з основних шляхів зниження ризику приєднання і/або прогресування ДЛП при ЦД2 є дієта, фізична активність, корекція специфічних метаболічних порушень

(гіперглікемії та порушень ліпідного обміну), симптоматична терапія супутніх захворювань і синдромів [18-20].

Система фармакологічного впливу при ДЛП включає використання статинів, інгібіторів абсорбції ХС із кишківника (езетиміб), інгібіторів пропротеїнової конвертази субтилізину/кексін типу 9, похідних фіброєвої кислоти, ніотинової кислоти (ніацину), секвестрантів жовчних кислот (аніонообмінних смол), комбінованих препаратів, інгібітора мікросомального білка-переносника ТГ, анти-смыслового олігонуклеотиду, який запобігає синтезу апоВ, і довголанцюгових ω -3 поліненасичених жирних кислот (ЖК) [18-21].

Фармакологічні підходи до профілактики та лікування ДЛП. Кардіопротекторні ефекти гіполіпідемічних препаратів у першу чергу пояснюються їх впливом на метаболізм ліпідів крові [18]. Однак, гіполіпідемічні препарати також модулюють синтез і секрецію адипокінів, впливають на енергетичний гомеостаз, обмін речовин та функцію серцево-судинної системи, а також процеси запального каскаду в судинах, зокрема, сприяють покращенню функціонального стану ендотелію, зниженню ОС, адгезії тромбоцитів і збільшенню стабільності атеросклеротичних бляшок [22].

Повідомляється, що зниження рівня ХС ЛПНЩ на 1,0 ммоль/л відповідає зниженню ризику ССЗ приблизно на 22%, збільшення вмісту ХС ЛПВЩ на 0,1 ммоль/л – приблизно на 15%, тоді як дані про ТГ остаточно не з'ясовані [22]. Отже, першочерговим завданням при ЦД є зниження концентрації ХС ЛПНЩ, як більш чутливого предиктора ризику ССЗ, ніж гіпертриацилгліцеринемія або зміни вмісту ХС ЛПВЩ.

Статини. Використання інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази – ключового ферменту синтезу ХС, і активаторів рецепторів ЛПНЩ у печінці вважається первинною ланкою у фармакологічній стратегії лікування атерогенної ДЛП, що базується на переконливих результатах численних клінічних випробувань, зокрема позитивного впливу на концентрацію ХС ЛПНЩ [23, 24].

Залежно від дози, статини сприяють зниженню рівня ХС ЛПНЩ на 20-55%, викликають м'яке зниження рівня ТГ (7-30%) і незначне підвищення рівня ХС ЛПВЩ (5-10%) [25].

Зокрема, показано, що призначення симвастатину супроводжується зниженням рівня загального ХС у крові пацієнтів із ЦД із ХКС або ГКС в анамнезі, зменшенням ризику основних серцево-судинних (СС) подій на 55% порівняно з плацебо; використання аторвастатину в дозі 10 мг/добу сприяє зменшенню рівня ХС ЛПНЩ у крові пацієнтів із ЦД2 приблизно на 40%, зниженню відносного ризику ССЗ на 37%, інсульту – на 48% [26], а в іншому дослідженні встановлено, що аторвастатин (10 мг/добу) зменшує ризик ССЗ >20% [27].

Однак повідомляється, що статини (аторвастатин) не сприяють ефективності гіполіпідемічного лікування, профілактиці ХКС і зниженню ризику ССЗ у хворих на ЦД із ДЛП [8]. Водночас використання симвастатину (80 мг/добу) у пацієнтів із ГКС дозволяє зменшити рівень ХС ЛПНЩ приблизно на 30%, що супроводжується значним зниженням смертності. Високі дози статинів (80 мг/добу аторвастатину або 40 мг/добу симвастатину) є безпечними та не пов'язані зі значним збільшенням побічних ефектів [5].

Результати численних досліджень свідчать про ефективність статинів щодо профілактики захворювань серцево-судинної системи та зниження серцево-судинної смертності в пацієнтів із ЦД [28]. Згідно з метааналізом у 18686 пацієнтів із ЦД зниження вмісту ХС ЛПНЩ на 1,0 ммоль/л (40 мг/дл) при прийманні статинів асоційоване зі зменшенням загальної смертності на 9% і частоти виникнення несприятливих серцево-судинних подій [5]. Подібні сприятливі ефекти відзначались при ЦД1 і ЦД2 [1].

Плейотропні ефекти статинів. Важливим аспектом є плейотропні ефекти інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, зокрема, гіполіпідемічні ефекти статинів супроводжуються також покращенням функції ендотелію, підвищенням стабільності атеросклеротичних бляшок, зниженням ОС і запалення, а також покращенням функціонального стану тромбоцитів [25, 28]. Ймовірно, що плейотропні ефекти статинів можуть віддзеркалювати зміни мембрани ХС, щільності ліпопротеїнів, а також динаміку їх взаємозв'язків із функціональними та структурними змінами клітин [29].

Метааналіз 13 клінічних досліджень ефективності та безпеки призначення статинів

Огляди

91140 пацієнтам із ДЛП виявив, що терапія статинами пов'язана з небезпекою розвитку, у низці випадків, ЦД, однак, в абсолютному значенні та порівняно із відсотком зниження ССЗ ризик виявився низьким [1].

Зведені дані щодо основних ефектів статинів на судинну стінку представлено в **таблиці 1** [23, 30].

Однак необхідно зауважити, що використання інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази асоційоване з розвитком нових випадків ЦД: зниження рівня ХС ЛПНЩ при прийманні статинів на кожні 40 мг/дл супроводжується збільшенням ймовірності розвитку ЦД на 10% [30, 31].

Управління з продовольства і медикаментів США (United States Food and Drug Administration) повідомляє про можливий ризик погіршення глікемічного контролю в пацієнтів із ЦД2, а також небезпеку нових випадків ЦД2 на фоні терапії статинами [31]. Однак результати випробування PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 22) продемонстрували, що деякий дисбаланс глікемічного контролю в пацієнтів із ЦД2 на тлі застосування інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази компенсується значним позитивним ефектом, що сприяє запобіганню фатальних серцево-судинних подій [32].

Метааналіз 13 рандомізованих контрольованих досліджень показав, що терапія статинами асоціювалася з підвищенням ризику ЦД2 на 9%, зокрема, діагностуванням вперше виявленого випадку ЦД2 серед 255 пацієнтів, що отримували лікування інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази протягом 4-річного періоду. Однак абсолютний ризик становив лише один випадок на 1000 пацієнто-років лікування [33].

Що стосується нових випадків розвитку ЦД, то Управління з продовольства і медикаментів США спирається на дослідження JUPITER (The Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin), в якому використання розувастатину як засобу первинної профілактики, порівняно з плацебо виявило збільшення відносного ризику розвитку нових випадків ЦД2 на 27% [34].

Інший метааналіз результатів 5 рандомізованих контрольованих досліджень (близько 40 тисяч хворих) показав, що ризик розвитку

Таблиця 1. Основні ефекти статинів на судинну стінку [23, 30]
Table 1. The basic effects of statins on the vascular wall [23, 30]

Ефекти Effects	Наслідки Consequences
Покращення функції ендотелію	↑ експресія та активність ендотеліальної NO-синтази ↑ ангиогенез ↑ циркулюючі ендотеліальні клітини-попередники ↓ синтез та експресія ендотеліна-1 ↓ активні форми кисню
Improving of endothelial function	↑ expression and activity of endothelial NO synthase ↑ angiogenesis ↑ circulating endothelial progenitor cells ↓ synthesis and expression of endothelin-1 ↓ reactive oxygen species
Пригнічення локального внутрішньосудинного запального процесу	↓ високочутливий С-реактивний протеїн ↓ експресія рецепторів ангіотензину II 1-го типу ↓ адгезія лейкоцитів до ендотеліальних клітин ↓ експресія індукційної NO-синтази ↓ експресія протизапальних цитокінів (фактора некрозу тканини-α, інтерлейкінів 1 і 6) ↓ моноцитарний хемотаксичний протеїн-1 ↓ інтерлейкін-8
Suppression of local intravascular inflammatory process	↓ high-sensitive C-reactive protein ↓ expression of type 1 angiotensin II receptors ↓ adhesion of leukocytes to endothelial cells ↓ expression of inducible NO synthase ↓ expression of anti-inflammatory cytokines (tissue necrosis factor-α, interleukins 1 and 6) ↓ monocyte chemoattractant protein-1 ↓ interleukin-8
Стабілізація атеросклеротичної бляшки	↓ ріст макрофагів ↓ експресія і секреція металопротеїназ 1, 8 і 13 ↓ експресія і активність тканинного фактора ↓ експресія антигенів головного комплексу гістосумісності II-го типу ↓ експресія скавенджер-рецепторів
Stabilization of atherosclerotic plaque	↓ growth of macrophages ↓ expression and secretion of metalloproteinases 1, 8 and 13 ↓ expression and activity of tissue factor ↓ expression of major histocompatibility complex class II antigens ↓ expression of scavenger receptors
Зменшення ризику тромбозу	↑ експресія тканинного активатора плазміногену ↓ експресія інгібітора активатора плазміногену I типу ↓ активність тромбоцитів ↓ біосинтез тромбоксана A2
Reducing of thrombosis risk	↑ expression of tissue plasminogen activator ↓ expression of plasminogen activator inhibitor type I ↓ platelet activity ↓ thromboxane A2 biosynthesis
Інші ефекти	↓ гіпертрофія кардіоміоцитів ↑ темпи формування кісток ↓ ріст пухлини
Other effects	↓ cardiomyocyte hypertrophy ↑ bone formation rate ↓ tumor growth

Примітки: ↑ — збільшення або активування; ↓ — зменшення або пригнічення.

Notes: ↑ — increase or activation; ↓ — reduction or suppression.

ЦД у пацієнтів із ХКС, які нещодавно перенесли ГКС і отримували терапію статинами, становив приблизно 12% [35].

Результати випробування CARDS (Collaborative Atorvastatin in Diabetes Trial) продемонстрували значне зниження ризику розвитку несприятливих серцево-судинних подій у пацієнтів із ЦД2 на фоні застосування лише 10 мг аторвастатину, однак це супроводжувалось статистично значущим погіршенням глікемічного контролю, зокрема підвищенням рівня глікованого гемоглобіну в середньому на 0,14% [36].

Наявні докази, загалом, базуються на *post hoc* аналізі (рандомізованих контрольованих досліджень або результатах метааналізу).

Ймовірні механізми розвитку статин-індукованого ЦД2. Механізми, за допомогою яких статини можуть сприяти розвитку ЦД2, не повністю з'ясовані, але в ці процеси можуть бути залучені як цільові, так і позацільові ефекти. Серед них, вплив на мевалонатний шлях, що супроводжується пригніченням кількох шляхів клітинного біосинтезу [37].

Довготривале лікування статинами активує процеси гліоконеогенезу, посилюючи експресію генів ключових ферментів, які збільшують продукцію глюкози в печінці [38, 39]. Крім того, інгібітори ГМГ-КоА-редуктази можуть порушувати сигнальні шляхи інсуліну, а також функціонування GLUT-4, який відповідає за поглинання глюкози периферичними клітинами.

Статини здатні викликати зміни в ВЖК, що циркулюють, гормонах (зокрема, адипонектині й лептині), функціонально-структурному стані β -клітин і дозріванні/диференціюванні адипоцитів [31, 40]. Додаткові механізми, зокрема епігенетична регуляція, опосередкована специфічними мікроРНК (класом коротких некодувальних молекул РНК, що беруть участь у регуляції трансляції та деградації РНК), також залучена до процесів зменшення секреції інсуліну [39].

Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази і β -клітини підшлункової залози. Ймовірно, існує кілька механізмів приєднання та утримання гіперглікемії на фоні терапії статинами. Вважається, що реалізація ефектів інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази може здійснюватися на рівні β -клітин підшлункової залози, тобто

порушення синтезу та секреції інсуліну, а також внаслідок розвитку ІР [31]. Затримувальна дія статинів на білок-переносник глюкози GLUT-2 (основний переносник глюкози між печінкою та кров'ю) уповільнює надходження глюкози до β -клітин підшлункової залози, і, як наслідок, викликає зниження секреції інсуліну. Надмірне надходження ЛПНЩ у β -клітини гальмує активність глюкокінази, яка бере участь у фосфорилуванні глюкози [31, 41].

Ймовірним важливим механізмом діабетогенного впливу статинів є пригнічення активності ГМГ-КоА-редуктази. Зокрема, генетичні варіанти ГМГ-КоА-редуктази та лікування статинами пов'язані з надмірною масою тіла та вищим ризиком розвитку ЦД2. Отже, ці ефекти, ймовірно, є результатом пригнічення ГМГ-КоА-редуктази [41]. Крім того, у деяких незалежних дослідженнях повідомлялося, що низькі рівні ХС ЛПНЩ асоціюються з підвищеною небезпекою приєднання ЦД. Разом із тим, збільшення концентрації ХС ЛПНЩ у крові поєднується з нижчим ризиком ЦД, що продемонстровано за допомогою тесту, відомого як SNP-аналіз — «секвенування геному бідняка» (генів, пов'язаних із ліпідним обміном) [41, 42].

Секреція інсуліну в β -клітинах підшлункової залози ініціюється глюкозо-індукованим надходженням Ca^{2+} , що контролюється потенціал-залежними Ca^{2+} -каналами. Внутрішньоклітинний гомеостаз Ca^{2+} чітко регулюється, забезпечує належну секрецію інсуліну та підтримує фізіологічну цілісність β -клітин [41]. Поглинання глюкози активує гліколіз у β -клітинах, і, таким чином, підвищує співвідношення [АТФ]/[АДФ], що сприяє закриттю АТФ-залежних калієвих каналів і деполяризації плазматичної мембрани з подальшою активацією потенціал-залежних Ca^{2+} -каналів, надходженням позаклітинного Ca^{2+} та екзоцитозом інсуліну [43].

Взаємозв'язок між статин-індукованим пригніченням синтезу ХС та порушенням активності Ca^{2+} -каналів L-типу залишається нез'ясованими. *In vitro* симвастатин може безпосередньо інгібувати Ca^{2+} -канали L-типу в β -клітинах острівців підшлункової залози. Зокрема, симвастатин гальмує активність Ca^{2+} -каналів L-типу, отже, ймовірно, існує

Огляди

пряма взаємодія між статином і Ca^{2+} -каналом L-типу [43]. Навпаки, правастатин не володіє здатністю пригнічувати Ca^{2+} -канали L-типу, можливо, внаслідок його ліпофільності [44]. Крім того, тривале статин-опосередковане зниження рівня ХС може призвести до неправильного сортування мембранних білків, зв'язаних із ліпідним бішаром, або до конформаційних змін субодиниць Ca^{2+} -каналів [44].

Ймовірно, що інгібітори ГМГ-КоА-редуктази здатні знижувати мембранний потенціал, пригнічувати активність мітохондріального комплексу II, що зумовлює ОС [45]. Ці нецільові ефекти інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази підтверджені експериментально, зокрема, показано, що симвастатин змінює функцію β -клітин, принаймні, через два механізми: (1) шляхом прямого інгібування АТФ-залежних калієвих каналів і (2) шляхом втручання в мітохондріальне дихання — внаслідок зниження рівня цитозольного АТФ і пригнічення активності Ca^{2+} -каналів L-типу [46].

NLRP3, член підродини NLRP, що входить у сімейство Nod-подібних рецепторів (NLR), відіграє ключову роль у запальних процесах у тканинах із надмірним вмістом ліпідів. NLRP активує інфламасомний комплекс, який бере участь у дозріванні про-інтерлейкіну-1 β до інтерлейкіну-1 β . Потенційними ефекторами, які можуть активувати NLRP3 при метаболічних розладах, є ВЖК і гіперглікемія [47]. Стимулювання цитозольного білка NLRP3 (кріопіріну) активує каспазу-1 — фермент, за участю якого утворюється активна форма інтерлейкіну-1 β . При цьому залучаються різні типи клітин-ефекторів запалення, які запускають каскад клітинних імунних реакцій, зокрема міграцію нейтрофілів у вогнище запалення й виділення зрілих форм прозапальних білків [47].

Крім того, порушення регуляції інфламасоми NLRP3 і регуляції інтерлейкіну-1 β призводять до зниження активності серин/треонінових кіназ (протеїнкіназ В, Akt), що беруть участь в окисному фосфорилуванні рецептора інсуліна та його субстрата. Наслідком цих патофізіологічних процесів є розвиток IP позапечінкових клітин, переважно адипоцитів [31, 41].

Статин-індукована інсулінорезистентність. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази здатні впливати на глікемічний контроль шляхом

зменшення синтезу проміжних метаболітів мевалонової кислоти, таких як ізопреноїди, фарнезилпірофосфат, геранілгераніл-пірофосфат і коензим Q10 (убіхінон, CoQ10) [48]. Пряме пригнічення мевалонатного шляху статинами знижує внутрішньоклітинну концентрацію ізопреноїдів, необхідних для посттрансляційної модифікації G-білків, що важливо для екзоцитозу гранул інсуліну. Порушення синтезу ізопреноїдів призводить до зменшення експресії GLUT-4 та зниження надходження глюкози до адипоцитів, в яких глюкоза перетворюється на ЖК та зберігається у вигляді ТГ.

ХС-незалежні ефекти статинів можна пояснити тим фактом, що інгібітори ГМГ-КоА-редуктази не тільки регулюють синтез ХС у печінці, а й забезпечують клітини організму ізопреноїдами [49]. Ізопреноїди, зокрема фарнезилпірофосфат і геранілгераніл-пірофосфат — це коротколанцюгові ЖК, які пов'язані зі сімейством клітинних сигнальних білків, «малих» G-білків (білків, що зв'язують гуанілові нуклеотиди) і належать до суперродини Ras-малих гуанозинтрифосфатаз — Ras, Rho, Arf, G-білка Rab і Ran [50-52]. Ізопреноїдна група необхідна для функціонування Ras-малих гуанозинтрифосфатаз, деякі з них є молекулярними «перемикачами», інші беруть участь у процесах внутрішньоклітинного мембранного транспорту. Відповідно, позитивні ефекти терапії інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази обґрунтовують стимулювальну роль цих сигнальних молекул щодо клітинної проліферації, ОС, а також їх пригнічувальний вплив на ендотеліальний синтез оксиду азоту.

Адипоцити. Нещодавно було продемонстровано, що використання інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази погіршує процес передачі сигналу інсуліну в адипоцитах, включаючи рецептор інсуліна — білок, який кодується геном *INSR* [53]. Результати численних досліджень показали, що аторвастатин і ловастатин знижують експресію GLUT-4 на плазматичній мембрані адипоцитів лінії 3T3L1. Подібні зміни при застосуванні аторвастатину описані в білій жировій тканині в діабетичних мишей лінії NSY, які, відповідно, порушують толерантність до глюкози.

Статини також порушують процеси утворення кавеол і мікродоменів плазматичної мембрани, на яких після інсулін-стимульованої

транслокації закріплюється GLUT-4 [53]. Припускається, що кавеолін-1, діючи як молекулярний шаперон, стабілізує *INSR*, що необхідно для адекватної передачі сигналу інсуліну в адипоцитах. Відомо, що набуття кавеолами характерної форми залежить від вмісту ХС [54].

Динаміка кавеол жорстко регулюється кавеоліном і кавіновими білками, тому зменшення концентрації ХС може змінити цю регуляцію. Неприятливі ефекти інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази в кавеолах, ймовірно, частково опосередковані стехіометричним зв'язуванням кавеоліну-1 із ХС і кавінами, що демонструє суттєву залежність структури кавеол від ХС [54]. Статин-індуковане зниження ХС призводить до протеасомної деградації кавеоліну-2 і переміщення кавеоліну-1 у цитозоль, що супроводжується змінами структури кавеол [55].

На додаток, статин-опосередковане порушення формування характерної форми кавеол, ймовірно, зменшує секрецію високомолекулярних олігомерних форм адипонектину, що знижує чутливість до інсуліну [56, 57]. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази також впливають на процеси диференціації преадипоцитів до адипоцитів.

Скелетні м'язи. GLUT-4 опосередковує транспорт глюкози в клітини скелетних м'язів, що є ключовим чинником контролю рівня глюкози в крові [58]. Зв'язування інсуліну з *INSR* викликає активацію протеїнкінази В (Akt) і транслокацію везикул, які містять GLUT-4, на плазматичну мембрану, полегшуючи, таким чином, транспорт глюкози [59].

Результати досліджень *in vivo* та *in vitro* свідчать про патофізіологічні зміни в скелетних м'язах, які можуть сприяти розвитку статин-індукованого ЦД2 [41]. Деякі з цих механізмів включають статин-опосередковане інгібування інсулін-стимульованого поглинання глюкози, порушення внутрішньоклітинної передачі сигналів *INSR* і, відповідно, внутрішньоклітинного сигнального шляху (центральними компонентами якого є фосфоінозитид-3-кіназа, Akt та серин-треонінова протеїнкіназа (mTOR)), або надмірне накопичення ВЖК в скелетних м'язах і, як наслідок, пригнічення активності ГМК-КоА-редуктази.

Послідовність подій, які призводять до симвастатин-індукованого зниження поглинання

глюкози починається з порушення фосфорилювання *INSR*, зокрема β -ланцюга [60]. Це супроводжується недостатнім фосфорилюванням Akt, якій, щоб стати активною, необхідне фосфорилювання за залишками Тре308 (через сигнальний шлях інсуліну) і Сер473 (за допомогою mTORC2). Симвастатин, внаслідок дизрегуляції фосфорилювання mTOR (одного з компонентів mTORC2) значно погіршує фосфорилювання Akt за залишками Сер473.

Зменшення внутрішньоклітинної концентрації ХС також вважається одним із провідних механізмів порушення транслокації GLUT-4 [61]. Симвастатин-індуковане блокування інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази може призвести до акумулювання ацетил-КоА (попередника синтезу ЖК) і сприяти їх внутрішньоклітинному накопиченню. Надмірне накопичення ВЖК у скелетних м'язах супроводжується зменшенням транслокації GLUT, пригніченням поглинання глюкози та ймовірним розвитком ІР.

Печінка. Порушення чутливості печінки до інсуліну швидко відбивається на гомеостазі глюкози та рівнях ТГ. Продемонстровано, що лікування інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази пов'язане з погіршенням глікемічного контролю в печінці.

Механізми, які, ймовірно, пов'язані з впливом статинів на метаболізм глюкози в печінці [62-65]:

- терапія статинами пов'язана з незначним підвищенням рівня глюкози в крові натщесерце;
- інгібітори ГМГ-КоА-редуктази здатні стимулювати ендогенне вироблення глюкози шляхом активації фосфоенпіруваткарбоксикінази та глюкозо-6-фосфатази (основних ферментів, що обмежують швидкість глюконеогенезу в гепатоцитах людини);
- активація процесів глюконеогенезу в печінці сприяє характерній для ІР та ЦД2 гіперглікемії;
- накопичення ВЖК у гепатоцитах може супроводжуватись розвитком ЦД2.

Статини й мікроРНК. МікроРНК — це невеликі (22 нуклеотиди) некодувальні регуляторні РНК, які функціонують як посттранскрипційні регулятори експресії генів [66]. МікроРНК залучені до багатьох біологічних процесів, а саме — експресії інсуліну, адаптації

Огляди

скелетних м'язів до підвищення рівня глюкози, чутливості до інсуліну та глюкозо-стимульованої секреції інсуліну. Встановлено, що лікування статинами впливає на експресію кількох мікроРНК, що відіграють центральну роль у регуляції метаболізму ліпідів і глюкози, а також пов'язані з розвитком ЦД2 [66].

МікроРНК-33 також негативно модулює експресію субстрата рецептора інсуліна 2, тим самим впливає на передачу сигналу інсуліну [67]. МікроРНК-33а та мікроРНК-33b — це інтронічні міРНК, що знаходяться в межах генів білка, який зв'язує регуляторні елементи стеролу 2 та 1 відповідно. МікроРНК-33а і мікроРНК-33b беруть участь у регуляції метаболізму ЖК, ліпідів і глюкози, а також залучені до регуляції метаболічних шляхів, які впливають на основні чинники ризику ІР. МікроРНК-33а і мікроРНК-33b, разом із регуляторними елементами стеролу 2 та 1, модулюють внутрішньоклітинний гомеостаз ХС і ЖК.

МікроРНК-33а/б регулюють гомеостаз ХС/ліпідів шляхом зв'язування в 3'UTR генів (3'-кінцевих ділянок, що не трансклюються, і особливих ділянок мікроРНК, які не слугують матрицею для синтезу білків), що беруть участь у транспорті ХС, таких як транспортери АТФ-зв'язувальної касети 1 (ABCA1) та ABCG1, і посилюють або пригнічують його експресію. Крім того, показано, що мікроРНК-33а пригнічує експресію ABCA1 та ABCG1 *in vivo*. Отже, мікроРНК-33а є важливим регулятором ABCA1 та ABCG1, а рівні їх експресії в β -клітинах обернено пропорційні [68, 69].

ABCA1 відіграє важливу роль у запобіганні накопиченню ХС в макрофагах, зокрема опосередковує транспорт ХС із периферичних тканин до апоА-1, а також у зворотному транспортному шляху ХС. Експресія міР-33 призводить до зниження рівня ABCA1, що зумовлює зменшення надходження ХС до апоА-1. Пригнічення функції міР-33 веде до зростання рівня ABCA1 і збільшення транспортування ХС до апоА-1 [69, 70].

МікроРНК-33а-опосередковане зниження регуляції ABCA1 також здатне змінити гомеостаз ХС і порушити секрецію інсуліну, що призводить до дисфункції β -клітин. Встановлено, що симвастатин та аторвастатин

індукують експресію мікроРНК-33а в печінці, що свідчить про зв'язок між зниженою секрецією інсуліну та розвитком статин-індукованого ЦД2 [68-70].

Родина мікроРНК-27 (мікроРНК-27а і мікроРНК-27b) — ключові регулятори обміну ХС та гомеостазу ліпідів [31, 71]. МікроРНК-27а безпосередньо пригнічує високоафінний рецептор ЛПНЩ РНК і знижує рівні білка, зв'язуючись із 3'UTR рецептора ЛПНЩ мікроРНК. Крім того, мікроРНК-27а, опосередковано, завдяки посиленню регуляції інгібіторів пропротеїнової конвертази субтилізин-кексинового типу 9, зменшує експресію рецептора ЛПНЩ. Повідомляється, що активність мікроРНК-27а і мікроРНК-27b у клітинах гепатоцелюлярної карциноми людини дозозалежно регулюється симвастатином. Крім того, на тлі ЦД2 (за умов хронічної гіперглікемії) спостерігається дисрегуляція мікроРНК-27а в жировій тканині та адипоцитах лінії 3T3-L1.

Продемонстровано, що вплив інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази на процеси утворення глюкози печінкою опосередковується через модуляцію експресії ферментів глюконеогенезу та активацією кластера мікроРНК-183/96/182 [72]. Зокрема, інкубація гепатоцитів з аторвастатином, симвастатином або правастатином посилює експресію фосфоенілпіруваткарбоксікінази та глюкозо-6-фосфатази.

Ефекти інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази включають мікроРНК-183/96/182-опосередковане зниження регуляції фактора транскрипції 7, подібного фактора 2 (TCF7L2), який модулює печінковий і периферичний метаболізм глюкози та контроль глікемії. Також він зменшує активність процесів глюконеогенезу в печінці, ймовірно, шляхом інгібування транскрипційної активності позитивних регуляторів фосфоенілпіруваткарбоксікінази та глюкозо-6-фосфатази [72, 73].

Результати низки досліджень свідчать, що в пацієнтів, які отримують тривале лікування статинами, спостерігається підвищена експресія кластера мікроРНК, що призводить до стійкої активації глюконеогенезу, і, в кінцевому підсумку, сприяє розвитку ЦД2 [72, 73].

Таким чином, результати експериментальних робіт *in vitro* та *in vivo*, а також клінічних

досліджень підтверджують діабетогенну дію інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази. Хоч безліч питань залишаються на сьогодні ще не з'ясованими, фактичні дані свідчать про здатність статинів дійсно збільшувати ризик розвитку ЦД2, причому вплив деяких інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази є вищим, ніж інших (наприклад, симвастатину, розувастатину та аторвастатину порівняно з правастатином).

Основні положення оцінки ризику розвитку статин-індукованого ЦД. При оцінці ризиків розвитку ЦД слід враховувати наступні положення: 1) у пацієнтів з атеросклеротичними ССЗ (АССЗ), які отримували статини, ризик приєднання ЦД на порядок нижчий, ніж небезпека розвитку серйозних несприятливих серцево-судинних подій; 2) предіабет діагностований у багатьох хворих, у яких спостерігалась маніфестація ЦД (надмірна вага, ІР, генетична схильність тощо); 3) застосування статинів могло прискорити появу ЦД на кілька місяців, але зазвичай не спричиняє розвиток ЦД у нетолерантних до нього людей; 4) ризик ЦД пов'язаний із застосуванням високоінтенсивної терапії статинами або високих доз препаратів інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази; 5) застосування статинів при маніфестації ЦД дає кількісно більші переваги, оскільки ризик розвитку АССЗ у таких пацієнтів також збільшується [74, 75]. Загалом, більшість клінічних рекомендацій стверджують, що сукупні переваги статинів переважають занепокоєння, пов'язані з можливістю розвитку ЦД.

До ключових положень, пов'язаних із діабетогенною дією статинів, необхідно віднести наступні [31]:

- метааналіз даних клінічних випробувань виявив збільшення ризику вперше діагностованого ЦД, пов'язаного з терапією статинами, на 10-12%, причому ризик зростав при використанні інтенсивних схем лікування;
- результати менделівських рандомізаційних досліджень свідчать, що вплив інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази на метаболізм глюкози сприяє зменшенню ефективності основної мети терапії статинами, а саме — пригніченню активності інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази;
- дані *in vitro* та *in vivo* свідчать про те, що статини зменшують синтез продуктів мевалонатного шляху та збільшують навантаження

клітин ХС, що призводить до порушення функції β -клітин та зниження чутливості до інсуліну;

- переваги статинів у зменшенні ССЗ значно перевищують негативні наслідки ризику приєднання ЦД, отже застосування інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази має залежати від індивідуального ризику ЦД;
- застосування статинів до встановлення діагнозу ЦД не збільшує поширеність мікросудинних захворювань; крім того, вплив інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази на глікемічний контроль незначний у пацієнтів із ЦД;
- пацієнтам, які приймають статини, особливо хворим із чинниками ризику розвитку ЦД, необхідно контролювати можливість розвитку дисглікемії та надавати відповідні поради щодо дієти та способу життя.

Основні положення, пов'язані з використанням статинів у пацієнтів із високим ризиком розвитку ЦД. До основних положень, пов'язаних із використанням статинів у пацієнтів із високим ризиком розвитку ЦД відносять [6]:

- статини — обов'язковий компонент багатофакторної профілактики СС ускладнень у хворих на ЦД;
- користь від застосування статинів як засобів первинної та вторинної профілактики в пацієнтів дуже високого, високого та помірного ризику значно перевершує ризик виявлення нових випадків ЦД;
- механізми розвитку порушень вуглеводного обміну на тлі ліпідознижувальної терапії статинами — складні й на сьогодні недостатньо добре вивчені; ймовірно, є відмінність за частотою розвитку ЦД у пацієнтів, які отримують різні лікарські препарати із групи інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази;
- ризик розвитку ЦД закономірно пов'язаний із чинниками ризику захворювання в конкретного пацієнта і в більшості випадків спостерігається в пацієнтів із порушеною толерантністю до глюкози.

У **таблиці 2** представлено рекомендації Європейського товариства кардіологів та Європейської Асоціації з вивчення діабету (European Society of Cardiology (ESC) / European Association for the Study of Diabetes (EASD)) щодо особливостей ліпідознижувальної терапії ДЛП у пацієнтів із ЦД [6].

Огляди

Таблиця 2. Рекомендації ESC/EASD щодо особливостей ліпідознижувальної терапії в контролі ДЛП [6].

Table 2. ESC/EASD recommendations on the features of lipid-lowering therapy in lipid-lowering drugs control [6].

Рекомендації Recommendations	Клас ^a Class ^a	Рівень ^b Level ^b
Лікування Treatment		
Пацієнтам із ЦД і високими рівнями ХС ЛПНЩ в якості гіполіпідемічної терапії першої лінії рекомендовані статини: призначення статинів визначається за профілем СС ризику і з урахуванням рекомендованого цільового рівня ХС ЛПНЩ (або ХС, який не пов'язаний із ліпопротеїнами високої щільності) Statins are recommended as the first-choice lipid-lowering treatment in patients with diabetes mellitus and high LDL-C levels: administration of statins is defined based on the cardiovascular risk profile of the patient and the recommended LDL-C (or non-high-density-lipoprotein cholesterol) target levels	I	A
У разі недосягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ рекомендована комбінована терапія, що включає статин і езетиміб У пацієнтів із дуже високим СС ризиком і збереженим високим рівнем ХС ЛПНЩ попри комбіновану терапію статинами в максимальній стерпній дозі і езетимібом або при нестерпності статинів рекомендовано застосування інгібіторів PCSK9 If the target LDL-C is not reached, combination therapy with statin and ezetimibe is recommended In patients at very high cardiovascular risk, with persistent high LDL-C despite combined with a maximum tolerated statin dose, in combination with ezetimibe, or in patients with statin intolerance, an inhibitor of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 is recommended	I	B
У пацієнтів із низьким рівнем ХС ЛПНЩ і високим вмістом тригліцеридів слід рекомендувати заходи щодо зміни способу життя (зокрема, зниження маси тіла та зменшення споживання швидкозасвоюваних вуглеводів й алкоголю) і призначення фібратів Life style intervention (with a focus on weight reduction, and decreased consumption of fast-absorbed carbohydrates and alcohol) and fibrates should be considered in patients with low high-density-lipoprotein cholesterol and high triglyceride levels	IIa	B
Перед призначенням комбінованого лікування доцільно інтенсифікувати терапію статинами Intensification of statin therapy should be considered before the introduction of combination therapy	IIa	C
Пацієнтам із ЦД1 і високим СС ризиком незалежно від вихідного рівня ХС ЛПНЩ доцільно призначення статинів Statins should be considered in patients with type 1 diabetes mellitus at a high cardiovascular risk, irrespective of the baseline LDL-C level	IIa	A
У безсимптомних пацієнтів із ЦД1 старше 30 років може бути розглянуто призначення статинів Statins may be considered in asymptomatic patients with type 1 diabetes mellitus beyond the age of 30 years	IIb	C
Статини не рекомендовані жінкам дітородного віку Statins are not recommended in women of childbearing potential	III	A

Примітки: ^a — клас рекомендацій; ^b — рівень доказовості; PCSK9 — пропротеїнова конвертаза субтилїзин/кесин типу 9.

Notes: ^a — class of recommendation; ^b — level of evidence; PCSK9 — proprotein convertase subtilisin/kexin type 9.

Провідні експерти Європейського товариства з атеросклерозу (European Atherosclerosis Society, EAS) рекомендують, при розв'язанні питання про можливість використання статинів у пацієнтів із групи ризику ЦД, зважувати співвідношення ризику та вигоди. Очевидно, що користь від застосування статинів у пацієнтів із підвищеним ризиком ССЗ набагато перевищує наявний незначний абсолютний ризик розвитку ЦД2. При цьому навіть якщо в пацієнта розвивається ЦД, то ризики, пов'язані з ССЗ, набагато більші, ніж небезпека приєднання ЦД.

Перш ніж почати терапію статинами, необхідно попередньо оцінити ступінь ризику ЦД [6]. Особам із високим ризиком розвитку ЦД2, які отримують статини, необхідно

регулярно контролювати рівні глікованого гемоглобіну і глюкози в крові. Ризик переходу від порушеної толерантності до глюкози до ЦД може бути знижений внаслідок зміни способу життя та використання цукрознижувальної терапії. Якщо в пацієнта під час лікування статинами розвивається ЦД, терапію статинами слід продовжувати та здійснювати лікування ЦД відповідно до положень національних рекомендацій. Ця позиція знайшла відбиття в рекомендаціях ESC/EAS щодо лікування ДЛП.

ESC (2021) пропонує, подібно до профілактики ССЗ у здорових людей, поетапний підхід до контролю ліпідів залежно від ризику, очікуваної користі протягом усього життя, супутніх захворювань і переваг гіполіпідемічної терапії в конкретного пацієнта [2].

Таблиця 3. Рекомендації ESC (2021) по лікуванню ДЛП при ЦД [2]**Table 3.** ESC recommendations (2021) for the treatment of dyslipidemias in diabetes mellitus [2]

Рекомендації Recommendations	Клас ^a Class ^a	Рівень ^b Level ^b
Пацієнтам із ЦД2 із дуже високим ризиком ССЗ (наприклад, із діагностованими АССЗ та/або з важкою формою уражень органів-мішеней) рекомендується використовувати інтенсивну ліпідознижувальну терапію, метою якої є зниження рівня ХС ЛПНЩ на $\geq 50\%$ (досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ $< 1,4$ ммоль/л) ^d In patients with type 2 DM at very high risk (e.g. with established ASCVD and/or severe target organ damage ^c), intensive lipid-lowering therapy, ultimately ^d aiming at $\geq 50\%$ LDL-C reduction and an LDL-C of < 1.4 mmol/L (55 mg/dL) is recommended	I	A
Пацієнтам із ЦД2 > 40 років і високим ризиком ССЗ рекомендується використовувати ліпідознижувальну терапію, кінцевою метою якої є зниження рівня ХС ЛПНЩ на $\geq 50\%$ (досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ $< 1,8$ ммоль/л) In patients with type 2 DM > 40 years at high risk, lipid-lowering treatment with an ultimate LDL-C goal of $\geq 50\%$ LDL-C reduction and an LDL-C of < 1.8 mmol/L (70 mg/dL) is recommended	I	A
Терапія статинами може бути розглянута в осіб віком ≤ 40 років із ЦД1 або ЦД2 з діагностованими ураженнями органів-мішеней ^c та або рівнем ХС ЛПНЩ $> 2,6$ ммоль/л (якщо не планується вагітність) Statin therapy may be considered in persons aged ≤ 40 years with type 1 or type 2 DM with evidence of target organ damage ^c and/or an LDL-C level > 2.6 mmol/L (100 mg/dL), as long as pregnancy is not being planned	IIb	C
Якщо цільовий рівень ХС ЛПНЩ не досягнуто, слід розглянути можливість комбінації статинів з езетимібом If the target LDL-C level is not reached, statin combination with ezetimibe should be considered	IIa	B

Примітки: ^a — клас рекомендацій; ^b — рівень доказовості; ^c — важка форма уражень органів-мішеней включає швидкість клубочкової фільтрації < 45 мл/хв/1,73 м²; швидкість клубочкової фільтрації 46-79 мл/хв/1,73 м² плюс мікроальбумінурія; протеїнурія; мікроангіо- та нейропатії щонайменше в трьох різних локалізаціях (наприклад, альбумінурія плюс ретинопатія плюс нейропатія);
^d — з метою досягнення цільових показників ХС ЛПНЩ рекомендується використовувати поетапний підхід.

Notes: ^a — class of recommendation; ^b — level of evidence; ^c — severe target organ damage in this specific context includes the glomerular filtration rate < 45 mL/min/1.73 m²; glomerular filtration rate 46-79 mL/min/1.73 m² plus microalbuminuria; proteinuria; microangio- and neuropathy in at least three different locations (e.g. albuminuria plus retinopathy plus neuropathy); ^d — a stepwise approach to LDL-C targets is recommended.

Відповідно до нових рекомендацій із профілактики ССЗ, опублікованих ESC у 2021 р., для пацієнтів зі встановленим діагнозом АССЗ і для хворих на ЦД із дуже високим ризиком (із діагностованим АССЗ або тяжким ураженням органів-мішеней) цільове значення ХС ЛПНЩ повинно становити $< 1,4$ ммоль/л (або зниження вихідного показника на $\geq 50\%$); для пацієнтів із ЦД > 40 років і високим ризиком — $1,8$ ммоль/л (або зниження вихідного показника на $\geq 50\%$) [2].

У цьому документі представлені рекомендації для відносно здорових людей віком > 70 років із дуже високим і високим ризиком ССЗ: цим категоріям слід підтримувати вміст ХС ЛПНЩ на рівні $< 1,4$ ммоль/л і $< 1,8$ ммоль/л відповідно або знижувати вихідний показник на $\geq 50\%$. У пацієнтів із ЦД, які не досягають цільових показників ХС ЛПНЩ за допомогою статинів та/або езетимібу, можна використовувати інгібітори PCSK9 [2] (таблиця 3).

Таким чином, можна зробити висновок, що на сьогодні, на молекулярному рівні тривають дослідження, спрямовані на з'ясування статин-індукованих механізмів розвитку ЦД2. За результатами численних обсерваційних досліджень встановлено, що терапія інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази хоч і впливає на приєднання ЦД2, однак сприяє зниженню приєднання і/або прогресування ССЗ. Отже, із метою досягнення цільових рівнів ХС ЛПНЩ приймання статинів слід продовжувати пацієнтам із високим або дуже високим ризиком ССЗ. Необхідно пам'ятати, що перед початком призначення інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази необхідно оцінити ризик розвитку ЦД.

Список використаної літератури

1. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J. 2020 Dec 1;41(2):255-323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486.
2. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021 Sep 7;42(34):3227-37. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.
3. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2010 Apr 29;362(17):1575-85. doi: 10.1056/NEJMoa1001286.
4. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008 Jun 12;358(24):2560-72. doi: 10.1056/NEJMoa0802987.

Огляди

5. Jellinger PS. American Association of Clinical Endocrinologists/ American College of Endocrinology Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease Clinical Practice Guidelines. *Diabetes Spectr.* 2018 Aug;31(3):234-45. doi: 10.2337/ds18-0009.
6. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020 Jan 1;41(1):111-88. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
7. Gao L, Zhang Y, Wang X, Dong H. Association of apolipoproteins A1 and B with type 2 diabetes and fasting blood glucose: a cross-sectional study. *BMC Endocr Disord.* 2021 Apr 1;21(1):59. doi: 10.1186/s12902-021-00726-5.
8. Rhee EJ, Kim HC, Kim JH, Lee EY, Kim BJ, Kim EM, et al.; Committee of Clinical Practice Guideline of Korean Society of Lipid and Atherosclerosis. 2018 Guidelines for the management of dyslipidemia in Korea. *Korean J Intern Med.* 2019 Sep;34(5):1171. doi: 10.3904/kjim.2019.188.e1.
9. Behbodikhah J, Ahmed S, Elyasi A, Kasselmann LJ, De Leon J, Glass AD, et al. Apolipoprotein B and cardiovascular disease: biomarker and potential therapeutic target. *Metabolites.* 2021 Oct 8;11(10):690. doi: 10.3390/metabo11100690.
10. Di Bartolo BA, Scherer DJ, Nicholls SJ. Inducing apolipoprotein A-I synthesis to reduce cardiovascular risk: from ASSERT to SUSTAIN and beyond. *Arch Med Sci.* 2016 Dec 1;12(6):1302-7. doi: 10.5114/aoms.2016.62906.
11. Ormazabal V, Nair S, Elfeky O, Aguayo C, Salomon C, Zuñiga FA. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol.* 2018 Aug 31;17(1):122. doi: 10.1186/s12933-018-0762-4.
12. Hasheminasabgorji E, Jha JC. Dyslipidemia, diabetes and atherosclerosis: role of inflammation and ROS-redox-sensitive factors. *Biomedicines.* 2021 Nov 3;9(11):1602. doi: 10.3390/biomedicines9111602.
13. Zhang T, Chen J, Tang X, Luo Q, Xu D, Yu B. Interaction between adipocytes and high-density lipoprotein: new insights into the mechanism of obesity-induced dyslipidemia and atherosclerosis. *Lipids Health Dis.* 2019 Dec 16;18(1):223. doi: 10.1186/s12944-019-1170-9.
14. Heidari F, Rabizadeh S, Mansournia MA, Mirmiranpoor H, Salehi SS, Akhavan S, et al. Inflammatory, oxidative stress and anti-oxidative markers in patients with endometrial carcinoma and diabetes. *Cytokine.* 2019 Aug;120:186-90. doi: 10.1016/j.cyto.2019.05.007.
15. Oguntibeju OO. Type 2 diabetes mellitus, oxidative stress and inflammation: examining the links. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol.* 2019 Jun 15;11(3):45-63.
16. Zhao Y, Liu L, Yang S, Liu G, Pan L, Gu C, et al. Mechanisms of atherosclerosis induced by postprandial lipemia. *Front Cardiovasc Med.* 2021 Apr 29;8:636947. doi: 10.3389/fcvm.2021.636947.
17. Xia XD, Peng ZS, Gu HM, Wang M, Wang GQ, Zhang DW. Regulation of PCSK9 expression and function: mechanisms and therapeutic implications. *Front Cardiovasc Med.* 2021 Oct 15;8:764038. doi: 10.3389/fcvm.2021.764038.
18. Mooradian AD. Diabetes and atherogenic dyslipidemia. In Saldaña JR, ed. *Diabetes textbook: clinical principles, patient management and public health issues.* Basel: Springer, Cham. Springer Nature Switzerland AG 2019. p. 587-96. doi: 10.1007/978-3-030-11815-0_38.
19. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. Diabetic cardiac autonomic neuropathy. In Saldaña JR, ed. *Diabetes textbook: clinical principles, patient management and public health issues.* Basel: Springer, Cham. Springer Nature Switzerland AG, 2019. p. 825-50. doi: 10.1007/978-3-030-11815-0_53.
20. Lazarte J, Hegele RA. Dyslipidemia management in adults with diabetes. *Can J Diabetes.* 2020 Feb;44(1):53-60. doi: 10.1016/j.cjcd.2019.07.003.
21. Serhiyenko VA, Serhiyenko LM, Serhiyenko AA. Recent advances in the treatment of neuropathies in type 2 diabetes mellitus patients: focus on benfotiamine (review and own data). In Berhardt LV, ed. *Advances in medicine and biology (numbered series).* New York: Nova Science Publishers; 2020. p. 1-80.
22. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019 Sep 10;140(11):e563-e95. doi: 10.1161/CIR.0000000000000677.
23. Pencina MJ, Navar-Boggan AM, D'Agostino RB Sr, Williams K, Neely B, Sniderman AD, et al. Application of new cholesterol guidelines to a population-based sample. *N Engl J Med.* 2014 Apr 10;370(15):1422-31. doi: 10.1056/NEJMoa1315665.
24. Pradhan A, Bhandari M, Sethi R. Ezetimibe and improving cardiovascular outcomes: current evidence and perspectives. *Cardiol Res Pract.* 2020 Jun 28;2020:9815016. doi: 10.1155/2020/9815016.
25. Toth PP, Banach M. Statins: then and now. *Methodist Debakey Cardiovasc J.* 2019 Jan-Mar;15(1):23-31. doi: 10.14797/mdcj-15-1-23.
26. Morieri ML, Vitturi N, Avogaro A, Targher G, Fadini GP; DARWIN-T2D Network of the Italian Diabetes Society. Prevalence of hepatic steatosis in patients with type 2 diabetes and response to glucose-lowering treatments. A multicenter retrospective study in Italian specialist care. *J Endocrinol Invest.* 2021 Sep;44(9):1879-89. doi: 10.1007/s40618-021-01501-y.
27. Pang J, Chan DC, Watts GF. The knowns and unknowns of contemporary statin therapy for familial hypercholesterolemia. *Curr Atheroscler Rep.* 2020 Sep 1;22(11):64. doi: 10.1007/s11883-020-00884-2.
28. Ramos R, Comas-Cufí M, Martí-Lluch R, Balló E, Ponjoan A, Alves-Cabrata L, et al. Statins for primary prevention of cardiovascular events and mortality in old and very old adults with and without type 2 diabetes: retrospective cohort study. *BMJ.* 2018 Sep 5;366: k3359. doi: 10.1136/bmj.k3359.
29. Daiber A, Chlopicki S. Revisiting pharmacology of oxidative stress and endothelial dysfunction in cardiovascular disease: Evidence for redox-based therapies. *Free Radic Biol Med.* 2020 Sep;157:15-37. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.02.026.
30. Mach F., Ray K.K., Wiklund O., Corsini A., Catapano A.L., Bruckert E, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence – focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. *Eur Heart J.* 2018 Jul 14;39(27):2526-39. doi: 10.1093/eurheartj/ehy182.
31. Betteridge DJ, Carmena R. The diabetogenic action of statins – mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol.* 2016 Feb;12(2):99-110. doi: 10.1038/nrendo.2015.194.
32. Chogtu B, Magazine R, Bairy KL. Statin use and risk of diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 2015 Mar 15;6(2):352-7. doi: 10.4239/wjcd.v6.i2.352.
33. Newman CB, Preiss D, Tobert JA, Jacobson TA, Page RL 2nd, Goldstein LB, et al; American Heart Association Clinical Lipidology, Lipoprotein, Metabolism and Thrombosis Committee, a Joint Committee of the Council on Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology and Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Clinical Cardiology; and Stroke Council. Statin safety and associated adverse events: a scientific statement from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019 Feb;39(2):e38-e81. doi: 10.1161/ATV.0000000000000073.
34. Ridker PM, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJ, Khurmi NS, et al; JUPITER Trial Study Group. Baseline characteristics of participants in the JUPITER trial, a randomized placebo-controlled primary prevention trial of statin therapy among individuals with low low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein. *Am J Cardiol.* 2007 Dec 1;100(11):1659-64. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.09.072.
35. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA.* 2011 Jun 22;305(24):2556-64. doi: 10.1001/jama.2011.860.
36. Livingstone SJ, Looker HC, Akbar T, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, et al. Effect of atorvastatin on glycaemia progression in patients with diabetes: an analysis from the Collaborative Atorvastatin in Diabetes Trial (CARDS). *Diabetologia.* 2016 Feb;59(2):299-306. doi: 10.1007/s00125-015-3802-6.
37. Brault M, Ray J, Gomez YH, Mantzoros CS, Daskalopoulou SS. Statin treatment and new-onset diabetes: a review of proposed mechanisms. *Metabolism.* 2014 Jun;63(6):735-45. doi: 10.1016/j.metabol.2014.02.014.
38. Nakata M, Nagasaka S, Kusaka I, Matsuoka H, Ishibashi S, Yada T. Effects of statins on the adipocyte maturation and expression of glucose

- transporter 4 (SLC2A4): implications in glycaemic control. *Diabetologia*. 2006 Aug;49(8):1881-92. doi: 10.1007/s00125-006-0269-5.
39. Zhao W, Zhao SP. Different effects of statins on induction of diabetes mellitus: an experimental study. *Drug Des Devel Ther*. 2015 Nov 24;9:6211-23. doi: 10.2147/DDDT.S87979.
 40. Mancini GB, Baker S, Bergeron J, Fitchett D, Frohlich J, Genest J, et al. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Canadian Consensus Working Group Update (2016). *Can J Cardiol*. 2016 Jul;32(7 Suppl): S35-65. doi: 10.1016/j.cjca.2016.01.003.
 41. Galicia-Garcia U, Jebari S, Larrea-Sebal A, Uribe KB, Siddiqi H, Ostolaza H, et al. Statin treatment-induced development of type 2 diabetes: from clinical evidence to mechanistic insights. *Int J Mol Sci*. 2020 Jul 2;21(13):4725. doi: 10.3390/ijms21134725.
 42. Ward NC, Watts GF, Eckel RH. Statin toxicity. *Circ Res*. 2019 Jan 18;124(2):328-50. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.312782.
 43. Ashcroft FM, Rorsman P. K(ATP) channels and islet hormone secretion: new insights and controversies. *Nat Rev Endocrinol*. 2013 Nov;9(11):660-9. doi: 10.1038/nrendo.2013.166.
 44. Han KH. Functional implications of HMG-CoA reductase inhibition on glucose metabolism. *Korean Circ J*. 2018 Nov;48(11):951-63. doi: 10.4070/kcj.2018.0307.
 45. Sadighara M, Amirshardost Z, Minaiyan M, Hajhashemi V, Naserzadeh P, Salimi A, et al. Toxicity of atorvastatin on pancreas mitochondria: a justification for increased risk of diabetes mellitus. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2017 Feb;120(2):131-7. doi: 10.1111/bcpt.12656.
 46. Curry L, Almkukhtar H, Alahmed J, Roberts R, Smith PA. Simvastatin inhibits L-type Ca²⁺-channel activity through impairment of mitochondrial function. *Toxicol Sci*. 2019 Jun 1;169(2):543-52. doi: 10.1093/toxsci/kfz068.
 47. Pei G, Dorhoi A. NOD-Like Receptors: Guards of cellular homeostasis perturbation during infection. *Int J Mol Sci*. 2021 Jun 23;22(13):6714. doi: 10.3390/ijms22136714.
 48. Kuzyk CL, Anderson CC, Roede JR. Simvastatin induces delayed apoptosis through disruption of glycolysis and mitochondrial impairment in neuroblastoma cells. *Clin Transl Sci*. 2020 May;13(3):563-2. doi: 10.1111/cts.12740.
 49. Eschenhagen T, Laufs U. Statins do more than lower cholesterol—depending on what you eat? *Circulation*. 2021 May 4;143(18):1793-6. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054183.
 50. Copps KD, White MF. Regulation of insulin sensitivity by serine/threonine phosphorylation of insulin receptor substrate proteins IRS1 and IRS2. *Diabetologia*. 2012 Oct;55(10):2565-82. doi: 10.1007/s00125-012-2644-8.
 51. Ho CK, Sriram G, Dipple KM. Insulin sensitivity predictions in individuals with obesity and type II diabetes mellitus using mathematical model of the insulin signal transduction pathway. *Mol Genet Metab*. 2016 Nov;119(3):288-92. doi: 10.1016/j.ymgme.2016.09.007.
 52. Moraes-Vieira PM, Saghatelian A, Kahn BB. GLUT4 expression in adipocytes regulates *de novo* lipogenesis and levels of a novel class of lipids with anti-diabetic and anti-inflammatory effects. *Diabetes*. 2016 Jul;65(7):1808-15. doi: 10.2337/db16-0221.
 53. Li R, Chen LZ, Zhao SP, Huang XS. Inflammation activation contributes to adipokine imbalance in patients with acute coronary syndrome. *PLoS One*. 2016 Mar 17;11(3): e0151916. doi: 10.1371/journal.pone.0151916.
 54. Garcia JG, Ansorena E, Milagro FI, Zalba G, de Miguel C. Endothelial Nox5 expression modulates glucose uptake and lipid accumulation in mice fed a high-fat diet and 3T3-L1 adipocytes treated with glucose and palmitic acid. *Int J Mol Sci*. 2021 Mar 8;22(5):2729. doi: 10.3390/ijms22052729.
 55. Zhang Q, Dong J, Yu Z. Pleiotropic use of Statins as non-lipid-lowering drugs. *Int J Biol Sci*. 2020 Aug 13;16(14):2704-11. doi: 10.7150/ijbs.42965.
 56. Breen MR, Camps M, Carvalho-Simoes F, Zorzano A, Pilch PF. Cholesterol depletion in adipocytes causes caveolae collapse concomitant with proteosomal degradation of cavin-2 in a switch-like fashion. *PLoS One*. 2012;7(4): e34516. doi: 10.1371/journal.pone.0034516.
 57. Krautbauer S, Neumeier M, Eisinger K, Hader Y, Dada A, Schmitz G, et al. LDL but not HDL increases adiponectin release of primary human adipocytes. *Exp Mol Pathol*. 2013 Dec;95(3):325-9. doi: 10.1016/j.yexmp.2013.10.002.
 58. Bradley H, Shaw CS, Worthington PL, Shepherd SO, Cocks M, Wagenmakers AJ. Quantitative immunofluorescence microscopy of subcellular GLUT4 distribution in human skeletal muscle: effects of endurance and sprint interval training. *Physiol Rep*. 2014 Jul 22;2(7): e12085. doi: 10.14814/phy2.12085.
 59. Sadler JB, Bryant NJ, Gould GW, Welburn CR. Posttranslational modifications of GLUT4 affect its subcellular localization and translocation. *Int J Mol Sci*. 2013 May 10;14(5):9963-78. doi: 10.3390/ijms14059963.
 60. Sanvee GM, Panajatovic MV, Bouitbir J, Krähenbühl S. Mechanisms of insulin resistance by simvastatin in C2C12 myotubes and in mouse skeletal muscle. *Biochem Pharmacol*. 2019 Jun;164:23-33. doi: 10.1016/j.bcp.2019.02.025.
 61. Kain V, Kapadia B, Misra P, Saxena U. Simvastatin may induce insulin resistance through a novel fatty acid mediated cholesterol independent mechanism. *Sci Rep*. 2015 Sep 8;5:13823. doi: 10.1038/srep13823.
 62. Ling Z, Shu N, Xu P, Wang F, Zhong Z, Sun B, et al. Involvement of pregnane X receptor in the impaired glucose utilization induced by atorvastatin in hepatocytes. *Biochem Pharmacol*. 2016 Jan 15;100:98-111. doi: 10.1016/j.bcp.2015.11.023.
 63. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al; ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The sixth joint task force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016 Aug 1;37(29):2315-81. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106.
 64. Gotoh S, Negishi M. Statin-activated nuclear receptor PXR promotes SGK2 dephosphorylation by scaffolding PP2C to induce hepatic gluconeogenesis. *Sci Rep*. 2015 Sep 22;5:14076. doi: 10.1038/srep14076.
 65. Hatting M, Tavares CDJ, Sharabi K, Rines AK, Puigserver P. Insulin regulation of gluconeogenesis. *Ann NY Acad Sci*. 2018 Jan;1411(1):21-35. doi: 10.1111/nyas.13435.
 66. Fernández-Hernando C, Ramírez CM, Goedeke L, Suárez Y. MicroRNAs in metabolic disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013 Feb;33(2):178-85. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.300144.
 67. Allen RM, Marquart TJ, Albert CJ, Suchy FJ, Wang DQ, Ananthanarayanan M, et al. miR-33 controls the expression of biliary transporters, and mediates statin- and diet-induced hepatotoxicity. *EMBO Mol Med*. 2012 Sep;4(9):882-95. doi: 10.1002/emmm.201201228.
 68. Vickers KC, Shoucri BM, Levin MG, Wu H, Pearson DS, Osei-Hwedieh D, et al. MicroRNA-27b is a regulatory hub in lipid metabolism and is altered in dyslipidemia. *Hepatology*. 2013 Feb;57(2):533-42. doi: 10.1002/hep.25846.
 69. Zhang H, Lamon BD, Moran G, Sun T, Gotto AM Jr, Hajjar DP. Pitavastatin differentially modulates microRNA-associated cholesterol transport proteins in macrophages. *PLoS One*. 2016 Jul 14;11(7): e0159130. doi: 10.1371/journal.pone.0159130.
 70. Zhang M, Wu JF, Chen WJ, Tang SL, Mo ZC, Tang YY, et al. MicroRNA-27a/b regulates cellular cholesterol efflux, influx and esterification/hydrolysis in THP-1 macrophages. *Atherosclerosis*. 2014 May;234(1):54-64. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.02.008.
 71. Alvarez ML, Khosroheidari M, Eddy E, Done SC. MicroRNA-27a decreases the level and efficiency of the LDL receptor and contributes to the dysregulation of cholesterol homeostasis. *Atherosclerosis*. 2015 Oct;242(2):595-604. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.08.023.
 72. Hakkola J, Rysä J, Hukkanen J. Regulation of hepatic energy metabolism by the nuclear receptor PXR. *Biochim Biophys Acta*. 2016 Sep;1859(9):1072-82. doi: 10.1016/j.bbgrm.2016.03.012.
 73. Neve B, Le Bacquer O, Caron S, Huyvaert M, Leloire A, Poulain-Godefroy O, et al. Alternative human liver transcripts of TCF7L2 bind to the gluconeogenesis regulator HNF4a at the protein level. *Diabetologia*. 2014 Apr;57(4):785-96. doi: 10.1007/s00125-013-3154-z.
 74. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*. 2010 Feb 27;375(9716):735-42. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61965-6.
 75. Maki KC, Diwadkar-Navsariwala V, Kramer MW. Statin use and risk for type 2 diabetes: what clinicians should know. *Postgrad Med*. 2018 Mar;130(2):166-72. doi: 10.1080/00325481.2018.1402658.

Огляди

Список скорочень

Апо — аполіпопротеїн
АССЗ — атеросклеротичні серцево-судинні захворювання
ВЖК — вільні жирні кислоти
ГКС — гострий коронарний синдром
ГМГ-КоА — 3-гідрокси-3-метилглутарил-кофермент А
ДЛП — дисліпопротеїнемія
ЖК — жирні кислоти
ІР — інсулінова резистентність
МС — метаболічний синдром
ОС — оксидативний стрес
ССЗ — серцево-судинні захворювання
ТГ — тригліцериди
ХКС — хронічний коронарний синдром
ХС — холестерин
ХС ЛПВЩ — холестерин ліпопротеїнів високої щільності
ХС ЛПДНЩ — холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності
ХС ЛПНЩ — холестерин ліпопротеїнів низької щільності
ЦД — цукровий діабет
ЦД1 — цукровий діабет 1-го типу
ЦД2 — цукровий діабет 2-го типу
Акт — протеїнкіназа В
GLUT-4 — транспортер глюкози типу 4

Diabetes Mellitus, dyslipoproteinemia and statins

V.A. Serhiyenko, A.A. Serhiyenko

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

Abstract. The main role in the pathogenesis of cardiovascular disease (CVD) in diabetes mellitus (DM) belongs to the mechanisms associated with chronic hyperglycemia and diabetic (atherogenic) dyslipoproteinemia (DLP). Effective treatment of DLP, arterial hypertension is accompanied by a decrease in the incidence of macrovascular complications. Therefore, reducing the risk of CVD in patients with DM requires a multifactorial approach, including control of leading atherogenic factors and, above all, the content of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C). The use of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors is considered to be a primary link in the pharmacological strategy for the treatment of atherogenic DLP, based on the convincing results of numerous clinical trials. An important aspect is the pleiotropic effects of HMG-CoA reductase inhibitors, in particular, improving the endothelial function, increasing the stability of atherosclerotic plaques, reducing oxidative stress, inflammation, and function status of platelets. However, the use of statins has been associated with the development of new cases of DM. The mechanisms by which statins may contribute to the development of type 2 DM are not fully understood, but both targeted and non-targeted effects may be involved in these processes. Effects on the mevalonate pathway, activation of gluconeogenesis, insulin signaling pathways, and glucose transporter type 4 are among them. HMG-CoA reductase inhibitors can cause statin-induced insulin resistance, changes in circulating free

fatty acids; adiponectin and leptin; functional and structural state of β -cells; maturation/differentiation of adipocytes; mechanisms of epigenetic regulation mediated by specific miRNAs. In light of the results of numerous observational studies, it has been established that therapy with HMG-CoA reductase inhibitors, although it affects the accession of type 2 DM, but reduces the accession and/or progression of CVD. Thus, in order to achieve the target levels of LDL-C, statins should be continued in patients with DM at high or very high risk of CVD, and the risk of developing DM should be assessed before prescribing HMG-CoA reductase inhibitors.

Keywords: diabetes mellitus, dyslipoproteinemia, cardiovascular diseases, statins.

Для цитування: Сергієнко В.О., Сергієнко О.О. Цукровий діабет, дисліпопротеїнемія та статини. Ендокринологія. 2022;27(1):29-42. doi: 10.31793/1680-1466.2022.27-1.29.

Адреса для листування: Сергієнко Вікторія Олександрівна, serhiyenkoa@gmail.com; Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, Львів 79010, Україна.

Відомості про авторів: Сергієнко Вікторія Олександрівна, д-р мед. наук, проф., професор кафедри ендокринології, ORCID: 0000-0002-6414-0956; Сергієнко Олександр Олександрович, д-р мед. наук, проф., професор кафедри ендокринології, ORCID: 0000-0001-7519-2279.

Особистий внесок: Сергієнко В.О. — аналіз літературних джерел і написання тексту; написання тексту і таблиць, переклад резюме, підготовка статті до друку; Сергієнко О.О. — розробка концепції статті та консультація під час її редагування.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.

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

Стаття: надійшла до редакції 27.12.2021 р.; перероблена 11.01.2022 р.; прийнята до друку 21.02.2022 р.; надрукована 31.03.2022 р.

For citation: Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. Diabetes, dyslipoproteinemia and statins. Endokrynologia. 2022;27(1):29-42. doi: 10.31793/1680-1466.2022.27-1.29.

Correspondence address: Serhiyenko Victoria Aleksandrovna, serhiyenkoa@gmail.com; Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska Str., 69, Lviv 79010, Ukraine.

Information about the authors: Serhiyenko Victoria Aleksandrovna, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Professor of the Department of Endocrinology, ORCID: 0000-0002-6414-0956; Serhiyenko Alexandr Alekseevich, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Professor of the Department of Endocrinology, ORCID: 0000-0001-7519-2279.

Personal contribution: Serhiyenko VA — analysis of literary sources and text writing, table creation, translation of a resume, preparation of article for publishing; Serhiyenko AA — formulation of the article concept, advising on the editing.

Funding: The article was prepared within the framework of budgetary funding of the Danylo Halytsky Lviv National Medical University.

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

Article: received December 27, 2021; revised January 11, 2022; accepted February 21, 2022; published March 31, 2022.

DOI: 10.31793/1680-1466.2022.27-1.43

Генерування інсулін- продукуючих клітин зі стовбурових клітин. Перепрограмування соматичних клітин

**М.Д. Тронько,
В.М. Пушкарьов,
О.І. Ковзун,
Л.К. Соколова,
В.В. Пушкарьов**

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

Резюме. Сучасні стратегії створення інсулін-продукуючих клітин (insulin-producing cells, IPCs) в основному базуються на підходах, що імітують нормальний розвиток підшлункової залози (ПЗ). Отримані IPCs повинні експресувати специфічні біологічні маркери нормальних β -клітин, які ідентифікують кінцевий статус диференціації, та реагувати на зміни концентрації глюкози в середовищі.

Основні етапи розвитку ембріональної ПЗ включають розвиток дефінітивної ентодерми, примітивної кишкової трубки, попередника ПЗ, ендокринного попередника та ендокринних клітин, які експресують гормони. Додаючи на кожній стадії різноманітні цитокіни та модулятори сигналіну для активації або пригнічення специфічних шляхів передачі сигналів, які беруть участь у генерації дорослих β -клітин, досягають того, що плюрипотентні стовбурові клітини людини (human pluripotent stem cells, hPSCs) набувають фенотипу β -клітин.

Індуковані плюрипотентні стовбурові клітини (induced pluripotent stem cells, iPSCs) можна перепрограмувати із соматичних клітин пацієнта та диференціювати для застосування в ураженій тканині. Використання цього типу клітин має перевагу тому, що знижує ймовірність імунного відторгнення в реципієнта, а також дозволяє уникнути етичних проблем, пов'язаних із використанням ембріональних плюрипотентних стовбурових клітин (embryonic pluripotent stem cells, EPSCs). Використання iPSCs засноване на властивостях специфічних білків плюрипотентних стовбурових клітин (pluripotent stem cells, PSCs), які при надмірній експресії можуть перепрограмувати соматичні клітини. Це досягається за допомогою факторів транскрипції OCT4, KLF4, SOX2 і c-Myc, які відповідають за збереження плюрипотентності кінцевої клітини.

Генерування iPSCs проводиться методами, заснованими на вірусних та невірусних векторах. Методи з використанням вірусів призводять до високої ефективності інтеграції в геном, але мають обмеження щодо безпеки. Хоча iPSCs можуть бути застосовні в регенеративній медицині, для моделювання захворювань та скринінгу ліків, деякі проблеми, пов'язані з використанням iPSCs (такі як низька ефективність перепрограмування та ризик канцерогенезу), все ще не вирішені.

Також існують перешкоди для терапії стовбуровими клітинами (stem cells, SCs), такі як функціональна незрілість β -клітин, отриманих від SCs, ризик виникнення пухлини та імунне відторгнення трансплантата, які вимагають подальших досліджень.

Ключові слова: стовбурові клітини, інсулін-продукуючі клітини, перепрограмування соматичних клітин.

Огляди

Використання методів регенеративної медицини для лікування цукрового діабету (ЦД) потребує точних знань щодо ембріонального розвитку ПЗ. ПЗ є одночасно органом травлення, який бере участь у засвоєнні нутрієнтів шляхом вироблення травних ферментів, і ендокринним органом, який регулює метаболізм клітин через контроль внутрішньоклітинного транспорту глюкози. Функцію травлення забезпечують ацинарні клітини, які виділяють травні ферменти в протоки ПЗ [1]. Ендокринні клітини ПЗ об'єднані в острівці Лангерганса, які складаються з різних функціональних клітин. Ендокринна ПЗ складається з 5 основних типів секреторних клітин: α -клітин, які експресують глюкагон; β -клітин, які експресують інсулін; δ -клітин, які експресують соматостатин; γ -клітин, які експресують поліпептид ПЗ; і ϵ -клітин, які експресують грелін. У дорослих осіб 60% острівцевих клітин складають β -клітини, а 30% — α -клітини. Різні типи ендокринних клітин в острівцях Лангерганса встановлюють паракринну мережу та взаємодіють з пептидами, які беруть участь у аутокринно-опосередкованій секреції гормонів [2].

Як було встановлено, ембріональний розвиток людини — це 23-стадійний процес. Розвиток ПЗ починається на 9 стадії Карнегі (Carnegie stage 9, CS9) від передньої кишки первісної ентодерми. Специфікація простору ПЗ визначається сигналами, які походять від мезодерми, включаючи трансформуючий фактор росту β (transforming growth factor beta, TGF- β), ретиноеву кислоту (retinoid acid, RA) та фактор росту фібробластів (fibroblast growth factor, FGF) [3]. Фактори росту ПЗ та гомеобокс ПЗ та дванадцятипалої кишки 1 (pancreatic and duodenal homeobox 1 (PDX1), також відомий як insulin promoter factor 1) є ключовими для початкового розвитку ПЗ [4].

Перший крок — це інвагінація передньої кишки в спинний і черевний зачатки, які згодом зростаються з утворенням ПЗ. Зачатки ПЗ утворені багат шаровим епітелієм, який стохастично поляризується, утворюючи мікролюмени, що згодом формують протоки ПЗ. Дорсальні та вентральні зачатки ПЗ асоційовані з появою SOX9 (growth factors sex-determining region Y (SRY)-box 9), PDX1 та GATA-зв'язуючого білка 4 (GATA binding protein 4, GATA4), які необхідні для подальшого

росту ПЗ (стадії CS10-13) (рис. 1). Під час стадії CS13 у дорсальному зачатку починають з'являтися мікролюмени, що є першою ознакою мережі екзокринних каналців, які з часом зливаються з кишківником. У мишей та людей проліферація залежить від сигналів із мезенхіми, а також є результатом міжклітинної взаємодії, зокрема через шлях Notch, який активує фактор транскрипції HES1 [4, 5].

Ендокринна диференціація відбувається від мультипотентних або біпотентних попередників з ендокринних протоків і відзначається експресією фактора нейрогенін-3 (Neurogenin-3, NGN3), який контролює різні фактори транскрипції, що визначають ідентичність клітин в острівцях Лангерганса (рис. 1). Експресія NGN3 швидко зростає після ембріонального періоду, із початком появи фетальних α -клітин, а потім β -клітин, які виробляють інсулін і є переважним типом острівцевих клітин при розвитку людини. Після тимчасового збільшення експресії NGN3 ці прогенітори зупиняють проліферацію і диференціюються в ендокринні клітини. Було помічено, що експресія NGN3 необхідна для спрямування клітин-попередників до ендокринної долі, оскільки NGN3-нульові миші повністю позбавлені ендокринного лінеажу кишківника та ПЗ [8]. Хоча результати досліджень щодо факторів, які контролюють диференціацію різних типів клітин в острівцях ПЗ, не є остаточними, такі фактори, як paired box 4 (PAX4), ядерний фактор гепатоцитів 4 альфа (hepatocyte nuclear factor 4 α , HNF4 α), ядерний фактор гепатоцитів 3- β (hepatocyte nuclear factor 3- β /forkhead box protein A2, HNF3 β /FOXA2), Nirenberg and Kim homeobox 6.1 (NKX6.1), motor neuron and pancreas homeobox-1 (MNX-1), V-maf musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog A (MAFA) та PDX-1 відіграють важливу роль у формуванні, диференціації та функціонуванні β -клітин (рис. 1) [9, 10]. Експресія мРНК PDX-1 обмежена лише ендокринними клітинами ПЗ і зберігається у дорослих β -клітинах. PDX-1 містить три основні сайти ініціації транскрипції, і в β -клітинах кожен із цих сайтів може бути активований зв'язуванням певних факторів транскрипції. Такі тканини, як ПЗ та печінка, не здатні до регенерації, оскільки ендокринних попередників та дорослих SCs ПЗ немає у зрілих тканинах.

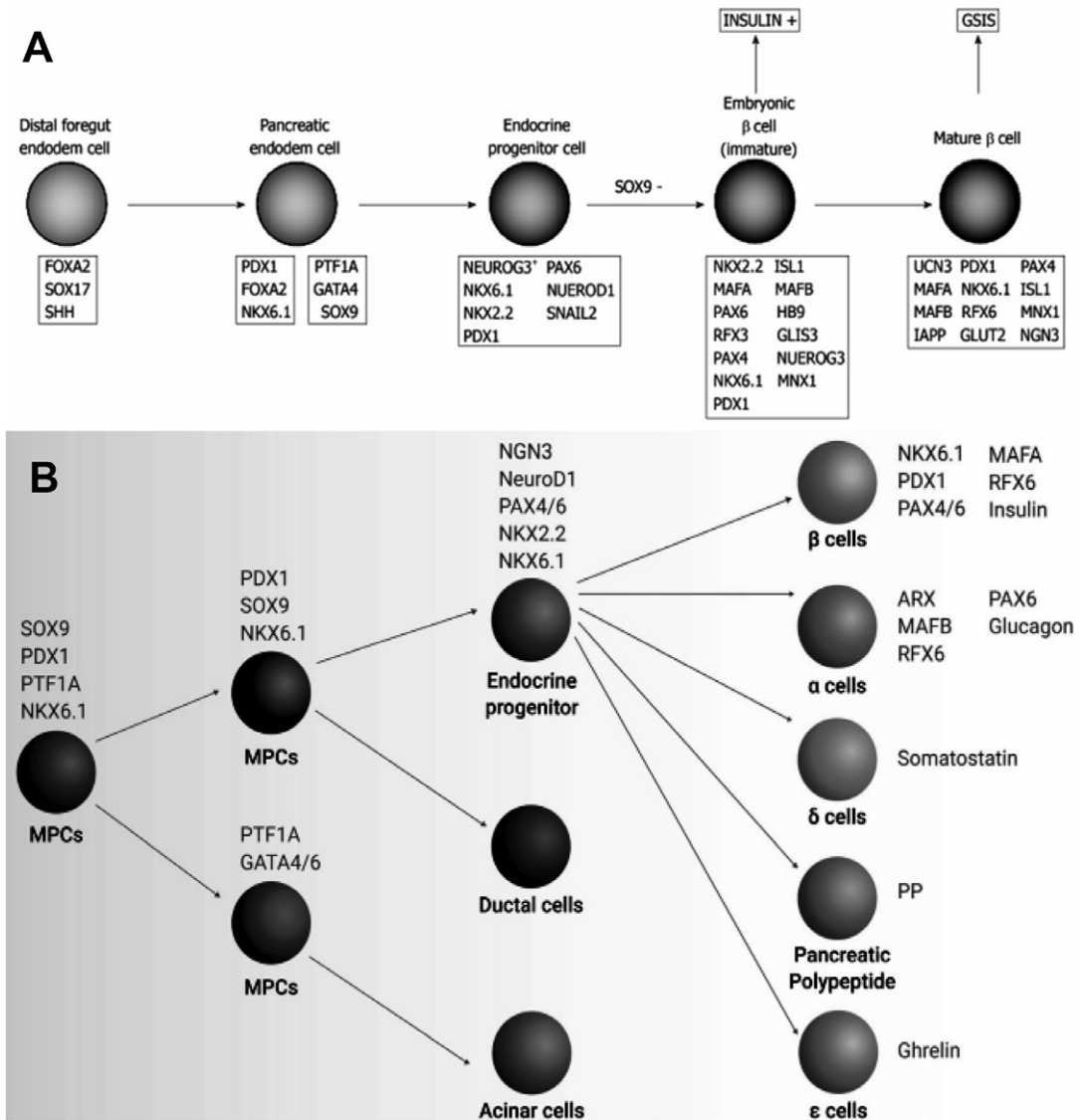


Рис. 1. Транскрипційні фактори, які беруть участь у розвитку і дозріванні β -клітин *in vivo*.

Примітки: А. Описано важливі етапи розвитку та дозрівання β -клітин *in vivo*, які в основному включають дистальну ентодерму передньої кишки, ентодерму ПЗ, ендокринний прогенітор, незрілі та зрілі β -клітини, а також ключові фактори транскрипції [6].

В. Експресія ключових факторів транскрипції на різних стадіях диференціювання мультипотентних попередників ПЗ (multipotent pancreatic precursors, MPC) у різні лінії клітин ПЗ; експресія NKX6.1 починається на стадії MPC, продовжується в ендокринній лінії і обмежується β -клітинами [7]. Деталі в тексті.

Fig. 1. Transcription factors involved in the development and maturation of β -cells *in vivo*.

Notes: A. Important stages of *in vivo* β -cell development and maturation are described, which mainly include distal foregut endoderm, pancreatic endoderm, endocrine progenitor, immature and mature β -cells, and key transcription factors [6].

B. Expression of key transcription factors at different stages of multipotent pancreatic precursors (MPC) differentiation into different pancreatic cell lines. Expression of NKX6.1 begins at the MPC stage, continues in the endocrine line and is limited to β -cells [7]. Details in the text.

Таким чином, регенерація β -клітин залежить головним чином від реплікації β -клітин, яка зменшується зі старінням [4, 11].

Сучасні стратегії створення IPCs в основному базуються на підходах, що імітують нормальний розвиток ПЗ. Отримані IPCs повинні експресувати специфічні біологічні маркери

нормальних β -клітин, які ідентифікують кінцевий статус диференціації, такі як MAFA (базовий фактор транскрипції з лейциновою застібкою, що експресується в зрілих β -клітинах і відсутній у клітинах-попередниках ПЗ та інших типах клітин), NEUROD1 (знаходиться нижче фактора NGN3 в регуляторному

Огляди

ланцюгу, що експресується в більшості ендокринних клітин ПЗ, включаючи β -клітини), та PDX1/NKX 6.1 (обмежена спільна експресія в β -клітинах), а також основні функціональні особливості дорослих β -клітин, включаючи стимульовану глюкозою секрецію інсуліну (glucose-stimulated insulin secretion, GSIS) та секрецію С-пептиду (рис. 1). Так, було показано, що функціональні SC- β -клітини можуть бути згенеровані з iPSCs людини (human iPSCs, hiPSCs), отриманих із фібробластів шкіри пацієнтів із ЦД 1-го типу (ЦД1) *in vitro*. Ці клітини дуже схожі на одержані з ембріональних стовбурових клітин людини (human embryonic stem cells, hESCs) і недиабетичних hiPSC та схожі, але не ідентичні дорослим β -клітинам. ЦД1 SC- β -клітини експресують маркери, знайдені в β -клітинах, включаючи NKX6-1 і PDX1, і характеризуються глобальним патерном експресії генів, подібним до дорослих β -клітин. ЦД1 SC- β -клітини функціонують *in vitro* та *in vivo*, реагуючи на рівень глюкози, посилюючи секрецію інсуліну людини та контролюючи після трансплантації рівень глюкози в діабетичних мишей. Після хімічно-індукованого стресу ЦД1 SC- β -клітини втрачають експресію маркерів β -клітин. Ці клітини також реагують на цитокиновий стрес, якому можна частково запобігти лікуванням Alk5i. Нарешті, ці клітини також реагують на відомі протидіабетичні препарати, які посилюють секрецію інсуліну [12-20].

Зазвичай схеми формування функціональних IPCs з hPSCs були засновані на імітації розвитку *in vivo* ембріональної ПЗ. Основні етапи розвитку ембріональної ПЗ включають розвиток дефінітивної ентодерми (definitive endoderm, DE), примітивної кишкової трубки (primitive gut tube, PGT), попередника ПЗ (pancreatic progenitors, PP), ендокринного попередника (endocrine progenitor, EP) та ендокринних клітин, що експресують гормони. Додаючи на кожній стадії різноманітні цитокини (наприклад, епідермальний фактор росту, bFGF) та модулятори сигналіну (наприклад, кісткові морфогенетичні білки, інгібітори γ -секретази) для активації або пригнічення специфічних шляхів передачі сигналів (Notch, Wnt), які беруть участь у генерації дорослих β -клітин, досягають того, що клітини hPSCs набувають фенотипу β -клітин [16, 21, 22].

Було розроблено більш детальний протокол і створені зрілі та функціональні IPCs із hPSCs, які були порівнювані з β -клітинами людини. Протокол диференціації було поділено на 7 послідовних стадій. Отримані клітини експресували ключові маркери зрілих β -клітин, таких як MAFA, PDX1/NKX6.1 та INS, і демонстрували функціональну подібність із людськими острівцями після трансплантації *in vivo*. Ці β -подібні клітини швидко усували гіперглікемію в стрептозотоцин-діабетичних мишей, секретуючи С-пептид та інсулін [22].

Експресія NGN3 позначає початок ендокринної диференціації. Попередні дослідження підтвердили, що інгібування сигнального шляху Notch за допомогою інгібіторів γ -секретази або інгібіторів BMP має істотне значення для індукції NGN3, із подальшим додаванням фактора росту фібробластів-10 та фактора росту кератиноцитів (keratinocyte growth factor, KGF), що призводить до надійної генерації PDX1+-попередників ПЗ та збільшення експресії інсуліну в потомстві, похідному від hPSCs [16, 22]. Однак було показано, що застосування інгібіторів кісткового морфогенетичного білка (bone morphogenetic protein, BMP) сприяло передчасній індукції ендокринної диференціації в PDX1+ попередників ПЗ і може зменшити утворення полігормональних клітин. Наступне додавання RA та факторів росту епідермісу (epidermal growth factor, EGF)/KGF ефективно індукувало утворення клітин-попередників PDX1+/NKX6.1+, які диференціювалися в IPC *in vitro* [16]. Є дані, що додавання селективного інгібітора кінази глікогенсинтази-3 β (glycogen synthase kinase 3 beta, GSK-3 β) (замінника Wnt3a) під час індукції дефінітивної ентодерми значно знижувало рівень загибелі ентодермальних клітин [12].

Методи диференціації hESCs до β -клітин включають культивування клітин протягом 5 днів у середовищі з низьким вмістом сироватки та активіном А в моношарових культурах із клітинами-фідерами. Так ці клітини диференціюються до дефінітивної ентодерми. Пізніше протокол було розширено для генерування ендокринних клітин, що секретують інсулін та які реагують на різну концентрацію глюкози [23]. Застосування RA, інгібування

sonic hedgehog (Shh) за допомогою циклоспаміну та додавання FGF10 дозволили отримати клітини, які експресували PDX1, NGN3 та інсулін і демонстрували хорошу реакцію на глюкозу [24]. Включення бутирата натрію, що посилює дію активіну А і модулює шляхи WNT, BMP та TGF- β [25], покращило вихід h β -клітин, отриманих зі SCs. Модифікація протоколів для специфічного продукування ендокринних клітин шляхом культивування клітин з EGF, Noggin та нікотинамідом дала популяцію з 70% клітин, що експресують NKX6.1 [26]. Введення вітаміну С покращувало продукцію клітин, які експресують MAFA, та підвищувало ефективність диференціювання шляхом епігенетичної модифікації. Відомо, що вітамін С має здатність модулювати гістонові деметилази та може посилювати експресію деяких генів [29]. Також вводили трийодтиронін (T₃) та інгібітор рецептора 1 трансформуючого фактора росту β (activin receptor-like kinase-5/transforming growth factor beta receptor 1, ALK5/TGF- β R1). За цим протоколом було одержано β -клітини, які реагували на глюкозу, але із затримкою [28]. Крім того, було застосовано антагоніст шляху Shh (SANT1), а після отримання панкреатичних клітин-попередників, вводили інгібітор рецептора BMP 1 типу (4-[6-[4-(1-Piperazinyl)phenyl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl]-quinoline hydrochloride, LDN), T₃, інгібітор γ -секретази (XXI), гепарин, інгібітор рецептора II alk5 (alk5i) та β -целюлін (із сімейства EGF) [29]. Нещодавня ідентифікація клітин, отримана після диференціації PSCs, продемонструвала клітинну неоднорідність зі специфічними групами клітин на різних стадіях. Попередники клітин ПЗ було ідентифіковано на стадіях 3 та 4. Наприкінці стадії 4 спостерігали появу попередників із NKX6-1, а також перших клітини α -типу. Нарешті, на стадіях 5 та 6 спостерігали три класи ендокринних клітин із маркером CHGA: β -клітини, що експресують Ins, NKX6-1, Isl1 та інші маркери β -клітин; α -клітини, що експресують глюкагон (Gcg), Arx, Irx2 (Iroquois homeobox 2) та Ins; та тип ендокринних клітин, які експресують CHGA, триптофан-гідроксилазу 1 (Tph1), Lmx1 α (LIM homeobox transcription factor 1 α) та Lc18a1 (C-type lectin domain family 18), що найбільше нагадує ентерохромафінні клітини [29-31].

Спостереження за ентерохромафіноподібними клітинами всередині острівців, які показали схожість з β -клітинами, свідчать про існування залежності між долею β -клітин та ентерохромафінних клітин. Це крок вперед у визнанні складного переплетіння клітинної фізіології в острівцях ПЗ. Опис стадій диференціації PSCs дозволив уточнити процес дозрівання β -клітин *in vivo*. Однак функція трансплантованих клітин вимагає подальшого вивчення подій, які призводять до тісної координації між секрецією інсуліну та рівнем глюкози в сироватці крові. Загалом, зрілі β -клітини виділяють однаковий рівень інсуліну у відповідь на глюкозу та калій, а в незрілих β -клітин така координація відсутня. Нещодавно було показано, що групування ендокринних клітин або експресія регуляторів мітохондріальної активності індукуює становлення метаболізму, стимулюючи окислювальне дихання мітохондрій, — ключовий процес для секреції інсуліну в зрілих β -клітинах, що дає надію на отримання зрілих β -клітин [30, 32].

iPSCs можна перепрограмувати зі соматичних клітин пацієнта (наприклад, із фіброblastів) та диференціювати для застосування в ураженій тканині [33]. Використання цього типу клітин має перевагу тому, що знижує ймовірність імунного відторгнення в реципієнта, а також дозволяє уникнути етичних проблем, пов'язаних із використанням EPSCs [34]. Використання iPSCs засноване на властивостях специфічних білків PSCs, які при надмірній експресії можуть перепрограмувати соматичні клітини. Це досягається за допомогою факторів транскрипції OCT4, KLF4, SOX2 та c-Myc, які відповідають за збереження плюрипотентності кінцевої клітини. Ці фактори підтримують здатність вже диференційованої клітини переходити в плюрипотентний стан. Більш того, фактори, пов'язані зі специфічними процесами різних зародкових ліній та певних клітинних груп, можна використати для покращення функції пошкодженої тканини [35, 36]. Кілька досліджень щодо iPSC показали, що вони можуть генерувати ангіогенний процес повністю, дозволяючи відновити нормальний кровотік в уражених тканинах, де вони були протестовані, а це вказує що вони є фундаментальним та альтернативним джерелом судинної

Огляди

тканини, навіть для лікування ран в організмі людини [37].

Генерування iPSCs проводиться методами, заснованими на вірусних та невірусних векторах. Ефективність перепрограмування змінюється залежно від використовуваного методу. Загалом, методи з використанням вірусів призводять до високої ефективності інтеграції в геном, але мають обмеження щодо безпеки [38]. Більшість iPSCs продукуються з використанням ретровірусних векторів, які інтегрують фактори перепрограмування. Ретровірусні вектори можуть спонтанно інфікувати клітини й вставляти свої гени перепрограмування в геноми господаря за допомогою зворотної транскриптази, що дозволяє продовжувати трансгенну експресію. Експресія ретровірусного трансгена триває поки клітини не трансформуються в iPSCs, а потім ретровірусний промотор інактивується, можливо, через епігенетичні модифікації, такі як метилювання гістонів [39]. Ці механізми керування перепрограмування та автоматичного пригнічення вважаються дуже важливими для індукції iPSC з соматичних клітин. Були спроби налагодити методи перепрограмування, які не вимагають вірусних векторів і, водночас, не впливають на ефективність процесу [17, 40, 41]. З іншого боку, порівняно з EPSCs, iPSCs мають деякі відмінності в експресії генів. Епігенетичні модифікації iPSCs змушують ці клітини підтримувати «пам'ять» про соматичну клітину, з якої вони походять, що може потім впливати на диференціацію до клітин, які мають бути замінені [42].

Попередні спостереження продемонстрували певну обережність у досліджах із клітинами iPSC через можливість імунологічного відторгнення навіть при аутологічних трансплантах. Аномальна експресія кількох генів iPSCs призводила до індукції імунної відповіді, опосередкованої Т-клітинами. Попри ці результати [43], більшість даних свідчить про відсутність імуногенності при використанні аутологічних iPSCs для трансплантації. Крім проблем, які можуть виникнути під час трансплантації iPSCs, важливо забезпечити встановлення стандартних протоколів для процесів перепрограмування, оскільки більшість проблем з функціональністю або посиленням

канцерогенності iPSCs спричинені вторинними змінами геному клітини [44].

Перепрограмування соматичних клітин до стану плюрипотентності насправді є складним процесом, і цей процес не залежить від єдиного молекулярного шляху. Останні результати однозначно свідчать про те, що молекулярні шляхи для досягнення плюрипотентності можуть бути різноманітними, залежно від епігенетичного стану клітин-донорів та екзогенних факторів транскрипції [45, 46].

Тому модуляція епігеномів шляхом хімічного втручання та запровадження різних комбінацій факторів транскрипції в різних типах клітин-донорів, а також у різних видів може ще більше покращити наше розуміння механізмів перепрограмування.

Різні скринінги щодо збільшення та втрати функцій (gain- and loss-of-function screenings) привели до відкриття специфічних генів та молекулярних шляхів, які гальмують або посилюють процес перепрограмування [47, 48]. Наприклад, специфічні епігенетичні модифікації, включаючи метилювання ДНК, H3K9 та H3K79 та/або активність відповідних ферментів (наприклад, DNMT, HDAC, LSD1 та DOT1L) можуть виступати бар'єрами в процесі перепрограмування. Тому примусове усунення цих епігенетичних бар'єрів шляхом генетичної інактивації або шляхом гальмування хімічними сполуками може посилити або покращити процес перепрограмування [47, 48]. Навпаки, примусова експресія модуляторів хроматину, таких як асоційовані з плюрипотентністю розвитку білки 2 і 4 (developmental pluripotency associated 2 and 4, Dppa2 and Dppa4), може скинути епігеном соматичних клітин до плюрипотентної конфігурації, яка посилює ефективність і кінетику перепрограмування. Крім того, інші фактори транскрипції, включаючи ESRRB, GLIS1, NR5A2, PRDM14, RARG, SALL4, TBX3, FOXA2, FOXF1, FOXH1 і LHX1 (LIM homeobox 1), можуть суттєво посилити перепрограмування при надекспресії разом з OCT4, SOX2, KLF4 та c-Myc [47-50].

Хоча iPSC можуть бути застосовні в регенеративній медицині, для моделювання захворювань та скринінгу ліків, деякі проблеми, пов'язані з використанням iPSCs, такі як низька ефективність перепрограмування та

ризик канцерогенезу, все ще не вирішені. Крім того, тонкі молекулярні механізми, які беруть участь у перепрограмуванні соматичних клітин до стану плюрипотентності, ще не з'ясовані. Порівняно зі своїми соматичними аналогами, PSCs, включаючи ESCs та iPSC, демонструють високу швидкість гліколізу, подібну до аеробного гліколізу в ракових клітинах — явище відоме як ефект Варбурга (Warburg effect), яке є важливим для підтримки властивостей SCs (рис. 2). Цей унікальний гліколітичний метаболізм в iPSCs може забезпечити енергію та стимулювати пентозофосфатний шлях, який є необхідним для швидкої проліферації клітин. Під час перепрограмування соматичні клітини зазнають метаболічного зсуву від окисного фосфорилування (ОФ) до гліколізу, викликаного тимчасовою надактивністю ОФ, що призводить до ініціації та прогресування

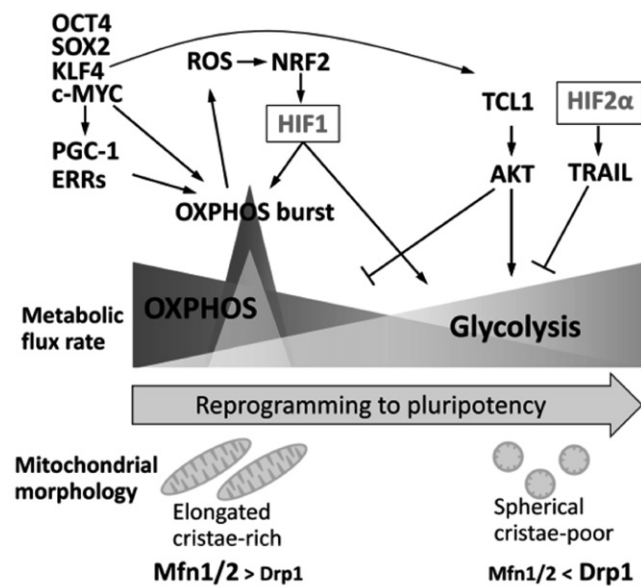


Рис. 2. Метаболічний зсув і пов'язані з ним фактори під час перепрограмування клітин до плюрипотентності.

Примітка: DRP1 — динамін-споріднений білок 1; ERR — ядерні рецептори, пов'язані з естрогенами; HIF — фактор, індукований гіпоксією; Mfn — мітофузин; NRF2 — nuclear factor erythroid 2-related factor 2; OXPHOS — окисне фосфорилування; PGC-1 — peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1; ROS — активні форми кисню; TRAIL — TNF-related apoptosis-inducing ligand [51]. Деталі в тексті.

Fig. 2. Metabolic shift and related factors during cells reprogramming to pluripotency.

Note: DRP1 — dynamin-related protein 1; ERR — estrogen-related nuclear receptors; HIF — hypoxia-induced factor; Mfn — mitofuzin; NRF2 — nuclear factor erythroid 2-related factor 2; OXPHOS — oxidative phosphorylation; PGC-1 — peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1; ROS — reactive oxygen species; TRAIL — TNF-related apoptosis-inducing ligand [51]. Details in the text.

перепрограмування до iPSCs. Метаболічні проміжні продукти та мітохондрії також беруть участь в епігенетичній модифікації, необхідній для процесу перепрограмування iPSCs. Серед ключових регуляторних молекул, які беруть участь у метаболічних зрушеннях, фактор, індукований гіпоксією (HIF1), контролює транскрипцію багатьох таргетних генів, ініціює метаболічні зміни на ранній стадії та підтримує гліколітичний метаболізм у пізній фазі перепрограмування [51].

Перешкоди для терапії SCs та способи їх подолання

ЦД1 — хронічне аутоімунне захворювання, що спричинене специфічним руйнуванням β -клітин острівців ПЗ і характеризується як абсолютна недостатність секреції інсуліну. Сучасна інсулінозамісна терапія забезпечує інсулін нефізіологічним шляхом і пов'язана з руйнівними ускладненнями. Було доведено, що експериментальна терапія шляхом трансплантації острівців відновлює гомеостаз глюкози в людей із тяжким ЦД1. Однак таке лікування обмежується багатьма факторами, такими як серйозна нестача донорських джерел, поступова втрата донорських клітин, висока вартість тощо. Оскільки PSCs мають потенціал щодо утворення всіх клітин, включаючи острівкові β -клітини в організмі, лікування ЦД SCs привернуло велику увагу. Трансплантація острівцевих β -подібних клітин, диференційованих від hPSCs, може стати альтернативою трансплантації острівців. У терапії SCs отримання β -клітин із повною секрецією інсуліну *in vitro* має вирішальне значення. Однак після тривалих досліджень було виявлено, що β -подібні клітини, отримані шляхом диференціювання *in vitro*, все ще мають багато дефектів, включаючи відсутність стимульованої глюкозою секреції інсуліну дорослого типу та мультигормональної секреції, що свідчить про те, що культура *in vitro* не дозволяє отримати повністю зрілі β -подібні клітини для трансплантації. Велика кількість досліджень виявила, що багато факторів транскрипції відіграють важливу роль у процесі трансформації незрілих β -клітин острівців людини в зрілі. Крім того, PDX1, NKX6.1, SOX9, NGN3, PAX4 тощо важливі для індукції диференціювання hPSCs *in vitro*. Відсутність або недостатня експресія будь-якого з цих ключових факторів може призвести до

Огляди

дефекту розвитку острівців *in vivo* і нездатності SCs диференціюватися в справжні функціональні β -подібні клітини *in vitro* [6].

Функціональна незрілість β -клітин, отриманих від SCs. β -клітини в острівцях згруповані разом з альфа-, дельта-, епсилон- і панкреатичними поліпептидними клітинами та інтенсивно взаємодіють із різними типами клітин у своєму мікрооточенні, включаючи інші ендокринні та неендокринні клітини всередині острівця, а також з екзокринними клітинами поза острівцем. Численні сигнали, які отримують β -клітини, мають вирішальне значення для їхньої функціональності, виживання, диференціювання та проліферації. По-перше, взаємодії β -клітин із β -клітинами мають велике значення для належно скоординованої та синхронізованої секреторної реакції інсуліну на глюкозу, а також для експресії генів інсуліну, зберігання, біосинтезу та вивільнення гормону. Взаємодія паракринних клітин між різними типами ендокринних острівцевих клітин також має вирішальне значення для тонкого налаштування секреторної реакції острівців [52, 53]. Так, глюкагон є добре відомим регулятором секреції інсуліну, тоді як соматостатин пригнічує як інсулін, так і секрецію глюкагону [54]. Важливість міжендокринних контактів клітин для дозрівання β -клітин продемонстровано посиленням дозрівання β -клітин, отриманих із SCs людини, при імітації *in vitro* кластеризації клітин [55]. Таким чином, трансплантація острівцевих кластерів, а не лише β -клітин, швидше за все, буде сприяти контролю глікемії. Окрім взаємодії з іншими ендокринними клітинами, β -клітини також отримують сигнали від позаклітинного матриксу [56], ендотеліальних клітин [57], перицитів, нейронів та імунних клітин. Усі ці сигнали мікросередовища острівців необхідні для дозрівання β -клітин [58].

Примітно, що диференціація не тотожна дозріванню. Диференціацію можна визначити як якісну зміну клітинного фенотипу, що є наслідком початку синтезу нових генних продуктів, які в кінцевому підсумку призводять до функціональної компетентності. Дозрівання, навпаки, можна розглядати як кількісну зміну клітинного фенотипу або клітинних складових білків, що веде до функціональної компетентності. Це означає, що навіть коли

β -клітини, отримані зі SCs, експресують усі відомі маркери β -клітин дорослих і виробляють високі рівні інсуліну, вони самі по собі не є функціонально зрілими, оскільки доказ функціональності слід шукати в тестах, які динамічно досліджують чутливість β -клітин до глюкози та механізм виділення інсуліну. Дуже важко, якщо взагалі можливо, забезпечити всі сигнали, які β -клітини отримують від свого мікрооточення за допомогою спрощених протоколів диференціювання *in vitro*, тому поточні протоколи для надбання функціональності β -клітинами покладаються на дозрівання *in vivo* [16, 22]. Альтернативний підхід, спрямований не на створення зрілих клітин, а на використання клітин ранньої дефінітивної ентодерми або клітин-попередників ПЗ і повністю залежить від самокерованої диференціації та дозрівання, щоб отримати з SCs функціональну масу β -клітин *in vivo* [59]. Однак при використанні цього підходу потрібно кілька місяців, щоб β -клітини стали функціональними, і ця чорна скринька дозрівання *in vivo* не дозволяє легко розпізнати її механізми [58].

Визначали профілі експресії генів у трансплантатах iPSC- та ESC-острівців людини, які були пересажені діабетичним мишам. Аналіз підтвердив, що β -клітини, отримані з трансплантованих SCs, здатні секретувати інсулін та експресують маркери дозрівання β -клітин INS, G6PC2, MAFA, MNX1, SIX2 та UCN3 [60]. Такі дослідження надають ресурс для розуміння дозрівання β -клітин людини та покращення стратегій диференціації. Забезпечення швидкої ревазуляризації острівців після трансплантації, ймовірно, сприятиме виживанню та функціональності β -клітин. Сигнали, отримані від ендотеліальних клітин, мають вирішальне значення для розвитку ембріональних β -клітин, а також для проліферації, виживання, диференціювання та функціонування дорослих β -клітин [57]. Гіповаскуляризація є не тільки одним із факторів, що сприяють втраті клітин острівців після трансплантації, але вона також може призвести до дедиференціації β -клітин, оскільки внутрішньоортальні імплантати первинних β -клітин людини втрачають свій зрілий фенотип та експресію ключових маркерів β -клітин [61]. Стратегії покращення ревазуляризації трансплантата зосереджені на постачанні проангіогенних факторів, насамперед фактора росту ендотелію

судин (vascular endothelial growth factor A, VEGF-A), до клітин острівців. VEGF-A є ключовим ангіогенним фактором, який секритується β -клітинами, сприяючи міграції ендотеліальних клітин, проліферації та виживанню, а також для регулювання проникності судин [57]. Білок VEGF-A можна доставляти багатьма способами, але особливо цікавим підходом є трансфекція мРНК *Vegfa*. Цей підхід набагато безпечніший порівняно з методами доставлення генів на основі вірусних векторів, а властива йому короткочасна експресія є вигідною порівняно з довготривалою експресією, яка є шкідливою для функції острівців і виживання [58, 62].

Нещодавно було показано, що опосередкована ліпосомами трансфекція клітин острівців людини та миші синтетично модифікованою мРНК *Vegfa* покращує ревазуляризацію трансплантата та збільшує масу β -клітин [63]. У сукупності сигнали з мікрооточення острівців мають вирішальне значення для забезпечення належного дозрівання та функціональності β -клітин. Очікується, що трансляція цих ідей на протоколи диференціації SCs покращить результати трансплантації.

Ризик виникнення пухлини. Терапевтичний потенціал PSCs величезний і він може змінити медицину. Здатність SCs до самовідновлення та диференціювання в будь-який бажаний тип клітин лежить в основі цієї перспективи, але ці ж властивості несуть також небезпеку, наприклад, ризик розвитку пухлин. Тому було розроблено декілька методів та інструментів для гарантування безпеки в терапевтичних застосуваннях ESCs та iPSCs людини. По-перше, пухлиноутворенню можна запобігти шляхом трансплантації лише диференційованих клітин. Використовуючи такі методи, як кластеризація ендокринних клітин і таргетування на специфічну передачу сигналів, останні протоколи диференціації дають можливість створити більший відсоток зрілих функціональних β -клітин і мінімізувати кількість недиференційованих клітин-попередників. Таким чином, оптимізація протоколів із метою покращення диференціювання мінімізує ризик виникнення пухлин. По-друге, було розроблено підходи до елімінації або сортування недиференційованих PSCs людини *in vitro*, такі як використання хімічних інгібіторів,

імунологічне таргетування небажаних типів клітин або введення суїцидальних генів у геном SCs [64, 65].

Хімічна ерадикація недиференційованих SCs можлива шляхом додавання низькомолекулярних сполук у культуральне середовище для селективного знищення PSCs. Високопродуктивний скринінг ідентифікував інгібітори ключового ферменту біосинтезу олеату – стеароїл-КоА-десатурази (stearoyl-CoA desaturase, SCD1) як агентів, що специфічно порушують життєздатність SCs. Враховуючи, що SCD1 надекспресується в iPSC- β -клітинах і є необхідною для ідентифікації β -клітин, вплив цих інгібіторів SCD1 на функцію β -клітин потребує подальшого дослідження [66]. Імунологічне таргетування щодо недиференційованих SCs базується на використанні цитотоксичних антитіл, які спрямовані проти специфічних маркерів SCs для їх елімінації, або відокремлення від диференційованих клітин. Наприклад, глікан SSEA-5 є поверхневим маркером ESCs людини, який використовувався перед трансплантацією для селективного видалення недиференційованих клітин, що утворюють тератоми. Редагування генів також може допомогти у видаленні недиференційованих hPSCs. У інноваційному підході до селективного видалення пухлиногенних клітин, у β -клітини, отримані з ESCs, було введено дві касети суїцидальних генів. Це була тимідинкіназа вірусу простого герпесу (herpes simplex virus thymidine kinase, HSV-TK), яка керувалася промотором гена теломерази, селективно активного у недиференційованих клітинах, а також нітроредуктаза (NTR), оточена двома loxP-сайтами, яка видалається після експресії Cre (cyclization recombinase), під промотором гена інсуліну людини. HSV-TK і NTR чутливі відповідно до ганцикловіру (ganciclovir) та алкілюючого агента CB₁₉₅₄ (5-(aziridin-1-yl)-2,4-dinitrobenzamide), що дозволяє еліминувати пухлиногенні недиференційовані клітини в будь-який потрібний момент, як *in vitro*, так і *in vivo* [64].

Нарешті, були сконструйовані iPSCs людини з індукбельним суїцидальним геном каспази-9, у яких низькомолекулярний хімічний індуктор димеризації може ефективно індукувати апоптоз у >99% клітин [65]. Хоча ці методи є інноваційними та перспективними,

Огляди

вони ще не гарантують безпеку після клінічної трансплантації.

Імунне відторгнення трансплантата. Іншою серйозною перешкодою для клінічного застосування β -клітин, отриманих із SCs, є імунне відторгнення трансплантата через невідповідність лейкоцитарного антигена людини (HLA). Зараз пацієнти потребують введення імуносупресивних препаратів для запобігання імунної відповіді до алотрансплантата, які можуть мати побічні ефекти, як незначні (виразки в роті, діарея та акне), так і серйозні, що включають підвищений ризик важкої інфекції та злоякісних новоутворень. Відторгненню алотрансплантата можна запобігти, якщо пересадити специфічні для пацієнта похідні iPSC, які гарантують ідеальну відповідність HLA. Однак одержання таких персоналізованих клітин для окремих пацієнтів є дуже дорогим, тривалим і навряд чи стане універсальним рішенням для лікування ЦД у короткостроковій перспективі. З цією метою зараз створюються банки HLA, які містять селективні клітинні лінії з гомозиготними гаплотипами HLA, які були ретельно відібрані для відповідності більшості популяції. Створення банків клітинних ліній зменшує кількість клітинних ліній, необхідних для забезпечення трансплантації між генетично неспорідненим донором і реципієнтом, і, таким чином, зробить терапію SCs більш доступною [67].

Крім того, терапія регуляторними Т-клітинами є привабливим підходом для встановлення імунної толерантності до алогенних трансплантатів та для уникнення автоімунної реакції, що виникає після трансплантації. Введення регуляторних Т-клітин мишам із вперше виявленим ЦД може відстрочити розвиток автоімунного діабету і подовжити виживання алотрансплантату острівців. Клінічні випробування в пацієнтів із ЦД1 вже показали терапевтичну ефективність та безпеку цього підходу [68]. Регуляторні Т-клітини людини можна виділити, культивувати та розмножити *ex vivo* перед трансплантацією, однак продукція клітин у терапевтично значущих кількостях зі збереженням високої чистоти залишається складним завданням [69]. Регуляторні Т-клітини секретують численні протизапальні цитокіни, які використовуються в клінічній практиці. Нещодавно β -клітини

були модифіковані шляхом використання CRISPR/Cas9 для секретування протизапального інтерлейкіну-10 (interleukin-10, IL-10). Ген IL-10 був вбудований у С-пептидний локус гена *INS1*, що призводить до його транскрипції, трансляції та секреції залежно від рівня глюкози [70]. Відомо також, що IL-10, який вбудовується з використанням адено-асоційованого вірусного вектора, сприяє виживанню трансплантата острівців у діабетичних мишей. Інша стратегія індукції імунної толерантності включає спільне введення добраних типів клітин, таких як мезенхімальні стовбурові клітини (mesenchymal stem cells, MSCs), які мають корисні характеристики, включаючи ангіогенетичний потенціал і модуляцію імунної реакції. Спільна трансплантація острівців з MSCs покращує виживання трансплантата [71]. Дослідження, проведені на різних експериментальних моделях, починаючи від мишей [72], щурів і приматів, проілюстрували, що спільне приживлення острівців з MSCs запобігає імунному відторгненню через інгібування ефекторних Т-клітин, експансію регуляторних Т-клітин і зниження продукції прозапальних цитокінів [58].

В умовах клініки трансплантація острівців проводиться через ворітну вену печінки. Однак ця стратегія не допускає спільного приживлення з MSCs, оскільки трансплантовані острівці потраплять у мікроциркуляцію печінки, а MSCs внаслідок їх малого розміру — у легені. Тому клінічна застосованість цього підходу залишається обмеженою. Показано, що попередня обробка острівців безклітинною сумішшю з продуктів MSCs пригнічує імунну відповідь і сприяє позитивним результатам трансплантації [73]. Цю стратегію можна легко реалізувати в протоколах трансплантації, і вона перевершує логістичні та пов'язані з безпекою недоліки використання MSC [73-75]. Як альтернатива — порушення експресії гена HLA може надати PSCs людини гіпоімунногенності. Шляхом CRISPR/Cas9-опосередкованої делеції бічного ланцюга β -2-мікроглобуліну можуть утворюватися клітини без молекул HLA I класу. Крім того, інактивація гена *CIITA* (class II, major histocompatibility complex, transactivator), який кодує трансактиватор основного комплексу гістосумісності II класу, може інгібувати експресію HLA класу II [76].

На жаль, видалення β -2-мікроглобуліну також запобігає поверхневій експресії HLA-E та HLA-G, які є важливими для підтримки толерантності до природних клітин-кілерів (natural killer cells, NK). З цієї причини видаляли лише HLA-A/B- та C-гени, щоб запобігти опосередкованій CD8⁺ Т-клітинами цитотоксичності, зберігаючи при цьому толерантність до NK [77]. Окрім вилучення генів HLA-A/-B/-C та *СИТА* під час використання мультиплексного редагування геному, додатково вводили імуномодулювальні фактори PD-L1, HLA-G та CD47. CD47 є сигналом, який запобігає поглинанню клітин макрофагами [77].

Висновки

Сучасні стратегії створення IPCs базуються на підходах, що імітують нормальний розвиток ПЗ. Додаючи на кожній стадії розвитку ембріональної ПЗ різноманітні цитокіни та модулятори досягають того, що hPSCs набувають фенотипу β -клітин.

iPSCs можна перепрограмувати із соматичних клітин пацієнта з використанням вірусних та невірусних векторів. Застосуванню iPSCs у регенеративній медицині перешкоджають проблеми, пов'язані з низькою ефективністю перепрограмування, ризиком канцерогенезу, функціональною незрілістю β -клітин, отриманих із SCs та імунним відторгненням трансплантата.

Список використаної літератури

- Cleveland MH, Sawyer JM, Afelik S, Jensen J, Leach SD. Exocrine ontogenies: on the development of pancreatic acinar, ductal and centroacinar cells. *Semin Cell Dev Biol*. 2012 Aug;23(6):711-9. doi: 10.1016/j.semcdb.2012.06.008.
- Peloso A, Citro A, Zoro T, Cobiainchi L, Kahler-Quesada A, Bianchi CM, et al. Regenerative medicine and diabetes: targeting the extracellular matrix beyond the stem cell approach and encapsulation technology. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Aug 31;9:445. doi: 10.3389/fendo.2018.00445.
- Rankin SA, McCracken KW, Luedde DM, Han L, Wells JM, Shannon JM, et al. Timing is everything: Reiterative Wnt, BMP and RA signaling regulate developmental competence during endoderm organogenesis. *Dev Biol*. 2018 Feb 1;434(1):121-32. doi: 10.1016/j.ydbio.2017.11.018.
- Arroyave F, Montaña D, Lizcano F. Diabetes mellitus is a chronic disease that can benefit from therapy with induced pluripotent stem cells. *Int J Mol Sci*. 2020 Nov 18;21(22):8685. doi: 10.3390/ijms21228685.
- Jennings RE, Berry AA, Gerrard DT, Wearne SJ, Strutt J, Withey S, et al. Laser capture and deep sequencing reveals the transcriptomic programmes regulating the onset of pancreas and liver differentiation in human embryos. *Stem Cell Reports*. 2017 Nov 14;9(5):1387-94. doi: 10.1016/j.stemcr.2017.09.018.
- Sun ZY, Yu TY, Jiang FX, Wang W. Functional maturation of immature β cells: a roadblock for stem cell therapy for type 1 diabetes. *World J Stem Cells*. 2021 Mar 26;13(3):193-207. doi: 10.4252/wjsc.v13.i3.193.
- Aigha II, Abdelalim EM. NKX6.1 transcription factor: a crucial regulator of pancreatic β cell development, identity, and proliferation. *Stem Cell Res Ther*. 2020 Oct 29;11(1):459. doi: 10.1186/s13287-020-01977-0.
- Salisbury RJ, Blaylock J, Berry AA, Jennings RE, De Krijger R, Piper Hanley K, et al. The window period of NEUROGENIN3 during human gestation. *Islets*. 2014;6(3): e954436. doi: 10.4161/19382014.2014.954436.
- Lee K, Cho H, Rickert RW, Li QV, Pulecio J, Leslie CS, et al. FOXA2 is required for enhancer priming during pancreatic differentiation. *Cell Rep*. 2019 Jul 9;28(2):382-93.e7. doi: 10.1016/j.celrep.2019.06.034.
- Villamayor L, Rodríguez-Seguel E, Araujo R, Carrasco M, Bru-Tari E, Mellado-Gil JM, et al. GATA6 controls insulin biosynthesis and secretion in adult β -cells. *Diabetes*. 2018 Mar;67(3):448-60. doi: 10.2337/db17-0364.
- Puri S, Roy N, Russ HA, Leonhardt L, French EK, Roy R, et al. Replication confers β cell immaturity. *Nat Commun*. 2018 Feb 2;9(1):485. doi: 10.1038/s41467-018-02939-0.
- Chen S, Du K, Zou C. Current progress in stem cell therapy for type 1 diabetes mellitus. *Stem Cell Res Ther*. 2020 Jul 8;11(1):275. doi: 10.1186/s13287-020-01793-6.
- Millman JR, Xie C, Van Dervort A, Gürtler M, Pagliuca FW, Melton DA. Generation of stem cell-derived β -cells from patients with type 1 diabetes. *Nat Commun*. 2016 May 10;7:11463. doi: 10.1038/ncomms11463.
- Millman JR, Pagliuca FW. Autologous pluripotent stem cell-derived β -like cells for diabetes cellular therapy. *Diabetes*. 2017 May;66(5):1111-20. doi: 10.2337/db16-1406.
- Mu XP, Ren LQ, Yan HW, Zhang XM, Xu TM, Wei AH, et al. Enhanced differentiation of human amniotic fluid-derived stem cells into insulin-producing cells in vitro. *J Diabetes Investig*. 2017 Jan;8(1):34-43. doi: 10.1111/jdi.12544.
- Pagliuca FW, Millman JR, Gürtler M, Segel M, Van Dervort A, Ryu JH, et al. Generation of functional human pancreatic β cells in vitro. *Cell*. 2014 Oct 9;159(2):428-39. doi: 10.1016/j.cell.2014.09.040.
- Path G, Perakakis N, Mantzoros CS, Seufert J. Stem cells in the treatment of diabetes mellitus – focus on mesenchymal stem cells. *Metabolism*. 2019 Jan;90:1-15. doi: 10.1016/j.metabol.2018.10.005.
- Russ HA, Parent AV, Ringler JJ, Hennings TG, Nair GG, Shveygert M, et al. Controlled induction of human pancreatic progenitors produces functional beta-like cells in vitro. *EMBO J*. 2015 Jul 2;34(13):1759-72. doi: 10.15252/embj.201591058.
- Tao T, Wang Y, Chen W, Li Z, Su W, Guo Y, et al. Engineering human islet organoids from iPSCs using an organ-on-chip platform. *Lab Chip*. 2019 Mar 13;19(6):948-58. doi: 10.1039/c8lc01298a.
- Yabe SG, Fukuda S, Takeda F, Nashiro K, Shimoda M, Okochi H. Efficient generation of functional pancreatic β -cells from human induced pluripotent stem cells. *J Diabetes*. 2017 Feb;9(2):168-79. doi: 10.1111/1753-0407.12400.
- Korytnikov R, Nostro MC. Generation of polyhormonal and multipotent pancreatic progenitor lineages from human pluripotent stem cells. *Methods*. 2016 May 15;101:56-64. doi: 10.1016/j.ymeth.2015.10.017.
- Rezania A, Bruin JE, Arora P, Rubin A, Batushansky I, Asadi A, et al. Reversal of diabetes with insulin-producing cells derived in vitro from human pluripotent stem cells. *Nat Biotechnol*. 2014 Nov;32(11):1121-33. doi: 10.1038/nbt.3033.
- Kroon E, Martinson LA, Kadoya K, Bang AG, Kelly OG, Eliazar S, et al. Pancreatic endoderm derived from human embryonic stem cells generates glucose-responsive insulin-secreting cells in vivo. *Nat Biotechnol*. 2008 Apr;26(4):443-52. doi: 10.1038/nbt1393.
- Schulz TC, Young HY, Agulnick AD, Babin MJ, Baetge EE, Bang AG, et al. A scalable system for production of functional pancreatic progenitors from human embryonic stem cells. *PLoS One*. 2012;7(5): e37004. doi: 10.1371/journal.pone.0037004.
- Nostro MC, Sarangi F, Ogawa S, Holtzinger A, Corneo B, Li X, et al. Stage-specific signaling through TGF β family members and WNT regulates patterning and pancreatic specification of human

Огляди

- pluripotent stem cells. *Development*. 2011 Mar;138(5):861-71. doi: 10.1242/dev.055236.
26. Nostro MC, Sarangi F, Yang C, Holland A, Elefanty AG, Stanley EG, et al. Efficient generation of NKX6-1+ pancreatic progenitors from multiple human pluripotent stem cell lines. *Stem Cell Reports*. 2015 Apr 14;4(4):591-604. doi: 10.1016/j.stemcr.2015.02.017.
 27. Lee Chong T, Ahearn EL, Cimmino L. Reprogramming the epigenome with vitamin C. *Front Cell Dev Biol*. 2019 Jul 16;7:128. doi: 10.3389/fcell.2019.00128.
 28. Bruin JE, Saber N, O'Dwyer S, Fox JK, Mojibian M, Arora P, et al. Hypothyroidism impairs human stem cell-derived pancreatic progenitor cell maturation in mice. *Diabetes*. 2016 May;65(5):1297-309. doi: 10.2337/db15-1439.
 29. Veres A, Faust AL, Bushnell HL, Engquist EN, Kenty JH, Harb G, et al. Charting cellular identity during human *in vitro* β -cell differentiation. *Nature*. 2019 May;569(7756):368-73. doi: 10.1038/s41586-019-1168-5.
 30. Helman A, Melton DA. A stem cell approach to cure type 1 diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2021 Jan 4;13(1):a035741. doi: 10.1101/cshperspect.a035741.
 31. Kotliar D, Veres A, Nagy MA, Tabrizi S, Hodis E, Melton DA, et al. Identifying gene expression programs of cell-type identity and cellular activity with single-cell RNA-Seq. *Elife*. 2019 Jul 8;8:e43803. doi: 10.7554/eLife.43803.
 32. Davis JC, Alves TC, Helman A, Chen JC, Kenty JH, Cardone RL, et al. Glucose response by stem cell-derived β cells *in vitro* is inhibited by a bottleneck in glycolysis. *Cell Rep*. 2020 May 12;31(6):107623. doi: 10.1016/j.celrep.2020.107623.
 33. Kondo Y, Toyoda T, Inagaki N, Osafune K. iPSC technology-based regenerative therapy for diabetes. *J Diabetes Investig*. 2018 Mar;9(2):234-43. doi: 10.1111/jdi.12702.
 34. Apostolou E, Stadtfeld M. Cellular trajectories and molecular mechanisms of iPSC reprogramming. *Curr Opin Genet Dev*. 2018 Oct;52:77-85. doi: 10.1016/j.gde.2018.06.002.
 35. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*. 2007 Nov 30;131(5):861-72. doi: 10.1016/j.cell.2007.11.019.
 36. Takahashi K, Okita K, Nakagawa M, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from fibroblast cultures. *Nat Protoc*. 2007;2(12):3081-9. doi: 10.1038/nprot.2007.418.
 37. Gorecka J, Kostiuk V, Freydooni A, Gonzalez L, Luo J, Dash B, et al. The potential and limitations of induced pluripotent stem cells to achieve wound healing. *Stem Cell Res Ther*. 2019 Mar 12;10(1):87. doi: 10.1186/s13287-019-1185-1.
 38. Hochedlinger K, Jaenisch R. Induced Pluripotency and Epigenetic Reprogramming. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2015 Dec 1;7(12):a019448. doi: 10.1101/cshperspect.a019448.
 39. Matsui T, Leung D, Miyashita H, Maksakova IA, Miyachi H, Kimura H, et al. Proviral silencing in embryonic stem cells requires the histone methyltransferase ESET. *Nature*. 2010 Apr 8;464(7290):927-31. doi: 10.1038/nature08858.
 40. Tan S, Tao Z, Loo S, Su L, Chen X, Ye L. Non-viral vector based gene transfection with human induced pluripotent stem cells derived cardiomyocytes. *Sci Rep*. 2019 Oct 7;9:14404. doi: 10.1038/s41598-019-50980-w.
 41. Warren L, Lin C. mRNA-based genetic reprogramming. *Mol Ther*. 2019 Apr 10;27(4):729-34. doi: 10.1016/j.ymthe.2018.12.009.
 42. Brix J, Zhou Y, Luo Y. The epigenetic reprogramming roadmap in generation of iPSCs from somatic cells. *J Genet Genomics*. 2015 Dec 20;42(12):661-70. doi: 10.1016/j.jgg.2015.10.001.
 43. Zhao T, Zhang ZN, Rong Z, Xu Y. Immunogenicity of induced pluripotent stem cells. *Nature*. 2011 May 13;474(7350):212-5. doi: 10.1038/nature10135.
 44. Haworth R, Sharpe M. Accept or reject: the role of immune tolerance in the development of stem cell therapies and possible future approaches. *Toxicol Pathol*. 2021 Oct;49(7):1308-16. doi: 10.1177/0192623320918241.
 45. Kim KP, Han DW, Kim J, Schöler HR. Biological importance of OCT transcription factors in reprogramming and development. *Exp Mol Med*. 2021 Jun;53(6):1018-28. doi: 10.1038/s12276-021-00637-4.
 46. Kim KP, Wu Y, Yoon J, Adachi K, Wu G, Velychko S, et al. Reprogramming competence of OCT factors is determined by transactivating domains. *Sci Adv*. 2020 Sep 2;6(36):eaaz7364. doi: 10.1126/sciadv.aaz7364.
 47. Kim KP, Choi J, Yoon J, Bruder JM, Shin B, Kim J, et al. Permissive epigenomes endow reprogramming competence to transcriptional regulators. *Nat Chem Biol*. 2021 Jan;17(1):47-56. doi: 10.1038/s41589-020-0618-6.
 48. Ebrahimi A, Sevinç K, Gürhan Sevinç G, Cribbs AP, Philpott M, Uyulur F, et al. Bromodomain inhibition of the coactivators CBP/EP300 facilitate cellular reprogramming. *Nat Chem Biol*. 2019 May;15(5):519-28. doi: 10.1038/s41589-019-0264-z.
 49. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Sasaki A, Yamamoto M, et al. Induction of pluripotency in human somatic cells via a transient state resembling primitive streak-like mesendoderm. *Nat Commun*. 2014 Apr 24;5:3678. doi: 10.1038/ncomms4678.
 50. Zhang Z, Xiang D, Wu WS. Sodium butyrate facilitates reprogramming by derepressing OCT4 transactivity at the promoter of embryonic stem cell-specific miR-302/367 cluster. *Cell Reprogram*. 2014 Apr;16(2):130-9. doi: 10.1089/cell.2013.0070.
 51. Ishida T, Nakao S, Ueyama T, Harada Y, Kawamura T. Metabolic remodeling during somatic cell reprogramming to induced pluripotent stem cells: involvement of hypoxia-inducible factor 1. *Inflamm Regen*. 2020 May 12;40:8. doi: 10.1186/s41232-020-00117-8.
 52. Svendsen B, Larsen O, Gabe MBN, Christiansen CB, Rosenkilde MM, Drucker DJ, et al. Insulin secretion depends on intra-islet glucagon signaling. *Cell Rep*. 2018 Oct 30;25(5):1127-34.e2. doi: 10.1016/j.celrep.2018.10.018.
 53. Svendsen B, Holst JJ. Paracrine regulation of somatostatin secretion by insulin and glucagon in mouse pancreatic islets. *Diabetologia*. 2021 Jan;64(1):142-51. doi: 10.1007/s00125-020-05288-0.
 54. Van Der Meulen T, Donaldson CJ, Cáceres E, Hunter AE, Cowing-Zitron C, Pound LD, et al. Urocortin3 mediates somatostatin-dependent negative feedback control of insulin secretion. *Nat Med*. 2015 Jul;21(7):769-76. doi: 10.1038/nm.3872.
 55. Nair GG, Liu JS, Russ HA, Tran S, Saxton MS, Chen R, et al. Recapitulating endocrine cell clustering in culture promotes maturation of human stem-cell-derived β cells. *Nat Cell Biol*. 2019 Feb;21(2):263-74. doi: 10.1038/s41556-018-0271-4.
 56. Townsend SE, Gannon M. Extracellular matrix-associated factors play critical roles in regulating pancreatic β -cell proliferation and survival. *Endocrinology*. 2019 Aug 1;160(8):1885-94. doi: 10.1210/en.2019-00206.
 57. Staels W, Heremans Y, Heimberg H, De Leu N. VEGF-A and blood vessels: a beta cell perspective. *Diabetologia*. 2019 Nov;62(11):1961-68. doi: 10.1007/s00125-019-4969-z.
 58. Bourgeois S, Sawatani T, Van Mulders A, De Leu N, Heremans Y, Heimberg H, et al. Towards a functional cure for diabetes using stem cell-derived beta cells: are we there yet? *Cells*. 2021 Jan 19;10(1):191. doi: 10.3390/cells10010191.
 59. Bruin JE, Asadi A, Fox JK, Ererer S, Rezanian A, Kieffer TJ. Accelerated maturation of human stem cell-derived pancreatic progenitor cells into insulin-secreting cells in immunodeficient rats relative to mice. *Stem Cell Reports*. 2015 Dec 8;5(6):1081-96. doi: 10.1016/j.stemcr.2015.10.013.
 60. Augsornworawat P, Maxwell KG, Velazco-Cruz L, Millman JR. Single-cell transcriptome profiling reveals β cell maturation in stem cell-derived islets after transplantation. *Cell Rep*. 2020 Aug 25;32(8):108067. doi: 10.1016/j.celrep.2020.108067.
 61. Anderson SJ, White MG, Armour SL, Maheshwari R, Tiniakos D, Muller YD, et al. Loss of end-differentiated β -cell phenotype following pancreatic islet transplantation. *Am J Transplant*. 2018 Mar;18(3):750-5. doi: 10.1111/ajt.14521.
 62. Brissova M, Aamodt K, Brahmachary P, Prasad N, Hong JY, Dai C, et al. Islet microenvironment, modulated by vascular endothelial growth factor-A signaling, promotes β cell regeneration. *Cell Metab*. 2014 Mar 4;19(3):498-511. doi: 10.1016/j.cmet.2014.02.001.
 63. Staels W, Verdonck Y, Heremans Y, Leuckx G, De Groef S, Heirman C, et al. Vegf-A mRNA transfection as a novel approach to improve mouse and human islet graft revascularisation. *Diabetologia*. 2018 Aug;61(8):1804-10. doi: 10.1007/s00125-018-4646-7.
 64. Qadir MMF, Álvarez-Cubela S, Belle K, Sapir T, Messaggio F,

- Johnson KB, et al. A double fail-safe approach to prevent tumorigenesis and select pancreatic β cells from human embryonic stem cells. *Stem Cell Reports*. 2019 Mar 5;12(3):611-23. doi: 10.1016/j.stemcr.2019.01.012.
65. Yagyu S, Hoyos V, Del Bufalo F, Brenner MK. An inducible caspase-9 suicide gene to improve the safety of therapy using human induced pluripotent stem cells. *Mol Ther*. 2015 Sep;23(9):1475-85. doi: 10.1038/mt.2015.100.
66. Oshima M, Pechberty S, Bellini L, Göpel SO, Campana M, Rouch C, et al. Stearoyl CoA desaturase is a gatekeeper that protects human beta cells against lipotoxicity and maintains their identity. *Diabetologia*. 2020 Feb;63(2):395-409. doi: 10.1007/s00125-019-05046-x.
67. De Rham C, Villard J. Potential and limitation of HLA-based banking of human pluripotent stem cells for cell therapy. *J Immunol Res*. 2014;2014:518135. doi: 10.1155/2014/518135.
68. Marek-Trzonkowska N, Myśliwiec M, Dobyszuk A, Grabowska M, Derkowska I, Juścińska J, et al. Therapy of type 1 diabetes with CD4(+)CD25(high)CD127-regulatory T cells prolongs survival of pancreatic islets — results of one year follow-up. *Clin Immunol*. 2014 Jul;153(1):23-30. doi: 10.1016/j.clim.2014.03.016.
69. Ferreira LMR, Muller YD, Bluestone JA, Tang Q. Next-generation regulatory T cell therapy. *Nat Rev Drug Discov*. 2019 Oct;18(10):749-69. doi: 10.1038/s41573-019-0041-4.
70. Lim D, Srekanth V, Cox KJ, Law BK, Wagner BK, Karp JM, et al. Engineering designer beta cells with a CRISPR-Cas9 conjugation platform. *Nat Commun*. 2020 Aug 13;11:1-11. doi: 10.1038/s41467-020-17725-0.
71. English K. Mesenchymal stem cells to promote islet transplant survival. *Curr Opin Organ Transplant*. 2016 Dec;21(6):568-73. doi: 10.1097/MOT.0000000000000359.
72. Ben Nasr M, Vergani A, Avruch J, Liu L, Kefaloyianni E, D'Addio F, et al. Co-transplantation of autologous MSCs delays islet allograft rejection and generates a local immunoprivileged site. *Acta Diabetol*. 2015 Oct;52(5):917-27. doi: 10.1007/s00592-015-0735-y.
73. Arzouni AA, Vargas-Seymour A, Nardi N, J F King A, Jones PM. Using mesenchymal stromal cells in islet transplantation. *Stem Cells Transl Med*. 2018 Aug;7(8):559-63. doi: 10.1002/sctm.18-0033.
74. Arzouni AA, Vargas-Seymour A, Rackham CL, Dhadha P, Huang GC, Choudhary P, et al. Mesenchymal stromal cells improve human islet function through released products and extracellular matrix. *Clin Sci (Lond)*. 2017 Nov 28;131(23):2835-45. doi: 10.1042/CS20171251.
75. Rackham CL, Amisten S, Persaud SJ, King AJF, Jones PM. Mesenchymal stromal cell secretory factors induce sustained improvements in islet function pre- and post-transplantation. *Cytotherapy*. 2018 Dec;20(12):1427-36. doi: 10.1016/j.jcyt.2018.07.007.
76. Mattapally S, Pawlik KM, Fast VG, Zumaquero E, Lund FE, Randall TD, et al. Human leukocyte antigen class I and II knockout human induced pluripotent stem cell-derived cells: universal donor for cell therapy. *J Am Heart Assoc*. 2018 Dec 4;7(23):e010239. doi: 10.1161/JAHA.118.010239.
77. Han X, Wang M, Duan S, Franco PJ, Kenty JH, Hedrick P, et al. Generation of hypoinmunogenic human pluripotent stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019 May 21;116(21):10441-6. doi: 10.1073/pnas.1902566116.

Список скорочень

ПЗ — підшлункова залоза

ЦД — цукровий діабет

ЦД1 — цукровий діабет 1-го типу

EPSCs — ембріональні плюрипотентні стовбурові клітини (embryonic pluripotent stem cells)

ESCs — ембріональні стовбурові клітини (embryonic stem cells)

hESCs — ембріональні стовбурові клітини людини (human embryonic stem cells)

hPSCs — плюрипотентні стовбурові клітини людини (human pluripotent stem cells)

IPCs — інсулін-продукуючі клітини (insulin-producing cells)

iPSCs — індуковані плюрипотентні стовбурові клітини (induced pluripotent stem cells)

MSCs — мезенхімальні стовбурові клітини (mesenchymal stem cells)

PSCs — плюрипотентні стовбурові клітини (pluripotent stem cells)

SCs — стовбурові клітини (stem cells)

Generation of insulin-producing cells from stem cells. Somatic cell reprogramming

M.D. Tronko, V.M. Pushkarev, O.I. Kovzun, L.K. Sokolova, V.V. Pushkarev

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

Abstract. Modern strategies for creating insulin-producing cells (IPCs) are mainly based on approaches that mimic the normal development of the pancreas. The obtained IPCs should express specific biological markers of β -cells, which identify the final status of differentiation and respond to changes in glucose concentration in the environment.

The main stages in the development of the embryonic pancreas include the development of the definitive endoderm, the primitive intestinal tube, the pancreatic precursor, the endocrine precursor, and hormone-expressing endocrine cells. By adding a variety of cytokines and signaling modulators to activate or inhibit specific signaling pathways involved in the generation of adult β -cells at each stage, human pluripotent stem cells (hPSCs) acquire the β -cell phenotype. Induced pluripotent stem cells (iPSCs) can be reprogrammed from the patient's somatic cells and differentiated for use in the affected tissue. The use of this type of cell has the advantage that it reduces the likelihood of immune rejection by the recipient, as well as avoids the moral problems associated with the use of embryonic pluripotent stem cells (EPSCs). The use of iPSCs is based on the properties of specific proteins of pluripotent stem cells, which in overexpression can reprogram somatic cells. This is achieved through the transcription factors OCT4, KLF4, SOX2 and c-Myc, which are responsible for maintaining the pluripotency of the final cell.

iPSCs generation is performed by the methods based on viral and non-viral vectors. Viral methods result in high genome integration efficiency, but have security limitations.

Although iPSCs may be applicable to regenerative medicine, disease modeling, and drug screening, some problems associated with the use of iPSCs, such as low reprogramming efficiency and the risk of carcinogenesis, remain unresolved.

There are also barriers to stem cell therapy, such as functional immaturity of stem cell-derived β -cells, the risk of tumor formation, and immune graft rejection, which require further studies.

Keywords: stem cells, insulin-producing cells, somatic cell reprogramming.

Огляди

Для цитування: Тронько МД, Пушкар'єв ВМ, Ковзун ОІ, Соколова ЛК, Пушкар'єв ВВ. Генерування інсулін-продуруючих клітин зі стовбурових клітин. Перепрограмування соматичних клітин. Ендокринологія. 2022;27(1):43-56. doi: 10.31793/1680-1466.2022.27-1.43.

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

Відомості про авторів: Тронько Микола Дмитрович, д-р мед. наук, проф., чл.-кор. НАН України, акад. НАМН України, завідувач відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, директор Інституту, ORCID: 0000-0001-7421-0981; Пушкар'єв Володимир Михайлович, д-р біол. наук, старш. наук. співроб., головний науковий співробітник відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0003-0347-7771; Ковзун Олена Ігорівна, д-р біол. наук, проф., чл.-кор. НАМН України, заступник директора Інституту з наукових питань, ORCID: 0000-0001-8164-7671; Соколова Любов Костянтинівна, д-р мед. наук, старш. наук. співроб., завідувачка відділу діабетології, ORCID: 0000-0003-0011-0106; Пушкар'єв Віктор Володимирович, канд. біол. наук, старш. наук. співроб. відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0001-5940-5510.

Особистий внесок: Тронько М.Д. — ідея роботи й консультація під час редагування статті; Пушкар'єв В.М., Ковзун О.І., Соколова Л.К., Пушкар'єв В.В. — аналіз літературних джерел, написання тексту, підготовка до друку і переклад резюме.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування НАМН України за планом науково-дослідних робіт ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

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

Стаття: надійшла до редакції 05.02.2022 р.; перероблена 14.02.2022 р.; прийнята до друку 21.02.2022 р.; надрукована 31.03.2022 р.

For citation: Tronko MD, Pushkarev VM, Kovzun OI, Sokolova LK, Pushkarev VV. Generation of insulin-producing cells from stem cells. Somatic cell reprogramming. Endokrynologia. 2022;27(1):43-56. doi: 10.31793/1680-1466.2022.27-1.43.

Correspondence address: Pushkarev Vladimir Mikhailovich, pushkarev.vm@gmail.com, State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Vyshgorodska Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Tronko Mykola Dmytrovych, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Cor. Member of the NAN of Ukraine, Acad. of the NAMS of Ukraine, Head of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, Director of the Institute, ORCID: 0000-0001-7421-0981; Pushkarev Volodymyr Mikhailovych, Dr. Sci. (Biology), Senior Scientist, Chief Research Fellow of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, ORCID: 0000-0003-0347-7771; Kovzun Olena Igorivna, Dr. Sci. (Biology), Prof., Cor. Member of the NAMS of Ukraine, Deputy Director of the Institute for Scientific Affairs, ORCID: 0000-0001-8164-7671; Sokolova Lyubov Kostyantynivna, Dr. Sci. (Medicine), Senior Research Fellow, Head of Diabetology Department, ORCID: 0000-0003-0011-0106; Pushkarev Viktor Volodymyrovych, Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, ORCID: 0000-0001-5940-5510.

Personal contribution: Tronko MD — idea of work and consultations when editing an article; Pushkarev VM, Kovzun OI, Sokolova LK, Pushkarev VV — analysis of literary sources and text writing, preparation for publishing and translation of abstract.

Funding: The article was prepared within the framework of budgetary funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine according to the plan of research work of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine».

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

Article: received February 05, 2022; revised February 14, 2022; accepted February 21, 2022; published March 31, 2022.

Розширення можливостей за межами контролю глікемії: фокус на кардіо- та нефропротекцію¹



ФОРКСІГА

(дапагліфлозин)

ПОКАЗАННЯ:

Цукровий діабет 2 типу – для лікування недостатньо контрольованого ЦД 2 типу як доповнення до дієти та фізичних навантажень; як монотерапія, коли застосування метформіну вважається неможливим через непереносимість лікарського засобу; у поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування діабету 2 типу.

ПОКАЗАННЯ:

Серцева недостатність – для лікування симптоматичної хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду.



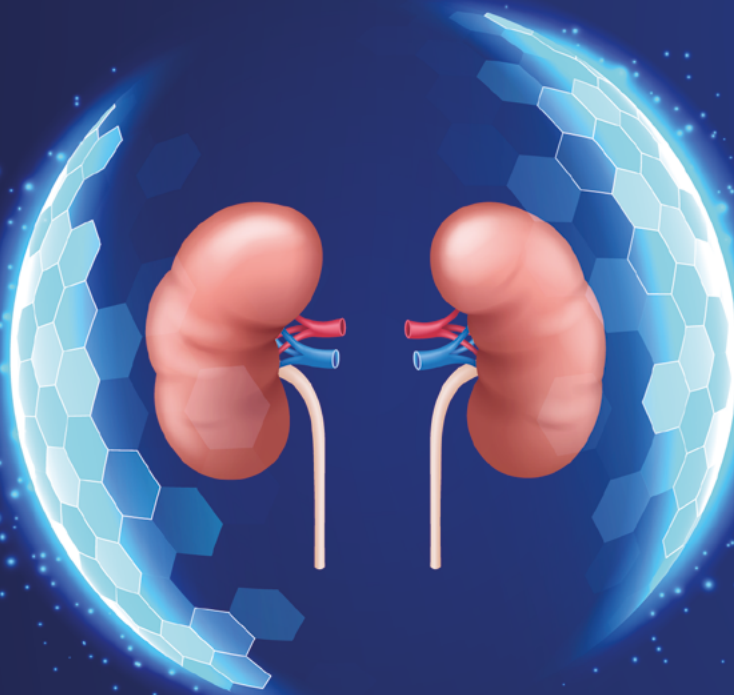
Скорочено: ЦД — цукровий діабет.

Література: 1. Адиптиано і Diabetes Care 2020;43(Suppl. 1):S98-S110 | <https://doi.org/10.2337/ds20-S009>. 2. Інструкція для медичного застосування препарату ФОРКСІГА, затверджена Наказом МОЗ України №1725 від 11.08.2021, реєстраційні посвідчення МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02, термін дії необмежений з 30.11.2018.

Коротка інформація щодо медичного застосування лікарського засобу ФОРКСІГА (дапагліфлозин). Склад: діюча речовина: дапагліфлозин; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 6,15 або 12,30 мг дапагліфлозину пролонгованої дії у поєднанні з пролонгованою метформіном моногідрату у перерахуванні на дапагліфлозин 5 або 10 мг. **Фармакодинамічна група:** Засоби, що застосовуються при цукровому діабеті; інгібітори натрій/гліколітичного ко-транспортера глюкози 2 типу (SGLT2). Код АТХ A10BD01. **Лікування. Цукровий діабет 2 типу.** Лікарський засіб Форсіга показаний для лікування недостатньо контрольованого цукрового діабету 2 типу як доповнення до дієти та фізичних навантажень; як монотерапія, коли застосування метформіну вважається неможливим через непереносимість лікарського засобу; у поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування діабету 2 типу. Серцева недостатність. Лікарський засіб Форсіга показаний для лікування симптоматичної хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої із допоміжних речовин. **Спосіб застосування та дози.** Цукровий діабет 2 типу. Рекомендована доза дапагліфлозину становить 10 мг один раз на добу. При застосуванні дапагліфлозину в комбінації з іншими або засобами, що посилюють секрецію інсуліну, такими як сульфонілеовани, з метою зниження ризику розвитку гіпоглікемії слід розглянути можливість застосування нижчих доз інсуліну або засобів, що посилюють секрецію інсуліну. Серцева недостатність. Рекомендована доза дапагліфлозину становить 10 мг один раз на добу. У доопієднанні ДAPA-НГ дапагліфлозин призначається в поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування серцевої недостатності. Лікарський засіб Форсіга потрібно приймати внутрішньо один раз на добу в будь-який час доби, незалежно від прийому їжі. Таблетки слід ковтати цілими. Корекція дози залежно від функції нирок та у зв'язку з віком пацієнта не потрібна. Пацієнтам з порушенням функції легкого або середнього ступня корекція дози не потрібна; при легкому порушенні функції легкого лікарський засіб рекомендується у початковій дозі 5 мг. Якщо лікарський засіб добре переноситься, дозу можна збільшити до 10 мг. **Ліфтинг ризику.** Найбільш частото побічного реакція протилежним клінічним дослідженням були гнітальні інфекції. Загальний профіль безпеки дапагліфлозину у пацієнтів із серцевою недостатністю ідентичний профілю безпеки дапагліфлозину. **Фобічний застосування.** Для покращення глікемічного контролю при лікуванні цукрового діабету не слід починати застосування лікарського засобу Форсіга пацієнтами із ШФ < 60 мл/хв і слід уникати лікування, якщо показник ШФ постійно нижчий 45 мл/хв. Досвід застосування дапагліфлозину для лікування серцевої недостатності в пацієнтів із порушеннями функції нирок тяжкого ступня (ШФ < 30 мл/хв) є обмеженим. Завдяки своєму механізму дії дапагліфлозин збільшує рівень діурезу, що може привести до помірного зниження артеріального тиску, це може бути більш виражено у пацієнтів з дуже високими рівнями глюкози в крові. Слід дотримуватися обережності пацієнтами, для яких падіння артеріального тиску, викликане застосуванням дапагліфлозину, може стати небезпечною, наприклад, пацієнтами з артеріальною гіпотензією та анкілозом, які приймають антигипертензивні лікарські засоби, або пацієнтами літнього віку. У випадку супутнього захворювання, що може призвести до розвитку зменшення об'єму міокардіальної рідни (наприклад, захворювання шлунково-кишкового тракту), рекомендується проводити моніторинг ступеня зменшення об'єму міокардіальної рідни. За наявності лідрод чи діабетичної нозодозиди або при його дані застосування лікування дапагліфлозином слід негайно тимчасово припинити. Пацієнтам, госпіталізованим для проведення великих хірургічних втручань або з приводу серйозних гострих захворювань, лікування дапагліфлозином можна відкласти після стабілізації стану пацієнта. Не слід застосовувати дапагліфлозин для лікування пацієнтів із цукровою діабетом 1 типу. Екстракція глюкози із підшкірним ризиком розвитку інфекції сечовивідних шляхів; таким чином, при лікуванні гіпоглікемією або уросекцією може бути доцільним тимчасове припинення застосування дапагліфлозину. При підозрі на вагітність Форсіга, застосування препарату Форсіга необхідно скасувати та розпочати лікування. Застосування дапагліфлозину не рекомендується під час другого та третього триместрів вагітності. Не слід застосовувати під час годування груддю. Дітям та ефектності дапагліфлозину для дітей віком від 0 до < 18 років на цей час ще не встановлено. **Увага.** По 10 таблеток у блистері, по 2 блистери у картонній коробці. **Термін придатності:** 3 роки. **Категорія відпуску:** За рецептом. Реєстраційні посвідчення МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02, термін дії необмежений з 30.11.18. Текст складено згідно з Інструкцією для медичного застосування препарату ФОРКСІГА, затвердженої Наказом МОЗ України №1725 від 11.08.2021, 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 Форсіга.** Ця інформація для лікарів. Якщо у Вас, у Вашості пацієнта, родича трапляється випадок виникнення побічної реакції або випадок надзвичайної інфекції на будь-якій з продуктів компанії AstraZeneca, будь, також, повідомте про це в ТОВ «АстраЗенка Україна» за телефоном: +38 (044) 391 52 82 (зарпосила відповідального за фармаконадгляд) або ел. поштою: PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com. А також Ви можете повідомити нам цю інформацію, скориставшись вебпорталом: <https://aareporting.astrazeneca.com/content/WebSafeServicesGlobal/256-globalreporting.com/ua/ua/home.html?UK/ukraine>. Продовжити за посиланням та дотримуйтеся інструкції. За повною інформацією звертайтеся до ТОВ «АстраЗенка Україна» - 01033, м. Київ, вул. Сим'я Пиромки, 54, тел. 391 52 82, факс 391 52 81. «ФОРКСІГА» — торговельна марка компанії «АстраЗенка». © AstraZeneca 2013-2021.



СПІЛЬНИЙ ЗАХИСТ НИРОК



300 мг



10 мг

20 мг

ІРБЕТАН - Склад: 1 таблетка містить ірбесартану 300 мг. **Показання.** Лікування есенціальної артеріальної гіпертензії у дорослих. Лікування хронічного захворювання нирок у дорослих пацієнтів з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом II типу як складова схеми антигіпертензивної терапії. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Вагітним та жінкам, які планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»). Одночасне застосування лікарського засобу Ірбетан з препаратами, що містять аліскірен, протипоказане пацієнтам з цукровим діабетом або нирковою дисфункцією (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл/хв/1,73м²). **Спосіб застосування та дози.** Звичайна рекомендована початкова та підтримувальна доза становить 150 мг (1/2 таблетки) 1 раз на добу незалежно від прийому їжі. Ірбесартан у дозі 150 мг 1 раз на добу, як правило, забезпечує кращий добовий контроль артеріального тиску, ніж у дозі 75 мг. У пацієнтів, хворих на гіпертензію та цукровий діабет II типу, терапія ірбесартаном повинна розпочинатися з дози 150 мг 1 раз на добу і титруватися до дози 300 мг 1 раз на добу. **Порушення функції нирок.** У пацієнтів з порушенням функції нирок коригування дози лікарського засобу не потрібне. **Діти.** Безпека та ефективність лікарського засобу Ірбетан для дітей (віком до 18 років) не встановлені.

РП МОЗ України № UA/18884/01/01, № UA/18884/01/02 від 06.08.2021.

ВАНЛЕРК - Склад: 1 таблетка містить лерканідипіну гідрохлориду 10 мг або 20 мг.

Показання. Есенціальна гіпертензія легкого або помірного ступеня тяжкості.

Протипоказання. Обструкція вивідного відділу лівого шлуночка; нелікована застійна серцева недостатність; нестабільна стенокардія чи нещодавній (протягом 1 місяця) інфаркт міокарда; тяжка печінкова недостатність; тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну <30 мл/хв), включаючи пацієнтів на гемодіалізі; одночасне застосування з потужними інгібіторами СYP3A4, циклоспорином, грейпфрутом або грейпфрутовим соком.

Спосіб застосування та дози. Застосовувати препарат бажано вранці, не менше ніж за 15 хвилин до сніданку; цей лікарський засіб не можна приймати з грейпфрутовим соком. Рекомендована доза становить 10 мг перорально 1 раз на добу. Залежно від індивідуальної реакції пацієнта на лікування дозу можна підвищити до 20 мг. Підбір дози має бути поступовим, оскільки максимальна антигіпертензивна дія розвивається протягом 2 тижнів лікування.

Побічні реакції: головний біль, сонливість, посилене серцебиття, гіпотензія а інші.

РП МОЗ України №UA/6820/01/01 з 12.04.2017.

Виробник. АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД». **Місцезнаходження.** Україна, 04073, м. Київ, вул. Копилівська, 38.

Інформація про лікарський засіб, призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики

DOI: 10.31793/1680-1466.2022.27-1.57

Хронічна хвороба нирок у практиці ендокринолога: підходи до діагностики та лікування

Л.К. Соколова

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

Резюме. Поширеність цукрового діабету (ЦД) в усьому світі досягла масштабів епідемії. На ЦД вже страждає понад 8% населення планети (більш як 450 мільйонів людей); за прогнозами, до 2045 року ця кількість зросте до понад 700 мільйонів людей. Понад 40% людей із ЦД, ймовірно, захворіють на хронічну хворобу нирок (ХХН). Для людей із ЦД ХХН є потенційно руйнівним станом, що помітно збільшує серцево-судинний ризик і потенційно призводить до ниркової недостатності, яка потребує діалізу або трансплантації нирки. ХХН охоплює широкий діапазон тяжкості захворювання та значну гетерогенність ризиків прогресування до термінальної стадії захворювання нирок, захворюваності та смертності. Визначення ХХН на основі зміни швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) або альбумінурії, які зберігаються щонайменше 3 місяці, відрізняє його від потенційно попередженого або оборотного гострого ураження нирок, яке триває менше ніж 3 місяці. Починаючи з 2002 року, ця класифікація ХХН привела до того, що звіти про оцінку ШКФ додали до панелей амбулаторного дослідження сироваткового креатиніну та внесли їх до діагностичних кодів. Для пацієнтів із ЦД профілактика та скринінг проводяться переважно в закладах первинної медико-санітарної допомоги та ендокринологічного профілю. Більшість лікарів первинної медико-санітарної допомоги та лікарів-ендокринологів виступають за багатофакторне лікування ЦД з акцентом на адекватний контроль глікемії для запобігання мікросудинним ускладненням, включаючи ХХН, а також щорічний скринінг на ХХН з оцінкою екскреції альбуміну з сечею та ШКФ. Оптимальне лікування ХХН при ЦД є складним, багатопрофільним і міжфункціональним завданням. Воно поєднує в собі від лікування ЦД в умовах загальної практики або діабетології до лікування ХХН у нефрологічних умовах. Особи з ЦД і ХХН мають ризик розвитку гострих ускладнень, пов'язаних із ЦД, таких як гіпоглікемія та діабетичний кетоацидоз; ризик довгострокових ускладнень, таких як ретинопатія, нейропатія та розвиток синдрому діабетичної стопи; ризик ниркової недостатності при необхідності діалізу або трансплантації; і, зокрема, ризик серцево-судинних ускладнень, включаючи ішемію, аритмію та серцеву недостатність. Таким чином, комплексне лікування ЦД включає регулярний скринінг цих ускладнень і лікування багатьох факторів серцево-судинного ризику на додаток до гіперглікемії, таких як гіпертонія, дисліпідемія, ожиріння та фактори способу життя, включаючи дієту, куріння та фізичну активність.

Стаття підготовлена за матеріалами лекції в рамках науково-освітнього проєкту «Школа Ендокринолога». Висвітлено основні питання діагностики, лікування та профілактики ХХН за сучасними класифікаціями та рекомендаціями.

Ключові слова: цукровий діабет, хронічна хвороба нирок, альбумінурія, швидкість клубочкової фільтрації.

Лекції

Загальна інформація

ХХН — наднормальне поняття, що узагальнює пошкодження нирок або зниження ШКФ <60 мл/хв/1,73 м² тривалістю понад 3 міс незалежно від первинного діагнозу [1].

Діабетична нефропатія (ДН) — специфічне захворювання нирок на тлі ЦД, яке характеризується розвитком вузликового або дифузного гломерулосклерозу, що призводить до розвитку хронічної ниркової недостатності [1]. Враховуючи поступальне зростання захворюваності на ЦД і збільшення тривалості життя, зростає і розповсюдженість діабетичного ураження нирок. За прогнозами епідеміологів, до 2025 р. третину всіх хворих, які потребують проведення хронічного гемодіалізу, складатимуть хворі на ЦД.

Частота виявлення ДН при ЦД значною мірою залежить від тривалості захворювання. Поширеність ДН у хворих на ЦД 1-го типу з тривалістю захворювання до 10 років становить 5-6%, до 20 років — 25-30% і до 30 років — 35-40%. При тривалості захворювання понад 30 років, якщо ще не розвинулася ДН, то ймовірність її виникнення не перевищує 1% нових випадків на рік. Максимальний пік розвитку ДН припадає на термін перебігу ЦД від 15 до 20 років.

Неадекватні профілактичні заходи та діагностика ДН на пізніх стадіях ушкодження нирок зумовлюють значне зростання прямих медичних витрат, пов'язаних із наступним лікуванням.

Раніше хворих, які мають термінальну стадію хронічної ниркової недостатності, вважали приреченими й безперспективними, однак нині у США і деяких європейських країнах ЦД посів перше місце в загальній структурі захворювань нирок, які потребують екстракорпоральної замісної ниркової терапії (ЗНТ).

Водночас істотно збільшилася тривалість життя хворих, які одержують адекватну терапію на різних стадіях порушення функції нирок. Це пов'язано з тим, що лікарі здатні правильно оцінювати ризик та ступінь ураження нирок, швидкість прогресування ДН і проводити адекватне лікування на додіалізованому етапі.

Таким чином, адекватна профілактика і своєчасна діагностика ДН на ранніх стадіях ураження нирок дадуть змогу не тільки знизити фінансові витрати на лікування хворих із ДН, а й поліпшити якість їх життя.

Етіологія

У розвитку і прогресуванні ДН основну роль відіграють декомпенсація ЦД, тривалість перебігу захворювання та підвищення артеріального тиску (АТ) [1]. ДН прогресує поступово, минаючи у своєму розвитку низку патогенетичних стадій, причому ранні прояви ушкодження нирок при ЦД протікають безсимптомно, субклінічно і вимагають застосування спеціальних діагностичних підходів для їх виявлення. Клінічні ознаки ДН проявляються при загибелі великої кількості нефронів та склерозі 50-75% клубочків.

Патогенез

Існує декілька теорій розвитку ДН [1].

Метаболічна теорія пов'язує виникнення структурних та функціональних змін у нирках на тлі ЦД із довготривалою гіперглікемією і біохімічними порушеннями (неферментативне глікозилювання протеїнів, поліоловий шлях обміну глюкози, пряма глюкозотоксичність і порушений синтез глікозаміногліканів).

Гемодинамічна теорія пояснює формування склеротичних змін у нирках порушеннями внутрішньониркової гемодинаміки, а саме — розвитком внутрішньоклубочкової гіпертензії та гіперфільтрації.

Генетична теорія розвитку ДН ґрунтується на деяких генетичних чинниках.

Усі три механізми розвитку тісно пов'язані між собою.

Клінічна картина

Перші три стадії ДН протікають безсимптомно і клінічно не виявляються. Починаючи з IV стадії ДН в аналізах сечі починає з'являтися транзиторна, а потім постійна протеїнурія. У 30% хворих розвивається нефротичний синдром з масивною протеїнурією (>3,5 г/добу) і набряками, а також анасарка.

З моменту появи протеїнурії відмічається поступальне підвищення АТ, а також прогресування інших ускладнень ЦД: проліферація судин сітківки, формування діабетичної стопи та розвиток серцевої недостатності. Скарги хворих неспецифічні: слабкість, швидка втома, головний біль і нудота.

Скринінг ДН

Щорічна оцінка альбумінурії (співвідношення альбумін/креатинін у разовій порції сечі) і розрахунок ШКФ:

- у хворих на ЦД 1-го типу з тривалістю захворювання ≥ 5 років;

- у всіх хворих на ЦД 2-го типу;
- у дітей, починаючи з 11 років при тривалості ЦД понад 2 роки;
- у всіх хворих зі супутньою артеріальною гіпертензією.

З урахуванням варіабельності підвищена альбумінурія підтверджується результатами двох позитивних тестів із трьох у період від 3 до 6 місяців.

Можливе транзиторне підвищення екскреції альбуміну:

- значна гіперглікемія;
- інтенсивне фізичне навантаження;
- високобілкове харчування;
- лихоманка;
- висока гіпертензія;
- менструація;
- ортостатична протеїнурія в підлітків у період інтенсивного росту.

Обов'язкові методи дослідження:

- дослідження ШКФ;
- дослідження альбумінурії;
- дослідження осаду сечі (еритроцити, лейкоцити);
- дослідження креатиніну та сечовини сироватки крові.

Методи розрахунку ШКФ

ШКФ обчислюється з урахуванням рівня креатиніну плазми з використанням валідизованої формули. Переважно використовується формула СКД-ЕРІ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), яка найкращим чином співвідноситься з референтними (кліренсовими) методами визначення [2, 3]:

ШКФ (мл/хв/1,73 м²)=141×[min креатинін плазми (мг/дл)/к або 1]α×[max креатинін плазми (мг/дл)/к або 1]-1,209×0,993 вік (років)×стать×раса, де:

к — 0,7 для жінок і 0,9 для чоловіків,

α — -0,329 для жінок і -0,411 для чоловіків,

стать — 1,018 для жінок і 1,000 для чоловіків,

раса — 1,159 для представників негроїдної раси та 1,000 для представників білої або іншої раси

креатинін (мкмоль/л) = креатинін (мг/дл) × 88,4.

Також ШКФ обчислюється розрахунковим методом за формулою Кокрофта-Голта (Cockcroft-Gault) [4]:

- для чоловіків (норма 100-150 мл/хв): ШКФ=1,23×[(140 — вік (роки))×маса тіла (кг)]×креатинін крові (мкмоль/л);

- для жінок (норма 85-130 мл/хв): ШКФ=1,05×[(140 — вік (роки))×маса тіла (кг)]×креатинін крові (мкмоль/л).

Стадії ХХН за показником ШКФ згідно Ініціативи щодо поліпшення якості результатів лікування захворювань нирок Національного фонду нирки (2015) (National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, 2015) наведені в **табл. 1**.

Таблиця 1. Стадії ХХН за показником ШКФ згідно Ініціативи щодо поліпшення якості результатів лікування захворювань нирок Національного фонду нирки (2015) [5]

Table 1. Stages of CKD according to glomerular filtration rate (GFR) following National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (2015) [5]

Стадія Stage/ Grade	Рівень Level	ШКФ (мл/хв/1,73 м ²) GFR, mL/ min/1,73 m ²
C1/G1	Нормальний або підвищений Normal or elevated	≥90
C2/G2	Незначно знижений Slightly lowered	60-89
C3a/G3a	Помірно знижений Moderately reduced	59-45
C3b/G3b	Значно знижений Significantly decreased	44-30
C4/G4	Різко знижений Sharply decreased	15-29
C5/G5	Термінальний Terminal (end-stage renal disease)	<15 або діаліз <15 or dialysis

Діагностичні значення альбумінурії наведені в **табл. 2**.

Таблиця 2. Діагностичні значення альбумінурії
Table 2. Diagnostic values of albuminuria

Ступені альбумінурії Albuminuria stages	Альбумінурія Albuminuria			
	В ранковій порції (мг/л) In the morning portion, mg/L	За добу (мг/л) For a day, mg/L	Концентрація альбуміну в сечі (мг/л) Concentration of albumin in urine, mg/L	Співвідношення альбумін/креатинін сечі (мг/моль) Urine albumin/creatinine ratio, mg/mol
A1	<20	<30	<20	<2,5 (чоловіки) <2,5 (male) <3,5 (жінки) <3,5 (female)
A2	20-199	30-299	20-199	2,5-25,0 (чоловіки) 2,5-25,0 (male) 3,5-25,0 (жінки) 3,5-25,0 (female)
A3	≥200	≥300	≥200	>25

Лекції

Для запобігання помилкових результатів при визначенні мікроальбумінурії треба дотримуватися наступних стандартів:

- досліджувати сечу не менш ніж 3 рази на тиждень;
- виключити високобілкову дієту;
- уникати важких фізичних навантажень;
- не застосовувати сечогінних препаратів у день збору сечі;
- виключити інфекцію сечових шляхів та інші.

Додаткові методи обстеження проводять для уточнення дисфункції клубочкового і каналцевого апаратів нирок. До них відносять оцінку функціонального ниркового резерву і визначення екскреції з сечею каналцевих ферментів.

Діагностика

- Грунтується на наявності підвищеної альбумінурії та/або зниження ШКФ при відсутності симптомів і ознак первинної ниркової патології.
- Типова картина включає: тривалий анамнез ЦД, наявність діабетичної ретинопатії, альбумінурію без гематурії та швидке зниження ШКФ.
- У хворих на ЦД 2-го типу ДН може діагностуватися і при відсутності діабетичної ретинопатії (помірно чутливий і специфічний маркер), а також при зниженні ШКФ на тлі нормаальбумінурії.
- При швидко наростаючій альбумінурії, раптовому розвитку нефротичного синдрому, швидкому зниженні ШКФ, відсутності діабетичної ретинопатії (у разі ЦД 1-го типу), зміні осаду сечі (гематурія, лейкоцитурія та циліндрурія) можна припустити альтернативну або додаткову причину ниркової патології.
- При ШКФ <60 мл/хв/1,73 м² проводиться оцінка ускладнень ХХН.

Ускладнення ХХН:

- артеріальна гіпертензія,
- навантаження об'ємом,
- електролітні порушення,
- метаболічний ацидоз,
- анемія,
- мінеральні та кісткові порушення.

Групи ризику розвитку ДН, що потребують щорічного моніторингу ШКФ і альбумінурії:

- хворі на ЦД 1-го типу, які захворіли в постпубертатному віці — після 5 років від дебюту ЦД, далі — щорічно;

- хворі на ЦД 2-го типу — відразу при встановленні діагнозу, далі — щорічно;
- вагітні на тлі ЦД або хворі на гестаційний ЦД — 1 раз на триместр.

Схема моніторингу хворих на ЦД залежно від стадії ХХН наведена в **табл. 3**.

Консультації спеціалістів:

- лікар-окуліст — огляд очного дна для виявлення діабетичної ретинопатії;
- лікар-невропатолог — діагностика діабетичної сенсорної та автономної нейропатії;
- лікар-кардіолог — проведення електрокардіограми та тестів навантаження (консультація є обов'язковою з моменту виявлення у хворого протеїнурії);
- лікар-нефролог — для визначення тактики консервативного ведення хворих із ДН на стадії хронічної ниркової недостатності, а також підготовки хворих до екстракорпоральних (гемодіаліз, перитонеальний діаліз) чи хірургічних (трансплантація нирки) методів лікування.

Диференційна діагностика

ДН при ЦД слід диференціювати з іншими можливими причинами протеїнурії та порушеннями функції нирок, до яких належать:

- хронічна інфекція сечовивідних шляхів чи хронічний пієлонефрит: діагностика базується на виявленні дизуричних явищ, лейкоцитурії, мікрогематурії, бактеріурії (у загальному аналізі сечі або аналізі сечі за Нечипоренком);
- туберкульоз нирок: характерним є «асептична» піурія, виявлення мікобактерій туберкульозу в сечі, характерна рентгенологічна картина при внутрішньовенній урографії;
- гострий або хронічний гломерулонефрит: діагностика останнього базується на проведенні біопсії нирки з наступним морфологічним дослідженням.

Діагноз ДН викликає сумнів, якщо:

- розвиток протеїнурії спостерігається менш ніж через 5 років від захворювання на ЦД;
- є стійка макро- чи мікрогематурія;
- відсутні ретино- та полінейропатія на тлі вираженої протеїнурії.

Принципи лікування ХХН залежно від стадії захворювання наведені в **табл. 4**.

Таблиця 3. Моніторинг хворих на ЦД залежно від стадії ХХН**Table 3.** Monitoring of patients with diabetes mellitus (DM) depending on the stage of CKD

Стадія Stage/Grade	Моніторинг Monitoring	Частота дослідження Study frequency
XXH C1-2A2-3 CKD G1-2A2-3	HbA1c	1 раз на 3 місяці 1 time every 3 months
	Альбумінурія Albuminuria	1 раз на 6 місяців 1 time every 6 months
	Рівень АТ Blood Pressure	Щомісячно при нормальних показниках Monthly with normal levels
	Креатинін і сечовина сироватки Serum creatinine and urea	Щорічно Annually
	ШКФ GFR	Щорічно Annually
	Ліпіди сироватки Serum lipids	Щомісячно при нормальних показниках Monthly with normal levels 1 раз на 3 місяці при лікуванні статинами 1 time in 3 months during statin treatment
	Електрокардіограма з навантажувальними тестами (при необхідності) Electrocardiogram with exercise tests (if necessary)	Щорічно Annually
	Очне дно The fundus	Рекомендації лікаря-окуліста Recommendations of an ophthalmologist
	Огляд стоп Examination of the feet	При кожному відвідуванні лікаря At each visit to the doctor
	XXH C3A1-3 CKD G3A1-3	HbA1c
Загальні гемоглобін і гематокрит крові Total hemoglobin and hematocrit		1 раз на 6 місяців (частіше на початку лікування еритропоєтином) 1 time in 6 months (more often at the beginning of treatment with erythropoietin)
Альбумінурія/протеїнурія Albuminuria/proteinuria		1 раз на 3 місяці 1 time in 3 months
Рівень АТ Level of blood pressure		Щоденно (ранок-вечір) Daily (morning-evening)
Креатинін і сечовина сироватки Serum creatinine and urea		1 раз на 6 місяців 1 time in 6 months
ШКФ GFR		1 раз на 6 місяців 1 time in 6 months
Альбумін сироватки Serum albumin		1 раз на 6 місяців при нормальних показниках 1 time in 6 months at normal levels
Ліпіди сироватки Serum lipids		1 раз на 3 місяці при лікуванні статинами 1 time in 3 months during statin treatment
Електрокардіограма, ехокардіограма Electrocardiogram, echocardiogram		Рекомендації лікаря-кардіолога (щорічно і за показаннями) Recommendations of a cardiologist (annually and according to the indications)
Очне дно The fundus		Рекомендації лікаря-окуліста (щорічно і за показаннями) Recommendations of an ophthalmologist (annually and according to the indications)
Дослідження автономної та сенсорної нейропатії Autonomic and sensory neuropathy assessment	Рекомендації лікаря-невролога Recommendations of a neurologist	
	Огляд стоп Examination of the feet	При кожному відвідуванні лікаря At each visit to the doctor

Стадія Stage/Grade	Моніторинг Monitoring	Частота дослідження Study frequency
XXH C4-5 CKD G4-5	HbA1c	1 раз на 3 місяці 1 time in 3 months
	Загальні гемоглобін і гематокрит крові Total hemoglobin and hematocrit	1 раз на місяць (частіше на початку лікування еритропоєтином) Monthly (more often at the beginning of erythropoietin treatment)
	Альбумінурія/протеїнурія Albuminuria/proteinuria	1 раз на місяць 1 time per month
	Рівень АТ Level of blood pressure	Щоденно (ранок-вечір) Daily (morning-evening)
	Креатинін і сечовина сироватки Serum creatinine and urea	1 раз на місяць (частіше на початку лікування інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) або антагоністами рецепторів ангіотензину II (АРА) 1 time per month (more often at the beginning of treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors) or angiotensin II receptor antagonists)
	ШКФ GFR	1 раз на місяць Monthly
	Альбумін сироватки Serum albumin	1 раз на місяць Monthly
	Кальцій (загальний та іонізований) і фосфор плазми Calcium (total and ionized) and plasma phosphorus	1 раз на місяць Monthly
	Паратгормон Parathyroid hormone	1 раз на рік Annually
	Ліпіди сироватки Serum lipids	1 раз на 3 місяці 1 time in 3 months
	Електрокардіограма, ехокардіограма Electrocardiogram, echocardiogram	Рекомендації лікаря-кардіолога (щоквартально і за показаннями) Recommendations of a cardiologist (quarterly and according to indications)
	Очне дно The fundus	Рекомендації лікаря-окуліста (щоквартально і за показаннями) Recommendations of an ophthalmologist (quarterly and according to indications)
	Огляд стоп Examination of the feet	При кожному відвідуванні лікаря At each visit to the doctor
	Консультація лікаря-невролога Consultation with a neurologist	1 раз на 6 місяців 1 time in 6 months
	Маркери гепатиту Markers of hepatitis	1 раз на рік Annually

Показання до початку ЗНТ діалізом у хворих на ЦД та термінальною нирковою недостатністю

Ухвалення рішення про початок ЗНТ діалізом ґрунтується на зниженні ШКФ <15 мл/хв/1,73 м² і наявності таких симптомів:

- Олігурія або анурія з наростанням гідратації та ризиком розвитку набряку легень і мозку;
- виражений полісерозит із ризиком розвитку тампонади серця;

- порушення кислотно-лужного (важкий метаболічний ацидоз) і електролітного (неконтрольована гіперкаліємія) балансу;
- виражений свербіж шкіри, геморагічний діатез;
- важко контрольована артеріальна гіпертензія;
- прогресивне погіршення нутрітивного статусу, білково-енергетична недостатність;
- енцефалопатія і когнітивні порушення, зміна ментального статусу на тлі уремичної інтоксикації.

Таблиця 4. Лікування ХХН залежно від стадії захворювання
Table 4. Treatment of CKD depending on the stage of disease

Стадія Stage/Grade	Принципи лікування Principles of treatment
ХХН С1-3 А2	<ul style="list-style-type: none"> • Оптимальна компенсація вуглеводного обміну (HbA1c <7%) • Для хворих на ЦД 2-го типу та ХХН С1-3а розглянути можливість застосування інгібіторів натрійзалежного ко-транспортера глюкози 2-го типу або агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1, які показали зниження ризику прогресування ХХН і розвитку кардіоваскулярних подій • Обмеження натрію до 2,3 г/добу (кухонної солі до 5 г/добу) • Оптимізація контролю АТ для зниження ризику прогресування ХХН • Цільовий рівень АТ <130/80 мм рт. ст. може розглядатися на підставі індивідуальних очікуваних переваг і ризиків • Для невагітних хворих препарати вибору: іАПФ або блокатори рецептора до ангіотензину • Застосовування іАПФ або АРА в субпресорних дозах при нормальному АТ і в середньотерапевтичних дозах — при підвищенні АТ понад 130/80 мм рт. ст. — постійно; протипоказання — під час вагітності • Корекція дисліпідемій (за наявності) • Дієта з помірним обмеженням тваринного білка (не більше 1 г білка на 1 кг маси тіла) • Корекція анемії (засоби, що стимулюють еритропоез, препарати заліза) • Уникати застосування нефротоксичних засобів (аміноглікозиди, нестероїдні протизапальні препарати) • Обережність при проведенні рентгеноконтрастних процедур
CKD G1-3A2	<ul style="list-style-type: none"> • Optimal compensation of carbohydrate metabolism (HbA1c <7%) • For patients with type 2 DM and C1-3a CKD, consider using type 2 sodium-dependent glucose cotransporter inhibitors or glucagon-like peptide-1 receptor agonists which have been shown to reduce the risk of CKD progression and cardiovascular events. • Limit sodium to 2.3 g/day (salt to 5 g/day) • Optimization of blood pressure control to reduce the risk of CKD progression • Target blood pressure level <130/80 mm Hg can be considered on the basis of individual expected benefits and risks • For non-pregnant patients, drugs of choice are ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers • The use of ACE inhibitors or angiotensin II receptor antagonists in subpressor doses at normal blood pressure and in moderate therapeutic doses — at an increase in blood pressure above 130/80 mm Hg — constantly; contraindications — during pregnancy • Correction of dyslipidemias (if available) • Diet with moderate restriction of animal protein (not more than 1 g of protein per 1 kg of body weight) • Correction of anemia (erythropoiesis stimulants, iron supplements) • Avoid the use of nephrotoxic drugs (aminoglycosides, nonsteroidal anti-inflammatory drugs) • Caution when performing X-ray contrast procedures
ХХН С1-3 А3	<ul style="list-style-type: none"> • Оптимальна компенсація вуглеводного обміну (HbA1c <7%) • Для хворих на ЦД 2-го типу та ХХН С1-3а розглянути можливість застосування інгібіторів натрійзалежного ко-транспортера глюкози 2-го типу або агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1, які показали зниження ризику прогресування ХХН і розвитку кардіоваскулярних подій • Обмеження натрію до 2,3 г/добу (кухонної солі до 5 г/добу) • Оптимізація контролю АТ для зниження ризику прогресування ХХН • Цільовий рівень АТ <130/80 мм рт. ст. може розглядатися на підставі індивідуальних очікуваних переваг і ризиків • Для невагітних хворих препарати вибору: іАПФ або блокатори рецептора до ангіотензину • Застосовування іАПФ або АРА при підвищенні АТ понад 130/80 мм рт. ст. — постійно; протипоказання — під час вагітності • Корекція дисліпідемій (за наявності) • Дієта з помірним обмеженням тваринного білка (не більше 1 г білка на 1 кг маси тіла) • Корекція анемії (засоби, що стимулюють еритропоез, препарати заліза); еритропоетин при підтвердженні ниркової анемії (гемоглобін <110 г/л) • Уникати застосування нефротоксичних засобів (аміноглікозиди, нестероїдні протизапальні препарати) • Обережність при проведенні рентгеноконтрастних процедур • Корекція мінерально-кісткових порушень (у разі дефіциту вітаміну D компенсувати так саме, як в загальній популяції)
CKD G1-3A3	<ul style="list-style-type: none"> • Optimal compensation of carbohydrate metabolism (HbA1c <7%) • For patients with type 2 DM and C1-3a CKD, consider using type 2 sodium-dependent glucose cotransporter inhibitors or glucagon-like peptide-1 receptor agonists which have been shown to reduce the risk of CKD progression and cardiovascular events • Limit sodium to 2.3 g/day (salt to 5 g/day) • Optimization of blood pressure control to reduce the risk of CKD progression

Стадія Stage/Grade	Принципи лікування Principles of treatment
CKD G1-3A3	<ul style="list-style-type: none"> • Target blood pressure level <130/80 mm Hg can be considered on the basis of individual expected benefits and risks • For non-pregnant patients, drugs of choice are ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers • The use of ACE inhibitors or angiotensin II receptor antagonists in raising blood pressure above 130/80 mm Hg — constantly; contraindications — during pregnancy • Correction of dyslipidemias (if available) • Diet with moderate restriction of animal protein (not more than 1 g of protein per 1 kg of body weight) • Correction of anemia (erythropoiesis stimulants, iron supplements). Erythropoietin in the confirmation of renal anemia (hemoglobin <110 g/L) • Avoid the use of nephrotoxic drugs (aminoglycosides, nonsteroidal anti-inflammatory drugs) • Caution when performing X-ray contrast procedures • Correction of mineral and bone disorders (in case of vitamin D deficiency to compensate as in the general population)
XXH C4	<ul style="list-style-type: none"> • Оптимальна компенсація вуглеводного обміну (HbA1c <7%) • Для хворих на ЦД 2-го типу розглянути можливість застосування інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу або агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1, які показали зниження ризику прогресування XXH і розвитку кардіоваскулярних подій • Контроль статусу харчування • Обмеження натрію до 2,3 г/добу (кухонної солі до 5 г/добу) • Оптимізація контролю АТ для зниження ризику прогресування XXH • Цільовий рівень АТ <130/80 мм рт. ст. може розглядатися на підставі індивідуальних очікуваних переваг і ризиків • Для невагітних хворих препарати вибору: іАПФ або блокатори рецептора до ангіотензину • Підтримання АТ на рівні 130/80 мм рт. ст.; препарати першого ряду вибору — іАПФ або АРА (з обережністю — при рівні креатиніну крові >330 мкмоль/л); рекомендується комбінована антигіпертензивна терапія • Корекція дисліпідемій — постійно • Корекція анемії (засоби, що стимулюють еритропоез, препарати заліза); еритропоетин при підтвердженні ниркової анемії (гемоглобін <110 г/л) • Уникати застосування нефротоксичних засобів (аміноглікозиди, нестероїдні протизапальні препарати) • Обережність при проведенні рентгеноконтрастних процедур • Корекція гіперкаліємії • Корекція фосфорно-кальцієвого обміну • Корекція мінерально-кісткових порушень (використовувати активні метаболіти і аналоги вітаміну D)
CKD G4	<ul style="list-style-type: none"> • Optimal compensation of carbohydrate metabolism (HbA1c <7%) • For patients with type 2 DM, consider using type 2 glucose-dependent glucose cotransporter inhibitors or glucagon-like peptide-1 receptor agonists that have been shown to reduce the risk of CKD progression and cardiovascular events. • Nutrition status control • Limit sodium to 2.3 g/day (salt to 5 g/day) • Optimization of blood pressure control to reduce the risk of CKD progression • Target blood pressure level <130/80 mm Hg can be considered on the basis of individual expected benefits and risks • For non-pregnant patients, drugs of choice are ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers • Maintaining blood pressure at 130/80 mm Hg; first-line drugs — ACE inhibitors or angiotensin II receptor antagonists (with caution — at blood creatinine levels above 330 μmol/L). Combination antihypertensive therapy is recommended • Correction of dyslipidemias — constantly • Correction of anemia (erythropoiesis stimulants, iron supplements). Erythropoietin in the confirmation of renal anemia (hemoglobin <110 g/L) • Avoid the use of nephrotoxic drugs (aminoglycosides, nonsteroidal anti-inflammatory drugs) • Caution when performing X-ray contrast procedures • Correction of hyperkalemia • Correction of phosphorus-calcium metabolism • Correction of mineral and bone disorders (use active metabolites and analogs of vitamin D)
XXH C5	<ul style="list-style-type: none"> • Гемодіаліз • Перитонеальний діаліз • Трансплантація нирки (в умовах спеціалізованих центрів) • Трансплантація нирки або поєднана трансплантація нирки і підшлункової залози
CKD G5	<ul style="list-style-type: none"> • Hemodialysis • Peritoneal dialysis • Kidney transplantation (in specialized centers) • Kidney transplantation or combined kidney and pancreas transplantation

Показання до початку ЗНТ у хворих на ЦД із ХНН:

- ШКФ <15 мл/хв;
- рівень калію сироватки >6,5 ммоль/л;
- тяжка гіпергідратація з ризиком розвитку набряку легень;
- наростання білково-енергетичної недостатності.

Методи ЗНТ у хворих на ЦД із ХНН (проводяться в спеціалізованих нефрологічних центрах):

- хронічний гемодіаліз;
- перитонеальний діаліз;
- трансплантація нирки.

Контроль глікемії у хворих із ДН на діалізі:

Цільовий рівень HbA1c становить 7,0% для молодих хворих без виражених серцево-судинних ускладнень і 7,5-8,0% — для хворих із тяжкою патологією судин серця і сітківки.

Контроль АТ у хворих із ДН на діалізі:

Цільовий рівень АТ у хворих до діалізу і між сеансами діалізу не повинен відрізнятися від рекомендованих для всієї популяції загалом (120/80-140/90 мм рт. ст.). Препаратами першого ряду вибору (як і в додіалізний період) залишаються іАПФ і АРА.

Ниркова анемія у хворих із ДН на діалізі:

- цільове значення гемоглобіну крові — 120-130 г/л;
- цільове значення гематокриту — 33-36%;
- препарат вибору — рекомбінантний еритропоетин людини.

Профілактика

Первинна профілактика — ідеальна компенсація ЦД.

Вторинна профілактика — дотримання основних принципів лікування ДН із досягненням цільових значень HbA1c, АТ, рівня ліпідів, регулярне проведення необхідних досліджень, дотримання дієтичних рекомендацій.

Юридичні аспекти

Необхідною попередньою умовою медичного втручання є добровільна інформована згода хворого. План обстеження і лікування обговорюють і погоджують із хворим, у разі необхідності — з його близькими.

Хворий повинен мати інформацію про:

- мету проведення відповідних лікувальних заходів;
- можливі ускладнення і побічну дію, їх попередження й усунення;

- необхідність виконання усієї програми лікування;
- наслідки невиконання всієї програми лікування, зокрема й зниження рівня якості життя.

Список використаної літератури

1. Тронько МД, Большова ОВ, (ред). Довідник з клінічної ендокринології. Київ: Медкнига; 2020. 368 с. (Tronko MD, Bolshova OV, (eds.). Handbook of Clinical Endocrinology. Kyiv: Medknyha; 2020. 368 p. Ukrainian).
2. Levey AS, Stevens LA. Estimating GFR using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) creatinine equation: more accurate GFR estimates, lower CKD prevalence estimates, and better risk predictions. *Am J Kidney Dis.* 2010 Apr;55(4):622-7. doi: 10.1053/j.ajkd.2010.02.337.
3. Nair S, Hardy KJ, Wilding JP. The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) formula performs worse than the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) equation in estimating glomerular filtration rate in Type 2 diabetic chronic kidney disease. *Diabet Med.* 2011 Oct;28(10):1279. doi: 10.1111/j.1464-5491.2011.03344.x.
4. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16(1):31-41. doi: 10.1159/000180580.
5. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 update. *Am J Kidney Dis.* 2015 Nov;66(5):884-930. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.07.015.

Список скорочень

АРА — антагоністи рецепторів ангіотензину II

АТ — артеріальний тиск

ДН — діабетична нефропатія

ЗНТ — замісна ниркова терапія

іАПФ — інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту

ХНН — хронічна хвороба нирок

ЦД — цукровий діабет

ШКФ — швидкість клубочкової фільтрації

АСЕ — angiotensin-converting enzyme

СКД — chronic kidney disease

DM — diabetes mellitus

GFR — glomerular filtration rate

HbA1c — глікований гемоглобін

Chronic kidney disease in the practice of an endocrinologist: approaches to diagnosis and treatment

L.K. Sokolova

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

Abstract. The prevalence of diabetes mellitus (DM) across the world has reached epidemic proportions. Although DM is already estimated to affect more than 8% of the global population (more than 450 million people), this number is projected to grow to over 700 million people by 2045. More than 40% of people with DM are likely to develop chronic kidney disease (CKD). For people with DM, CKD is a potentially devastating condition, markedly increas-

Лекції

ing the cardiovascular risk, and potentially leading to kidney failure requiring dialysis or a kidney transplant. Chronic kidney disease encompasses a broad range of disease severity and significant heterogeneity in the risks of progression to end-stage renal disease, morbidity, and mortality. Defining chronic kidney disease as based on changes in glomerular filtration rate (GFR) or albuminuria that persist at least 3 months distinguishes it from potentially preventable or reversible acute kidney injury of less than 3 months' duration. Since 2002, this chronic kidney disease classification has led to estimated glomerular filtration rate reporting added to serum creatinine outpatient testing panels, and its incorporation into diagnosis codes. For patients with DM, prevention and screening occur mostly in primary care and endocrinology settings. Most doctors of primary care and endocrinologists advocate multifactorial DM management of DM with a focus on good glycemic control to prevent microvascular complications, including CKD, as well as yearly screening for CKD with assessment of urine albumin excretion and eGFR. Optimal management of CKD in DM is a complex, multidisciplinary, cross-functional task. It combines the treatment of DM in general practice or diabetology to the treatment of CKD in nephrological conditions. Individuals with DM and CKD are at risk for acute DM-related complications such as hypoglycemia and diabetic ketoacidosis; long-term complications such as retinopathy, neuropathy, and foot complications; the risk of kidney failure with a need for dialysis or transplantation; and in particular, the risk of cardiovascular complications, including ischemia, arrhythmia, and heart failure. Thus, the complex treatment of DM includes regular screening for these complications and management of the many cardiovascular risk factors in addition to hyperglycemia, such as hypertension, dyslipidemia, obesity, and lifestyle factors, including diet, smoking, and physical activity.

The article was prepared based on the results of a lecture within the framework of the scientific and educational project «EndoSchooL». The main issues of diagnosis, treatment and prevention of CKD according to modern classifications and guidelines are highlighted.

Keywords: diabetes mellitus, chronic kidney disease, albuminuria, glomerular filtration rate.

Для цитування: Соколова ЛК. Хронічна хвороба нирок у практиці ендокринолога: підходи до діагностики та лікування. Ендокринологія. 2022;27(1):57-66. doi: 10.31793/1680-1466.2022.27-1.57.

Адреса для листування: Соколова Любов Костянтинівна, liubov_sokolova@ukr.net, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Соколова Любов Костянтинівна, д-р мед. наук, старш. наук. співроб., завідувачка відділу діабетології, ORCID: 0000-0003-0011-0106.

Особистий внесок: Соколова Л.К. — аналіз даних, написання та редагування статті.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках фінансування науково-освітнього проекту «Школа Ендокринолога».

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

Стаття: надійшла до редакції 23.11.2021 р.; перероблена 15.01.2022 р.; прийнята до друку 21.02.2022 р.; надрукована 31.03.2022 р.

For citation: Sokolova LK. Chronic kidney disease in the practice of an endocrinologist: approaches to diagnosis and treatment. Endokrynologia. 2022;27(1):57-66. doi: 10.31793/1680-1466.2022.27-1.57.

Correspondence address: Sokolova Liubov Kostyantynivna, liubov_sokolova@ukr.net, State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Vyshgorodska Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Sokolova Liubov Kostyantynivna, Dr. Sci. (Medicine), Senior Scientist, Head of the Diabetology Department, ORCID: 0000-0003-0011-0106.

Personal contribution: Sokolova LK — data analysis, writing and editing of the article.

Funding: The article was prepared within the framework of funding the research and educational project «School of Endocrinologist».

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

Article: received November 23, 2021; revised January 15, 2022; accepted February 21, 2022; published March 31, 2022.

DOI: 10.31793/1680-1466.2022.27-1.67

Дисекції шиї при метастазах високодиференційованого раку щитоподібної залози

А.Є. Коваленко,
М.В. Остафійчук

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

Резюме. На сьогодні однією з основних проблем в ендокринній хірургії є вибір правильної хірургічної тактики при метастазах високодиференційованого раку щитоподібної залози (ЩЗ). Раннє виявлення метастазів та своєчасне хірургічне їх видалення дозволяє в більшості випадків запобігти дисемінації захворювання.

Мета роботи — оцінити поведінку та значущість лімфогенного метастазування раку ЩЗ, визначити оптимальні підходи до лікування локо-регіонарних метастазів. **Матеріал і методи.** Пацієнти були прооперовані та спостерігалися у відділі хірургії залоз внутрішньої секреції ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» в період з 1990 по 2021 рік. **Результати.** Великі дисекції, необхідні при метастазах в латеральні лімфатичні вузли (ЛВ) шиї, пов'язані з можливістю пошкодження нерва (додаткового, крайового нижньощелепного, симпатичного, діафрагмального, блукаючого, під'язикового і плечового), небезпекою кровотечі та лімфорей, а також косметичними проблемами (довший розріз). Ускладнення при бокових дисекціях шиї досягають 50%, зокрема лімфорей — до 3,6%, хронічний біль у шиї та оніміння — 11% [13]. Деякі дослідження показують, що додаткова латеральна дисекція шиї при хірургічному втручанні на центральному шийному відділі подвоює ризик транзиторного гіпопаратиреозу. **Висновки.** При тиреоїдній карциномі (ТК) профілактична центральна дисекція шиї повинна проводитись групі пацієнтів проміжного та високого ризику. При невеликих неінвазивних папілярних ТК без діагностованих метастазів профілактична центральна шийна дисекція може не виконуватися. Підозрілі латеральні ЛВ шиї слід оцінювати за допомогою тонкоголкової аспіраційної пункційної біопсії ЩЗ під ультразвуковим контролем для підтвердження бокового ураження шиї, а за наявності показань слід виконувати комплексну терапевтичну дисекцію шиї на рівнях IIa, III, IV та Vb. Відсутність ознак метастатичного ураження ЛВ I або IIb відсіків шиї дозволяє не проводити їхню рутинну дисекцію, і це до того ж знижує ризик пошкодження додаткового нерва.

Ключові слова: карцинома щитоподібної залози, радіюдрезистентні метастази, хірургічне лікування, радіюдотерапія.

Хірургічні операції при метастазах у ЛВ шиї є невіддільною частиною комплексного лікування диференційованого раку ЩЗ. Приблизно в 35% пацієнтів із високодиференційованою ТК наявні метастази (N1) [1].

Найчастіше зоною метастазування є лімфатичні колектори центрального відділу шиї. До 80% пацієнтів високодиференційованої ТК із первинними характеристиками N0 (на підставі фізикального обстеження, передопераційної

Лекції

візуалізації та огляду під час операції) можуть мати мікрометастазування [2].

Клітини раку ЩЗ зазвичай розповсюджуються через лімфатичну систему послідовно, спочатку до ЛВ центрального відділу, а потім поступово до ЛВ бокового відділу шії та верхнього середостіння.

Центральні ЛВ можна розглядати як першу зону лімфовідтоку при раку ЩЗ. Метастази в латеральні ЛВ зустрічаються рідше та зазвичай йдуть за метастазами в центральні ЛВ, проте випадки пропуску метастазів у латеральний компартмент (при негативному результаті центральної частини шії) можуть зустрічатися у 18% пацієнтів, особливо при пухлинах верхнього полюса [3]. Такі ТК мають вищу схильність до метастазування на рівні III та II латерального компартменту (рис. 1).

На жаль, не існує великих рандомізованих клінічних досліджень, що дозволяють визначити оптимальні підходи до лікування локо-регіонарних метастазів, тому вибір хірургічної стратегії ґрунтується на глибокому розумінні

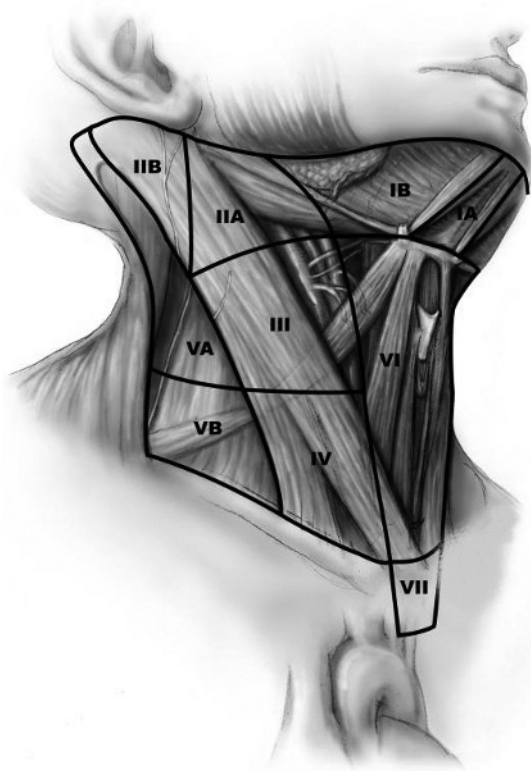


Рис. 1. Схема рівнів дисекції шії та середостіння праворуч спереду в косій проекції [9].

Fig. 1. Scheme of the levels of dissection of the neck and mediastinum on the right anterior in an oblique view [9].

поведінки та значущості лімфогенного метастазування раку ЩЗ [4-7].

Прогноз при метастатичному ураженні центрального відділу шії. При високодиференційованій ТК зростає ризик подальшого рецидиву регіонарних метастазів без зниження виживання. Обговорюється питання впливу мікрометастазування в ЛВ центрального відсіку шії на рецидивування та показники виживання. Вплив метастазів у регіонарні ЛВ на виживання присутній, але він невеликий та більш значущий у пацієнтів похилого віку [8].

Ризик рецидиву визначається такими характеристиками метастазів, як їх розмір, кількість і наявність екстранодальної інвазії. Підвищений ризик розвитку рецидиву раку в регіонарні ЛВ більшою мірою пов'язаний із клінічно вираженим ураженням ЛВ, а не з їх мікроскопічним метастазуванням.

Попри те, що приховані мікрометастази папілярної ТК у ЛВ центрального відділу шії виявляються в 38-80% пацієнтів, середня частота рецидивів у пацієнтів із клінічно негативним ураженням ЛВ становить 2%, незалежно від того, чи проводилася центральна дисекція шії. Передбачається, що більшість мікрометастазів залишаються в сплячому стані та нечасто розвиваються до клінічних проявів.

Центральна дисекція шії при високодиференційованому раку ЩЗ. Показання до виконання дисекції центрального відсіку шії повинні мати індивідуальний характер, ґрунтуватися на оцінці ризику пролонгації захворювання та ризику розвитку ларингеальних та паратиреоїдних ускладнень внаслідок поширеної дисекції ЛВ VI та VII відсіків шії.

Межі центрального відсіку шії, рівні VI і VII. Центральний відділ шії обмежений зверху під'язичною кісткою, латерально – сонними артеріями, спереду – поверхневим шаром глибокої шийної фасції, а ззаду – глибоким шаром глибокої шийної фасції. Нижня межа визначається по ходу безіменної (брахіоцефальної) артерії праворуч.

ЛВ центрального відсіку шії, рівні VI і VII діляться залежно від анатомічного розташування. ЛВ існують: (1) передларингеальні (дельфійські), (2) претрахеальні, (3) праві паратрахеальні та (4) ліві паратрахеальні [10].

Преларингеальні, претрахеальні та паратрахеальні (лівий та правий) ЛВ

найчастіше уражаються при папілярній ТК. Метастази в заглибленні або ретрозофагальні ЛВ зустрічаються рідше. Середостінні ЛВ, розташовані нижче безіменної артерії та каудальної брахіоцефальної вени, рідко уражаються в пацієнтів із наявними метастазами в центральні ЛВ.

Анатомія правої та лівої паратрахеальних ділянок різна. Це має значення в розташуванні ЛВ щодо зворотного гортанного нерва, а також у складності хірургічного втручання при виділенні та видаленні ЛВ.

Через різне положення правої підключичної артерії та дуги аорти щодо середньої лінії трахеї, правий зворотний гортанний нерв піднімається вгору по правій паратрахеальній ділянці, зміщуючись від латерального до медіального. ЛВ у правій паратрахеальній ділянці розташовуються як спереду, так і ззаду від правого зворотного гортанного нерва. Для завершення дисекції правої паратрахеальної ділянки в ідеалі повинні бути видалені ЛВ, розташовані глибоко праворуч нижче правого гортанного зворотного нерва. Ця більш дорсальна ділянка праворуч та глибше зворотного гортанного нерва є частою зоною метастазування та рецидивування. Щоб видалити як передній, так і задній блоки ЛВ, правий зворотний гортанний нерв повинен бути візуалізований по всій довжині. Потім блок задніх паратрахеальних ЛВ мобілізується вперед, витягаючи його з-під гортанного зворотного нерва.

Лівий зворотний гортанний нерв підіймається в трахеостравохідній борозні шиї в більш строго каудально-краніальному напрямку. Блок ЛВ у лівій паратрахеальній ділянці розташований допереду від зворотного гортанного нерва і стравоходу, дорсальніше тимусу, латеральніше трахеї та медіальніше загальної сонної артерії.

Паратрахеальні ЛВ можуть бути виявлені позаду загальної сонної артерії праворуч уздовж нижньої щитоподібної артерії через більш вентральне та медіальне розташування проксимальної сонної артерії праворуч порівняно з лівою. Рідше уражаються задні заглибленні та ретрозофагальні ЛВ. Переважна більшість ЛВ у центральному відділі розташовані нижче за гортань; однак пухлики верхнього полюса можуть іноді метастазувати в параларингофарингеальні ЛВ глибоко

в грудинно-під'язикові та під'язикові м'язи по ходу судинної мережі верхньої ШЦЗ.

Анатомічні структури, що містяться в центральному відділі шиї, включають гортань, гіпофаринкс, трахею та стравохід, ендокринні залози (ШЦЗ та паращитоподібну залозу (ПЩЗ)), шийний тимус, гортанні нерви (верхній та задній) та судини (нижню та верхню щитоподібні артерії, нижню, середню та верхню щитоподібні вени).

Судини. Верхня щитоподібна артерія є гілкою зовнішньої сонної артерії та забезпечує кровопостачання верхнього полюса ШЦЗ, а іноді й верхніх ПЩЗ через задню гілку. Нижня щитоподібна артерія є гілкою тироцервікального стовбура, проходить позаду від загальної сонної артерії та забезпечує кровопостачання ШЦЗ, а також нижніх та верхніх ПЩЗ через нижні та верхні гілки. Верхня, середня та нижня вени ШЦЗ впадають у внутрішню яремну вену, а нижні вени — часто безпосередньо в брахіоцефальну вену.

Нерви. Зовнішня гілка верхнього гортанного нерва йде від блукаючого нерва, що проходить знизу вздовж верхньої судинної мережі ШЦЗ, і входить у перстневидно-щитоподібний м'яз, екстраларингеальний тензор голосових зв'язок. Цей нерв ідентифікується найчастіше, за винятком тих випадків, коли він проходить глибоко в нижній констриктор глотки та його може бути видно тільки всередині фасції перстневидно-щитоподібного м'яза.

Поворотний гортанний нерв походить від блукаючого нерва у верхньому середостінні, огинаючи дугу аорти зліва і підключичну артерію праворуч. Звідти він проходить вгору по трахеостравохідній борозні ліворуч і дещо латеральніше праворуч. Із підйомом він може віддавати кілька регіональних сенсорних гілок до трахеї та стравоходу. Поворотні рухові волокна гортанного нерва продовжуються вище і медіально в безпосередній близькості від зв'язки Беррі, а потім входять у горло під нижнім звужувальним м'язом глотки, забезпечуючи іннервацію внутрішніх м'язів гортані.

Екстраларингеальне розгалуження зворотного гортанного нерва є звичайним явищем і збільшує ризик пошкодження нерва, якщо воно є. Переважна більшість рухової іннервації походить від самої передньої гілки. Знання точного курсу, варіації та аномалії зворотного

Лекції

гортанного нерва допоможуть уникнути пошкодження нерва під час центральної дисекції.

Зворотний гортанний нерв може розгалужуватися до точки входу в горло в 30-78% випадків [11]. Більшість ларингеальних гілок відходять від дистального сегмента зворотного гортанного нерва, причому 90% розгалужень відбувається вище точки перетину зворотного гортанного нерва та нижньої щитоподібної артерії. Виявлено, що тільки в 5,4% спостережень зворотний гортанний нерв розгалужується нижче за перехрестя з нижньою щитоподібною артерією [11]. Таким чином, позаларингеальні гілки зворотного гортанного нерва, якщо вони є, зазвичай існують на рівні зв'язки Беррі та зазвичай не розташовуються нижче за нижню щитоподібну артерію.

Точне анатомічне знання варіантів екстраларингеальної біфуркації зворотного гортанного нерва має важливе хірургічне значення. Поділ сенсорної гілки (зазвичай у задньому відділі) немає негайного критичного результату, хоча може сприяти появі післяопераційної дисфагії; пошкодження моторної гілки (зазвичай у передньому відділі) може спричинити параліч гортані. Розгалужені зворотні гортанні нерви вдвічі частіше схильні до тимчасового паралічу голосових складок у післяопераційному періоді, ніж нерозгалужені (15,8% проти 8,0%) [12].

ПЩЗ. Верхні ПЩЗ в основному отримують кровопостачання від нижньої щитоподібної артерії через її верхню гілку, а іноді й із задньої гілки верхньої щитоподібної артерії. Верхні ПЩЗ походять із четвертої глоткової кишені і найчастіше знаходиться одразу позаду зворотних гортанних нервів біля зв'язки Беррі. Нижні ПЩЗ виходять із третьої глоткової кишені, більш різноманітні за розташуванням, але зазвичай розташовані вперед від зворотного гортанного нерва, поряд із нижнім полюсом ЩЗ. Нижні ПЩЗ одержують кровопостачання від нижньої щитоподібної артерії та часто знаходяться у безпосередній близькості від неї.

Терапевтична центральна дисекція ший в центральному відділі передбачає, що метастази в ЛВ візуалізуються перед або під час операції (N1a) (рис. 2).

Показання до центральної терапевтичної дисекції ший. Терапевтична центральна дисекція ший повинна супроводжувати тотальну

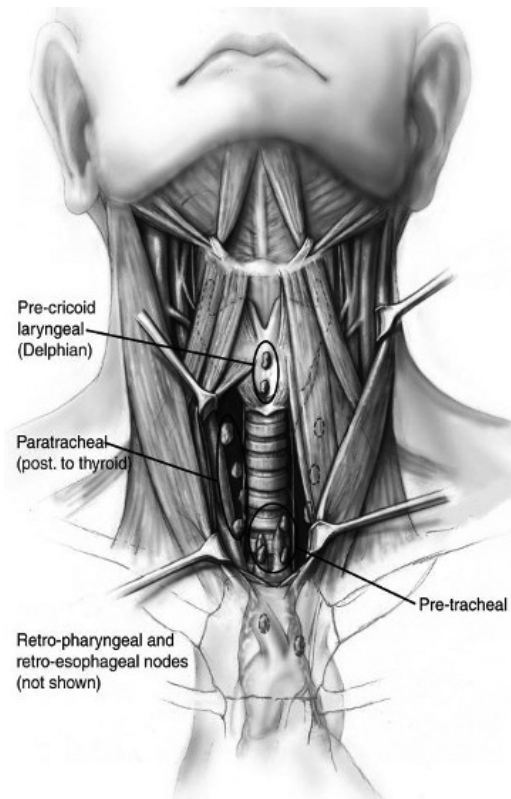


Рис. 2. Вид спереду центрального відділу ший під час виконання дисекції із зазначенням розташування басейнів лімфатичних вузлів, які стосуються центрального відділу [9].

Fig. 2. Anterior view of the central part of the neck during dissection, indicating the location of the pools of lymph nodes related to the central part [9].

тиреоїдектомію при клінічно очевидних метастатичних ураженнях ЛВ центрального відсіку ший, які виявлені при передопераційному ультразвуковому дослідженні (УЗД) або під час операції.

Центральна дисекція ший може бути односторонньою або двосторонньою. Одностороння центральна дисекція ший показана переважно у випадках, обмежених однією паратрахеальною областю, щоб мінімізувати ризик пошкодження поворотних гортанних нервів та ПЩЗ. Двостороння центральна дисекція показана в разі ураження обох паратрахеальних областей.

Передбачається, що двостороння терапевтична центральна шийна дисекція може бути пов'язана з вищим ризиком рецидивів, ларингеальною травмою, транзиторним гіпаратиреозом, проте об'єм цього втручання при високодиференційованій ТК повинен бути скоригований залежно від думки хірурга про безпеку та радикальність втручання (рис. 3).

Профілактична центральна дисекція ший.

Планова профілактична дисекція центрального відділу передбачає, що метастази в ЛВ не виявляються ні клінічно, ні за допомогою методів візуалізації (N0).

Важливість цієї відмінності цих двох операцій неможливо переоцінити, оскільки вплив клінічно виявлених метастазів у ЛВ на результати лікування може відрізнятись від мікроскопічних метастазів, що виявляються морфологом після профілактичної дисекції.

Показання до профілактичної центральної дисекції ший. Значення рутинної профілактичної центральної дисекції ший при N0 залишається недоведеним. Профілактична центральна дисекція ший може розглядатися при високодиференційованих ТК проміжного та високого ризику. При невеликих (T1) неінвазивних папілярних ТК без діагностованих метастазів профілактична центральна шийна дисекція може не виконуватися.

Прихильники виконання профілактичної дисекції ший підтверджують, що операція вірогідно покращує виживання, знижує частоту місцевих рецидивів, знижує післяопераційний рівень тиреоглобуліну та забезпечує точне визначення стадії для персоналізації доз ^{131}I .

В інших дослідженнях зазначено, що профілактична центральна дисекція не показала покращення у віддалених результатах лікування пацієнтів, підвищуючи кількість випадків гіпаратиреозу та пошкодження зворотного гортанного нерва.

Очевидно, показання для профілактичної центральної дисекції ший необхідно визначати індивідуально залежно від характеристик пацієнта та пухлинного процесу (вік пацієнта, розмір пухлини, мультифокальність, екстра-тиреоїдне поширення, наявність метастазів у латеральному відсіку ший), а також досвіду хірурга.

Для пацієнтів із низьким ризиком при невеликій неінвазивній ТК тиреоїдектомія може обмежуватися ретельною інтраопераційною ревізією центрального відділу та виконанням дисекції при явній підозрі на метастатичне ураження.

Інтраопераційна діагностика метастазування — важливий етап виявлення метастатично уражених ЛВ, що потребують виконання центральної шийної дисекції. Необхідність

проведення дисекції може бути точно визначена поєднанням УЗД та інтраопераційного обстеження ЛВ центрального відділу ший (рис. 4).

Біопсія сторожового ЛВ показує суперечливу картину поширення метастатичного процесу та може бути легко перенесена на хірургію ШЗ.

Складності в інтраопераційній оцінці лімфатичних колекторів ший являє собою супутній лімфоцитарний тиреоїдит із вираженою запальною лімфаденопатією.

Об'єм дисекції центрального відсіку ший. Дисекція центрального відсіку ший повинна включати преларингеальні, претрахеальні та принаймні один басейн паратрахеальних ЛВ. Операція типу «berry-picking» передбачає видалення лише одиничних метастазів, а не всієї групи ЛВ шийного відсіку. Ізольоване видалення лише уражених ЛВ може бути пов'язане з вищою частотою рецидивів раку [13].

Кількість ЛВ центрального відсіку ший коливається від 3 до 30. У середньому центральна дисекція передбачає видалення близько 5-8 ЛВ. Загальна кількість видалених метастазів у ЛВ центрального відсіку обернено пропорційна післяопераційному рівню тиреоглобуліну, що показує радикальність оперативного втручання.

У протоколі операції слід зазначити, чи виконувалася одно- або двостороння паратрахеальна дисекція центральної частини ший.

Центральна дисекція ший двостороння передбачає видалення преларингеальних, претрахеальних, правого та лівого паратрахеальних лімфатичних басейнів.

Центральна дисекція ший одностороння передбачає видалення преларингеальних, претрахеальних та одного паратрахеального лімфатичного басейну.

Центральна дисекція ший може бути розширена і включати повне видалення додаткових лімфатичних басейнів, зокрема заглотковий, ретрозофагеальний та параларингофарингеальний (верхню судинну ніжку) лімфатичні басейни та/або верхнє середостіння (нижню стосовно безіменної артерії). Слід зазначити, які додаткові лімфатичні басейни включені до дисекції.

Опис центральної дисекції ший. Центральна дисекція ший включає видалення

Лекції

преларингаельних ЛВ зверху та претрахеальних ЛВ до безіменної (брахіоцефальної) артерії. Також видаляються паратрахеальні ЛВ вниз від перстневидного хряща до безіменної артерії праворуч та ліворуч до осьової площини, де безіменна артерія перетинає трахею. Поворотні гортанні нерви мобілізуються атравматичним способом.

По можливості під час центральної шийної дисекції слід зберегти ПЩЗ із непошкодженою судинною ніжкою, особливо верхні ПЩЗ. Нижні ПЩЗ зазнають вищого ризику пошкодження на відміну від верхніх, які легше зберегти навіть при великій дисекції через їх стабільне розташування.

Верхня ПЩЗ зберігається *in situ* разом із її первинним кровопостачанням від верхньої гілки нижньої паращитоподібної артерії. Нижня ПЩЗ розташована зазвичай латерально та виділяється зі збереженням кровопостачання від нижньої щитоподібної артерії. Якщо ПЩЗ виглядає нежиттєздатною та тьмяною, слід провести її аутотрансплантацію (після подрібнення на невеликі 12-міліметрові шматочки) в іпсилатеральний грудинно-ключично-соскоподібний м'яз. Зразки паратрахеальної тканини досліджуються щодо наявності паратиреоїдної тканини та трансплантуються.

Може виникнути необхідність видалення паратрахеальних ЛВ, розташованих праворуч від сонної артерії, а також від нижньої щитоподібної артерії та зворотного гортанного нерва. Ширша паратрахеальна дисекція з одного боку — це менш агресивна операція, яка дозволяє уникнути ларингеальної травми та паратиреоїдної недостатності.

Бокова дисекція ший при високодиференційованому раку ЩЗ. ЛВ бокових відсіків ший (рівні I-V) уражаються метастазами рідше, ніж центральний відсік, але можуть бути пов'язані з найгіршим прогнозом (рис. 5).

Великі дисекції, необхідні при метастазах у латеральні ЛВ ший, пов'язані з можливістю пошкодження нерва (додаткового, крайового нижньощелепного, симпатичного, діафрагмального, блукаючого, під'язикового і плечового), небезпекою кровотечі та лімфореї, а також косметичними проблемами (більш довгий розріз). Ускладнення при бокових дисекціях ший можуть досягати 50%, зокрема лімфорея — до 3,6%, хронічний біль у ший та

оніміння — 11% [13]. Деякі дослідження показують, що додавання латеральної дисекції ший до хірургії центрального шийного відділу подвоює ризик транзиторного гіпаратиреозу (рис. 6).

Хірургічна анатомія бокового відділу ший. Класифікація дисекцій ший визначається клінічними та хірургічними межами кожної з груп ЛВ, що видаляються, відповідно до біології цервікальних метастазів та показує онкологічний принцип компартментарного підходу.

ЛВ у боковій частині ший згруповані в рівні I-V, що відповідають підщелепним та підборідним ЛВ (рівень I), верхні, середні та нижні яремні ЛВ (рівні II, III і IV відповідно) і ЛВ заднього трикутника (рівень V) (рис. 7).

Межі рівнів лімфатичних колекторів бокових відсіків ший:

Рівень I: (підщелепні та підборідні) ЛВ визначаються тілом нижньої щелепи вгорі, шилопід'язиковим м'язом ззаду і переднім черевцем двочеревного м'яза на протилежному боці спереду. Цей рівень можна поділити на один середній рівень Ia, субментальний трикутник (обмежений передніми черевцями двосторонніх двочеревних м'язів і під'язичною кісткою), та Ib, що містить підщелепну залозу та її ЛВ.

Рівень II (верхня яремна вена) розташований у верхній третині яремної вени; він простягається від основи черепа до нижньої межі під'язикової кістки. Передня межа рівня II — шиловидно-під'язиковий м'яз, а задня межа — задня межа грудино-ключично-соскоподібного м'яза. Спинальний додатковий нерв, який проходить через цю ділянку під кутом, використовується як орієнтир для підрозділу цієї групи на IIb (частина вище і позаду нерва) і IIa (частина, яка лежить спереду та знизу). На цьому рівні розташовані яремно-двочеревні ЛВ.

Рівень III: (Середня яремна) ЛВ розташовані між під'язиковим м'язом вгорі та горизонтальною площиною, що визначається нижньою межею перстневидного хряща внизу. Груднопід'язичний м'яз обмежує передню межу рівня III, а задня межа — за заднім рівнем грудинно-ключично-соскоподібного м'яза.

Рівень IV: ЛВ (нижня яремна) прилягають до нижньої третини яремної вени. Ці ЛВ

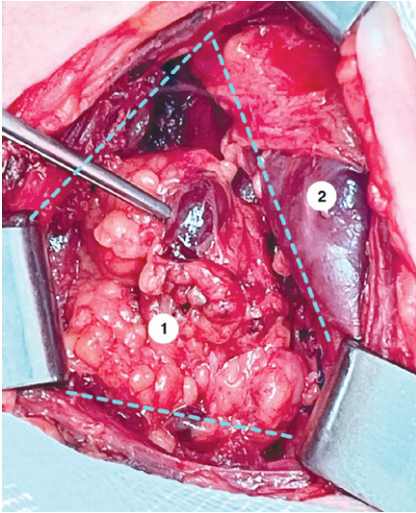


Рис. 3. Пацієнтка Х., 33 роки. Спостереження неповоротного нижнього гортанного нерва. Операційна рана, центральна дисекція шії справа на VI рівні (1 — a. carotis communis, 2 — неповоротний нижній гортанний нерв, 3 — trachea).

Fig. 3. Patient H. is 33 years old. An observation of the irreversible lower laryngeal nerve. Surgical wound, central dissection of the neck on the right at level VI (1 — a. carotis communis, 2 — irreversible lower laryngeal nerve, 3 — trachea).

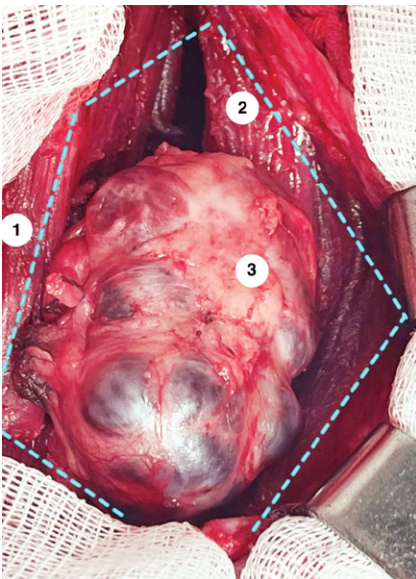


Рис. 6. Пацієнтка С., 60 років. Клітковина бокового лімфатичного басейну праворуч із метастазами.

Fig. 6. Patient S. is 60 years old. Cellular tissue of the lateral lymphatic basin on the right with metastases.

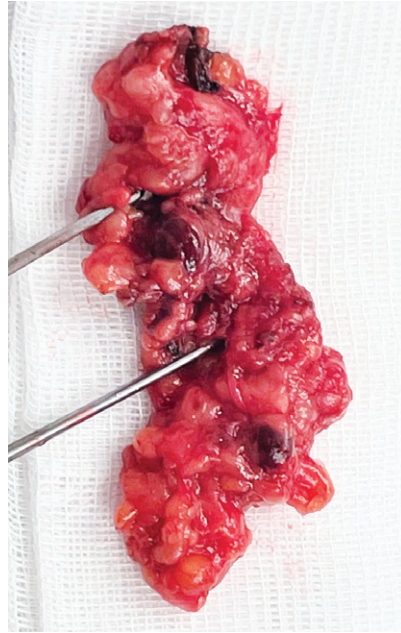


Рис. 4. Пацієнтка Т., 43 роки. Операційна рана, центральна дисекція шії праворуч на VI рівні (1 — a. carotis communis, 2 — вхід у гортань n. laryngeus recurrens).

Fig. 4. Patient T. is 43 years old. Surgical wound, central dissection of the neck on the right at the VI level (1 — a. carotis communis, 2 — entrance to the larynx of n. laryngeus recurrens).



Рис. 7. Пацієнтка С., 60 років. Вид операційної рани, селективна компартментальна дисекція шії праворуч на III і IV рівнях (1 — m. trapezius, 2 — m. omohyoideus, 3 — v. jugularis interna, 4 — regio supraclavicularis).

Fig. 7. Patient S. is 60 years old. Type of surgical wound, selective compartmental dissection of the neck on the right at levels III, IV (1 — m. trapezius, 2 — m. omohyoideus, 3 — v. jugularis interna, 4 — regio supraclavicularis).

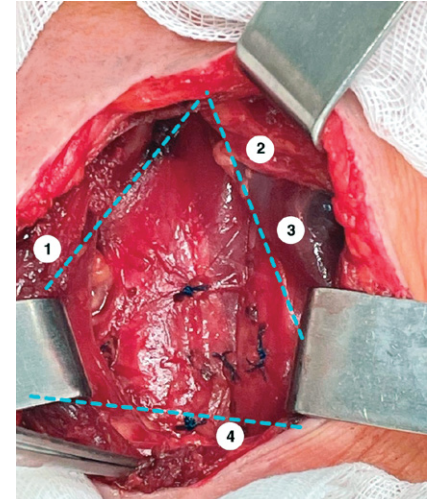


Рис. 5. Пацієнтка С., 60 років. Рецидив радіоїодрезистентних метастазів папілярної ТК правого бокового трикутника шії (1 — клітковина бокового трикутника шії з метастазами; 2 — v. jugularis interna).

Fig. 5. Patient S. is 60 years old. Recurrence of radioiodine-resistant metastases in papillary thyroid carcinoma on the right lateral triangle of the neck (1 — cellular tissue of the lateral triangle of the neck with metastases; 2 — v. jugularis interna).

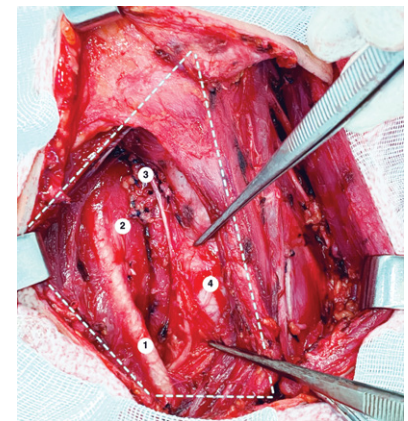


Рис. 8. Пацієнт Г., 30 років. Рецидив метастазів папілярної ТК бокового відсіку шії справа. Селективна компартментальна дисекція шії зліва на III і IV рівнях (1 — m. sternohyoideus, 2 — m. sternocleidomastoideus, 3 — метастази центрального відсіку шії справа).

Fig. 8. Patient G. is 30 years old. Recurrence of papillary thyroid carcinoma metastases of the lateral neck compartment on the right. Selective compartmental dissection of the neck on the left at III, IV levels (1 — m. sternohyoideus, 2 — m. sternocleidomastoideus, 3 — metastases of central neck compartment on the right).

Лекції

розташовані між нижньою межею перстневидного хряща і ключицею, та, як і на рівні III, передня межа — це грудинно-під'язиковий м'яз, а задня межа — це задня межа грудинно-ключично-соскоподібного м'яза. Рак ЩЗ може спричинити виражене метастатичне захворювання в цій ділянці. На цьому рівні може бути безліч лімфатичних судин, які з'єднуються з грудною протокою зліва.

Рівень V: (задній трикутник) обмежений спереду задньою межею грудинно-ключично-соскоподібного м'яза і ззаду передньою межею трапецієподібного м'яза. Цей рівень простягається від сходження грудино-ключично-соскоподібного та трапецієподібного м'язів вгору до ключиці знизу. Цей рівень розділяється площиною, що визначається нижньою межею перстневидного хряща, рівнем Va вгорі і рівнем Vb внизу. Рівень Va містить ЛВ, що оточують спінальний додатковий нерв, а рівень Vb містить поперечні шийні та надключичні ЛВ.

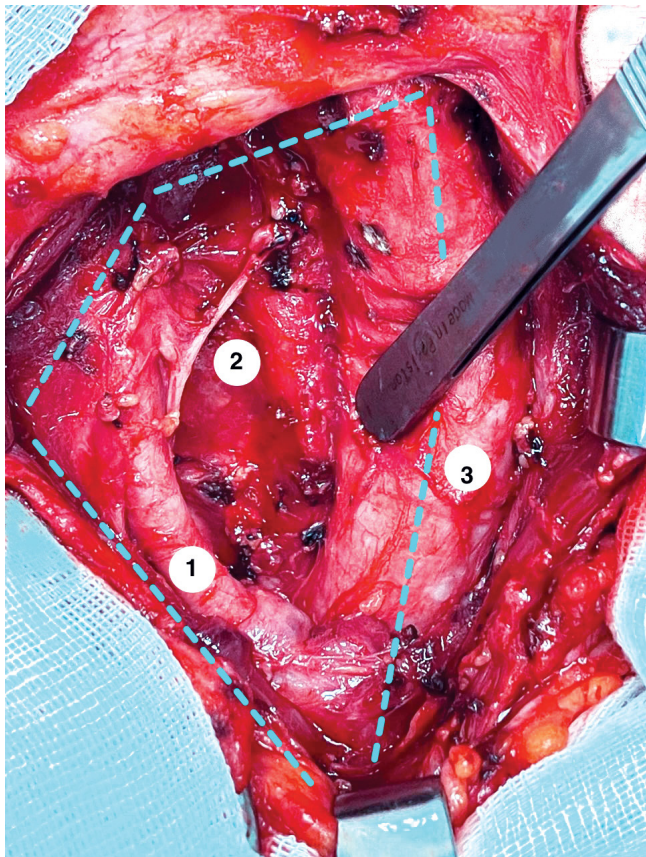


Рис. 9. Пацієнт Р, 30 років. Блок метастазів бокового відділу ший зліва.

Fig. 9. Patient R. is 30 years old. The block of metastases of a lateral compartment of the neck on the left.

Класифікація латеральних шийних дисекцій. Точність опису латеральної дисекції ший, що проводиться, має вирішальне значення для порівняння результатів різних клінік. Наприклад, недостатньо використовувати таку термінологію як модифікована радикальна дисекція ший, без вказівки того, які рівні були видалені.

Радикальна дисекція ший визначається як видалення ЛВ рівнів I-V з резекцією внутрішньої яремної вени, додаткового нерва та грудинно-ключично-соскоподібного м'яза. Спочатку ця операція була описана Джорджем Крайлем (George Washington Crile) у 1906 р., однак вона досить травматична і сьогодні використовується нечасто (**рис. 8**).

Модифікована радикальна дисекція — це повне видалення лімфатичних басейнів (рівні I-V) зі збереженням однієї або кількох нелімфатичних структур (внутрішньої яремної вени, додаткового нерва та грудинно-ключично-соскоподібного м'яза) (**рис. 9**).

Вибіркова дисекція ший включає видалення менш ніж п'яти вузлових рівнів і визначається

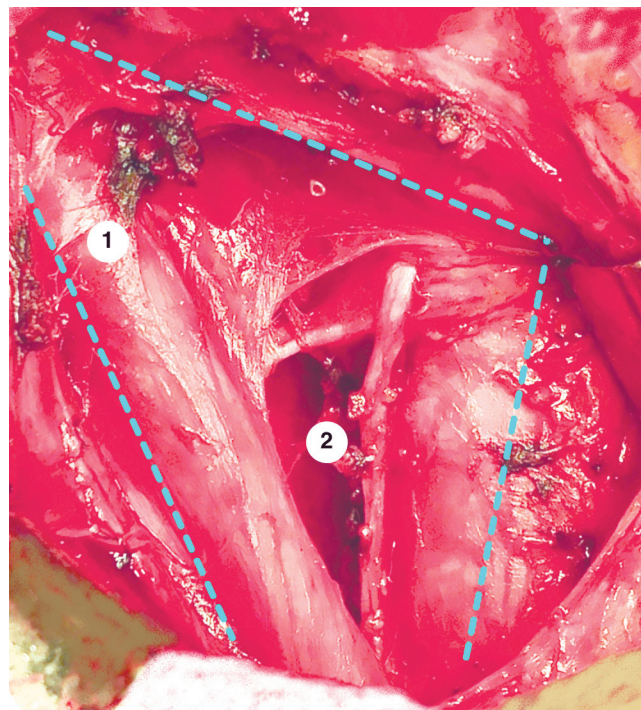


Рис. 10. Пацієнтка Х, 33 роки. Операційна рана, центральна дисекція ший справа на VI рівні (1 — a. carotis communis, 2 — v. jugularis interna, 3 — n. laryngeus recurrens, 4 — trachea).

Fig. 10. Patient H. is 33 years old. Surgical wound, central dissection of the neck on the right at level VI (1 — a. carotis communis, 2 — v. jugularis interna, 3 — n. laryngeus recurrence, 4 — trachea).

схемами лімфовідтоку від первинної пухлини при збереженні внутрішньої яремної вени, додаткового нерва та грудинно-ключично-соскоподібного м'яза. Ця шийна дисекція найчастіше використовується при лікуванні латеральних метастазів раку ЩЗ і про неї слід повідомляти із зазначенням бічних та вузлових рівнів та підрівнів висічення (наприклад «Селективна дисекція шиї на рівнях Іа, ІІ, ІV і Vb»).

Показання та особливості бокової дисекції шиї при високодиференційованій ТК. Оптимальне ведення пацієнтів із раком ЩЗ потребує видалення макроскопічно клінічних метастазів у шийних ЛВ під час первинної операції та комплексної стратегії спостереження для виявлення місцевих та метастатичних захворювань, що рецидивують. Відповідно до рекомендацій Американської тиреоїдної асоціації (American Thyroid Association) щодо раку ЩЗ, латеральна дисекція шиї повинна виконуватися тільки як терапевтичне втручання при високодиференційованій ТК. Доведено, що профілактична бокова дисекція шиї при раку ЩЗ не покращує показники виживання. Існують значні ризики розвитку ускладнень при виконанні бокової дисекції шиї, що робить профілактичне латеральне розсічення шиї не виправданим.

Фізикальне обстеження бокової частини шиї на предмет виявлення метастазів або ЛВ, що видимі або пальпуються. Існує велика кількість методів візуалізації, що дозволяють картувати двосторонні центральні та бокові відділи шиї: УЗД (з або без тонкогілкової аспіраційної пункційної біопсії ЩЗ), сканування з ^{131}I , комп'ютерна томографія, гібридні методи візуалізації (однофотонна емісійна комп'ютерна томографія/комп'ютерна томографія та позитронно-емісійна томографія), сцинтиграфія з метоксиізобутілзонітрилом-99m (сканування МІВІ) та магнітно-резонансна томографія. УЗД, проведене досвідченими фахівцями, розглядається більшістю клініцистів та Американською тиреоїдною асоціацією як метод скринінгу та візуалізації для виявлення латеральних метастазів шиї.

Обговорення питання необхідності виконання профілактичної бокової дисекції шиї зводиться до того, що проведення латеральної дисекції шиї при високодиференційованому

раку ЩЗ менш критично, ніж центральна дисекція шиї. Поява з часом метастазів у боковому відсіку шиї дозволяє безпечно їх видалити в незмінених тканинах. Прихильники рутинної профілактичної дисекції центральної частини шиї наголошують, що невиконання її може призвести до необхідності складнішого повторного хірургічного втручання в рубцевозміненому операційному полі. Негативні результати УЗД шиї при високодиференційованій ТК припускають, що бокова дисекція шиї повинна мати терапевтичний характер та проводитися тільки у випадках присутності метастазів або з часом при їх появі.

Контрольна візуалізація бокової частини шиї після радикального лікування високодиференційованої ТК повина включати УЗД. У випадках, коли боковий шийний вузол збільшений ($>1,5$ см на рівнях I і Іа або $>1,0$ см на рівнях ІІb-Vb) або має сонографічні ознаки, що викликають підозру, слід спробувати провести тонкогілкову аспірацію під контролем УЗД та підтвердити захворювання. Ті ЛВ, які мають підозрілі характеристики УЗД та технічно складні для проведення біопсії, можуть спостерігатися на предмет збільшення за допомогою серійних УЗД з інтервалами, залежно від ступеня ризику захворювання. Якщо вузол збільшується при подальшому УЗД та, як і раніше, недоступний для біопсії, для встановлення діагнозу може бути проведена відкрита ексцизійна біопсія.

ЛВ розміром $<5-8$ мм, особливо без підозрілих ультразвукових характеристик, можна спостерігати. Супутні ризики при боковій дисекції шиї завжди потрібно порівнювати з можливою користю від операції.

Бокова дисекція шиї, що виконується при макроскопічних метастазах високодиференційованої ТК, має бути селективною на рівнях Іа, ІІ, ІV і Vb. Мінімальні операції типу «berry-picking» не рекомендуються. Комп'ютерна томографія або магнітно-резонансна томографія можуть бути корисними у випадках широкого ураження ЛВ, щоб стежити за ЛВ, які можуть бути присутніми в ретрофаринксі або верхньому середостінні (рис. 10).

Метастатичне захворювання ЩЗ рівня I зустрічається нечасто; тому дисекція рівня I зазвичай не проводиться. Дисекція рівня I наражає на небезпеку крайову нижньощелепну

Лекції

гілку лицьового нерва, що може призвести до ослаблення нижньої губи. Розсічення над додатковим нервом (ІІb) зазвичай не потрібне, якщо немає підозрілих ЛВ на рівні ІІb або у верхній яремній ділянці (ІІa); це допоможе мінімізувати післяопераційні ускладнення, пов'язані з «синдромом плеча», станом слабкості, ригідності та хронічного болю плечового пояса, які можуть виникнути при порушенні функції додаткового нерва. Виконання дисекції на рівні Va також може бути непотрібним, якщо УЗД не виявляє підозрілих уражень Va. Це додатково знижує ризик пошкодження додаткового нерва. Бокова дисекція шиї зазвичай дуже добре переноситься більшістю пацієнтів, може не потребувати дренажу та не збільшує термін госпіталізації більшості пацієнтів, які перенесли операцію на ЩЗ.

Ускладнення після всіх операцій щодо раку ЩЗ, включаючи латеральне розшарування ЛВ шиї, можна звести до мінімуму при виконанні операції спеціалізованими хірургами.

Ускладнення бокової дисекції шиї зустрічаються досить часто та повинні враховуватися при оцінці ризику та користі операції.

Основним ускладненням латеральної дисекції шиї є ушкодження одинадцятого спінального нерва (nervus accessorius). Пошкодження рідко викликається повним перетином нерва, маніпуляції під час виконання дисекції, тракції можуть бути достатніми, щоб викликати тимчасову або постійну слабкість майже у 20% пацієнтів [10]. Цей ризик збільшується, коли проводиться дисекція рівнів ІІb та Va. Пацієнти відчувають томливе опускання плеча та нездатність підняти руку над горизонтом. У деяких хронічних випадках рух плеча може бути дуже обмеженим, болючим та призводить до втрати працездатності («плечовий синдром»).

Найбільш частим незворотним ускладненням є оніміння шиї та вух у боковому відділі. Це відбувається внаслідок пошкодження великого вушного нерва та чутливих корінців шийного сплетення. Ділянка оніміння з часом може зменшуватися в розмірах, але в деяких місцях може залишитися назавжди, особливо у вушній мочці. При розшаруванні рівня I під загрозою виявляється крайова нижньощелепна гілка лицьового нерва. Ця гілка може лежати досить низько на шиї, як частина фасції піднижньощелепної слинної залози. Збереження

цієї нервової гілки зводить до мінімуму ризик ушкодження, але слабкість однаково може виявлятися у 23% спостережень [13]. У більшості випадків дисфункція має тимчасовий характер та призводить до асиметричної посмішки та короткострокових проблем при питті зі склянки доти, доки пацієнт не пристосується. Постійну слабкість маргінального нерва можна зменшити за допомогою пластичних операцій на обличчі.

Нечасті травми, що виникають при латеральній шийній дисекції, включають: ушкодження діафрагмального нерва, плечового сплетення, симпатичного шийного стовбура і пошкодження грудної протоки. Діафрагмальний нерв, що лежить на передньому драбинчатому м'язі глибоко під сонною артерією, повинен бути ідентифікований та збережений. Так само плечове сплетення, що забезпечує рухову та сенсорну іннервацію верхньої кінцівки, входить у шию між переднім і середнім драбинчатими м'язами та прилягає до глибокої шийної фасції. Бокова дисекція шиї зазвичай не торкається плечового сплетення. Пошкодження шийних симпатичних нервів може призвести до синдрому Горнера (Johann Friedrich Horner), що характеризується іпсилатеральним птозом, міозом та енофтальмом.

Хілезний свищ виникає при пошкодженні грудної протоки в Пирогівському венозному куті. ЛВ нижнього рівня IV часто вражаються при високодиференційованій ТК і при роботі в цій ділянці необхідно ретельно ідентифікувати лімфатичні притоки та уникати травм. Ці ділянки стають особливо проблематичними, коли є об'ємне захворювання на низькому рівні IV або Vb, що потребує великого висічення. При необхідності слід проводити ретельне спостереження, контроль лімфореї проведенням проби Вальсальви або компресії живота, щоб виявити витік у цій ділянці з перев'язкою лімфатичних колекторів.

Висновки

1. Регіонарні шийні ЛВ є важливим фактором при хірургічному лікуванні пацієнтів із високодиференційованою ТК. Можливість метастазування в ЛВ центрального та бокового відсіку необхідно враховувати при первинному лікуванні пацієнта та в період

спостереження після радикального лікування.

2. Необхідність виконання профілактичної дисекції центрального відділу шиї за відсутності явних метастазів залишається недоведеною. Профілактична центральна дисекція шиї може розглядатися при ТК проміжного та високого ризику. При невеликих неінвазивних папілярних ТК без діагностованих метастазів профілактична центральна шийна дисекція може не виконуватися.
3. Початкове обстеження пацієнта з високодиференційованою ТК може виявити підозрілі латеральні ЛВ шиї. Позитивні результати візуалізації слід розглядати за допомогою тонкоглкової аспіраційної пункційної біопсії ЩЗ під контролем УЗД для підтвердження бокового ураження шиї, а за наявності показань слід виконувати комплексну терапевтичну дисекцію шиї на рівнях IIa, III, IV та Vb.
4. Не доведено, що виконання профілактичної латеральної дисекції шиї покращує виживання.
5. Відсутність ознак метастатичного ураження ЛВ I або IIb відсіків шиї дозволяє не проводити їхню рутинну дисекцію. Рутинна планова дисекція рівня Va також може бути непотрібною за відсутності результатів УЗД підозрілих ЛВ і це додатково знижує ризик пошкодження додаткового нерва.
6. ЛВ шиї менше ніж 5-8 мм без підозрілих ехографічних ознак не потребують проведення біопсії та підлягають спостереженню. Виправдано проведення біопсії ехографічно підозрілих ЛВ без урахування розміру, якщо позитивний результат біопсії змінить клінічне рішення.
7. При боковому рецидиві шиї слід виконати компартментальну дисекцію шиї на рівнях IIa, III, IV та Vb. При ревізійній бічній дисекції шиї може бути доречним зосередитись на рівнях очевидного рецидиву.

Список використаної літератури

1. Fritze D, Doherty GM. Surgical management of cervical lymph nodes in differentiated thyroid cancer. *Otolaryngol Clin North Am.* 2010 Apr;43(2):285-300, viii. doi: 10.1016/j.otc.2010.01.005.
2. Dionigi G, Dionigi R, Bartalena L, Boni L, Rovera F, Villa F. Surgery of lymph nodes in papillary thyroid cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2006 Sep;6(9):1217-29. doi: 10.1586/14737140.6.9.1217.

3. Stack BC Jr, Ferris RL, Goldenberg D, Haymart M, Shaha A, Sheth S, et al; American Thyroid Association Surgical Affairs Committee. American Thyroid Association consensus review and statement regarding the anatomy, terminology, and rationale for lateral neck dissection in differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2012 May;22(5):501-8. doi: 10.1089/thy.2011.0312.
4. Randle RW, Pitt SC. The role of node dissection for thyroid cancer. *Adv Surg.* 2021 Sep;55:131-45. doi: 10.1016/j.yasu.2021.05.010.
5. Sancho JJ, Lennard TW, Paunovic I, Triponez F, Sitges-Serra A. Prophylactic central neck dissection in papillary thyroid cancer: a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbecks Arch Surg.* 2014 Feb;399(2):155-63. doi: 10.1007/s00423-013-1152-8.
6. Sturgeon C, Yang A, Elaraj D. Surgical management of lymph node compartments in papillary thyroid cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2016 Jan;25(1):17-40. doi: 10.1016/j.soc.2015.08.013.
7. Dy BM, Shaha AR. Philosophy on neck dissection in thyroid cancer-current controversies and consensus. *Indian J Surg Oncol.* 2018 Mar;9(1):2-5. doi: 10.1007/s13193-017-0720-8.
8. Tufano RP, Clayman G, Heller KS, Inabnet WB, Kebebew E, Shaha A, et al; American Thyroid Association Surgical Affairs Committee Writing Task Force. Management of recurrent/persistent nodal disease in patients with differentiated thyroid cancer: a critical review of the risks and benefits of surgical intervention versus active surveillance. *Thyroid.* 2015 Jan;25(1):15-27. doi: 10.1089/thy.2014.0098.
9. American Thyroid Association Surgery Working Group; American Association of Endocrine Surgeons; American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery; American Head and Neck Society, Carty SE, Cooper DS, Doherty GM, Duh QY, Kloos RT, Mandel SJ, et al. Consensus statement on the terminology and classification of central neck dissection for thyroid cancer. *Thyroid.* 2009 Nov;19(11):1153-8. doi: 10.1089/thy.2009.0159.
10. Musholt TJ. Classification of locoregional lymph nodes in medullary and papillary thyroid cancer. *Langenbecks Arch Surg.* 2014 Feb;399(2):217-23. doi: 10.1007/s00423-013-1146-6.
11. Agrawal N, Evasovich MR, Kandil E, Noureldine SI, Felger EA, Tufano RP, et al. Indications and extent of central neck dissection for papillary thyroid cancer: An American Head and Neck Society Consensus Statement. *Head Neck.* 2017 Jul;39(7):1269-79. doi: 10.1002/hed.24715.
12. Nixon IJ, Shaha AR. Management of regional nodes in thyroid cancer. *Oral Oncol.* 2013 Jul;49(7):671-5. doi: 10.1016/j.oraloncology.2013.03.441.
13. Scharpf J, Tuttle M, Wong R, Ridge D, Smith R, Hartl D, et al. Comprehensive management of recurrent thyroid cancer: An American Head and Neck Society consensus statement: AHNS consensus statement. *Head Neck.* 2016 Dec;38(12):1862-9. doi: 10.1002/hed.24513.

Список скорочень

ЛВ – лімфатичні вузли

ПЩЗ – прищитоподібна залоза

ТК – тиреоїдна карцинома

УЗД – ультразвукова діагностика

ЩЗ – щитоподібна залоза

Neck dissections for metastasis of well-differentiated thyroid cancer

A.Ye. Kovalenko, M.V. Ostafiichuk

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

Abstract. Currently, choosing the correct surgical tactic for metastases of well-differentiated thyroid cancer is one of the major problems in endocrine surgery. In most cases, early detection of metastases and their timely surgical removal can prevent the dis-

Лекції

semination of the disease. **Aim** of the research is to assess the behavior and the significance of lymphogenic metastasis of thyroid cancer, to determine the optimal approaches to the treatment of locoregional metastases. **Material and Methods.** Patients were operated and observed in the Department of Surgery of the Endocrine Glands of The State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine» for the period from 1990 to 2021. **Results.** Large dissections needed for metastases in the lateral lymphatic nodes (LN) of a neck are associated with the possibility of damaging the nerves (accessory nerve, marginal mandibular nerve, sympathetic nerve, phrenic nerve, vagus nerve, hypoglossal nerve, brachial nerve), risk of bleeding and lymphorrhea, esthetical problems (longer dissection). Complications of lateral neck dissections can reach 50%, lymphorrhea — up to 3.6%, chronic neck pain and numbness — 11% [13]. Some studies show that additional lateral dissection of the neck during surgery on the central cervical spine region doubles the risk of transient hypoparathyroidism. **Conclusions.** With thyroid carcinomas (TC) preventive central neck dissection should be performed for patients of intermediate and high-risk groups. With small non-invasive papillary TC preventive central neck dissection may not be performed. Suspicious lateral LN of the neck should be examined by the fine-needle aspiration biopsy of the thyroid under ultrasound control to confirm the lateral lesion of the neck, and if there are indications the complex therapeutic neck dissection should be performed at levels IIa, III, IV, and Vb. The absence of signs of metastatic lesions of the LN I or IIb compartments of the neck makes it possible not to perform their routine dissection and this reduces the risk of damage to the accessory nerve.

Keywords: thyroid cancer, radioiodine-resistant metastases, surgical treatment, radioiodine therapy.

Для цитування: Коваленко АЕ, Остафійчук МВ. Дисекції шиї при метастазах високодиференційованого раку щитоподібної залози. Ендокринологія. 2022;27(1):67-78. doi: 10.31793/1680-1466.2022.27-1.67.

Адреса для листування: Остафійчук Мар'ян Васильович, maryanostafiychuk@gmail.com, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул.

Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Коваленко Андрій Євгенович, д-р мед. наук, проф., чл.-кор. НАН України, керівник відділу хірургії ендокринних залоз, ORCID: 000-0003-0326-6421; Остафійчук Мар'ян Васильович, науковий співробітник відділу хірургії ендокринних залоз, ORCID: 0000-0002-0446-051X.

Особистий внесок: Коваленко А.Є. — ідея роботи та аналіз літературних джерел і написання тексту; Остафійчук М.В. — аналіз літературних джерел і написання тексту.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування НАМН України за планом науково-дослідних робіт ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

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

Стаття: надійшла до редакції 03.12.2021 р.; перероблена 05.02.2022 р.; прийнята до друку 21.02.2022 р.; надрукована 31.03.2022 р.

For citation: Kovalenko AYe, Ostafiichuk MV. Neck dissections for metastasis of well-differentiated thyroid cancer. Endokrynologia. 2022;27(1):67-78. doi: 10.31793/1680-1466.2022.27-1.67.

Correspondence address: Ostafiichuk Maryan Vasylovych, maryanostafiichuk@gmail.com, State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Vyshgorodska Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Kovalenko Andriy Yevhenovych, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Cor. Member of the NAMS of Ukraine, Head of the Department of Endocrine Gland Surgery, ORCID: 000-0003-0326-6421; Ostafiichuk Maryan Vasylovych, Researcher, Department of Endocrine Gland Surgery, ORCID: 0000-0002-0446-051X.

Personal contribution: Kovalenko AYe — idea of work and analysis of literary sources and text writing; Ostafiichuk MV — analysis of literary sources and text writing.

Funding: The article was prepared within the framework of budgetary funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine according to the plan of research work of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine».

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

Article: received December 03, 2021; revised February 05, 2022; accepted February 21, 2022; published March 31, 2022.

Antiandrogens, nanoparticles and bioactive peptides: experimental and clinical issues

A.G. Reznikov

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

Abstract. The review article contains the main results of experimental studies of the staff of the Laboratory of Neurohormonal Control of Reproduction and the Department of Endocrinology of Reproduction and Adaptation with regard to the biological effects of non-steroidal antiandrogens, metal nanoparticles, bioactive peptides and their implementation in various branches of medicine. The pharmacodynamic effects and pharmacokinetics of nifolide (flutamide) and other androgen receptor antagonists from the group of substituted carboxanilides that had been synthesized locally were studied. On this basis, a new method of functional diagnostics of gonadotropic reserves of the hypothalamic-pituitary-testicular system was proposed and drugs were developed for the treatment of hirsutism, polycystic ovary syndrome, and prostate cancer. Their preclinical studies and implementation in clinical endocrinology, oncology, gynecology, and dermatology have been carried out. The concept of optimal androgen blockade and the method of low-dose estrogen-antiandrogen palliative and neoadjuvant therapies for prostate cancer and its metastases were experimentally substantiated and confirmed by oncurologists. A method for increasing the effectiveness of gonadotropic stimulation of ovulation in cycles of assisted reproductive technologies has been developed and implemented.

Inhibitory effect of a polydisperse colloidal solution of gold nanoparticles (10-50 nm) on the growth of xenografts of androgen-dependent human prostate cancer transplanted under the kidney capsule of mice was revealed. The drug reduced the quantitative ratio of xenograft epithelial cells to stroma, and *in vitro* experiments inhibited proliferation of prostate cancer cells LnCaP and partially blocked the stimulating effect of 5- α -dihydrotestosterone on culture growth.

In experiments on aging rats, a stimulating effect of oral administration of cerium dioxide nanoparticles (2-3 nm) on spermatogenesis and testosterone secretion was found.

The influence of the recombinant cytokine, endothelial-monocyte activating polypeptide II (EMAP II), and its nanocomposites on the growth of xenographs of androgen-dependent human prostate cancer in mice was studied. EMAP II injections inhibited the growth of xenografts, and induced a cytotoxic effect and an inflammatory reaction in them. Flutamide augmented the antitumor effect of EMAP II. In experiments on LnCaP culture, the proapoptotic and antiproliferative effects of the drug were observed.

The obtained results of animal studies form the basis for the development of new methods for treatment of androgen-dependent prostate cancer using nanometals and bioactive polymers.

Keywords: nifolide, flutamide, polycystic ovaries, prostate cancer, gold nanoparticles, cerium dioxide nanoparticles, endothelial-monocyte activating polypeptide II, rats.

Лекції

The thirty-year anniversary of the Department of Endocrinology of Reproduction and Adaptation, celebrated in 2021, is a good reason to sum up some of the results of research not only for this period, but also for almost twenty antecedent years of work of the team of the Laboratory of Neurohormonal Regulation of Reproduction (Head – Dr. med. sci. A.G. Reznikov). The laboratory was established in 1973 on the initiative of academician V.P. Komisarenko, the founder of the Institute. The Department included the laboratory of neurohormonal regulation of reproduction and adaptation (headed by Dr. biol. sci. N.D. Nosenko) and the newly created laboratory of experimental andrology, which was headed by Dr. med. sci. S.V. Varga, who died untimely in 1994, and later became headed by Head of the Department A.G. Reznikov.

The results of studies on perinatal programming of neuroendocrine functions and hormone-dependent behavior have been recently published [1]. This article presents the results of long-term research by scientists of both laboratories in the field of antiandrogens, bioactive peptides and metal nanoparticles.

ANTIANDROGENS

Synthesis and study of pharmacodynamic effects of non-steroidal antiandrogens (NSAA)

Androgen receptor antagonists (antiandrogens) of steroid nature have been used for a long time for the palliative treatment of prostate cancer and its metastases. Among them, the most famous is cyproterone acetate. Unfortunately, all steroid antiandrogens have concomitant progestin or estrogenic activity. That is why antiandrogens of non-steroidal structure, which are devoid of hormonal activity, are of particular interest. Antiandrogens are very useful as a tool for studying the mechanism of action of male sex hormones, as a means of pharmacological analysis of the biological role of androgen receptor (AR). The synthesis, study, and clinical use of NSAA were first initiated by us in the USSR in the mid-70s of the last century.

At the beginning of the 70s, the pharmacologists of Schering Plough (USA) had presented experimental data on the selective antiandrogenic activity of a non-steroidal substance from the carboxanilide group 4'-nitro-3'-trifluoromethyl-isobutyranilide

(flutamide). Soon, at our request, the resynthesis of flutamide based on the proprietary technology was carried out at the Institute (Ya.G. Balyon) in collaboration with Institute of Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine (L.M. Yagupolsky, M.O. Lozinsky). By my proposal, this substance was officially named «Niftolide».

In 1988, the first in USSR monograph on antiandrogens by A. Reznikov and S. Varga [2] had appeared. Our team investigated the mechanisms of action and biological effects of Niftolide and several dozen other substituted carboxanilides with their fluorinated derivatives included [3-6]. At the same time, some new properties of Niftolide were discovered, for example, activation of the hypothalamic-pituitary-testicular system. Independently of foreign researchers, the use of Niftolide for the treatment of prostate cancer has been substantiated in preclinical animal studies and implemented in oncological urology. An original ointment has been developed for the treatment of hirsutism, and a method for functional diagnosis of hypogonadotropic hypogonadism using this antiandrogen has been proposed.

Mechanisms of antiandrogen action

The interaction of testosterone (T) and other androgenic hormones with receptor proteins of target tissues is a key event in the mechanism of androgenic regulation in health and disease. AR are found in the organs of the reproductive system, the brain and spinal cord, liver, blood vessels, bone, muscle and other tissues. Like the cellular receptors of other steroid hormones, activated AR functions as transcription factor for the regulation of gene expression.

The result of this is, for example, the inhibition of apoptosis and increased mitotic division and exocrine activity of the epithelium of the acini of the prostate gland under the influence of T and 5 α -dihydrotestosterone (5 α -DHT). Therefore, orchiectomy or pharmacological blockade of AR alters the ratio of the proliferation rate and apoptosis of the secretory epithelium of the prostate gland and causes its atrophy.

We tested the antiandrogenic activity of substituted carboxanilides according to the degree of inhibition of the ability of exogenous T to increase the mass of the ventral lobe of the prostate gland (VLPG) in castrated immature

rats (Herschberger's test). In general, the degree of atrophy of the acinar epithelium corresponded to a decrease in the mass of VLPG, coagulation gland, and seminal vesicles compared with the effect of testosterone administration. Niftolide and its active metabolite, hydroxyflutamide, were the most effective testosterone antagonists, blocking its effect at the AR level in a competitive manner. In addition, antiandrogens prevent 5α -DHT from binding to nuclear AR of the target cells.

The consequence of androgenic blockade is the inhibition of the synthesis of biopolymers: structural and functional proteins, DNA and RNA, as well as RNA polymerase [7, 8]. An additional mechanism of the antiandrogenic action of Niftolide is the inhibition of testosterone metabolism in the prostate gland and liver [9-11]. Niftolide reduces *in vivo* the formation of the active metabolite of testosterone, 5α -dihydrotestosterone. In *in vitro* experiments on prostate tissue, Niftolide, in contrast to hydroxylated metabolite of Niftolide, did not have such an effect. This indicates that hydroxyniftolide is an active metabolite of Niftolide.

Niftolide pharmacokinetics

Niftolide is characterized by high bioavailability after oral administration. The maximum concentration of tritiated Niftolide in the blood of rats we observed after 4 h. After 8 h, radioactivity remained quite high (at the level of 70% of the maximum), and the next day was 60% of the maximum. However, 1 h after taking the drug, a significant portion of the isotopic label appears in the composition of hydroxyniftolide. The tissue distribution of radioactivity coincides with the concentrations of the AR (prostate gland, hypothalamus, etc.).

The use of Niftolide in physiological research

In the mid-70s of the last century, we discovered the phenomenon of an increase in the level of testosterone in the blood of male rats and guinea pigs after the administration of Niftolide [12-15]. As a result, the secretion of gonadotropic hormones disrupts, and their concentration in the blood and urine, as well as testosterone in plasma, increases. This was additional evidence of the participation of the brain AR in the negative feedback loop between the testicles and secretion of the pituitary luteinizing hormone [16, 17]. The

results of studies on male volunteers have shown that the functional state of the hypothalamic-pituitary-testicular (HPT) axis can be assessed using Niftolide by the degree of increase in testosterone levels in the blood.

The Niftolide test has been successfully applied in a number of animal physiological and pathophysiological studies. In experiments on rats, it was shown that damage of the testes during acute and lasting general overheating is the result of not only structural and functional changes in the gonads, but also disorders of neuroendocrine regulation [18-20]. Morphological and functional changes in the HPT axis of rats under the influence of vibration, noise and their combination have been characterized [21]. Niftolide was used to analyze the role of androgens in the regulation of bile secretion [22] and the heart physiology [23].

Development of drugs and new formulations

Niftolide ointment. The world's first antiandrogen based ointment for the treatment of hirsutism was proposed and investigated by us in the year of 1977 in collaboration with the Kiev Institute for Advanced Medical Studies [24, 25], and then with pharmacists from the Nizhny Novgorod Chemical Pharmaceutical Plant. Clinical trials of two Niftolide ointment formulations in the medical centers of Kharkov, Kyiv, Moscow, Leningrad have shown its effectiveness and safety. After the collapse of the USSR, the Nizhpharm plant, in violation of the agreement on creative cooperation, refused to transfer the industrial regulations for the production of ointments to Ukraine and, ignoring our priority, issued a Russian patent for it [26] and produced this drug for a number of years. Unfortunately, our attempts to interest Ukrainian drug manufacturers in the production of the ointment have not met with a positive response.

Niftolide and Flutafarm tablets. The invention certificate for Niftolide as a treatment for prostate cancer was obtained in 1995 with priority date of 1975 [27]. In collaboration with pharmacists of the Kiev Institute for Advanced Medical Studies (currently the P.L. Shupik National University of Health), a formulation of Niftolide tablets was developed. After our preclinical studies of the efficacy and safety of the drug, as well as clinical trials in the largest clinics in the country, Niftolide tablets were officially approved for the

Лекції

treatment of prostate cancer. For some time they were produced by the Experimental Production of the Institute of Organic Chemistry, and then by the Darnitsa Chemical and Pharmaceutical Plant. Niftolide tablets were present at the pharmaceutical market of the Russian Federation with indications in the instructions not only for the treatment of prostate cancer, but also for the differential diagnosis of male hypogonadism. On the basis of the previous experience with Niftolide tablets, new formulation of the domestic flutamide tablets was developed by the specialists of Public joint stock company Farmak, and after our preclinical studies and multicenter clinical trials [28] the drug was approved by authorities. This medication (Flutafarm) is being in use for many years for treatment of prostate cancer in males and hyperandrogenism in women. In terms of therapeutic efficacy in patients with prostate cancer and in terms of pharmacological activity and safety criteria, Flutafarm is equivalent to Flucinom (USA).

Niftolide suppositories. In order to improve the drug delivery to the prostate gland, Niftolide suppositories were developed, and their effectiveness was investigated in experiments on rats [29]. Unfortunately, due to a lack of funding for the study, further work on the suppositories was suspended.

Clinical use of Niftolide and Flutafarm

Functional Niftolide (Flutamide) test. In the end of 70s of the last century, our laboratory has acquired the status of the Cooperating Center for Human Reproduction of the World Health Organization, and we received a financial grant to develop a method for evaluating the functional reserve of HPT axis based on Niftolide administration. Oral intake of Niftolide by healthy male volunteers caused by 3 and 5 days significant increase of testosterone level in the blood. Thus, the results of animal research were applicable to a human being [13, 19]. After that, method of differential diagnosis of primary and secondary hypogonadism, as well as secondary hypogonadism and delayed sexual maturation in human males, were developed and successfully applied in clinical practice [30-33]. This functional test proved informative in assessing gonadotropic reserves in men with type 2 diabetes mellitus [34, 35].

Prostate cancer. The concept of maximum androgen blockade dominates in palliative treatment of this disease. The AR antagonists as effective means of androgen deprivation occupy is relevant for the first line of hormonal therapy of prostate cancer and its metastases. They are used in modes of mono- or combined therapy with other hormonal drugs. These drugs displaced traditional treatment with a high dose estrogens, which is associated with the high risk of cardiovascular pathology and other fatal complications.

In our department, a large body of experimental studies was performed on the issue of hormonal regulation of the structure and function of the prostate gland and other reproductive organs [36]. On a normal and malignant prostate, the effects of androgens, estrogen, Niftolide (flutamide), luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) agonist, interferon-alpha, inducers of interferon synthesis, inhibitors of the steroid 5-alpha-reductase in the modes of mono- or combined applications are studied. The concept of optimum androgen blockade in the treatment of prostate cancer are proposed [37].

We discovered the phenomenon of potentiation of the antiandrogenic effect of Niftolide on the prostate with low doses of estrogen [38]. The mechanism of this phenomenon is the ability of low doses of estrogen to inhibit the secretion of pituitary luteinizing hormone (LH). The pronounced antiprostatic activity of the combined administration of flutamide and the LH-RH agonist, Surfagon, to rats has been proven [39]. The most common combination hormone therapy for prostate cancer is the combination of flutamide with LH-RH agonists. The replacement of an expensive LH-RH agonist with a cheaper synthetic non-steroidal estrogens, hexestrol (Synestrol) [40], Chlorotrianisene [41], Honvan (fosfestrol) [42, 43] led to the development of a low-dose estrogen-antiandrogen therapy regimen [44, 45]. This method of prostate cancer therapy is implemented into urological oncology practice by the Institute of Urology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine [46]. The results of these studies are summarized in two monographs [47, 48]. Research carried out by academician A.F. Vozianov and co-workers showed that treatment with flutamide (niftolide, Flutafarm) reduces the volume of the prostate by

an average of one third after 3-month course. The severity of pain syndrome, the volume of bone and other metastases decrease, and the outflow of urine improves. After 3 years, all patients with the stage I of disease at the beginning of treatment remained alive, with the stage II – 81.5% of patients, with the stage III – 73.9%, with the stage IV – 50.0%. According to the Cancer Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences, monotherapy with flutamide in the presence of distant metastases ensures the survival of patients for at least 2.5 years.

Hyperandrogenic pathology in women.

Functional hyperandrogenism is the most common endocrine pathology in women; it occurs in 10-20% of patients who visit an endocrinologist, gynecologist, dermatologist, and cosmetologist. In the pathogenesis of disorders, the leading role is played by increased secretion of male sex hormones by the ovaries (polycystic ovary syndrome, PCOS) or adrenal glands (21-hydroxylase deficiency), tissue hypersensitivity to androgens, increased activity of steroid 5 α -reductase in target cells, decrease in the content of sex steroid binding globulin in blood. Clinical manifestations of hyperandrogenic conditions are anovulatory infertility, impaired folliculogenesis in the ovaries, hirsutism, androgenic alopecia, acne, seborrhea, lipid and carbohydrate metabolism disorders, obesity, insulin resistance, and, in severe cases, virilization of the external genitals.

Hyperandrogenism is the main pathogenetic factor of polycystic ovarian syndrome. In our experimental and clinical studies, the role of high blood testosterone level, low sex steroid binding globulin, neuroendocrine disorders, deficiency of steroid aromatase in the ovaries, an increased level of AR in the skin is shown in polycystic ovary condition and hirsutism [49-51]. Regardless of the cause of hyperandrogenism (with the exception of a malignant tumor), the use of AR antagonists is considered a substantiated and effective method of treating its complications. We are the first to propose local (Niftholide ointment) and systemic (Flutafarm tablets) use of flutamide for the treatment of hirsutism and other complications of hyperandrogenism, and conducted appropriate preclinical studies in animals, the results of which were implemented in clinical practice [36, 52].

The use of flutamide (Niftholide and Flutafarm) for the experimental treatment of anovulatory infertility in androgenized rats with implanted Silastic capsules containing crystalline testosterone has been successful. The experimental animals showed restoration of ovulation and estrous cycles, fertility, as well as partial normalization of hormonal, biochemical and morphological characteristics of the reproductive system [53-55]. Further, it was possible to show that Flutafarm reinforces gonadotrophin-induced ovulation in rats with polycystic ovaries [56]. It was shown that the use of Flutafarm before *in vitro* fertilization procedure increases the effectiveness of gonadotropic ovulation inducers, improving the results of the technology in hypofertile women [57].

Especially for women, the Farmak company produces Flutafarm Femina, flutamide tablets with a dose of flutamide adapted for the treatment of hyperandrogenism. Clinical trials have shown the effectiveness of Niftholide ointment in the treatment of hirsutism, Flutafarm and Flutafarm Femina oral tablets in the treatment of hirsutism, polycystic ovary syndrome, infertility, disorders of periods. Against this background, patients with amenorrhea sometimes have spontaneous menses [58-60]. According to Tatarchuk T.F. et al. [61], as a result of treatment, the thickness of the endometrium increased, 76% patients with polycystic ovary syndrome restored regular menstrual cycle, in 36% of them it became two-phase, and luteal bodies appeared in the ovaries. Under the influence of long-term antiandrogenic therapy, free testosterone level in blood plasma, hirsutism number, the gonads size, the number and size of follicles and cysts, and the degree of proliferation of connective tissue decreased.

For the first time, the medical instruction of flutamide tablets included new indications for use: treatment of women with functional hyperandrogenism, accompanied by ovarian-menstrual disorders, hirsutism, polycystic ovary syndrome and infertility. Certainly, antiandrogen use must be combined with reliable non-hormonal contraception.

NANOPARTICLES OF METALS

The last two decades have been characterized by an explosive growth in scientific work concerning the potential applications of metal

Лекції

nanoparticles for the diagnosis and treatment of diseases. This problem interested us in two aspects: the effect on the reproductive system and on the growth of androgen-dependent prostate cancer. In these fields of research we cooperated with International Center for Molecular Physiology of O.O. Bogomolets Institute of Physiology, F.D. Ovcharenko Institute of Biocolloid Chemistry of NAS of Ukraine, and with Research Institute of Nanotechnology Industry (Kyiv).

Gold nanoparticles

The experiments were carried out on normal rats and human prostate cancer cells and tissues [62]. We used polydispersed and monodispersed colloidal solutions of gold nanospheres sized 10-50 nm and 20 nm, respectively.

In vitro, a polydispersed solution at a concentration of 10 µg/ml of culture medium inhibited by 40% the growth of the androgen-dependent human prostate cancer cell line LNCaP [63]. At the same concentration, gold nanoparticles halved the increase in the number of cells in culture stimulated with 5- α -dihydrotestosterone. Unlike the polydispersed solution, the monodispersed solution did not affect the growth of cancer cells. Probably, the inhibitory effect of the polydispersed solution is due to smaller nanoparticles capable of interacting with cancer cells and their compartments. Massive necrosis of the cells and visible impairments of their morphology were not seen. Apparently, the change in the number of cells in the culture under the influence of polydispersed colloidal solution was caused by inhibition of the cell proliferation.

The antitumor properties of gold nanoparticles were demonstrated *in vivo* on xenografts of androgen-dependent human prostate cancer transplanted under the capsule of the mice kidney [64, 65]. Subcutaneous injections of a polydispersed solution of gold nanoparticles stopped the growth of cancer grafts. The antitumor effect of the drug is aimed mainly at malignant epithelial cells of the prostate, which is confirmed by the corresponding changes in the epithelial-stromal ratio.

Polydispersed and monodispersed colloid solutions did not cause damage effects on the reproductive organs of male rats, except for the inflammatory process in the ventral lobe of the prostate [66, 67]. We concluded that the reproductive toxicity of gold nanoparticles larger than 10 nm was insignificant.

Cerium dioxide nanoparticles

Interesting results were obtained when studying the effect of cerium nanoparticles on the reproductive system [68, 69]. There was established stimulatory effect of ten-day oral administration of cerium nanoparticle sol at size of 2-3 nm, at a dose of 1 mg/kg b.w. on testicular hormonal function and spermatogenesis of aging male rats (18 months). This nanoparticles has been shown to activate the testosterone-producing Leydig cells of the testes, as well as the secretory and proliferative processes in ventral lobe of the prostate gland of rats. Later, the stimulation of decreased testosterone secretion and spermatogenesis by cerium dioxide nanoparticles was demonstrated in a rat model of streptozotocin diabetes [70]. The mechanism of this phenomenon is not entirely clear. One of the assumptions is that it is due to the antioxidant properties of cerium dioxide nanoparticles [71].

ENDOTHELIAL MONOCYTE-ACTIVATING POLYPEPTIDE-II (EMAP II)

One of the new approaches in the treatment of oncological pathology is the use of drugs based on proteins and polypeptides. In search of new treatments for hormone-dependent prostate cancer, we studied the antitumor activity of recombinant EMAP II synthesized at the Department of Protein Engineering and Bioinformatics headed by O.I. Kornelyuk, Corresponding Member of NAS of Ukraine, at the Institute of Molecular Biology and Genetics (Kyiv).

EMAP II is the extracellular cytokine-like derivative of the auxiliary protein p43 which is associated with tyrosyl-tRNA synthetase complex in mammals. This polypeptide is produced intracellularly in tumor tissues due to proteolytic cleavage of endogenous p43. EMAP II possesses a number of cytokine-like activities. It exerts proapoptotic, proinflammatory effects, endothelial-dependent coagulation and antiangiogenic effects [72]. Based on these properties, positive results of *in vivo* EMAP II treatment of some malignant tumours have been demonstrated in animal researches [73, 74].

We hypothesized, that *in vivo* administration of EMAP II might inhibit growth of prostate cancer. Indeed, we were lucky to be the first to find retardation of growth of androgen-dependent

human prostate cancer xenografts implanted subcapsullary to the male mouse kidney. Histopathological study revealed significant degenerative changes and necrotic death of many tumor cells, stimulation of apoptosis (significant increase in number of apoptotic bodies), an enlargement of necrotic areas and an enhancement of the leukocyte infiltration in the transplants exposed to EMAP II [75]. A few days later, after the publication of this article, we received information that it was included in the international information base Drug Discovery.

EMAP II did not affect the level of testosterone in the blood plasma of mice. The dependence of used cancer xenografts on endogenous androgens was confirmed by the absence of its growth in previously castrated recipient mice. Flutamide enhanced effect of EMAP II on the growth of xenografts [76].

Possibly, effect of EMAP II is mediated, at least partly, with TNF α . In animal research, treatment with EMAP-II of different types of carcinoma induced the sensitivity to TNF α [77]. Our experiments *in vitro* demonstrate direct proapoptotic and antiproliferative effect of EMAP II on the LnCaP cell line growth [78].

The obtained results of experimental studies form the basis for the development of new methods for the treatment of androgen-dependent prostate cancer using nanometals and bioactive polymers.

References

1. Reznikov AG. Developmental neuroendocrinology of reproduction and adaptation: lessons from animal research. *Fiziol Zh.* 2021;67(3):54-74. doi:10.15407/fz67.03.054.
2. Reznikov AG, Varga SV. *Antiandrogens.* Moscow: Medicine Publishing House; 1988. 208 p. Russian.
3. Reznikov AG, Varga SV, Demkiv LP, Balyon YaG, Yagupolsky LM. Experimental study of antiandrogenic activity of 4'-nitro-3'-trifluoromethyl-isobutyranilide (Niftolide) in rats and guinea pigs. *Pharmacol Toxicol.* 1977;40(3):336-42. Ukrainian.
4. Varga SV, Reznikov AG, Balyon YaG, Lozinsky MO, Smirnov VA. Antiandrogenic activity of some substituted carboxanilides. *Probl Endocrinol.* 1983;29(2):67-70. Russian.
5. Balyon YaG, Varga SV, Reznikov AG, Smirnov VA, Moskaliyova RN. Synthesis and antiandrogenic activity of substituted carboxanilides. *Chem-Pharm J.* 1987;21(6):681-5. Russian.
6. Sologub NV, Varga SV. Antiandrogenic effects of hydroxyniftolide in male rats. *Probl Endocrinol.* 1987;33(4):74-6. Russian.
7. Varga SV, Sinitsyn PV. Biosynthesis of nucleic acids and protein in accessory sexual glands of rats with blockade of testosterone action by antiandrogen, 4'-nitro-3'-trifluoromethyl-isobutyranilide. *Probl Endocrinol.* 1978;24(1):107-11. Russian.
8. Varga SV, Sinitsyn PV. Biosynthesis of nucleic acids and protein in androgen-sensitive organs of rats in terms of introduction of non-steroidal antiandrogen, Niftolide. *Probl Endocrinol.* 1982;28(4):73-7. Russian.
9. Reznikov AG, Korpacheva TI. Inhibition of 5 α -reductase conversion of testosterone in the prostate gland of rats under the influence of the antiandrogen Niftolide. *Reports Acad Sci Ukr SSR, Series B.* 1985;(8):76-8. Russian.
10. Reznikov AG, Korpacheva TI. Testosterone metabolism in the liver of rats when the antiandrogen Niftolide is administered. *Probl Endocrinol.* 1985;31(6):65-71. Russian.
11. Reznikov AG, Korpachova TI. Nonsteroid antiandrogen inhibiting effect on testosterone metabolism in rat prostate and liver. *Endocrinol Exp.* 1990;24(4):437-47.
12. Reznikov AG, Demchenko VN, Yagupolsky LM, Balyon YaG, Kondratenko NV, Shulman MD, et al., inventors; The Kiev Research Institute of Endocrinology and Metabolism, assignee. Method for determining functional state of the hypothalamic-hypophyseal-testicular system. The USSR invention certificate 552962. December 13, 1976. Russian.
13. Reznikov AG, Benikova YeA, Demchenko VN. On the possibility of using the antiandrogen 4-nitro-3-trifluoro-methylisobutyranilide to assess the gonadotropic reserves of the hypothalamic-pituitary system. *Fiziol Zhurnal Acad Sci USSR.* 1978;24(5):687-91. Russian.
14. Reznikov AG, Demchenko VN, Varga SV, Bozhok YuM. Hypothalamo-hypophyseal-gonadal system in male rats and guinea pigs treated with the antiandrogen 4'-nitro-3'-trifluoromethyl-isobutyranilide. *Endokrinologie.* 1978 Nov;72(3):276-84.
15. Volkova NN. Dynamics of secretion of gonadotropic hormones and androgens in rats under conditions of introduction of the antiandrogen, 4'-nitro-3'-trifluoromethyl-isobutyranilide. *Reports Acad Sci Ukr SSR, Series B.* 1980; (3):60-2. Russian.
16. Reznikov AG, Volkova NN. Involvement of the hypothalamus in the response of the pituitary gland and testes of rats to administration of the antiandrogen, 4'-nitro-3'-trifluoromethyl-isobutyranilide. *Bull Exp Biol Med.* 1979;110(1):601-3. Russian.
17. Reznikov AG, Kirilyuk ML. Effect of the destruction of the lateral nucleus of the brain partition on reserves of the hypothalamic-hypophyseal-testicular axis. *I.M. Sechenov Physiol J USSR.* 1988;24(6):798-801. Russian.
18. Reznikov AG, Kobayakov SK. Response of endocrine glands of male rats to hyperthermia. *Pathol Physiol Exp Ther.* 1986;30(5):71-3. Russian.
19. Reznikov AG. Feedback control of gonadotropin secretion in mammalian and human males: Effects of androgen receptor blockers. *Endocrinol Exp.* 1990;24(4):267-73.
20. Reznikov AG, Kobayakov SK, Sinitsyn PV. Disruption of endocrine regulation and hormonal reserves of rat testes during general overheating. *Fiziol Zh.* 1988;34(4):78-83. Ukrainian.
21. Shenayeva TA. Influence of vibration and noise on generative function in the experiment. *Hygiene of Work and Occupational Diseases.* 1990;(9):16-8. Russian.
22. Chernuha IS, Reshetnik YeM, Veselsky SP, Reznikov AG, Makarchuk MYu. Flutamide-induced blockade of androgen receptors affects the liver external secretory function in rats. *Int J Physiol Pathophysiol.* 2018;9(1):195-202.
23. Reznikov AG, Varga SV, Vorobyova TM, Bozhok YuM. Structural and functional changes in the dog heart in the conditions of the pharmacological blockade of peripheral androgen action. In: *Nervous and hormone mechanisms for the development of major diseases of the cardiovascular system. Abstracts of the conference.* NN Zayko et al. (eds). Poltava, October 15-16, 1979. Poltava: Ukrainian Republican Scientific Medical Society of Pathophysiology. 1979. p. 16. Russian.
24. Reznikov AG, Varga SV, Benikova EA, Borzunov EE, Perepelitsa NP, Balyon YaG, et al., inventors; The Kiev Research Institute of Endocrinology and Metabolism, assignee. Antiandrogenic agent for the treatment of hirsutism «Niftolide». The USSR invention certificate 1662564. Appl. Jul 11, 1977. Registered March 15, 1991. Russian.
25. Reznikov AG, Varga SV, Benikova EA, Borzunov EE, Perepelitsa NP, Balyon YaG, et al., inventors; Ukrainian Research Institute of Endocrinology and Metabolism, assignee. Antiandrogenic agent for the treatment of hirsutism «Niftolide». Patent of Ukraine 1545. Appl. Jul 11, 1977. Registered September 15, 1993. Ukrainian.
26. Nikolaenko NS, Tregubova NI, Glumova NM, Sokolova LN, inventors; JSC «Nizhpharm», assignee. Composition for the treatment of hirsutism. Russian Federation patent RU2123838 C1. Jul 31, 1996. Russian.

Лекції

27. Reznikov AG, Varga SV, Demkiv LP, inventors; Ukrainian Research Institute of Endocrinology and Metabolism, assignee. An agent for the treatment of adenoma and prostate cancer. Russian Federation patent RU2028145. Appl. Jul 21, 1975. Registered February 9, 1995. Russian.
28. Klimenko IA, Grigorenko VN, Reznikov OG, Chaykovskaya LV. Study of the efficacy and safety of domestic generic non-steroidal antiandrogen «Flutafarm» in patients with prostate cancer. *Urology*. 2004;8(4):66-72. Ukrainian.
29. Varga SV, Chaykovskaya LV, Balanda PP, Reznikov AG. Antiandrogenic activity of Niflotide and its hydroxyderivative in male rats when administered in the form of suppositories. In: ND Tronko et al. (ed.). Proceedings «Endocrinology», issue 19. Kiev: Zdorovye Publishing House; 1989. p. 18-21. Russian.
30. Benikova YeA, Reznikov AG, Varga SV, Boyarskaya OYa, Demchenko VN, Zlatnik AA, et al. The use of the antiandrogen Niflotide for the study of gonadotropic reserves in patients with male hypogonadism. *Probl Endocrinol*. 1983;27(3):25-9. Russian.
31. Benikova YeA, Reznikov AG, Zlatnik AA, Demchenko VN, inventors; The Kiev Research Institute of Endocrinology and Metabolism, assignee. Method for differential diagnosis of secondary hypogonadism and delayed sexual development. The USSR invention certificate 1249462. April 6, 1986. Russian.
32. Reznikov AG, Benikova YeA, Varga SV. New antiandrogen test for evaluation of hypothalamo-hypophyseal-gonadotropic reserve in human males. *Neuroendocr Ltts*. 1986;8(3):111-6.
33. Reznikov AG, Varga SV, Benikova YeA, inventors; The Kiev Research Institute of Endocrinology and Metabolism, assignee. Method for differential diagnosis of primary and secondary hypogonadism in males. The USSR invention certificate 1178408. Jul 27, 1983. Russian.
34. Reznikov AG, Luchitsky EV, Kobayakov SK. New possibilities of the diagnosis of hormonal disorders in erectile dysfunction in patients with diabetes mellitus: Flutafarm test. *Man's Health*. 2006; (2):167-9. Russian.
35. Luchitsky YeV, Reznikov AG, Luchitsky VE, Zubkova GA, Markov VV, inventors; VP Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, NAMS of Ukraine, assignee. The process of differentiated treatment of hypogonadism in male patients with type 2 diabetes. Patent of Ukraine 28439. Dec 10, 2007. Ukrainian.
36. Reznikov AG. Experimental substantiation of innovations in the prevention and treatment of androgen-dependent pathology. *Endokrynologia*. 2012;17(4):16-22. Russian.
37. Reznikov AG. Optimum androgen blockade: a new trend in the endocrine prostate cancer therapy. *Oncology*. 1999;1(2):85-9. Russian.
38. Sinitsyn PV, Varga SV, Reznikov AG. Potentiation of antiandrogenic effects of Niflotide on the prostate with diethylstilbestrol. *Pharmacol Toxicol*. 1988;51(4):75-7. Russian.
39. Sachynska OV, Chaykovskaya LV, Reznikov OG. The effect of concomitant use of a synthetic luteinizing releasing hormone agonist and a nonsteroidal antiandrogen on the reproductive system of male rats. *Fiziol Zh*. 2006;52(6):25-9. Ukrainian.
40. Chaykovskaya LV, Polyakova LI, Sachinskaya OV, Reznikov AG. Potentiation of antiandrogenic effects in flutamide with low doses of Synestrol. *Clin Exper Pathol*. 2006;5(2):2-9. Ukrainian.
41. Reznikov AG, Chaykovskaya LV, Polyakova LI, Sachinskaya OV, Bahmach YeV. Effects of the combined action of Niflotide and low doses of the antitumor estrogenic drug, chlorotrianisene, on the prostate gland of rats. *Exper Oncol*. 1999;21(4):269-73. Russian.
42. Vozianov AV, Reznikov AG, Klimenko IA, Chaykovskaya LV, Grigorenko VN, inventors; VP Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, AMS of Ukraine, assignee. Method for treating prostate cancer. Patent of Ukraine 31724 A. December 15, 2000. Ukrainian.
43. Vozianov AV, Reznikov AG, Varga SV, Klimenko IA, Chaykovskaya LV, Arestova TYu, et al. inventors; Institute of Urology and Nephrology, AMS of Ukraine; Institute of Endocrinology and Metabolism, AMS of Ukraine; assignees. Method for treating prostate cancer. Patent of Ukraine 22491 A. March 3, 1998. Ukrainian.
44. Vozianov AF, Reznikov AG, Varga SV, Klimenko IA, Vozianov SA. Endocrine changes underlying clinical effects of low-dose estrogen antiandrogen treatment of prostatic cancer. *Endocr Regul*. 1995;29(1):25-8.
45. Reznikov AG, Varga SV. Inhibiting effect of combined administration of antiandrogen and low dose of estrogen on pituitary-gonadal axis and prostate in rats. *Endocr Regul*. 1995;29(1):29-34.
46. Klimenko IA, Varga SV, Sinitsyn PV, Chaykovskaya LV, Vosianov SA, Aristova TYu. Clinical and pathogenetic rationale for a new method of treatment of advanced prostatic cancer: low dose estrogen-antiandrogen therapy. *Rep Natl Acad Sci Ukr*. 1995;(3):117-20. Russian.
47. Vozianov AF, Reznikov AG, Klimenko IA. Endocrine therapy of prostate cancer. Kyiv: Naukova Dumka Publishing House; 1999. 280 p. Russian.
48. Vozianov O., Reznikov A., Klimenko I. Androgen deprivation strategy in prostate cancer. Kyiv: Naukova Dumka Publishing House & Ternopil: Ukrmedknyga Publishing House, 2001. 240 p.
49. Tarasenko LV, Reznikov OG. Pathogenetic role of ovarian steroid aromatase in reproductive cycle disorders. *Fiziol Zh*. 2007;53(1):11-5. Ukrainian.
50. Reznikov AG, Tarasenko LI, Zlatnick AA, inventors; The Kiev Research Institute of Endocrinology and Metabolism, assignee. Method of diagnosis of hirsutism. The USSR invention certificate 1175437. May 1, 1985. Russian.
51. Reznikov AG, Tarasenko LI, Benikova YeA, Varga SV, Derevyianko DI, Boyarskaya OYa. Issues of pathogenesis of ovarian and idiopathic hirsutism. *Probl Endocrinol*. 1988;34(5):28-32. Russian.
52. Benikova YeA, Reznikov AG, Varga SV, Boyarskaya OYa, Derevyianko DI, Tarasenko LV, et al. Biopharmaceutical and clinical study of the effectiveness of the use of Niflotide ointment on a hydrophilic basis in hirsutism. In: ND Tronko et al. (ed.). Proceedings «Endocrinology»; issue 20. Kiev: Zdorovye Publishing House; 1990. p. 28-33. Russian.
53. Tarasenko LV, Nosenko ND, Sinitsyn PV, Reznikov OG. Experimental therapy of reproductive cyclicity disorders in rats with hyperandrogenism. *Clin Exper Pathol*. 2004;3(2):140-42. Ukrainian.
54. Reznikov OG, Boris YeN, Nosenko ND, Sinitsyn PV, Polyakova LI, Tarasenko LV., inventors; State Institution «VP Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, AMS of Ukraine», assignee. Method of induction of ovulation in hyperandrogenic infertility. Patent of Ukraine 42875. Jul 27, 2009. Ukrainian.
55. Reznikov OG, Boris YeN, Polyakova LI, Nosenko ND, Sinitsyn PV, Tarasenko LV. Effect of flutamide and gonadotropins on histological structure and ovarian function in rats with experimental hyperandrogenism. *J Acad Med Sci Ukr*. 2009;15(2):366-76. Ukrainian.
56. Reznikov AG, Boris YeN, Nosenko ND, Sinitsyn PV, Tarasenko LV, Polyakova LI. Use of the androgen receptor antagonist for the enhancement of the gonadotrophic inductors of ovulation action in rats with polycystic ovaries. *Int J Physiol Pathophysiol*. 2010;1(1):53-64.
57. Zaporozhan VN, Boris OM, Reznikov OG, Nosenko ND. Chronic hyperandrogenic anovulation: neoadjuvant antiandrogen therapy and cycles of assisted reproductive technologies, taking into account testing for polymorphism of FSHR and ESR2 genes. Kyiv: Polygraph Plus Publishing House; 2012. 138 p. Ukrainian.
58. Boris OM. Application of Flutafarm in monotherapy of hyperandrogenic states in women with scleropolycystic ovary syndrome: clinical experience and prospects of use. In: Proceedings of the Association of Obstetricians & Gynecologists of Ukraine. BM Ventskovskiy (ed.). Kiev: Intermed Publishing House; 2008. p. 709-15. Ukrainian.
59. Golota VYa, Usevich GA, Tarasenko LV, Boris YeN. The use of Flutafarm for the treatment of hyperandrogenism in the presence of scleropolycystic ovary syndrome. *Reprod Woman's Health*. 2008;(3):139-42. Ukrainian.
60. Reznikov AG. Flutafarm Femina in the treatment of functional hyperandrogenism. *Medical Specialty*. 2016;(3):1-2. Ukrainian.
61. Tatarchuk TF, Ganzhiy IYu, Berezovskaya YeI, Shevchuk YeI. Treatment of hyperandrogenism as a cause of a woman's health disorders. *Woman's Health (Ukr)*. 2009;(6):147-51. Russian.
62. Reznikov AG, Falyush OA, Nosenko ND, Sachynska OV, Polyakova LI, Lymareva AA, et al. Experimental evaluation of the

influence of gold nanoparticles and cerium dioxide on normal and malignant cells and tissues. *Medical Perspectives*. 2017;22(2):4-11. Ukrainian.

63. Reznikov AG, Salivonyk OA, Sotkis AG, Shuba YaM. Assessment of gold nanoparticle effect on prostate cancer LNCaP cells. *Exp Oncol*. 2015;37(2):100-4.
64. Reznikov OG, Salivonyk OA, Sachynska OV, Chaikovskaya LV, Polyakova LI, Grigorenko VM, et al. Study of the gold nanoparticles various dosage effects on prostate cancer xenografts. *Urology (Ukr.)*. 2014;18(4):17-22. Ukrainian.
65. Falyush OA, Polyakova LI, Sachynska OV, Reznikov OG. The changes of epithelial-stromal ratio in transplants of human prostate cancer under application of gold nanoparticles. *Pharmacol Drug Toxicol (Ukr.)*. 2016;10(4-5):84-8. Ukrainian.
66. Salivonyk OA, Sachynska OV, Polyakova LI, Chaikovska LV. Effect of gold nanoparticles on reproductive organs of male rats. *Clin Exper Pathol (Ukr.)*. 2015;14(2):176-9. Ukrainian.
67. Falyush OA, Sachynska OV, Polyakova LI, Perchyk IG, Reznikov OG. Description of the reproductive organs of male rats after application of a monodispersed solution of gold nanoparticles. *Endokrynologia*. 2016;21(3):213-9. Ukrainian.
68. Spivak NYa, Nosenko ND, Zhlobak NM, Shcherbakov AB, Reznikov AG, Ivanova OS, et al. Nanocrystalline cerium dioxide increases the functional activity of the reproductive system of aging male rats. *Nanosystems: Physics, Chemistry, Mathematics*. 2013;4(1):72-7.
69. Nosenko ND, Zhlobak NM, Polyakova LI, Sinitsin PV, Limareva AA, Shcherbakov OI, et al. Morphofunctional state of reproductive system of ageing male rats in case of use of nanocerium. *Fiziol Zh*. 2014;60(1):11-7. Ukrainian.
70. Artimani T, Amiri I, Soleimani Asl S, Saidijam M, Hasanvand D, Afshar S. Amelioration of diabetes-induced testicular and sperm damage in rats by cerium oxide nanoparticle treatment. *Andrologia*. 2018;50(9): e13089. doi: 10.1111/and.13089.
71. Solgi T, Amiri I, Asl SS, Saidijam M, Seresht BM, Artimani T. Antiapoptotic and antioxidative effects of cerium oxide nanoparticles on the testicular tissues of streptozotocin-induced diabetic rats: An experimental study. *Int J Reprod Biomed*. 2021;19(7):589-98. doi: 10.18502/ijrm.v19i7.9465.
72. Ivakhno SS, Kornelyuk AI. Cytokine-like activities of some aminoacyl-tRNA synthetases and auxiliary p43 cofactor of aminoacylation reaction and their role in oncogenesis. *Exp Oncol*. 2004;26(4):250-25.
73. Schwarz MA, Kandel J., Brett J, Li J, Hayward J, Schwarz RE, et al. Endothelial-monocyte activating polypeptide II. A novel antitumor cytokine that suppresses primary and metastatic tumour growth and induces apoptosis in growing endothelial cells. *J Exp Med*. 1999;190(3):341-54.
74. Lans TE, van Horssen R., Eggermont AM, ten Hagen. Involvement of endothelial-monocyte activating polypeptide II in tumour necrosis factor-alpha-based anti-cancer therapy. *Anticancer Res*. 2004;24(4):2243-8.
75. Reznikov AG, Chaykovskaya LV, Polyakova LI, Kornelyuk AI. Antitumor effect of endothelial monocyte-activating polypeptide-II on human prostate adenocarcinoma in mouse xenograft model. *Exp Oncol*. 2007;29(4):267-71.
76. Reznikov AG, Chaykovskaya LV, Polyakova LI, Kornelyuk AI. Cooperative antitumor effect of endothelial-monocyte activating polypeptide II and flutamide on human prostate cancer xenografts. *Exp Oncol*. 2011;33(4):231-4.
77. Kayton ML, Libutti SK. Endothelial monocyte activating polypeptide II (EMAP II) enhances the effect of TNF on tumor-associated vasculature. *Curr Opin Investig Drugs*. 2001;2(1):136-8.
78. Goloborodko T, Polyakova L, Sotkis A, Kornelyuk A, Babenko L, Shuba Y, et al. Polypeptide EMAP II inhibits growth and stimulates apoptosis of the LNCaP prostate cancer cell line. *J Natl Acad Med Sci Ukr*. 2010;16(4):681-90. Ukrainian.

Abbreviation

AR – androgen receptor

EMAP II – endothelial-monocyte activating polypeptide II

HPT – hypothalamic-pituitary-testicular

LH – luteinizing hormone

LH-RH – luteinizing hormone-releasing hormone

NSAA – non-steroidal antiandrogens

PCOS – polycystic ovary syndrome

T – testosterone

VLPG – ventral lobe of the prostate gland

5 α -DHT – 5 α -dihydrotestosterone

Антиандрогени, наночастинки та біоактивні пептиди: експериментальні та клінічні питання

О.Г. Резніков

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин

ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. Оглядова стаття підсумовує основні результати експериментальних досліджень співробітників лабораторії нейрогормональної регуляції розмноження та відділу ендокринології репродукції та адаптації стосовно біологічних ефектів нестероїдних антиандрогенів, наночастинок металів, біоактивних пептидів та їх імплементації в різних галузях медицини. Досліджено фармакодинамічні ефекти і фармакокінетику ніфтоліду (флутаміду) та інших синтезованих в інституті антагоністів рецепторів андрогенів із групи заміщених карбоксанілідів. На цьому підґрунті запропоновано новий метод функціональної діагностики гонадотропних резервів гіпоталамо-гіпофізарно-тестикулярної системи та створено лікарські засоби для лікування гірсутизму, синдрому полікістозних яєчників, раку передміхурової залози. Проведено їхні доклінічні дослідження та впровадження в клінічну ендокринологію, онкологію, гінекологію, дерматологію. Експериментально обґрунтовані та підтверджені онкоурологічною практикою концепція оптимальної андрогенної блокади та метод низькодозової естроген-антиандрогенної паліативної та неoad'ювантної терапії раку передміхурової залози та його метастазів. Розроблено і впроваджено спосіб підвищення ефективності гонадотропної стимуляції овуляції в циклах допоміжних репродуктивних технологій.

Виявлено пригнічуючий вплив полідисперсного колоїдного розчину наночастинок золота (10-50 нм) на ріст ксенографтів андрогензалежного раку передміхурової залози людини, трансплантованих під капсулу нирки мишей. Препарат зменшував кількісне співвідношення епітеліальних клітин ксенографтів до строми, а в досліді *in vitro* пригнічував проліферацію ракових клітин простати LNCaP і частково блокував стимулювальний ефект 5-альфа-дигідротестостерону на ріст культури.

У досліді на старіючих щурах виявлено стимулювальний ефект перорального введення наночастинок діоксиду церію (2-3 нм) стосовно сперматогенезу та секреції тестостерону.

Досліджено вплив рекомбінантного поліпептидного цитокіну EMAP II (endothelial-monocyte activating polypeptide II) та його наноконструктивів на ріст ксенографтів андрогензалежного раку передміхурової залози людини в мишей. Ін'єкції EMAP II гальмували ріст ксенографтів, викликали в них цитотоксичний ефект та за-

Лекції

пальну реакцію. Флутамід посилював протипухлинну дію ЕМАР II. У дослідях на культурі LnCaP спостерігали проапоптотичний та антипроліферативний ефекти препарату.

Отримані результати експериментальних досліджень створюють підґрунтя для розроблення нових методів лікування андрогензалежного раку передміхурової залози з використанням нанометалів і біоактивних пептидів.

Ключові слова: ніфтолід, флутамід, полікістоз яєчників, рак передміхурової залози, наночастинки золота, наночастинки діоксиду церію, ЕМАР II, щури.

Для цитування: Резніков О.Г. Антиандрогени, наночастинки та біоактивні пептиди: експериментальні та клінічні питання. *Ендокринологія*. 2022;27(1):79-88. doi: 10.31793/1680-1466.2022.27-1.79.

Адреса для листування: Резніков Олександр Григорович, reznikov39@gmail.com, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про автора: Олександр Григорович Резніков, д-р мед. наук, проф., чл.-кор. НАН України, акад. НАМН України, завідувач відділу ендокринології репродукції та адаптації, ORCID: 0000-0002-0018-399X.

Особистий внесок: Резніков О.Г. — повна підготовка статті.

Фінансування: стаття підготовлена за власні кошти автора.

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

Стаття: надійшла до редакції 02.02.2022 р.; перероблена 15.02.2022 р.; прийнята до друку 21.02.2022 р.; надрукована 31.03.2022 р.

For citation: Reznikov AG. Antiandrogens, nanoparticles and bioactive peptides: experimental and clinical issues. *Endokrynologia*. 2022;27(1):79-88. doi: 10.31793/1680-1466.2022.27-1.79.

Correspondence address: Reznikov Aleksander Grigorievich, reznikov39@gmail.com, State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Vyshgorodska Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the author: Aleksander Grigorievich Reznikov — Dr. Sci. (Medicine), Prof., Cor. Member of the NAS of Ukraine, Acad. of the NAMS of Ukraine, Head of the Department of Endocrinology of Reproduction and Adaptation; ORCID: 0000-0002-0018-399X.

Personal contribution: Reznikov AG — full preparation of the article.

Funding: the article was prepared at the author's own expense.

Declaration of Ethics: The authors have declared no conflicts of interest or financial obligations.


Article: received February 02, 2022; revised February 15, 2022; accepted February 21, 2022; published March 31, 2022.


ШАНОВНІ КОЛЕГИ!!!


Компанія «МЕДІАМЕД» — організатор конференцій, виставок, форумів та конгресів — запрошує взяти участь у науково-практичних конференціях, що відбудуться весною 2022 року!


Науково-медичні конференції внесено до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозиумів та науково-практичних конференцій, які проводитимуться у 2022 році.


Формат проведення: ONLINE

- 
17-18 березня
 м. Харків

Науково-практична конференція з міжнародною участю
«СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПАТОГЕНЕЗ, ДІАГНОСТИКУ
ТА ЛІКУВАННЯ НЕВРОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ»
 ДУ «ІНСТИТУТ НЕВРОЛОГІЇ, ПСИХІАТРІЇ ТА НАРКОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ»
- 
24 березня
 м. Київ

Науково-практична конференція з міжнародною участю
«ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ В УКРАЇНІ І СВІТІ»
 НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О. О. БОГОМОЛЬЦЯ
- 
31 березня
 м. Київ

Науково-практична конференція з міжнародною участю
«ІНФЕКЦІЙНІ ЗАХВОРЮВАННЯ У ДІТЕЙ.
СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ДІАГНОСТИКУ, ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКУ»
- 
15-16 квітня
 м. Київ

Міжнародна науково-практична конференція
«ПОСТКОВІДНИЙ СВІТ: ВИКЛИКИ ТА МОЖЛИВОСТІ»
- 
2-3 червня
 м. Київ

Науково-практична конференція з міжнародною участю
«КОГНІТИВНІ ПОРУШЕННЯ ПРИ ПСИХІЧНИХ ТА ПОВЕДІНКОВИХ
РОЗЛАДАХ (НОВІ МОЖЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ, ЛІКУВАННЯ ТА РЕАБІЛІТАЦІЇ)»
 ДУ «ІНСТИТУТ НЕВРОЛОГІЇ ПСИХІАТРІЇ ТА НАРКОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ»

УЧАСТЬ ДЛЯ ЛІКАРІВ БЕЗКОШТОВНА

Реєстрація для слухачів обов'язкова за посиланням – mediamed.com.ua

Для отримання сертифікату Ви маєте прослухати не менше 50% відсотків матеріалу.

Конференції компанії МЕДІАМЕД призначені тільки для фахівців сфери охорони здоров'я, осіб, які мають вищу або середню спеціальну медичну освіту.

МЕДІАМЕД

 +38 098 080-72-66 E-mail: info@mediamed.com.ua

www.mediamed.com.ua  @mediamedconferences

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

5-7 ЖОВТНЯ 2022

МВЦ, Броварський пр-т, 15, Київ



**International
Dental
Forum**

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



ВСЕ ДЛЯ СТОМАТОЛОГА



Виставка новітніх технологій
стоматологічної індустрії



TOP спікери



Понад 100 лідерів ринку (виробники,
імпортери матеріалів та обладнання)



Актуальні питання в стоматології:
ток-шоу, дискусійні клуби



Гарячі новинки та акційні пропозиції
продукції від учасників



Non-stop
майстер-класи

ОРГАНІЗАТОРИ / ORGANISERS:

PREMIER
www.pe.com.ua

ВА ІВСТІ
www.imdp.in.ua

ПРОХОДИТЬ ОДНОЧАСНО:

31-а Міжнародна медична виставка
PUBLIC HEALTH

Тел: +38 (044) 496-86-45
e-mail: dentalforum@pe.com.ua
www.dentalforum.com.ua

Запрошення на сайті виставки **dentalforum.com.ua**
з промокодом **MEDB** безкоштовно

31^{-а} Міжнародна медична виставка

Public Health

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я



PUBLIC HEALTH

НАЙБІЛЬША МЕДИЧНА ПОДІЯ ОСЕНІ!

5-7

ЖОВТНЯ

2022

Київ, Міжнародний Виставковий Центр (М) Лівобережна



Міжнародна
виставка та конференція
медичного туризму



Міжнародна виставка лабораторного
та аналітичного обладнання,
інноваційних технологій та рішень



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

Організатор виставки:

PREMIER EXPO

Тел: +38 (044) 496 86 45

E-mail: ph@pe.com.ua

Безкоштовний квиток на сайті www.publichealth.com.ua

Ваш промокод MEDB

D₃ Декрістол[®]

НИМЕЦЬКИЙ
ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ
20 000 МО

Відтепер лише
1 капсула
на тиждень!*

Зручні правила прийому:

**ПРОФІЛАКТИКА ДЕФІЦИТУ
ВІТАМІНУ D***

**1 капсула
на тиждень**

(незалежно від початкового рівня
у період з листопада по квітень)

**1 упаковка
на 5 місяців**



**ЛІКУВАННЯ ДЕФІЦИТУ
ВІТАМІНУ D***

**2 капсули
на тиждень**

(протягом 6–12 тижнів)

потім

**1 капсула
на тиждень**

(протягом періоду до 6 місяців)

**2 упаковки
для подолання
дефіциту**



1 000 МО

2 000 МО

4 000 МО

5 600 МО

20 000 МО

* Інструкція для медичного застосування препарату Декрістол 20 000 МО. Круглі прозорі м'які капсули, по 20 капсул. Реєстраційне посвідчення № UA/17901/01/01, наказ МОЗ України № 1605 від 30.07.2021 р. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в інструкції з медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «Мібе Україна». Склад: 1 капсула містить холекальциферолу 20,0 мкг, що відповідає 0,5 мкг, або 20 000 МО, вітаміну D₃. Показання: Лікування клінічно підтвердженого дефіциту вітаміну D у дорослих; профілактика дефіциту вітаміну D у пацієнтів з високим ризиком; як доповнення до специфічної терапії остеопорозу у пацієнтів із дефіцитом вітаміну D або з високим ризиком нестачі вітаміну D. Протипоказання: Підвищена чутливість до активної речовини, арахісу, сої або будь-яких інших допоміжних речовин, що містяться в лікарському засобі. Гіперкальціємія. Гіперкальціурія. Гіпервітаміноз D. Псевдогіпопаратиреоз. Нефролітаз. Ниркова недостатність. Саркоїдоз. Туберкульоз. Додатковий прийом вітаміну D. Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому. Нечасто (від > 1/1000 до < 1/100): Гіперкальціємія та гіперкальціурія. Детальна інформація про можливі побічні реакції міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Дата останнього перегляду інструкції – 30.07.2021 р. Категорія відпуску: За рецептом. Certificate of Free Sale Декрістол D₃ – 1000 МО, 18 грудня 2017 р.; 2000 МО, 14 серпня 2017 р.; 4000 МО, 4 грудня 2017 р.; 5600 МО, 14 серпня 2017 р.

mibe

Виробник: mibe GmbH Arzneimittel, Німеччина www.dekristol.com.ua
Представник в Україні: ТОВ «МІБЕ-УКРАЇНА», 01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13
Тел./факс: (044) 254-39-36(38)

Інформація про лікарський засіб для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.