

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

ISSN 1680-1466
eISSN 2524-0439
Індекс 74172

Ендокринологія

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



ТОМ 27
№4
2022

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, № 4

VOLUME 27, No. 4

Науково-практичний медичний журнал
Scientific medical journal

Заснований у квітні 1996 р.
Founded in April 1996

Виходить 4 рази на рік
Frequency — 4 times a year



Загальнодержавна реферативна база даних «Україніка наукова»

УРЖ «Джерело»

Київ
Kyiv

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

© ТОВ «Видавничий дім Медкнига», 2022

Ендокринологія

2022 Том 27, № 4

DOI: 10.31793/1680-1466.2022.27-4

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]
ОРЛЕНКО В.Л., 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., Болшова О.В., Власенко М.В., Гуда Б.Б., Караченцев Ю.І., Кравченко В.І., Лучицький Є.В., Попова В.В., Пушкарьов 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 16.12.2022 (протокол № 12)

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 16.12.2022 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. 4

DOI: 10.31793/1680-1466.2022.27-4

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]
ORLENKO V.L., 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., Guda B.B., Karachentsev Yu.I., Khalangot M.D., Kravchenko V.I., Luchytskyy Ye.V., Popova V.V., Pushkarev V.M., Reznikov O.G., Skrypnyk N.V., Sprynchuk N.A., Tovkai O.A., Urbanovych A.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» (16 December, 2022, Protocol N 12)

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 16.12.2022. 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

Сахніл

КОМПЛЕКСНЕ РІШЕННЯ
ВІД ПРИРОДИ ДЛЯ
ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ!

100 таблеток

Сахніл

Сприяє нормалізації підвищеного
рівня цукру в крові



ДІЄТИЧНА ДОБАВКА

2x2x6



Імпортер: ТОВ «Кусум Фарм»
тел.: 0(44) 495-82-88, www.kusum.ua

НЕ Є ЛІКАРСЬКИМ ЗАСОВОМ! Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

Склад на 1 таблетку: порошок яшад бхасмі (Yashad Bhasma) – 37,50 мг (mg), шуджі шаладжит (шумію) (Shilajit Shuddha) – 37,50 мг (mg), плоди момордики харанції (Momordica charantia) – 12,00 мг (mg), екстракти: насіння касії (Cassia auriculata) – 45,00 мг (mg), плоди ембіліки лікарської (Embelica officinalis) – 37,45 мг (mg), кореневища куркуми довгої (Curcuma longa) – 30,00 мг (mg), насіння джамболани (Eugenia jambolana) – 15,00 мг (mg), усікі рослини енікостемма літораль (Elicostemma littorale) – 11,00 мг (mg), листя джмєна сільвестра (Gymnema sylvestre) – 11,00 мг (mg), листя мелі азедарак (Meli azadirachta) – 11,00 мг (mg), серцеяна ттерокарпуса сумчастого (Pterocarpus marsipium) – 8,00 мг (mg), стебел тіноспори сердцелистої (Tinospora cordifolia) – 8,00 мг (mg), усікі рослини сверції чирати (Swertia chirata) – 1,25 мг (mg). **Допоміжні речовини:** сорбат калію (E 202), сорбінова кислота (E 200), натрію бензоат (E 211), гідроортофосфат кальцію, крохмаль кукурудзяний, кальцій стеарат, кременю діоксид колоїдний, натрію крохмалюлізат, натрію кроскармелоза, крошлячок. Без ГМО. **Рекомендації до споживання.** Дієтична добавка до раціону харчування – джерело біологічно активних речовин рослинного походження, сприяє покращенню вуглеводного обміну, нормалізації підвищеного рівня цукру в крові, покращенню метаболізму та репродуктивної функції. Може бути застосована як доповнення у програмі заходів зі зниження рівня цукру. Має антиоксидантні властивості. Добавки дієтичні не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування. **Спосіб застосування.** Дорослим по 2 таблетки двічі на добу (ранці та ввечері), за 30 хвилин до їди або за призначенням лікаря. Тривалість вживання 3–6 місяців або за призначенням лікаря. Не перевищувати зазначену рекомендовану кількість для щоденного споживання. Перед застосуванням потрібно проконсультуватися з лікарем. **Протипоказання.** Індивідуальна чутливість до компонентів, що входять до складу продукту, діти. **Застереження при застосуванні.** Враховуючи, що компоненти дієтичної добавки Сахніл мають цукрознижувальні властивості, слід з обережністю застосовувати його особам, які приймають пероральні гіполікемічні препарати та/або інсулін. У таких випадках дозу необхідно коригувати шляхом регулярного контролю рівня цукру в крові. При обмеженні у споживанні їжі (ліст чи перебування на суворій дієті) також може посилюватися ефект дієтичної добавки Сахніл на обмін глюкози. **Надається важливо дотримуватися вказівок лікаря щодо збалансованого раціону харчування та фізичних вправ. Умови зберігання.** За температури не вище 30 °С, в сухому, захищеному від світла та недоступному для дітей місці. **Форма випуску.** По 20 таблеток у блистері, по 1 блистеру у картонній упаковці з листком вкладнем, по 5 упаковок у картонній коробці; по 20 таблеток у блистері, по 5 блистерів у картонній коробці з листком вкладнем. **Маса таблетки:** 655 мг (mg). Термін придатності – 3 роки. **Виробник:** Чарак Фарма Пвт Лтд, Джанрасі Роуд, Паулі Вілладж, Самалха, Діст. Паніпат – 132 101, Хар'яна, Індія/Charak Pharma Pvt. Ltd., Jaurasi Road, Pauli Village, Samalkha, Dist. Panipat – 132 101, Haryana, India. **Імпортер** (прямий продаж претензій від споживачів): ТОВ «КУСУМ ФАРМА», вул. Скрибна, 54, Сумська область, м. Суми, 40020, Україна, тел.: +38 (0542) 77 46 10.

ДОСТУПНИЙ ЗАХИСТ ПРИ ЦД 2*



Метформіну

500 мг

850 мг

1000 мг

МЕТАФОРА®

Склад: 1 таблетка містить метформіну гідрохлориду 500 мг, 1 таблетка містить метформіну гідрохлориду 850 мг, 1 таблетка містить метформіну гідрохлорид 1000 мг. **Показання.** Цукровий діабет 2 типу при неефективності дієтотерапії та режиму фізичних навантажень, особливо у хворих з надлишковою масою тіла; Для зменшення ускладнень діабету у дорослих пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу і надлишковою масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтотерапії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до метформіну або до будь-якого іншого компонента лікарського засобу; будь-який тип гострого метаболічного ацидозу (наприклад, лактоацидоз, діабетичний кетоацидоз); діабетична прекома; ниркова недостатність тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв); печінкова недостатність, гостре отруєння алкоголем, алкоголізм. Максимальна рекомендована доза становить 3000 мг на добу, розподілена на 3 прийоми. **Протипоказання.** Найчастішими небажаними реакціями на початку лікування є нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту. Ці симптоми у більшості випадків минають самостійно. **Лоб'ячі реакції.** 2 роки. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД».

МЕТАФОРА®-SR

Склад: 1 таблетка містить метформіну гідрохлориду 1000 мг; **Лікарська форма.** Таблетки пролонгованої дії. **Показання.** Зниження ризику або затримка початку цукрового діабету 2 типу у дорослих пацієнтів з надмірною масою тіла та з порушеною толерантністю до глюкози (ПТТ) та/або з порушеною глікемією натще (ПГН), та/або з підвищеним рівнем HbA1c. Лікування цукрового діабету 2 типу у дорослих, особливо у хворих з надмірною масою тіла, коли лише дієтотерапія та фізичні навантаження не забезпечують адекватний глікемічний контроль.

Протипоказання. • Підвищена чутливість до метформіну або до будь-якого іншого компонента лікарського засобу; • будь-який тип гострого метаболічного ацидозу (наприклад, лактоацидоз, діабетичний кетоацидоз); • діабетична прекома;

• ниркова недостатність тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв); • гострі стани, що протікають з ризиком розвитку порушень функцій нирок: зневоднення організму, тяжкі інфекційні захворювання, шок; • захворювання, що можуть призводити до розвитку гіпоксії тканин (особливо гострі захворювання або загострення хронічної хвороби); • декомпенсована серцева недостатність, дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок; • печінкова недостатність, гостре отруєння алкоголем, алкоголізм. **Термін придатності.** 2 роки. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД».



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

ЦД - цукровий діабет
* American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes, 2021

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ СПЕЦІАЛІСТІВ

МЕТАФОРА® - SR - РП МОЗ України: МРЧА/18164/01/01 від 16.03.2021.
МЕТАФОРА® - РП МОЗ України: МРЧА/18164/01/01, МРЧА/18164/01/02, МРЧА/18164/01/03 від 26.06.2020.
Інформація про лікарський засіб, призначена для розповсюдження серед медичників і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

ПЕРСПЕКТИВИ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ

- 287 Орфанні ендокринні захворювання:
сучасні тенденції хірургічного лікування
в Україні

Тронько М.Д., Гуда Б.Б.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 302 Ретроспективний аналіз мікро-
та макроелементного забезпечення
в пацієнтів із латентним автоімунним
тиреїдитом серед мешканців північного
регіону України

*Кравченко В.І., Лузанчук І.А., Андрусихина І.М.,
Болгов М.Ю.*

- 311 Використання інтраопераційного
моніторингу рівня паратиреоїдного
гормону в мінімально інвазивній хірургії
щитоподібної та паращитоподібних залоз

*Чернишов С.В., Тимків А.В., Вовканич А.В.,
Комісаренко І.І.*

ОГЛЯДИ

- 319 Our half-century quest to understand the
etiology and pathogenesis of developmental
disturbances of neuroendocrine control
of reproduction and endocrine stress
response (mini-review)

Reznikov A.G.

PERSPECTIVES OF ENDOCRINOLOGY

- 287 Orphan endocrine diseases:
current trends and the state of their surgical
treatment in Ukraine

Tronko M.D., Guda B.B.

ORIGINAL PAPERS

- 302 Retrospective analysis of micro-
and macroelement supply in patients
with latent autoimmune thyroiditis
among residents of the northern region
of Ukraine

*Kravchenko V.I., Luzanchuk I.A., Andrusyshina I.M.,
Bolgov M.Yu.*

- 311 Use of intraoperative parathyroid
hormone monitoring in minimally
invasive surgery for the thyroid
and parathyroid glands

*Chernyshov S.V., Tymkiv A.V., Vovkanych A.V.,
Komisarenko I.I.*

REVIEWS

- 319 Наш півстолітній пошук розуміння
етіології та патогенезу порушень розвитку
нейроендокринної регуляції репродукції
та ендокринної реакції на стрес
(міні-огляд)

Резніков О.Г.

Зміст / Table of contents

325 Основні транскрипційні фактори, які беруть участь у функціонуванні стовбурових клітин. Особливості їх активації та експресії в β -клітинах підшлункової залози (Частина1)

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

325 Main transcription factors involved in the functioning of stem cells. Characteristics of their activation and expression in pancreatic β -cells (Part 1)

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

341 Профілактика та лікування цукрового діабету біоактивними препаратами квасолі звичайної (*Phaseolus vulgaris* L.)

Соколова Л.К., Пушкар'юв В.М.

341 Prevention and treatment of diabetes mellitus with bioactive preparations of common beans (*Phaseolus vulgaris* L.)

Sokolova L.K., Pushkarev V.M.

ЛЕКЦІЇ

359 Історія створення, минулі та сучасні основні напрямки досліджень та досягнення відділу діабетології та досягнення відділу діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Соколова Л.К., Ткач С.М.

LECTURE

359 History of the creation, past and present main directions of researches and achievements in the department of diabetology of SI «V.P. Komisarenko institute of endocrinology and metabolism of NAMN of Ukraine»

Sokolova L.K., Tkach S.M.

DOI: 10.31793/1680-1466.2022.27-4.287

Орфанні ендокринні захворювання: сучасні тенденції хірургічного лікування в Україні

М.Д. Тронько,
Б.Б. Гуда

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

Резюме. Огляд літератури відображає поточний стан діагностики та терапії рідкісних ендокринних захворювань. До орфанних захворювань гіпофіза відносяться як ізольовані гормонально активні пухлини, так і аденоми в складі деяких генетичних синдромів. Більшість із них потребує хірургічного лікування. Ендоскопічна чи мікроскопічна трансфеноїдальна хірургія широко застосовуються для лікування пацієнтів з аденомою гіпофіза, однак в складних випадках перший підхід має низку переваг. До орфанних захворювань щитоподібної залози (ЩЗ) відносять спорадичну та сімейну медулярну карциному (МК), МК у складі синдрому MEN2, сімейний немедулярний рак (СНМР), диференційовані карциноми в складі деяких синдромів, а також анапластичну карциному (АК) ЩЗ. Тактика проведення хірургічного лікування синдромальної МК ЩЗ багато в чому залежить від її генетико-клінічних характеристик, знання яких дуже потрібне для виконання профілактичних хірургічних втручань не тільки в пацієнтів, що хворіють на медулярний рак, а й у членів його родини. Через особливості характеру АК ЩЗ показання до хірургічного втручання дуже індивідуальні. Первинний гіперпаратиреоз (ПГПТ) може виникати як частина комплексного синдрому, чи як несиндромне захворювання і розвивається внаслідок автономної продукції паратгормону за наявності аденоми, клітинної гіперплазії усіх залоз, а також раку прищитоподібних залоз (ПЩЗ). ПГПТ як складова спадкових синдромів має різні клінічні форми, часто асоціюється з множинними пухлинами ПЩЗ і потребує особливого підходу до лікування. Лікуванням вибору раку ПЩЗ є повне хірургічне видалення ураженої залози та навколишніх тканин. Єдиним радикальним методом лікування ектопічних пухлин, що продукують АКТГ і супроводжуються симптоматикою синдрому Кушинга, є хірургічний, а несвоєчасна діагностика призводить до неправильного лікування, що обумовлює високу інвалідизацію від ускладнень та смертність пацієнтів. Щодо власне пухлин кори наднирників, то їх відносять до числа найважчих і найскладніших форм ендокринної хірургічної патології. У випадку виявлення пухлин, розміром 6-8 см і більше, чи при ознаках злоякісності проводять відкриту адреналектомію, за менших пухлин — лапароскопічну, яка є визнаним у всьому світі «золотим стандартом» видалення пухлин кори наднирників і дає змогу відносно безпечно та з мінімальною травмою провести операцію на анатомічно «глибоко» розташованому органі. Феохромцитома (ФЕО) відрізняється від інших гормонально-активних пухлин наднирників найбільш небезпечними порушеннями гемодинаміки. ФЕО присутні в близько половини хворих із MEN2, їх діагностують одночасно з МК чи за кілька років потому. Хірургічне видалення ФЕО повинно проводитися обов'язково тільки до операції на ЩЗ та/чи ПЩЗ, що пов'язано з високим ризиком інтра- та післяопераційних

Перспективи ендокринології

ускладнень, які загрожують життю внаслідок гемодинамічної нестабільності. Ця ж рекомендація стосується й інших ендокринних синдромів, до складу яких поряд із ФЕО входять чи інші пухлини, чи такі стани, що потребують оперативного втручання. Операції на ендокринних органах з успіхом проводять у спеціалізованих ендокринних та нейрохірургічних центрах України, спеціалісти яких мають багаторічний унікальний досвід виконання навіть найскладніших операцій. Проте, аналіз сучасних тенденцій хірургії орфанних ендокринних хвороб показав, що для успішного їх лікування надзвичайно необхідна якісна та вчасна діагностика (зокрема і генетичний скринінг), яка на сьогодні ще має суттєві недоліки. Запущені стадії хвороби ускладнюють чи, навіть, роблять неможливим повноцінну хірургічну і терапевтичну допомогу хворим.

Ключові слова: ендокринні залози, орфанні захворювання, хірургічне лікування.

Європейська організація рідкісних захворювань (European Rare Diseases Organisation, EURORDIS) визначає орфанні розлади як «небезпечні для життя» чи як «хронічно виснажливі захворювання, які мають настільки низьку поширеність, що потрібні спеціальні спільні зусилля» для їх діагностики та лікування. Попри низьку поширеність кожного рідкісного захворювання, загальна кількість людей, уражених ними, оцінюється приблизно в 350 мільйонів ($\approx 5\%$ населення світу) і тільки в Європі в межах 27-36 мільйонів [1-3].

Таксономія рідкісних ендокрино-обмінних захворювань складається з 346 варіантів і підтипів 169 основних розладів, з яких більшість є генетично обумовленими. Серед них майже у 90% випадків специфічний ген/локус вже ідентифіковано, а для решти моногенний тип спадковості ще не відомий. Орфанні захворювання стосуються усіх розділів ендокринології та включають, зокрема рідкісні захворювання гіпофіза, ЩЗ, ПЩЗ, наднирників, парагангліїв, яєчників і яєчок, розлади метаболізму кісток і мінералів, енергетичного, ліпідного і водного обміну, нейроендокринні пухлини й синдроми з залученням кількох ендокринних залоз [4, 5]. В Україні офіційно затверджена 61 рідкісна ендокринна хвороба (зокрема розлади харчування та порушення обміну речовин), а також природжені вади розвитку, хромосомні аномалії та рідкісні новоутворення, у визначенні тактики ведення яких ендокринолог бере безпосередню участь [6].

Розрахункова загальна середня поширеність рідкісних ендокринних захворювань коливається від 1 до 50 на один мільйон населення; вважають, що на них хворіють щонайменше

200 тис. людей [4, 5]. Методи діагностики та лікування цих захворювань подекуди складні (із різних причин) та часом невизначені до кінця. Частина з них потребують складного хірургічного лікування, техніка та підходи до якого удосконалюються, зважаючи на постійний розвиток наукових досліджень природи та особливостей цих рідкісних хвороб та дорогою післяопераційної терапії.

Ендокринні орфанні захворювання, що потребують хірургічного лікування, поділяють на ізольовані (несиндромальні) та такі, які входять до низки складних синдромів (синдромальні), зокрема:

- синдром множинної ендокринної неоплазії типу 1 (MEN1) — рідкісне спадкове захворювання, яке може включати комбінації понад 20 ендокринних і неендокринних пухлин. Цей синдром є найпоширенішою причиною спадкового ПГПТ, який виникає внаслідок гіперплазії та/чи аденоми ПЩЗ. Серед пухлин інших ендокринних залоз діагностують аденоми передньої долі гіпофіза, інсуліноми, нейроендокринні гастриноми, пухлини кори наднирників, ФЕО і нейроендокринну пухлину тимуса [7-10];
- синдром множинної ендокринної неоплазії типу 2 (MEN2). Відомі два різні клінічні варіанти MEN2 (MEN2A і MEN2B), за яких майже завжди присутня МК ЩЗ (95%) і ФЕО (50%), а також аденоми ПЩЗ (20% при MEN2A). Деякі мутації гена *RET*, які викликають патологічні зміни, асоційовані з дуже низьким ризиком ФЕО і не викликають схильності до ПГПТ — у таких випадках

- розвивається спадковий сімейний медулярний рак ЩЗ [11-14];
- синдром множинної ендокринної неоплазії типу 4 (MEN4) має проміжні ознаки між MEN1 і MEN2 з наявністю новоутворень як мінімум у двох ендокринних залозах (пухлини ПЩЗ, аденогіпофіза, наднирників і ЩЗ). Ризик розвитку панкреатичних нейроендокринних пухлин у пацієнтів із MEN4 значно нижчий, ніж у пацієнтів із MEN1 [12, 15];
 - синдром ПГПТ із пухлиною нижньої щелепи (ПГПТ-JT) — аденоми ПЩЗ і ФЕО одночасно з пухлинами нирок і фіброзно-кістковими пухлинами щелепи [16];
 - синдром фон Гіппель-Ліндау включає поряд із ФЕО низку злоякісних пухлин ЦНС, нирок, ендокринну пухлину підшлункової залози та низку інших [17];
 - синдром DICER1 — злоякісні пухлини яєчників і легень асоціюється з патологією ЩЗ (багатовузловий зоб і, рідше, диференційований рак) [18];
 - синдром Коудена при повноцінному розвитку захворювання включає формування гамартом різної локалізації, зокрема і в ЩЗ, порушення з боку ЦНС, інші порушення, а також карциноми ЩЗ [18-20];
 - синдром Банаяна-Райлі-Рувалькаби (розглядають як варіант синдрому Коудена) — поряд із розвитком у хворих мезодермальних гамартом і карцином різної локалізації, спостерігають також патологію ЩЗ (багатовузловий зоб, аденома та сімейний немедулярний рак (СНМР) ЩЗ) [21].
 - комплекс Карнея (Корні) — рідкісний синдром множинної неоплазії, що асоціюється з міксомами серця, шкіри та інших органів, а також множинними неендокринними та ендокринними пухлинами (аденоми аденогіпофіза, що продукують СТГ, гіперплазію та аденоми, які незалежні від соматоліберину, багатовузловий зоб та диференційовані карциноми ЩЗ, а також синдром Кушинга як наслідок первинної пігментної вузликової гіперплазії наднирників) [18, 22];
 - нейрофіброматоз типу 1 — поряд із нейрофібромами різної локалізації у хворих

діагностують злоякісні ФЕО та парагангліоми [23, 24];

- парагангліоми типу 1 чи 3 — парагангліоми наднирників, голови та шиї, ФЕО, а також аденоми гіпофіза (парагангліоми типу 1) [25, 26];
- синдром Лі-Фраумені (1, 2, 3) — карцинома наднирників сполучається в різних комбінаціях зі злоякісними пухлинами іншої локалізації (молочні залози, ЩЗ, легені, підшлункова залоза, саркоми та остеосаркоми, інші) [27];
- синдром МакКьюна-Олбрайта — складне генетичне захворювання, що вражає шкіру, кісткову й ендокринну системи (автономна ендокринна гіперфункція, що викликана наявністю гормонально активних аденом гіпофіза і може включати гіпертиреоз, акромегалію, синдром Кушинга, гіперпролактинемію та ПГПТ) [18, 28].

Ізольовані (несиндромальні) форми рідкісної патології ендокринних залоз у більшості є чи спадковими сімейними, які не обтяжені супутньою ендокринною чи неендокринною патологією, або спорадичними. Якщо у випадку ізольованих пухлин лікування спрямовано на видалення пухлин, то в разі синдромальних кожна специфічна медична проблема, яка супроводжує їх, потребує звернення до відповідних вузьких спеціалістів — часто з широким хірургічним втручанням.

Орфанні захворювання гіпофіза

До орфанних захворювань гіпофіза включені як ізольовані пухлини гіпофіза, що секретують надлишок тропних гормонів (серед них і спадкова сімейна ізольована соматотропінома), так і аденоми у складі деяких синдромів, що перераховані вище. Аденоми класифікуються на основі гормональної активності: неактивні, пролактиноми (більшість з аденом гіпофіза), ті, що секретують АКТГ, СТГ чи ТТГ. Попри те, що пухлини передньої долі гіпофіза зазвичай є доброякісними, іноді вони проявляють агресивну поведінку (інвазія в навколишні тканини, швидкий ріст, резистентність до звичайних методів лікування, численні рецидиви). У дуже рідкісних випадках вони прогресують до карцином гіпофіза [29]. Наслідком функціонування гормонально активних

Перспективи ендокринології

аденом гіпофіза є гігантизм чи акромегалія (СТГ), патологія ЩЗ (ТТГ), хвороба Кушинга (АКТГ), порушення репродуктивної функції (пролактин). Ці стани супроводжуються цілою низкою суттєвих патологічних змін у різних системах організму [30-32].

Лікування аденом гіпофіза в ідеалі потребує співпраці ендокринолога, невропатолога і нейрохірурга. Згідно з чинними протоколами, методом первинного вибору у випадку несекретуючих аденом, а також соматотропіном та кортикотропіном є хірургічне видалення, а для пролактином — призначення агоністів допаміну. Водночас слід зазначити, що хірургічне видалення мікропролактином дає можливість повністю звільнити пацієнта від захворювання без багаторічного приймання медикаментів.

Відкриті види хірургічного втручання, такі як транскраніальне, сьогодні проводять дуже рідко, менше ніж у 3% випадків. Ендоскопічна трансфеноїдальна хірургія і мікроскопічна трансфеноїдальна хірургія широко застосовуються для лікування пацієнтів з аденомою гіпофіза, при чому у складних випадках перший підхід має низку переваг. Застосування кутової ендоскопії з великим діапазоном рухів забезпечує видалення пухлини, яку неможливо здійснити за допомогою традиційного трансфеноїдального доступу. Крім того, для великих пухлин, при видаленні яких можлива лікворея, панорамне поле ендоскопа має суттєву перевагу [33, 34].

Усі подібні втручання здійснюються за допомогою спеціального ендоскопічного обладнання, мініатюрної камери з багаторазовим збільшенням; застосовують нейронавігацію, яка покращує огляд лікаря при проведенні операції, та стереотаксичну хірургію для підвищення точності дій. Чітка ендоскопічна візуалізація пухлини та гіпофіза під час операції дає можливість провести повне видалення пухлини та зберегти гіпофіз. Проте, іноді через центральне розташування аденоми гіпофіза в гіпофізарній ямці чи поблизу «критичних» структур, таких як гіпоталамус, кавернозний синус і внутрішня сонна артерія, є складності з повним видаленням пухлини [33]. З іншого боку, екстракапсулярна дисекція та розсічення кавернозної стінки дозволяє хірургам досягти повної резекції пухлин під прямою

хірургічною візуалізацією, мінімізуючи пошкодження нормальних структур [35].

До деяких можливих негативних наслідків операції по видаленню аденоми гіпофіза відносять порушення функції залози (гіпопітuitarизм), внутрішньомозковий крововилив, лікворея, травматизація зорових нервів та інше. Проте, ендоскопічний ендоназальний метод належить до розряду мінімально інвазивних хірургічних втручань, він має низький рівень травматизації й практично не призводить до ускладнень; це актуально лише в тому випадку, якщо процедуру здійснює досвідчений нейрохірург [34].

Зазначимо, що в Україні хірургічне лікування аденом гіпофіза успішно проводять у відділенні трансфеноїдальної нейрохірургії ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», клінічній лікарні «Феофанія» Державного управління справами, а також у відділеннях нейрохірургії в деяких медичних закладах країни. А дослідження щодо патогенезу, діагностики та лікування гормонально активних пухлин гіпофіза як важливої медичної та соціальної проблеми сьогодення проводять, зокрема, в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» та ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» [36].

Прикладом тяжких наслідків присутності гормонально активних аденом гіпофіза може слугувати акромегалія — важке орфанне нейроендокринне захворювання, що виникає в осіб із закінченим фізіологічним ростом внаслідок хронічної гіперпродукції гормону росту (СТГ), що в 98% випадків спричинене моноклональною аденомою гіпофіза.

Реальну розповсюдженість і захворюваність на акромегалію в українській популяції, на відміну від провідних європейських країн світу, де впроваджено національні реєстри цієї ендокринопатії, встановити важко внаслідок відсутності точного обліку та пізньої діагностики патології. Передбачають, що кількість хворих в Україні може становити 2000-5500 осіб [37].

Соціальна значущість цієї патології зумовлена її асоціацією з інвалідизацією, що прогресує, і скороченням тривалості життя. У структурі причин передчасної смерті хворих на акромегалію перше місце займають

кардіоваскулярні ускладнення (30-60%), друге — ускладнення з боку легеневої системи (30-25%) і на третьому місці — онкологічні захворювання (9-50%).

Епідеміологічні дослідження показали, що предикторами дострокової смерті є артеріальна гіпертензія (АГ), кардіоміопатії, аритмії, тривалість донозологічного періоду, вік пацієнта, а також такі ускладнення як несприятливий ліпідний профіль і декомпенсований цукровий діабет. Тому, надзвичайно актуальними та перспективними є вивчення, виявлення та терапія супутніх патологічних розладів.

Орфанні захворювання ЩЗ

Орфанні захворювання ЩЗ включають більш як 10 патологій, більшість із них потребує хірургічного лікування. До них відносять спорадичну та сімейну МК, МК у складі синдрому MEN2, сімейний немедулярний рак, диференційовані карциноми у складі деяких синдромів, а також АК ЩЗ [4].

Тактика проведення хірургічного лікування МК ЩЗ багато в чому залежить від її генотипу і фенотипу [38]. Назагал, повне хірургічне видалення пухлини із ЩЗ (тотальна тиреоїдектомія) та локорегіонарних метастазів є єдиним варіантом лікування як спорадичної, так і спадкової МК [39, 40]. Дисекція лімфатичних вузлів центрального відсіку є стандартним підходом при оперуванні хворих із МК, зважаючи на передопераційний рівень кальцитоніну (КЦ) у сироватці крові, дані ультразвукового дослідження й наявність метастазів, що підтверджено результатами інтраопераційних досліджень [39-42]. Тільки центральну лімфодисекцію розглядають при однічній пухлині розміром <1 см, а двобічна та центральна дисекція показана для усіх пацієнтів із двобічними пухлинами [42] або солітарними пухлинами >1,0 см. Вважають, що немає потреби виконувати профілактичну центральну лімфодисекцію при маленьких інтра-тиреоїдних пухлинах із передопераційним рівнем КЦ <20 пг/мл через відсутність ризику метастазування до лімфовузлів [39, 40, 43].

Водночас ще й досі залишається спірною проблема щодо виконання профілактичної бічної дисекції шиї в пацієнтів, у яких на передопераційному етапі не було виявлено ознак наявності метастазів [39].

Тотальну тиреоїдектомію, центральну дисекцію і дисекцію лімфовузлів бічних відділів шиї (рівні II–IV) рекомендують виконувати при обмеженому метастазуванні [39, 40]. Тотальну тиреоїдектомію з двобічною центральною й іпсилатеральною дисекцією (принаймні на рівнях IIА, III і IV) виконують, якщо рівень КЦ у сироватці крові становить від 50 до 200 пг/мл навіть при відсутності ультразвукових ознак метастазування [42]. Якщо результати передопераційного ультразвукового дослідження свідчать про наявність метастазів у іпсилатеральних лімфовузлах, але не в лімфовузлах контралатерального відділу шиї, а рівень КЦ у крові >200 пг/мл, розглядають необхідність додаткової контралатеральної лімфодисекції [39, 40].

У випадку наявності віддалених метастазів МК тотальна тиреоїдектомія з резекцією уражених лімфатичних вузлів рекомендована більшості пацієнтів із паліативною метою [44]. Під час хірургічного втручання перевагу надають менш агресивному підходу зі збереженням функції гортані, ковтання, усунення компресійних симптомів [39].

Враховуючи, що пенетрантність МК при MEN2 становить близько 100%, пацієнтам зі спадковими мутаціями зародкової лінії в протоонкогені *RET* показана профілактична тиреоїдектомія, яку виконують із метою мінімізувати віддалену захворюваність [39]. Американською тиреоїдною асоціацією (American Thyroid Association, ATA) розроблена система класифікації ризику МК. Категорія найвищого ризику включає пацієнтів із синдромом MEN2B і мутацією *RET* M918T. Пацієнтів із мутаціями C634F(G/R/S/W/Y) і A883F *RET* відносять до групи високого ризику, а пацієнтів з іншими мутаціями — до групи помірного. Для осіб із найвищою категорією ризику необхідно провести тотальну тиреоїдектомію з дисекцією лімфовузлів центрального відсіку впродовж першого року життя (краще у віці 3-6 місяців). Превентивна тиреоїдектомія, виконана дітям із підтвердженими мутаціями *RET*, дозволяє уникнути розвитку МК і її ускладнень, що є основною причиною летальності в цій групі пацієнтів [39].

Усі дорослі члени сім'ї з підозрою на синдром MEN2B, у яких після генетичного скринінгу виявлено мутацію зародкової лінії *RET*,

Перспективи ендокринології

повинні пройти таке ж лікування [45, 46]. Лімфаденектомія центрального відсіку (видалення клітковини від під'язикової кістки та вздовж трахеї), зазвичай, є рутинною процедурою (за винятком пацієнтів, яким операція проводиться на дуже ранній стадії захворювання). Водночас вказують, що часто недостатньо застосування дисекції лімфовузлів лише центрального відсіку, що може призвести до виникнення рецидивів. При цьому вважають, що повторне хірургічне втручання не пов'язане з виникненням нових метастазів та зі збільшенням летальності та є необхідною стратегією досягнення довготривалого виживання хворих [47].

Пацієнти з синдромом MEN2A з групи високого ризику чи сімейною МК, починаючи з 3-річного віку повинні перебувати під ретельним наглядом ендокринолога з щорічним проходженням повного обстеження. Тотальну тиреоїдектомію з дисекцією лімфовузлів центрального відсіку в таких осіб обов'язково виконують до 5 років (тест ДНК проводять дітям 2-3 років) [39]. Інші вважають, що розширена латеральна лімфодисекція (рівні II-V) необхідна для пацієнтів із синдромом MEN2A і сімейною МК у випадках, коли розмір пухлини >1 см чи за наявності метастазів до центральних лімфовузлів [42].

Важливим є також розв'язання питання про хірургічне лікування хворих із залишковим захворюванням, яке діагностують у випадку, коли через 3 місяці після операції реєструють високий рівень КЦ у сироватці крові [44]. Подальше лікування залежить від величини підвищення рівня КЦ і раково-ембріонального антигену, а також часу подвоєння, який є чутливим маркером агресивності пухлини [44, 48]. Однак хірургічне втручання в таких ситуаціях пов'язане з високою частотою ускладнень — пошкодженням нервів (гортанного, діафрагмального, спинномозкового додаткового або плечового сплетення) та гіпарпаратиреозом. Таким чином, переваги повторної операції необхідно співвіднести до потенційних ризиків [44, 48].

СНМР ЩЗ зустрічається дуже рідко. Він складає 3-10% диференційованого раку ЩЗ, частіше представлений папілярною карциномою (самостійне родинне захворювання чи у складі синдромів) і визначається як пухлина,

що виникає у двох чи більше родичів першого ступеня за відсутності відомих основних чинників ризику [49, 50]. Вважають, що СНМР ЩЗ частіше є агресивнішим за спорадичну карциному ЩЗ (вищі: мультицентричність та/чи білатеральність пухлини, екстратиреоїдна інвазія, частота метастазів у лімфатичні вузли та частота рецидивів) [51, 52].

Як правило, пацієнти з СНМР ЩЗ мають більш пізні стадії захворювання на момент звернення, і, отже, існує тенденція для більш агресивного лікування. Проте, на сьогодні немає даних, які б свідчили, що у хворих із СНМР ЩЗ відповідь на хірургічне втручання відрізняється від такого при спорадичних диференційованих карциномах ЩЗ [53]. Таким чином, обсяг тиреоїдектомії та дисекції лімфатичних вузлів шиї визначається на основі результатів стандартного протоколу обстеження пацієнтів зі спорадичною диференційованою карциномою ЩЗ.

АК ЩЗ є орфанним захворюванням, яка є причиною більшості смертей, що пов'язані з карциномами ЩЗ. Захворюваність на АК оцінюється в 1-2 випадки на один мільйон населення в рік [54]. У 30-50% випадків АК може існувати поряд з диференційованими карциномами ЩЗ [55-57].

Через особливості характеру захворювання показання до хірургічного втручання дуже індивідуальні, особливо тому, що часто АК діагностують вже після операції [58]. При АК може бути необхідною радикальна дисекція, при якій видаляють всі лімфатичні вузли шиї I-V рівнів (операція Крайля) [59]. Назагал, тотальна тиреоїдектомія не має такого позитивного ефекту щодо виживання хворих з АК, як за диференційованого раку, але якщо пухлина видалена повністю, це покращує прогноз для пацієнтів [60]. Водночас переважна більшість хворих мають неоперабельну пухлину через залучення в патологічний процес таких важливих анатомічних структур як сонна артерія, гортань, трахея, стравохід і/чи середостіння. Проведення тиреоїдектомії за АК часто супроводжується більшою кількістю ускладнень.

На сьогодні, не має переконливих доказів того, для кого і в якому обсязі хірургічне втручання у хворих з АК є виправданим і чи принесе воно чутливу користь. Назагал, заведено вважати, що в пацієнтів з інтра- чи

екстратиреоїдною АК без інвазії в аеродигестивний та/чи травний тракт тиреоїдектомія є доцільною, тоді як за екстратиреоїдною АК з інвазією в аеродигестивний тракт — ні [45]. Згідно з рекомендаціями АТА, хірургічне втручання в пацієнтів з АК рекомендовано на стадіях IVA і IVB та у випадках, коли є можливість досягти масивної резекції пухлини (принаймні R1) [54, 58]. Водночас показано, що обсяг хірургічного втручання (R0, R1, R2) не впливає на рівень загального виживання, і, таким чином, це суперечить позитивному ефекту більшого за об'ємом хірургічного втручання [58]. Більшість дослідників наголошують на необхідності широких проспективних досліджень для з'ясування переваг хірургічного втручання за різних клініко-онкологічних характеристик хвороби [61].

Вважають також, що об'єм хірургічного втручання повинен бути збалансованим не тільки за потенційною користю, але й за післяопераційними ускладненнями. Результати поодиноких досліджень свідчать про ураження гортанного нерва, гіпопаратиреоз, необхідність трахеостоми та кровотечу [62]. Але при проведенні операції досвідченим хірургом тип і частота хірургічних ускладнень не збільшуються порівняно з ускладненнями, які спостерігають при видаленні інших пухлин ЩЗ.

Операції на ЩЗ з приводу її пухлин (спорадичних чи спадкових) з успіхом проводять у деяких спеціалізованих центрах України, зокрема в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» має багаторічний унікальний досвід виконання навіть найскладніших операцій на ЩЗ.

Орфанні захворювання ПЩЗ

ПГПТ може виникати як частина комплексного синдрому чи як ізольоване (несиндромне) захворювання та обидві форми можуть бути як спадковими, так і спорадичними. ПГПТ розвивається внаслідок автономної продукції паратгормону за наявності аденоми (80-85% випадків), клітинної гіперплазії усіх залоз (15-20% випадків), а також раку ПЩЗ (1-5% випадків) [63]. Вважають, що подвійна аденома може маскувати наявність гіперплазії інших ПЩЗ, а активні кісти також можуть давати картину ПГПТ [64, 65].

ПГПТ як складова спадкових синдромів має різні клінічні форми (безсимптомні, симптоматичні) і потребує особливого підходу до лікування. Синдромний та спадковий ПГПТ часто асоціюється з множинними пухлинами ПЩЗ, на відміну від спорадичного ПГПТ, при якому частіше зустрічаються поодинокі аденоми ПЩЗ. Враховуючи, що ПГПТ є одним із найпоширеніших компонентів низки синдромів (МЕН1, МЕН2А, МЕН4 і синдрому ГПТ-JT), його можна використовувати як важливий діагностичний інструмент для виявлення постраждалих сімей. Описані також несиндромальні спадкові форми, такі як сімейний ізольований ПГПТ та важкий неонатальний ПГПТ [66-68].

Перед операцією при обстеженні хворих необхідна обов'язкова ідентифікація усіх чотирьох (чи більше) ПЩЗ: підтверджений діагноз і точна локалізація залоз є вирішальними для вибору відповідної процедури. Хірургічне лікування ПГПТ дещо відрізняється залежно від конкретних синдромів і, як правило, є складним через основне захворювання, за якого часто спостерігають тривкий ПГПТ, який рецидивує. Основні принципи хірургії включають досягнення та підтримку нормокальціємії впродовж якомога довшого часу, уникнення як ятрогенної гіпокальціємії, так і операційних ускладнень, а також полегшення майбутніх операцій при рецидивах захворювання [69].

Хворим із МЕН1, МЕН4 і ГПТ-JT проводять субтотальну (залишають половину однієї залози та видаляють усі інші) чи тотальну паратиреоїдектомію (з гетеротопічною автотрансплантацією паратиреоїдної тканини) та резекцію тимуса (зважаючи на можливість наявності ектопованих ПЩЗ). Однак пацієнтам із МЕН2А, як вважають, найкраще проводити селективну резекцію аномальних ПЩЗ, хоча деякі експерти також рекомендують повну паратиреоїдектомію та автотрансплантацію на передпліччі [68]. Зазначають, що кожне хірургічне втручання має контролюватися інтраопераційним моніторингом рівня паратгормону, що є важливим для визначення ступеня резекції ПЩЗ, особливо у випадку кількох аденом (концентрація паратгормону в пробах крові, узятих через 10-20 хв після видалення субстрату хвороби, повинна знижуватися більш ніж на 50% від вихідного рівня) [70, 71].

Перспективи ендокринології

Рецидив/персистенція ПГПТ частіше виникає в пацієнтів із подвійною аденомою, що потребує особливої уваги, зважаючи на можливе захворювання чотирьох залоз [72]. Методи мінімально інвазивної паратиреоїдектомії, які стали звичайними для спорадичних аденом, можуть бути екстрапольовані на підмножину випадків сімейного ПГПТ. Стандартна операція полягає у двобічній ревізії та оцінці всіх ПЩЗ [68, 73].

Важкий неонатальний ПГПТ (найважчий серед інших синдромів) вимагає для пацієнтів грудного віку термінової тотальної паратиреоїдектомії [67].

Карцинома ПЩЗ є рідкісним захворюванням і становить <1% випадків спорадичного ПГПТ. На її частку припадає 0,005% усіх ракових захворювань. Як наслідок, існують значні суперечки щодо різних аспектів цього захворювання, а саме етіології, діагностики та лікування. Вважають, що потенційно рак ПЩЗ може бути недиагностованим [74]. Диференціація між аденомою та карциномою є складною, оскільки відсутні специфічні маркери захворювання, хоча на передопераційному етапі зміни біохімічних параметрів є більш вираженими у випадку раку порівняно з доброякісною аденомою [75]. Рак ПЩЗ зазвичай є спорадичним, але рідко може бути й частиною сімейних синдромів, таких як MEN1, MEN2A, ізольований сімейний ПГПТ [76]. Особливої уваги потребує підвищений ризик раку ПЩЗ при ПГПТ-ЈТ [77-79]. Лікуванням вибору раку ПЩЗ є повна хірургічна резекція залоз, включаючи навколишні тканини та уникаючи розривів капсули [80]. Повне висічення пухлини з мікроскопічно вільними від пухлини краями під час першої операції дає найкращі шанси для пацієнта, а рецидиви, в основному, пов'язані саме з нерадикальністю операції [81, 82]. Хірургічне втручання є лікуванням першої лінії також при рецидиві захворювання [83]. Для пацієнтів із неоперабельним захворюванням можливості лікування обмежені, а загрози життю пов'язані не стільки з пухлиною, скільки з тяжкою гіперкальціємією та нирковою недостатністю.

У нашій країні немає систематизованих епідеміологічних даних по захворюваності ПГПТ, існує складність з генетичним тестуванням та визначенням молекулярної природи спадкових

форм хвороби. Труднощі виявлення ПГПТ зумовлені широким поліморфізмом його клінічних варіантів та мультиорганими ураженнями. Особливу увагу хірурга слід звернути на часте поєднання аденом ПЩЗ та пухлин ЩЗ, тому, що за інтратиреоїдного розташування патологічно змінену ПЩЗ майже неможливо відрізнити від аденоми чи раку ЩЗ [84].

Попри сьогоденну доступність методів діагностики, відсоток виявлення первинного ПГПТ на його ранніх проявах залишається на низькому рівні. Несвоєчасна діагностика ПГПТ є причиною розвитку занедбаних форм захворювання з тяжкими ускладненнями, що часто призводить до інвалідизації пацієнтів і летальних наслідків [75]. Хірургічне лікування ПГПТ у більшості випадків виконують при його маніфестних формах, коли вже формуються ускладнення, що призводять до інвалідності. Усі питання щодо ПГПТ та його ранньої діагностики потребують детального вивчення не тільки лікарем-ендокринологом, а й спеціалістами суміжних спеціальностей. Сьогодення потребує негайного включення в стандарти діагностики ПГПТ скринінгових маркерів: рівень іонізованого кальцію крові, паратгормону та ультразвукової діагностики ЩЗ. При виявленні їх патологічних змін необхідна консультація хірурга-ендокринолога [85]. Неefективність ПГПТ — це пряме показання до хірургічного втручання, яке за умови його проведення в спеціалізованих клініках досвідченими спеціалістами проходить успішно й цілком доступне в Україні.

Орфанні захворювання наднирників

Хвороба і синдром Кушинга є рідкісними захворюваннями, для яких характерним є високий рівень кортизолу в крові з відповідними тяжкими патологічними наслідками для різних систем і органів, що спричиняє значний рівень летальності (у 4 рази вищий, ніж серед відповідних за віком і статтю осіб у загальній популяції) [86]. Хвороба Кушинга є формою вторинного гіперкортицизму та обумовлена мікро- чи макроаденомами гіпофіза, які секретують АКТГ (див. вище). Навпаки, синдром Кушинга пов'язаний із надмірним рівнем кортизолу в крові незалежно від його походження, зокрема джерелом кортикостероїдів є пухлини кори наднирників [87].

Клінічна диференціація синдрому Кушинга відбувається на основі залежності чи незалежності гіперкортицизму від АКТГ [86]. Причиною АКТГ-залежного синдрому Кушинга є ектопічна секреція АКТГ негіпофізарними пухлинами (рак легень, підшлункової залози, МК ЩЗ, тимома, ФЕО, бронхогенний карциноїд чи карциноїд шлунково-кишкового тракту) або ектопічна секреція кортиколиберину негіпоталамічними пухлинами, що викликає гіпофізарну гіперсекрецію АКТГ [88, 89]. До АКТГ-незалежного синдрому Кушинга відносять аденоми та карциноми кори наднирників, первинну пігментовану вузликову гіперплазію наднирників [18, 90], а також двобічну АКТГ-незалежну гіперплазію наднирників, зокрема вроджену [91].

Єдиним радикальним методом лікування ектопічних пухлин, що продукують АКТГ, є хірургічний, а несвоєчасна діагностика веде до неправильного лікування, що обумовлює високу інвалідизацію від ускладнень та смертність пацієнтів.

Щодо власне пухлин кори наднирників, гіперфункціонування яких викликає симптоматику синдрому Кушинга, то їх відносять до числа найважчих і найскладніших форм ендокринної хірургічної патології. Як сказано вище, пухлини кори наднирників можуть входити до низки спадкових синдромів, але часто ці рідкісні пухлини можуть виникати й спонтанно. При пухлинах розміром 6-10 см і більше, при ознаках злоякісності чи спайкового процесу після раніше перенесених операцій проводять відкриту адреналектомію, за менших пухлин — лапароскопічну, яка є визнаним у всьому світі «золотим стандартом» видалення пухлин кори наднирників і дає змогу відносно безпечно та з мінімальною травмою провести операцію на анатомічно «глибоко» розташованому органі [92].

Більш поширеним є трансперитонеальний доступ, хоча допускають, що заочеревинний підхід може бути кращим. Прихильники останнього методу доводять, що результатом його є коротший час операції, менша втрата крові, менше відчуття післяопераційного болю та час перебування в клініці [92]. При інкурабельній пухлині можливе проведення емболізації судин, які постачають кров до пухлини, для зменшення темпів росту останньої

та її гормональної активності. Слід зазначити, що в разі неактивних пухлин наднирників, розмірами до 3-4 см, показань до хірургічного їх видалення немає; рекомендовано динамічне спостереження з метою своєчасного діагностування початку їх гормональної активності чи ознак метастазування [93].

Адренкортикальна карцинома (АКК) і метастатичні ФЕО є рідкісними, але злоякісними пухлинами наднирників із несприятливим прогнозом та обмеженими терапевтичними можливостями в усьому світі [94]. Параангіоми — екстранадиркові пухлини, які мають схожі генетичні та молекулярні профілі з ФЕО; як правило їх досліджують разом. За останні кілька років розуміння молекулярного патогенезу АКК і ФЕО розширилося, але без істотних змін у варіантах лікування. Загалом у 80-90% випадків АКК спостерігається гормональний дисбаланс, який презентує синдром Кушинга, вірилізацію та аномалії статевого дозрівання (за пухлин, що секретують кортикостероїди й андрогени). Спадкові синдроми, пов'язані з АКК, включають синдроми MEN1, Лі-Фраумені, Беквіт-Відемана (генетично обумовлене порушення зростання та розвитку) і Лінча (зумовлює високий ризик розвитку раку товстої кишки), тому перед операцією рекомендують генетичне тестування [95, 96].

Хірургічне втручання при АКК залишається лікуванням першої лінії, але в більшості пацієнтів на момент звернення чи з часом розвиваються метастатичні процеси. У запущених випадках, хірургічне втручання, коли це можливо, може допомогти з контролем гормонального фону, а також може дозволити розпочати системну терапію мітотаном разом із хімотерапією чи мітотаном разом з таргетною, чи імунотерапією [97-99]. Ефективність такого лікування поки що обмежена.

На сьогодні АКК залишається складною проблемою, вирішення якої вимагає швидкого втручання та мультидисциплінарної команди. Подальший розвиток молекулярних маркерів необхідний для повного розуміння природи захворювання, покращення протоколів діагностики, лікування та прогнозу [96].

Відомо, що ФЕО виробляє надлишкову кількість катехоламінів і/чи інших біологічно активних речовин, що призводить до артеріальної гіпертензії, прискореного метаболізму

Перспективи ендокринології

та гіперглікемії. Ця пухлина відрізняється від інших гормонально-активних пухлин наднирників найбільш небезпечними порушеннями гемодинаміки, що може спричиняти загрози для життя гіпертонічні кризи чи напади аритмії. ФЕО присутні в близько половини хворих із МЕН2А, їх діагностують одночасно з МК чи через кілька років потому; у 60-80% випадків вони є двобічними, тоді як спорадичні ФЕО двобічні лише в 10%. За синдромів МЕН хірургічне видалення пухлини повинно проводитися строго до операції на ЩЗ та/чи ПЩЗ, що пов'язано з високим ризиком інтра- та післяопераційних ускладнень, які загрожують життю внаслідок гемодинамічної нестабільності. Ця ж рекомендація стосується й інших ендокринних синдромів, до складу яких поряд із ФЕО входять чи інші пухлини, чи такі стани, що потребують оперативного втручання [100, 101]. Підготовка до адреналектомії з приводу ФЕО повинна включати стабілізацію артеріального тиску і медикаментозне пом'якшення перебігу кардіоміопатії, спричиненої ФЕО. Проте, оптимальне лікування кардіоміопатії, особливо у важких випадках, досі не встановлено [102].

Хоча ФЕО здебільшого доброякісні новоутворення, 10-15% пухлин є злоякісними, але стандартного лікування метастатичної ФЕО не визначено. Водночас вважають, що попри технічні труднощі, лапароскопічна циторедуктивна адреналектомія є можливою та безпечною і при метастатичній ФЕО [103]. У разі кількох пухлин єдиного стандарту в хірургічному лікуванні ФЕО не існує. Доцільним вважається повне видалення всіх пухлин, однак через високий ризик операції від цієї тактики доводиться відмовлятися — проводять резекцію пухлин у кілька етапів чи видаляють лише їх частину.

Критерієм ефективності лікування ФЕО вважається поява ортостатичних коливань артеріального тиску, спричинених зміною положення тіла. При поодиноких пухлинах ефективність хірургічного лікування ФЕО висока: рецидив захворювання спостерігається лише у 12-15% випадків. У деяких випадках після видалення пухлини в пацієнта не відбувається зниження тиску. Таке післяопераційне ускладнення пов'язують із пошкодженням ниркової артерії чи неповним видаленням

пухлини. Відсутність правильної діагностики ФЕО перед операцією пов'язана з додатковими інтраопераційними ризиками. Найпоширенішим є спонтанна кровотеча з наднирників: на неї припадає майже 50% випадків. На сьогодні рекомендації щодо ведення пацієнтів із кровотечею з надниркових залоз внаслідок видалення ФЕО відсутні [104].

Висновки

Аналіз тенденцій хірургічного лікування рідкісних ендокринних хвороб показав, що для успішного лікування вкрай необхідна якісна та вчасна діагностика. Запущені стадії хвороби утруднюють чи, навіть, роблять неможливим повноцінну хірургічну й терапевтичну допомогу хворим. Симптоми деяких рідкісних розладів можуть бути виявлені при народженні чи в дитинстві, тоді як інші з'являються пізніше, на четвертому-п'ятому працездатному десятилітті життя. Проте, брак знань та інформації як серед широкого кола лікарів різної спеціалізації, так і серед пацієнтів призводить до запізнілої діагностики, ускладненого лікування важких хронічних розладів здоров'я, інвалідності, що знижує якість життя та його тривалість. І це стосується медичної спільноти багатьох країн, зокрема й української [5, 105]. Як приклад, серед множини спадкових ендокринних орфанних захворювань генетичний скринінг можливий лише для поодиноких нозологій [106].

У зв'язку з цим, позитивним є ухвалення в Україні Національної стратегії з профілактики, діагностики й лікування рідкісних (орфанних) захворювань, що свідчить про визнання проблеми на державному рівні [107]. Крім того, прийнятий закон, який забезпечує розвиток системи розширеного неонатального скринінгу [108]. Виконання цих програм передбачає проведення епідеміологічних досліджень, збір та цифровізацію статистичної інформації про орфанні захворювання (створення реєстрів), впровадження новітніх технологій і підходів у системі ранньої діагностики, а також лікування та реабілітації хворих. Важливим є забезпечення дотримання міжнародних стандартів освіти та підготовки кваліфікованих фахівців, що дозволить своєчасно виявляти ризики орфанних захворювань та якнайшвидше

запобігати їх клінічним проявам. Перші кроки на цьому шляху вже зроблені, а саме, створений Всеукраїнський національний реєстр хворих на тяжке рідкісне ендокринне захворювання — акромегалію [37].

Список використаної літератури

- European Union Committee of Expert on Rare Disease. 2013 Report on the state of the art of rare disease activities in Europe. Part I: Overview of rare disease activities in Europe. Available from: <https://www.uems.eu/news-and-events/news/news-more/2013-report-on-the-state-of-the-art-of-rare-disease-activities-in-europe> [Accessed 30th March 2015].
- Prevalence of rare diseases: bibliographic data, Orphanet report series, rare diseases collection. Number 1: Listed in alphabetical order of disease or group of diseases. 2013. Available from: https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf [Accessed 27th March 2015].
- Scherman D. The dynamic and urgent path of rare disease and orphan drug research. *Rare Dis Orphan Drugs J.* 2022;1(1):1. doi: 10.20517/rdodj.2021.01.
- Marcucci G, Cianferotti L, Beck-Peccoz P, Capezzone M, Cetani F, Colao A, et al. Rare diseases in clinical endocrinology: a taxonomic classification system. *J Endocrinol Invest.* 2015 Feb;38(2):193-259. doi: 10.1007/s40618-014-0202-6.
- Тронько МД, Кваченюк АМ, Луценко ЛА, Супрун ІС, Охрімчук ОО. Орфанні захворювання в онкоендокринології (огляд літератури й власні дані). *Практична онкологія.* 2020;3(2):7-19 (Tronko MD, Kvachenyuk AM, Lutsenko LA, Suprun IS, Ohrimchuk OO. Orphan diseases in endocrinology (literature review and own experience). *Practical Oncology.* 2020;3(2):7-19). Ukrainian. doi: 10.22141/2663-3272.3.2.2020.215659.
- Міністерство охорони здоров'я України. Про затвердження переліку рідкісних (орфанних) захворювань. Наказ від 27.10.2014 №778 (Ministry of Health of Ukraine. On approval of the list of rare (orphan) diseases). Order N 778 dated 27.10.2014). Ukrainian. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1439-14>. [Accessed 30th November 2022].
- de Laat JM, van der Luijt RB, Pieterman CR, Oostveen MP, Hermus AR, Dekkers OM, et al. MEN1 redefined, a clinical comparison of mutation-positive and mutation-negative patients. *BMC Med.* 2016 Nov 15;14(1):182. doi: 10.1186/s12916-016-0708-1.
- Ye L, Wang W, Ospina NS, Jiang L, Christakis I, Lu J, et al. Clinical features and prognosis of thymic neuroendocrine tumours associated with multiple endocrine neoplasia type 1: A single-centre study, systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017 Dec;87(6):706-16. doi: 10.1111/cen.13480.
- Singh G, Mulji NJ, Jialal I. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. 2022 Oct 5. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 30725665.
- Pieterman CRC, Valk GD. Update on the clinical management of multiple endocrine neoplasia type 1. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2022 Oct;97(4):409-23. doi: 10.1111/cen.14727.
- Wells SA Jr. Advances in the management of MEN2: from improved surgical and medical treatment to novel kinase inhibitors. *Endocr Relat Cancer.* 2018 Feb;25(2):T1-T13. doi: 10.1530/ERC-17-0325.
- Ahmed FW, Majeed MS, Kirresh O. Multiple Endocrine Neoplasias Type 4. 2022 Apr 4. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 33760487.
- van Treijen MJC, de Vries LH, Hertog D, Vriens MR, Verrijn Stuart AA, van Nesselrooij BPM, et al, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. PMID: 29465928.
- Amodru V, Taieb D, Guerin C, Romanet P, Paladino N, Brue T, et al. MEN2-related pheochromocytoma: current state of knowledge, specific characteristics in MEN2B, and perspectives. *Endocrine.* 2020 Sep;69(3):496-503. doi: 10.1007/s12020-020-02332-2.
- Thakker RV. Genetics of parathyroid tumours. *J Intern Med.* 2016 Dec;280(6):574-83. doi: 10.1111/joim.12523.
- Marx SJ. Hyperparathyroid genes: sequences reveal answers and questions. *Endocr Pract.* 2011 Jul-Aug;17 Suppl 3(Suppl 3):18-27. doi: 10.4158/EP11067.RA.
- Richard S, Gardie B, Couvé S, Gad S. Von Hippel-Lindau: how a rare disease illuminates cancer biology. *Semin Cancer Biol.* 2013 Feb;23(1):26-37. doi: 10.1016/j.semcancer.2012.05.005.
- Decaussin-Petrucci M. Prédilections héréditaires aux tumeurs thyroïdiennes de souche folliculaire [Hereditary predispositions to follicular thyroid tumors]. *Ann Pathol.* 2020 Apr;40(2):142-7. French. doi: 10.1016/j.annpat.2020.02.011.
- Garofola C, Jamal Z, Gross GP. Cowden Disease. [Updated 2022 Jul 24]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525984/>. [Accessed 30th November 2022].
- Dragoo DD, Taher A, Wong VK, Elsaiey A, Consul N, Mahmoud HS, et al. PTEN Hamartoma tumor syndrome/Cowden syndrome: genomics, oncogenesis, and imaging review for associated lesions and malignancy. *Cancers (Basel).* 2021 Jun 22;13(13):3120. doi: 10.3390/cancers13133120.
- Bhargava R, Au Yong KJ, Leonard N. Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome: MRI neuroimaging features in a series of 7 patients. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2014 Feb;35(2):402-6. doi: 10.3174/ajnr.A3680.
- Bosco Schamun MB, Correa R, Graffigna P, de Miguel V, Fainstein Day P. Carney complex review: genetic features. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed).* 2018 Jan;65(1):52-9. English, Spanish. doi: 10.1016/j.endinu.2017.09.006.
- Bausch B, Borozdin W, Mautner VF, Hoffmann MM, Boehm D, Robledo M, et al. Germline NF1 mutational spectra and loss-of-heterozygosity analyses in patients with pheochromocytoma and neurofibromatosis type 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Jul;92(7):2784-92. doi: 10.1210/jc.2006-2833.
- Hari Kumar KV, Shaikh A, Sandhu AS, Prusty P. Neurofibromatosis 1 with pheochromocytoma. *Indian J Endocrinol Metab.* 2011 Oct;15 Suppl 4(Suppl4):S406-S408. doi: 10.4103/2230-8210.86988.
- Corral de la Calle MA, Encinas de la Iglesia J, Fernández-Pérez GC, Repollés Cobaleda M, Fraino A. Adrenal pheochromocytoma: keys to radiologic diagnosis. *Radiologia (Engl Ed).* 2022 Jul-Aug;64(4):348-67. doi: 10.1016/j.rxeng.2022.07.002.
- Gimenez-Roqueplo AP, Caumont-Prim A, Houzard C, Hignette C, Hernigou A, Halimi P, et al. Imaging work-up for screening of paraganglioma and pheochromocytoma in SDHx mutation carriers: a multicenter prospective study from the PGL-EVA Investigators. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Jan;98(1):E162-E173. doi: 10.1210/jc.2012-2975.
- Bachinski LL, Olufemi SE, Zhou X, Wu CC, Yip L, Shete S, et al. Genetic mapping of a third Li-Fraumeni syndrome predisposition locus to human chromosome 1q23. *Cancer Res.* 2005 Jan 15;65(2):427-31.
- Salpea P, Stratakis CA. Carney complex and McCune Albright syndrome: an overview of clinical manifestations and human molecular genetics. *Mol Cell Endocrinol.* 2014 Apr 5;386(1-2):85-91. doi: 10.1016/j.mce.2013.08.022.
- Raverot G, Ilie MD, Lasolle H, Amodru V, Trouillas J, Castinetti F, et al. Aggressive pituitary tumours and pituitary carcinomas. *Nat Rev Endocrinol.* 2021 Nov;17(11):671-84. doi: 10.1038/s41574-021-00550-w.
- Jones PS, Swearingen B. Pituitary surgery in Cushing's disease: first line treatment and role of reoperation. *Pituitary.* 2022 Oct;25(5):713-7. doi: 10.1007/s11102-022-01254-8.
- Bello MO, Garla VV. Gigantism and acromegaly. [Updated 2021 Dec 21]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538261/>. [Accessed 30th November 2022].
- Sheely D, Pujare D. Endocrinopathies. *Med Clin North Am.* 2022 May;106(3):495-507. doi: 10.1016/j.mcna.2021.12.010.
- Zubair A, M Das JM. Transsphenoidal hypophysectomy. 2022 Jun 27. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 32310602.
- Chen J, Liu H, Man S, Liu G, Li Q, Zuo Q, et al. Endoscopic vs. microscopic transsphenoidal surgery for the treatment of pituitary adenoma: a meta-analysis. *Front Surg.* 2022 Feb 2;8:806855. doi: 10.3389/fsurg.2021.806855.

Перспективи ендокринології

35. Byun YH, Kang H, Kim YH. Advances in pituitary surgery. *Endocrinol Metab* (Seoul). 2022 Aug;37(4):608-16. doi: 10.3803/EnM.2022.1546.
36. Караченцев ЮІ, Кравчун НО, Місюра КВ. Стан ендокринологічної науки та перспективи її розвитку в державній установі «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» (до 100-річчя від дня існування). *Пробл. ендокрин. патол.* 2019 Листопад 11;(4):7-13 (Karachentsev Yu, Kravchun N, Misiura K. Status of endocrinological science and prospects for its development in State Institution «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine» (to the 100th anniversary of its foundation). *Probl Endocrin Pathol.* 2019 Nov 11;(4):7-13). Ukrainian. doi: 10.21856/j-PEP.2019.4.01.
37. Тронько МД, Караченцев ЮІ, Кваченюк АМ, Хижняк ОО, Гук МО, Возняк ОМ, та ін. Проблема акромегалії в Україні. Створення Всеукраїнського національного реєстру хворих на акромегалію та аналіз попередніх даних. *Ендокринологія.* 2022 Червень 30;27(2):96-105 (Tronko MD, Karachentsev YuI, Kvachenyuk AM, Khyzhnyak OO, Huk MO, Voznyak OM, et al. The problem of acromegalia in Ukraine. Creation of the all-Ukrainian national register of acromegaly patients and analysis of previous data. *Endokrynologia.* 2022 Jun 30;27(2):96-105). Ukrainian. doi: 10.31793/1680-1466.2022.27-2.96.
38. Jayasinghe R, Basnayake O, Jayarajah U, Seneviratne S. Management of medullary carcinoma of the thyroid: a review. *J Int Med Res.* 2022 Jul;50(7):3000605221110698. doi: 10.1177/03000605221110698.
39. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2015 Jun;25(6):567-610. doi: 10.1089/thy.2014.0335.
40. Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019 Dec 1;30(12):1856-83. doi: 10.1093/annonc/mdz400.
41. Ito Y, Onoda N, Okamoto T. The revised clinical practice guidelines on the management of thyroid tumors by the Japan Associations of Endocrine Surgeons: core questions and recommendations for treatments of thyroid cancer. *Endocr J.* 2020 Jul 28;67(7):669-717. doi: 10.1507/endocrj.EJ20-0025.
42. Haddad RI, Bischoff L, Ball D, Bernet V, Blomain E, Busaidy NL, et al. Thyroid carcinoma, version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022 Aug;20(8):925-51. doi: 10.6004/jnccn.2022.0040.
43. Machens A, Dralle H. Biomarker-based risk stratification for previously untreated medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Jun;95(6):2655-63. doi: 10.1210/jc.2009-2368.
44. Tuttle RM. Medullary thyroid cancer: surgical treatment and prognosis: 2020. Available from: https://www.uptodate.com/contents/medullary-thyroid-cancer-surgical-treatment-and-prognosis?search=Medullary%20thyroid%20carcinoma&source=search_result&selectedTitle=2~86&usage_type=default&display_rank=2 [Accessed 30th November 2022].
45. Dralle H, Musholt TJ, Schabram J, Steinmüller T, Frilling A, Simon D, et al. German Association of Endocrine Surgeons practice guideline for the surgical management of malignant thyroid tumors. *Langenbecks Arch Surg.* 2013 Mar;398(3):347-75. doi: 10.1007/s00423-013-1057-6.
46. Machens A, Dralle H. Surgical treatment of medullary thyroid cancer. *Recent Results Cancer Res.* 2015;204:187-205. doi: 10.1007/978-3-319-22542-5_9.
47. Kuo EJ, Sho S, Li N, Zanocco KA, Yeh MW, Livhits MJ. Risk factors associated with reoperation and disease-specific mortality in patients with medullary thyroid carcinoma. *JAMA Surg.* 2018 Jan 1;153(1):52-9. doi: 10.1001/jamasurg.2017.3555.
48. Konstantinidis A, Stang M, Roman SA, Sosa JA. Surgical management of medullary thyroid carcinoma. *Updates Surg.* 2017 Jun;69(2):151-60. doi: 10.1007/s13304-017-0443-y.
49. Valerio L, Cantara S, Puxeddu E, Castagna MG. Editorial: Non-syndromic familial non-medullary thyroid carcinoma: clinical and genetic update. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Apr 6;13:891903. doi: 10.3389/fendo.2022.891903.
50. Kamani T, Charkhchi P, Zahedi A, Akbari MR. Genetic susceptibility to hereditary non-medullary thyroid cancer. *Hered Cancer Clin Pract.* 2022 Mar 7;20(1):9. doi: 10.1186/s13053-022-00215-3.
51. Wang X, Cheng W, Li J, Su A, Wei T, Liu F, et al. Endocrine tumours: familial nonmedullary thyroid carcinoma is a more aggressive disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2015 Jun;172(6):R253- R262. doi: 10.1530/EJE-14-0960.
52. El Lakis M, Giannakou A, Nockel PJ, Wiseman D, Gara SK, Patel D, et al. Do patients with familial nonmedullary thyroid cancer present with more aggressive disease? Implications for initial surgical treatment. *Surgery.* 2019 Jan;165(1):50-7. doi: 10.1016/j.surg.2018.05.075.
53. Capezzone M, Robenshtok E, Cantara S, Castagna MG. Familial non-medullary thyroid cancer: a critical review. *J Endocrinol Invest.* 2021 May;44(5):943-50. doi: 10.1007/s40618-020-01435-x.
54. Smallridge RC, Ain KB, Asa SL, Bible KC, Brierley JD, Burman KD, et al. American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid.* 2012 Nov;22(11):1104-39. doi: 10.1089/thy.2012.0302.
55. Greenberg JA, Moore MD, Thiesmeyer JW, Egan CE, Lee YJ, Christos P, et al. Coexisting papillary and anaplastic thyroid cancer: elucidating the spectrum of aggressive behavior. *Ann Surg Oncol.* 2022 Oct 12. doi: 10.1245/s10434-022-12553-6.
56. Zivaljevic V, Tausanovic K, Paunovic I, Diklic A, Kalezic N, Zoric G, et al. Age as a prognostic factor in anaplastic thyroid cancer. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:240513. doi: 10.1155/2014/240513.
57. Tiedje V, Ting S, Herold T, Synoracki S, Latteyer S, Moeller LC, et al. NGS based identification of mutational hotspots for targeted therapy in anaplastic thyroid carcinoma. *Oncotarget.* 2017 Jun 27;8(26):42613-20. doi: 10.18632/oncotarget.17300.
58. Goffredo P, Thomas SM, Adam MA, Sosa JA, Roman SA. Impact of timeliness of resection and thyroidectomy margin status on survival for patients with anaplastic thyroid cancer: an analysis of 335 cases. *Ann Surg Oncol.* 2015 Dec;22(13):4166-74. doi: 10.1245/s10434-015-4742-6.
59. Jarzab B, Decedjus M, Słowińska-Klencka D, Lewiński A, Adamczewski Z, Anielski R, et al. Guidelines of Polish National Societies Diagnostics and Treatment of Thyroid Carcinoma. 2018 Update. *Endokrynol Pol.* 2018;69(1):34-74. doi: 10.5603/EP.2018.0014.
60. Szaak-Kragten AT, de Wilt JH, Schmitz PI, Bontenbal M, Levendag PC. Multimodality treatment for anaplastic thyroid carcinoma – treatment outcome in 75 patients. *Radiother Oncol.* 2009 Jul;92(1):100-4. doi: 10.1016/j.radonc.2009.02.016.
61. Tiedje V, Stuschke M, Weber F, Dralle H, Moss L, Führer D. Anaplastic thyroid carcinoma: review of treatment protocols. *Endocr Relat Cancer.* 2018 Mar;25(3):R153-R161. doi: 10.1530/ERC-17-0435.
62. Brignardello E, Palestini N, Felicetti F, Castiglione A, Piovesan A, Gallo M, et al. Early surgery and survival of patients with anaplastic thyroid carcinoma: analysis of a case series referred to a single institution between 1999 and 2012. *Thyroid.* 2014 Nov;24(11):1600-6. doi: 10.1089/thy.2014.0004.
63. Bilezikian JP, Bandeira L, Khan A, Cusano NE. Hyperparathyroidism. *Lancet.* 2018 Jan 13;391(10116):168-78. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31430-7.
64. Mazotas IG, Yen TWF, Doffek K, Shaker JL, Carr AA, Evans DB, et al. Persistent/recurrent primary hyperparathyroidism: does the number of abnormal glands play a role? *J Surg Res.* 2020 Feb;246:335-41. doi: 10.1016/j.jss.2019.08.007.
65. Papavramidis TS, Chorti A, Pliakos I, Panidis S, Michalopoulos A. Parathyroid cysts: a review of 359 patients reported in the international literature. *Medicine (Baltimore).* 2018 Jul;97(28):e11399. doi: 10.1097/MD.00000000000011399.
66. Gorbacheva AM, Erenkina AK, Mokrysheva NG. [Hereditary syndromal and nonsyndromal forms of primary hyperparathyroidism]. *Probl Endocrinol (Mosk).* 2020 Aug 4;66(1):23-34. Russian. doi: 10.14341/probl10357.
67. Marx SJ, Lourenço DM Jr. Familial hyperparathyroidism – disorders of growth and secretion in hormone-secretory tissue. *Horm Metab Res.* 2017 Nov;49(11):805-15. doi: 10.1055/s-0043-120670.
68. Cetani F, Saponaro F, Borsari S, Marcocci C. Familial and hereditary forms of primary hyperparathyroidism. *Front Horm Res.* 2019;51:40-51. doi: 10.1159/000491037.
69. Cristina EV, Alberto F. Management of familial hyperparathyroidism syndromes: MEN1, MEN2, MEN4, HPT-Jaw tumour,

- familial isolated hyperparathyroidism, FHH, and neonatal severe hyperparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018 Dec;32(6):861-75. doi: 10.1016/j.beem.2018.09.010.
70. Zammit M, Pierce K, Bailey L, Rowland M, Waghorn A, Shore S. Challenging NICE guidelines on parathyroid surgery. *Surgeon.* 2022 Aug;20(4):e105-e111. doi: 10.1016/j.surge.2021.04.008.
 71. Mogl MT, Goretzki PE. Chirurgie des hyperparathyreoidismus [Surgery of hyperparathyroidism]. *Chirurgie (Heidelb).* 2022 Jun 1. German. doi: 10.1007/s00104-022-01652-5.
 72. Kowalski G, Buła G, Bednarczyk A, Gawrychowska A, Gawrychowski J. Multiglandular parathyroid disease. *Life (Basel).* 2022 Aug 22;12(8):1286. doi: 10.3390/life12081286.
 73. Iacobone M, Citton M, Viel G, Schiavone D, Torresan F. Surgical approaches in hereditary endocrine tumors. *Updates Surg.* 2017 Jun;69(2):181-91. doi: 10.1007/s13304-017-0451-y.
 74. Ryhänen EM, Leijon H, Metso S, Eloranta E, Korsoff P, Ahtiainen P, et al. A nationwide study on parathyroid carcinoma. *Acta Oncol.* 2017 Jul;56(7):991-1003. doi: 10.1080/0284186X.2017.1306103.
 75. Bollerslev J, Schalin-Jäntti C, Rejnmark L, Siggekkow H, Morreau H, Thakker R, et al. Management of endocrine disease: unmet therapeutic, educational and scientific needs in parathyroid disorders. *Eur J Endocrinol.* 2019 Sep 1;181(3):P1-P19. doi: 10.1530/EJE-19-0316.
 76. Cetani F, Pardi E, Marcocci C. Update on parathyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest.* 2016 Jun;39(6):595-606. doi: 10.1007/s40618-016-0447-3.
 77. Carling T, Udelsman R. Parathyroid surgery in familial hyperparathyroid disorders. *J Intern Med.* 2005 Jan;257(1):27-37. doi: 10.1111/j.1365-2796.2004.01428.x.
 78. VanderWalde LH, Haigh PI. Surgical approach to the patient with familial hyperparathyroidism. *Curr Treat Options Oncol.* 2006 Jul;7(4):326-33. doi: 10.1007/s11864-006-0042-5.
 79. Kaszczewska M, Popow M, Chudziński W, Kaszczewska J, Bogdańska M, Podgórska J, et al. A woman with a 27-year history of hyperparathyroidism and hypercalcemia who was diagnosed with low-grade parathyroid carcinoma. *Am J Case Rep.* 2021 Mar 11;22:e930301. doi: 10.12659/AJCR.930301.
 80. Schulte KM, Talat N. Diagnosis and management of parathyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol.* 2012 Oct;8(10):612-22. doi: 10.1038/nrendo.2012.102.
 81. Machado NN, Wilhelm SM. Parathyroid cancer: a review. *Cancers (Basel).* 2019 Oct 28;11(11):1676. doi: 10.3390/cancers11111676.
 82. Kowalski GJ, Bednarczyk A, Buła G, Gawrychowska A, Gawrychowski J. Parathyroid carcinoma – a study of 29 cases. *Endokrynol Pol.* 2022;73(1):56-63. doi: 10.5603/EP.a2022.0003.
 83. Storrval S, Ryhänen E, Bensch FV, Heiskanen I, Kytölä S, Ebeling T, et al. Recurrent metastasized parathyroid carcinoma-long-term remission after combined treatments with surgery, radiotherapy, cinacalcet, zoledronic acid, and temozolomide. *JBM R Plus.* 2018 Nov 29;3(4):e10114. doi: 10.1002/jbm4.10114.
 84. Kotova IV, Britvin TA, Beloshitskiy ME. The difficult situation in parathyroid surgery. *Probl Endocrin Pathol.* 2018 Aug 18;64(2):21-4. Russian. doi: 10.21856/j-PEP.2018.2.03.
 85. Десятерик ВІ, Міхно СІП, Поліщук ЛМ, Залозний ОВ. Проблеми пізньої діагностики первинного гіперпаратиреозу. Шпитальна хірургія. Журнал імені Л.Я. Ковальчука. 2017 Листопад 08;(3):63-8 (Desiateryk VI, Mikhno SP, Polischuk LM, Zaloznyi OV. Problems of different diagnostics of the primary hyperparathyreosis. Hospital surgery. J by LYa Kovalchuk. 2017 Nov 08;(3):63-8). Ukrainian. doi: 10.11603/2414-4533.2017.3.8020.
 86. Eckstein N, Haas B, Hass MD, Pfeifer V. Systemic therapy of Cushing's syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2014 Aug 5;9:122. doi: 10.1186/s13023-014-0122-8.
 87. Ragnarsson O, Johannsson G. Cushing's syndrome: a structured short- and long-term management plan for patients in remission. *Eur J Endocrinol.* 2013 Oct 4;169(5):R139- R152. doi: 10.1530/EJE-13-0534.
 88. Gustafsson BI, Kidd M, Chan A, Malfertheiner MV, Modlin IM. Bronchopulmonary neuroendocrine tumors. *Cancer.* 2008 Jul 1;113(1):5-21. doi: 10.1002/cncr.23542.
 89. Shahani S, Nudelman RJ, Nalini R, Kim HS, Samson SL. Ectopic corticotropin-releasing hormone (CRH) syndrome from metastatic small cell carcinoma: a case report and review of the literature. *Diagn Pathol.* 2010 Aug 31;5:56. doi: 10.1186/1746-1596-5-56.
 90. Libé R, Horvath A, Vezzosi D, Fratticci A, Coste J, Perlemonne K, et al. Frequent phosphodiesterase 11A gene (PDE11A) defects in patients with Carney complex (CNC) caused by PRKAR1A mutations: PDE11A may contribute to adrenal and testicular tumors in CNC as a modifier of the phenotype. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jan;96(1):E208-E214. doi: 10.1210/jc.2010-1704.
 91. Maghrabi A, Yaqub A, Denning KL, Benhamed N, Faiz S, Saleem T. Challenges in the diagnostic work-up and management of patients with subclinical Cushing's syndrome and bilateral adrenal masses. *Endocr Pract.* 2013 May-Jun;19(3):515-21. doi: 10.4158/EP12277.RA.
 92. Arezzo A, Bullano A, Cochetti G, Cirocchi R, Randolph J, Mearini E, et al. Transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic adrenalectomy for adrenal tumours in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Dec 30;12(12):CD011668. doi: 10.1002/14651858.CD011668.pub2.
 93. Dubaj M, Dembowska A, Bigosiński K. Adrenal incidentaloma (AI) – a puzzle not only for an endocrinologist. *J Educ Health Sport.* 2022 Jul 25;12(7):730-9. doi: 10.12775/JEHS.2022.12.07.071.
 94. James BC, Aschebrook-Kilfoy B, Cipriani N, Kaplan EL, Angelos P, Grogan RH. The incidence and survival of rare cancers of the thyroid, parathyroid, adrenal, and pancreas. *Ann Surg Oncol.* 2016 Feb;23(2):424-33. doi: 10.1245/s10434-015-4901-9.
 95. Jasim S, Habra MA. Management of adrenocortical carcinoma. *Curr Oncol Rep.* 2019 Feb 23;21(3):20. doi: 10.1007/s11912-019-0773-7.
 96. Sandru F, Petca RC, Carsote M, Petca A, Dumitrascu MC, Ghemigian A. Adrenocortical carcinoma: Pediatric aspects (Review). *Exp Ther Med.* 2022 Apr;23(4):287. doi: 10.3892/etm.2022.11216.
 97. Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, Baudin E, Haak H, Berruti A, et al. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med.* 2012 Jun 7;366(23):2189-97. doi: 10.1056/NEJMoa1200966.
 98. Head L, Kiseljak-Vassiliades K, Clark TJ, Somerset H, King J, Raeburn C, et al. Response to immunotherapy in combination with Mitotane in patients with metastatic adrenocortical cancer. *J Endocr Soc.* 2019 Oct 11;3(12):2295-304. doi: 10.1210/je.2019-00305.
 99. Jimenez C, Armaiz-Pena G, Dahia PLM, Lu Y, Toledo RA, Varghese J, et al. Endocrine and neuroendocrine tumors special issue-checkpoint inhibitors for adrenocortical carcinoma and metastatic pheochromocytoma and paraganglioma: do they work? *Cancers (Basel).* 2022 Jan 18;14(3):467. doi: 10.3390/cancers14030467.
 100. Neumann HPH, Tsoy U, Bancos I, Amodru V, Walz MK, Tirosh A, et al. Comparison of pheochromocytoma-specific morbidity and mortality among adults with bilateral pheochromocytomas undergoing total adrenalectomy vs cortical-sparing adrenalectomy. *JAMA Netw Open.* 2019 Aug 2;2(8):e198898. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.8898.
 101. Zhang Z, Ye Y, Yu J, Liao S, Pan W, Guo Y, et al. A nomogram for predicting intraoperative hemodynamic instability in patients with pheochromocytoma. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Jan 6;12:787786. doi: 10.3389/fendo.2021.787786.
 102. Lyu T, Niu J, Liu Z, Li T. Case report: early resection of pheochromocytoma in a patient with cardiogenic shock due to pheochromocytoma-induced cardiomyopathy with extracorporeal life support. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Mar 21;9:788644. doi: 10.3389/fcvm.2022.788644.
 103. Hsieh SJ, Chung SD, Chen KH. Laparoscopic adrenalectomy with partial hepatectomy for a locally advanced pheochromocytoma. *Asian J Surg.* 2022 Apr;45(4):1080-1. doi: 10.1016/j.asjsur.2022.01.065.
 104. Rzepka E, Kokoszka J, Grochowska A, Ulatowska-Białas M, Lech M, Opalińska M, et al. Adrenal bleeding due to pheochromocytoma – A call for algorithm. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Aug 5;13:908967. doi: 10.3389/fendo.2022.908967.
 105. Хижняк ОО, Барабаш НС, Микитюк МР, Ніколаєв ПС, Манська КГ, Тихонова ТМ. Епідеміологія акромегалії: Сучасний стан проблеми (огляд літератури та власні дані). Пробл ендокрин патол. 2018 Серпень 29;65(3):67-74 (Khizhnyak OO,

Перспективи ендокринології

- Barabash NE, Mikityuk MR, Nikolaev RS, Manskaya EH, Tikhonova TM. Epidemiology of acromegaly: current state of the problem (review of literature and own data). *Probl Endocrin Pathol.* 2018 Aug 29;65(3):67-74. Ukrainian. doi: 10.21856/j-PEP.2018.3.08.
106. CSD Lab. Ukrainian. Available from: <https://www.csdlab.ua/ru/analyzes/inshе-0> [Accessed 30th November 2022].
107. Кабінет Міністрів України. Про схвалення Концепції розвитку системи надання медичної допомоги пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, на 2021-2026 роки. Розпорядження від 28.04.2021 № 377-р. (Cabinet of Ministers of Ukraine. On the approval of the Concept for the development of the system of providing medical care to patients suffering from rare (orphan) diseases for 2021-2026. Order N 377 dated 04.28.2021). Ukrainian. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/377-2021-%D1%80#Text>. [Accessed 30th November 2022].
108. Міністерство охорони здоров'я України. Про забезпечення розширеного неонатального скринінгу в Україні. Наказ від 01.10.2021 №2142 (Ministry of Health of Ukraine. On provision of extended neonatal screening in Ukraine. Order N 2142 dated 01.10.2021). Ukrainian. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1403-21#Text>. [Accessed 30th November 2022].

Список скорочень

- АК** — анапластична карцинома
АКК — адренокортикальна карцинома
КЦ — кальцитонін
ЩЗ — щитоподібна залоза
МК — медулярна карцинома
ПГПТ — первинний гіпопаратиреоз
ПЩЗ — прищитовидні залози
СНМР — сімейний немедулярний рак
ФЕО — феохромоцитома
MEN — синдром множинної ендокринної неоплазії

Orphan endocrine diseases: current trends and the state of their surgical treatment in Ukraine

M.D. Tronko, B.B. Guda

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

Abstract. A review of the literature records the current state of surgical treatment of rare endocrine diseases. Orphan diseases of the pituitary gland include both isolated hormonally active tumors and adenomas as part of some genetic syndromes. Most of them require surgical treatment. Endoscopic or microscopic transsphenoidal surgery is widely used for the treatment of patients with pituitary adenoma, and in complex cases the first approach has several advantages. Orphan thyroid diseases include sporadic and familial medullary carcinoma, medullary carcinoma in the MEN2 syndrome, familial nonmedullary papillary carcinoma, differentiated carcinomas in some syndromes, and anaplastic carcinoma of the thyroid gland. The tactics of surgical treatment of syndromic thyroid gland largely depend on its nature and characteristics, the knowledge of which is absolutely necessary to perform preventive surgical interventions not only in patients with medullary cancer, but also in their family members. Due to the peculiarities of the nature of anaplastic carcinoma, the indications for surgical intervention are very indi-

vidual, especially because they are often diagnosed after surgery. Primary hyperparathyroidism can occur as part of a complex syndrome or as a non-syndromic disease and develops as a result of autonomous production of parathyroid hormone in the presence of adenoma, cellular hyperplasia of all glands, as well as parathyroid cancer. Primary hyperparathyroidism as a component of hereditary syndromes has different clinical forms, is often associated with multiple tumors and requires a special approach to treatment. Patients with MEN1, MEN4 and syndromes of hyperparathyroidism with a mandibular tumor undergo subtotal or total parathyroidectomy (with heterotopic autotransplantation of parathyroid tissue) and thymectomy (taking into account the possibility of ectopic thyroid gland). The treatment of choice for parathyroid cancer is complete surgical resection of the parathyroid glands and surrounding tissue. The only radical treatment method for ectopic tumors producing ACTH and accompanied by symptoms of Cushing's syndrome is surgical, and untimely diagnosis leads to incorrect treatment, which causes high disability from complications and patient mortality. As for tumors of the adrenal cortex, they are considered among the most severe and complex forms of endocrine surgical pathology. Open adrenalectomy is performed for tumors 6 cm or larger or with signs of malignancy, and laparoscopic adrenalectomy for smaller tumors, which is the world-recognized «gold standard» for removing adrenal cortex tumors and allows relatively safe and minimal trauma to perform an operation on anatomically «deep» located body. Pheochromocytoma differs from other hormonally active tumors of the adrenal glands by the most dangerous hemodynamic disorders. Pheochromocytoma is present in about half of patients with MEN2, they are diagnosed at the same time as medullary carcinoma or several years later. Surgical removal of pheochromocytoma should be performed strictly before thyroid and/or parathyroid surgery, which is associated with a high risk of intra- and postoperative life-threatening complications due to hemodynamic instability. The same recommendation applies to other endocrine syndromes, which, along with pheochromocytoma, include other tumors or conditions that require surgical intervention. Operations on endocrine organs are successfully performed in specialized endocrine and neurosurgical centers of Ukraine, whose specialists have many years of unique experience in performing even the most complex operations. However, the analysis of modern trends in the surgery of orphan endocrine diseases showed that for their successful treatment, high-quality and timely diagnosis (in particular, genetic screening) is absolutely necessary, which still has significant shortcomings today. The advanced stages of the disease make it difficult or even impossible to provide full-fledged surgical and therapeutic assistance to patients.

Keywords: orphan diseases of endocrine glands, surgical treatment.

Для цитування: Тронько МД, Гуда ББ. Орфанні ендокринні захворювання: сучасні тенденції хірургічного лікування в Україні. *Ендокринологія.* 2022;27(4):287-301. DOI: 10.31793/1680-1466.2022.27-4.287..

Адреса для листування: Гуда Богдан Богданович, bguda@ukr.net; 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; Гуда Богдан Богданович, д-р мед. наук, завідувач відділу ендокринних орфанних захворювань, ORCID: 0000-0002-9181-0679.

Особистий внесок: Тронько М.Д. — обговорення концепції та тексту статті; Гуда Б.Б. — дизайн дослідження, збір і аналіз даних літератури, підготовка, написання та оформлення 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 02.12.2022 р.; перероблена 11.12.2022 р.; прийнята до друку 16.12.2022 р.; надрукована 30.12.2022 р.

For citation: Tronko MD, Guda BB. Orphan endocrine diseases: current trends of surgical treatment in Ukraine. *Endokrynologia.*

2022;27(4):287-301. DOI: 10.31793/1680-1466.2022.27-4.287.

Correspondence address: Guda Bogdan Bogdanovich, bguda@ukr.net; State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the 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; Guda Bogdan Bogdanovich, Dr. Sci. (Medicine), Head of the Department of Orphan Endocrine Diseases, ORCID: 0000-0002-9181-0679.

Personal contribution: Tronko M.D. — discussion of the concept and review of the article. Guda B.B. — research design, collection and analysis of literature data, preparation, writing and design of 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 December 02, 2022; revised December 11, 2022; accepted December 16, 2022; published December 30, 2022.

Ретроспективний аналіз мікро- та макроелементного забезпечення в пацієнтів із латентним автоімунним тиреоїдитом серед мешканців північного регіону України

В.І. Кравченко¹,
І.А. Лузанчук¹,
І.М. Андрусишина²,
М.Ю. Болгов¹

¹ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

²ДУ «Інститут медицини праці ім. Ю.І. Кундієва НАМН України»

Резюме. Етіопатогенез автоімунного тиреоїдиту (АІТ) заснований на складній і погано вивченій взаємодії між генетичними та тригерними факторами навколишнього середовища. Існують дані про важливу роль в імунних реакціях мікроелементів (мікроЕ) та макроелементів (макроЕ), однак їх участь у патогенезі АІТ не досліджена. **Мета:** дослідити вміст мікроЕ та макроЕ на початку розвитку автоімунного ушкодження щитоподібної залози (ЩЗ). **Матеріал і методи.** Обстежено 119 мешканців північного регіону України: із них 32 з діагностованим латентним автоімунним тиреоїдитом (ЛАІТ) — (дослідна група) та 87 без тиреоїдної патології (контрольна група). Латентний перебіг захворювання був позначений високим рівнем титрів антитіл до тиреопероксидази (АТПО) — медіана 262,2 [80,0-1630,3] мО/мл, діагностичними змінами ультрасонографічної картини, рівнем тиреотропного гормону (ТТГ) та вільного тироксину (ВТ₄) в межах норми. **Результати.** При дослідженні екскреції йоду (I) з сечею встановлено наявність йододефіциту слабкого ступеня: медіана йодурії в контрольній групі становила 72,5 [41,3-119,6] мкг/л, у дослідній групі — 52,6 [42,4-93,7] мкг/л. В обох групах був знижений рівень йодного забезпечення. Як у дослідній, так і в контрольній групі був значно знижений рівень селену: показник медіани селену в крові становив відповідно 0,05 [0,03-0,07] і 0,04 [0,03-0,07] мг/л. У обстежених пацієнтів із ЛАІТ встановлено знижений вміст макЕ кальцію (75,8 [64,0-95,1] мг/л), магнію (16,7 [14,8-18,8] мг/л, $p < 0,001$), мікЕ цинку (0,6 [0,4-0,9] мг/л) та міді (1,0 [0,8-1,1] мг/л, $p < 0,01$) в сироватці крові порівняно з відповідними показниками в контрольній групі.

Висновки. У пацієнтів із ЛАІТ встановлено наявний дефіцит І, селену, знижений вміст макроЕ магнію, кальцію, мікроЕ цинку, міді. Величина статистичної міри зв'язку — відношення шансів (ВШ) наявного діагнозу ЛАІТ зі зниженим вмістом кальцію порівняно з контрольною групою становить 3,33 (95% ДІ 1,42-7,83, $p < 0,001$), зі зниженим вмістом магнію 6,92 (95% ДІ 2,80-17,14, $p < 0,001$), цинку — 2,79 (95% ДІ 1,21-6,41, $p < 0,05$).

Ключові слова: латентний автоімунний тиреоїдит, йодний дефіцит, йодурія, макро- та мікроелементи, відносний ризик.

Утворення АТПО й антитіл до тиреоглобуліну (АТТГ) є однією з характерних особливостей АІТ, передують виникненню захворювання і може свідчити про ЛАІТ. Розповсюдженість ЛАІТ відрізняється в різних країнах світу і сягає від 2% до 26%, причому серед жінок вона була в 4-6 разів вища, ніж у чоловіків [1].

ЛАІТ захворювання з високим рівнем АТПО, діагностичними змінами ультрасонографічної картини, незмінним рівнем ТТГ та VT_4 . Згодом ЛАІТ переходить у субклінічний та явний тиреоїдит із гіпотиреозом. Захворюваність на маніфестний АІТ у різних країнах діагностується від 27 до 273 на 100 тис. населення [2]. Нерідко захворювання на АІТ розпочиналося в дитячому та в підлітковому віці. Частота патології, включаючи субклінічний та маніфестний ЛАІТ у цієї когорти населення, за даними різних авторів становить від 0,3% до 9,6%. Вагітність також супроводжується наявністю АТПО, але меншою агресією клітинних елементів і антитіл до ЩЗ. Післяпологовий період характеризується загостренням захворювання [3].

В Україні захворюваність населення на АІТ сягає 43,1 на 100 тис. осіб, розповсюдженість майже в 10 разів вища — 421,2 на 100 тис. осіб [4]. На територіях, що відносяться до радіоактивно забруднених та ендемічних за зобом, чинники розвитку АІТ набувають особливої гостроти та потребують ретельного вивчення [5].

АІТ характеризується утворенням прозапальних лімфоцитарних інфільтратів у паренхімі ЩЗ та, як правило, можливим розвитком гіпотиреозу в майбутньому. Втрата імунної толерантності до автоантигенів ЩЗ АТПО й АТТГ є основою розвитку АІТ. «Оксидативний

стрес», опосередкований активними формами кисню, є важливим чинником патогенезу автоімунного запалення [6]. У малих кількостях, що вважаються фізіологічними, активні форми кисню залучені в таких процесах, як індукція стресових білків і ферментів, синтез і розпад цитокінів, ріст, поділ і диференціювання клітин, антимікробний, протівірусний, протипухлинний ефекти, старіння і загибель клітин, руйнування пошкоджених молекул, міжклітинної речовини, регуляція репаративних процесів тощо [7].

У патогенезі АІТ серед різних факторів зовнішнього середовища важливе місце займає І. Надлишок І стимулює вироблення цитокінів і хемокінів, які можуть рекрутувати імунокомпетентні клітини в ЩЗ, може підвищити рівень активних форм кисню в клітинах епітелію ЩЗ, що призведе до перекисного окислення ліпідів та ушкодження тканини ЩЗ та може посилити антигенність тиреоглобуліну (ТГ) при включенні І в біоланцюг синтезу цієї молекули [8]. У сприйнятливих людей надлишок І збільшує кількість внутрішньотиреоїдних клітин Th17, які інфільтрують, і пригнічує розвиток Treg клітин, викликає аномальну експресію апоптоз-індукуючого ліганду, пов'язаного з фактором некрозу пухлин (tumor necrosis factor, TNF), а також пов'язаний із фактором некрозу пухлин апоптоз-індукуючий ліганд (tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL) у тироцитах, призводячи до їх апоптозу і паренхіматозного знищення [9]. У регіонах із підвищеним споживанням І спостерігається зростання автоімунної патології ЩЗ [10]. Епідеміологічні дані свідчать про підвищену розповсюдженість автоімунних захворювань ЩЗ в регіонах із дефіцитом селену [11, 12].

Оригінальні дослідження

Існують дані про важливу роль в імунних реакціях інших мікроЕ та макроЕ, однак їх участь у патогенезі АІТ не досліджена.

Метою роботи було дослідити вміст мікроЕ та макроЕ на початку розвитку автоімунного ушкодження ЩЗ.

Матеріал і методи

Виконання дослідження отримало схвалення Комісії з питань етики ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Всі обстежені надали інформовану згоду.

Обстежено 119 осіб (58 чоловіків та 61 жінка) віком від 29 до 47 років із Північного регіону України. До групи контролю увійшло 87 осіб (44 жінки і 43 чоловіки) віком $39,21 \pm 0,50$ року та до дослідної групи – 32 особи (17 жінок і 15 чоловіків) віком $39,16 \pm 3,74$ року.

Усі обстежені з дозою опромінення ЩЗ ≤ 1 Гр (дозова оцінка відповідно до системи реконструкції дози опромінення ЩЗ TD-10 [13]). Дози опромінення ^{131}I ЩЗ визначались дозиметристами шляхом індивідуального їх вимірювання в перші 2 місяці після аварії, за допомогою транспортної моделі надходження радіоїоду в організм із навколишнього середовища та даних інтерв'ю [14,15].

Ультразвукові дослідження ЩЗ проводились сканером «Terason 2000» з лінійним датчиком частотою 10 МГц («Terason Ultrasound», США). Розміри ЩЗ визначали відповідно до рекомендацій Brunn et al. [16].

Функціональний стан ЩЗ досліджували за вмістом ТТГ, ВТ_4 і ТГ у сироватці крові методом радіоімунного аналізу за допомогою стандартних наборів фірми «Amersham» (Велика Британія), «BRAHMS Diagnostica GmbH» (Німеччина) за допомогою «AutoLumatLB 953 Luminometer» (Німеччина). Для дослідження рівнів АТПО й АТТГ у сироватці крові застосовували імуноферментний метод із використанням стандартних наборів фірми «Medizim» (Німеччина). Референтні значення для ТТГ складали 0,4-4,0 мМО/л, для ВТ_4 – 10-25 пмоль/л, для АТПО – <60 МОд/мл, для АТТГ – <60 МОд/мл і для ТГ – 0-10 мкг/л.

Визначення вмісту І в сечі проводили церій-арсенітним методом Sandell-Kolthoff в модифікації Dunn [17]. Результати дослідження

тракували згідно з критеріями Всесвітньої організації охорони здоров'я [18]. Дослідження йодурії проходять постійний зовнішній контроль якості в Центрі контролю та профілактики захворювань (Center for Disease Control and Prevention, CDC) в м. Атланта (США).

Дослідження вмісту мікроЕ та макроЕ в сироватці крові проводилося методом атомно-емісійної спектроскопії з індуктивно-зв'язаною плазмою на приладі «Optima 2100 DV» («Perkin Elmer», США), за рекомендованою методикою в лабораторії аналітичної хімії та моніторингу токсичних сполук ДУ «Інститут медицини праці ім. Ю.І. Кундієва НАМН України».

Відбір та підготовку сироватки для подальшого визначення хімічних елементів проводили за наступними процедурами: венозну кров з ліктьової вени у об'ємі не менше 5 мл брали шляхом пункції вени голкою та переносили її безпосередньо в одноразову пластмасову пробірку; проби крові центрифугували впродовж 10 хв при 3000 об/хв; надалі для підготовки використовували 0,5 мл сироватки крові, яку переносили у кварцеву пробірку, додавали 2,5 мл концентрованої очищеної нітратної кислоти («Merck», Німеччина), витримували впродовж 30 хв; потім мінералізували в мікрохвильовій печі «MWS-2» («Berghof», Німеччина) із застосуванням відповідної програми (загальний час мінералізації 25 хв); після охолодження об'єм проби доводили до 5 мл деіонізованою дистильованою водою. Для калібрування приладу використовували ІСР-мультиелементний стандартний розчин із вмістом 23 хімічних елементів №111355,0100 («Merck», Німеччина).

Розрахунок кожного значення проводили за формулою:

$$C = \frac{C \text{ проаналізованого розчину } \left(\frac{\text{МКГ}}{\text{МЛ}} \right) \times V1 \text{ (мл)}}{V2 \text{ (мл)}}$$

де: С – концентрація елемента (мкг/мл);

V1 – об'єм розчину (мл);

V2 – об'єм зразка проби (мл).

Референтні значення для елементів у сироватці крові становили: для магнію – 17-28 мг/л, кальцію – 90-112 мг/л, цинку – 0,6-1,2 мг/л, заліза – 0,60-1,68 мг/л, міді – 0,70-1,55 мг/л селену – 0,046-0,140 мг/л [19].

Статистичну обробку даних проводили відповідно до вимог доказової медицини та біостатистики зі застосуванням підходів сучасної неінфекційної епідеміології [20]. При проведенні статистичного аналізу використовували пакет програм SPSS 11.0. та MedStat [21].

Результати та обговорення

Пацієнти з ЛАІТ мали латентний перебіг захворювання з незмінним рівнем BT_4 і рівнем ТТГ нижче 4,5 мМО/л, хоча медіана ТТГ у дослідній групі (1,7 [1,0-3,1] мМО/л) була дещо вищою за відповідний показник контрольної групи (1,4 [0,9-1,9] мМО/л, $p < 0,05$). У групі пацієнтів із ЛАІТ спостерігалася активація імунних процесів у ЩЗ та мав місце високий рівень титру АТПО (медіана – 262,2 [80,0-1630,3] мО/мл проти 19,0 [8,0-26,8] мО/мл у контрольній групі, $p < 0,0001$). Рівень BT_4 в обох групах знаходився в межах норми.

У пацієнтів із ЛАІТ при незмінній функції пальпаторно визначалося ущільнення паренхіми залози та зміни ультрасонографічної картини (гіпогенність та гетерогенність тиреоїдної тканини). На початкові зміни в ЩЗ вказували також показники ультразвукового вимірювання її об'єму: медіани в дослідній групі становила 13,9 [10,1-18,4] cm^3 проти 10,4 [8,4-12,6] cm^3 у контрольній ($p < 0,0001$).

Медіана вмісту I у сечі обстежених контрольної групи була знижена і становила 72,5 [41,3-119,6] мкг/л (референтне значення: 100-150 мкг/л). У контрольній групі 28,9% результатів вказували на достатній рівень йодного забезпечення, 6,7% визначень мали величини до 20 мкг/л, тобто знаходились в зоні важкого йодного дефіциту. У дослідній групі серед пацієнтів із ЛАІТ також спостерігався йододефіцит (медіана – 52,6 [42,4-93,7] мкг/л). Серед пацієнтів із ЛАІТ 37,5% результатів вказували на достатній рівень йодного забезпечення, проте 12,5% обстежених знаходились у зоні важкого йодного дефіциту. Результати в обох групах вірогідно не відрізнялись ($p = 0,271$). У цілому показники медіани йодурії в контрольній та дослідній групі вказували на наявність йододефіциту слабого ступеня в мешканців північного регіону України.

Показник визначення ТГ є критерієм більш сталого йододефіциту. У контрольній групі значення медіани ТГ становило 10,3 [5,6-17,6] мкг/л, у дослідній – 11,6 [6,0-31,0] мкг/л і вірогідно не відрізнялись ($p = 0,623$). Показники медіани ТГ підтвердили наявність йододефіциту слабого ступеня як у дослідній, так і в контрольній групі (табл. 1).

Таблиця 1. Показники йодурії та тиреоїдного статусу в обстежених Північного регіону України

Table 1. Indicators of ioduria and thyroid status in subjects of the Northern region of Ukraine

Показник Parameter	Контрольна група Control group (n=87)	Дослідна група Research group (n=32)	P Mann-Whitney U-test
Йодурія (мкг/л) Ioduria, $\mu g/L$	72,5 [41,3-119,6]	52,6 [42,4-93,7]	0,271
ТГ (мкг/л) Thyroglobulin, $\mu g/L$	10,3 [5,6-17,6]	11,6 [6,0-31,0]	0,623
Об'єм ЩЗ (cm^3) Thyroid volume, cm^3	10,4 [8,4-12,6]	13,9 [10,1-18,4]	0,000
ТТГ (мМО/л) Thyroid-stimulating hormone, mIU/L	1,4 [0,9-1,9]	1,7 [1-3,1]	0,026
BT_4 (пмоль/л) Free thyroxine, pmol/L	15,6 [13,3-18,9]	18,4 [15,2-45,3]	0,286
АТПО (мО/мл) Thyroid peroxidase antibody, IU/mL	19,0 [8,0-26,8]	262,2 [80,0-1630,3]	0,000
АТТГ (мО/мл) Thyroglobulin antibodies, IU/mL	16,1 [5,0-23,8]	17,8 [9-57,1]	0,156

Примітка: результати представлені як медіана [1-3 квартилі].

Note: the results are presented as a median [1-3 quartile].

Привертає увагу суттєво підвищені показники АТПО й АТТГ, що вказує на наявність ЛАІТ.

Із верифікованої бази даних проаналізовані показники дозового опромінення ЩЗ по групах обстежених: вірогідних відмінностей між контрольною (0,2 [0,1-0,7 Гр) та дослідною (0,3 [0,1-0,5] Гр) групами не спостерігалось.

У більшості показників отриманих нами даних встановлено аномальний розподіл результатів вибірки, тому наводимо значення показників медіани та квартильного розмаху найважливіших елементів, що можуть мати відношення до автоімунних змін у ЩЗ (табл. 2).

Оригінальні дослідження

Таблиця 2. Показники вмісту макЕ і мікЕ (мг/л) у сироватці крові обстежених Північного регіону України
Table 2. Indicators of the content of macro- and microelements (mg/L) in the blood serum of the examined patients in the Northern region of Ukraine

Елемент Elements	Контрольна група Control group (n=87)	Дослідна група Research group (n=32)	P Mann-Whitney U-test
Кальцій Calcium	94,46 [80,70-104,63]	75,84 [64,04-95,05]	0,000
Магній Magnesium	20,57 [18,98-24,27]	16,70 [14,77-18,81]	0,000
Цинк Zinc	0,73 [0,58-0,96]	0,57 [0,36-0,88]	0,003
Залізо Ferum	0,94 [0,79-1,46]	0,97 [0,65-1,37]	0,332
Мідь Cuprum	1,16 [0,90-1,47]	0,98 [0,83-1,09]	0,007
Селен Selenium	0,04 [0,03-0,07]	0,05 [0,03-0,07]	0,583

Примітка: результати представлені як медіана [1-3 квартилі].
 Note: the results are presented as a median [1-3 quartile].

Важливе значення в синтезі тиреоїдних гормонів та в автоімунних захворюваннях, зокрема ЩЗ, відіграє селен. У наших дослідженнях рівень цього елемента в обох групах був значно зниженим. Водночас ми не знайшли відмінностей у рівні селену в групі пацієнтів із ЛАІТ стосовно контрольної групи: показник медіани селену в 0,04 [0,03-0,07] мг/л у контрольній групі проти 0,05 [0,03-0,07] у дослідній групі ($p > 0,05$).

Слід відзначити, що вміст кальцію в сироватці крові в групі з ЛАІТ був на 20% нижчим порівняно з контрольною групою ($p < 0,0001$, за критерієм Манна-Уїтні). Гендерних відмінностей вмісту кальцію в крові осіб різної статі не виявлено.

Вміст магнію в сироватці крові пацієнтів із ЛАІТ був на 18,8% нижчим порівняно з контрольною групою ($p < 0,0001$), 56,3% проб крові були з вмістом магнію нижчими оптимального рівня.

Медіана вмісту цинку в сироватці контрольної групи обстежених становила 0,73 [0,58-0,96] мг/л. Вміст цинку в сироватці крові групи пацієнтів із ЛАІТ (0,57 [0,36-0,88] мг/л) був на 21% нижчим порівняно з результатами контрольної групи ($p < 0,01$).

Важливу роль у регуляції функції ЩЗ відіграє залізо. У наших дослідженнях у сироватці

крові обстежених контрольної групи медіана вмісту заліза становила 0,94 [0,79-1,46] мг/л. Пацієнти з ЛАІТ за вмістом цього мікроЕ 0,97 [0,65-1,37] мг/л не відрізнялися від контролю.

Результати дослідження вмісту міді в сироватці крові обстежених контрольної групи були більш менш однорідними. Медіана вмісту міді в сироватці крові обстежених контрольної групи становила 1,16 [0,90-1,47] мг/л. Пацієнти з ЛАІТ за вмістом мікроЕ в сироватці крові 0,98 [0,83-1,09] мг/л мали дещо менше (на 15%) забезпечення від контрольної групи ($p < 0,01$).

Досліджували кореляцію між вмістом різних елементів поміж собою по групах обстежених (табл. 3). Вірогідна ($p < 0,001$) кореляція (rho Spearman) встановлена між вмістом кальцію та міді в групі контролю, коефіцієнт кореляції – 0,534. У групі контролю вміст заліза корелював із рівнем АТПО 0,221 ($p < 0,05$) та рівень АТПО – із рівнем дозового опромінення ЩЗ. У пацієнтів обох груп встановлені корелятивні зв'язки між рівнем міді та показниками об'єму ЩЗ (-0,242 та 0,405 відповідно, $p < 0,05$), також між сироватковим вмістом магнію та цинку. У пацієнтів із ЛАІТ виявлені від'ємні корелятивні зв'язки між рівнем ТГ та ТТГ ($r = -0,388$, $p < 0,05$) (табл. 3).

Для оцінки залежності наявного діагнозу ЛАІТ від вмісту біологічно активних елементів оцінено відносний ризик розвитку цього захворювання в обстежених порівняно з контрольною групою. Для оцінки відносного ризику ЛАІТ при дефіциті біологічно-активного елемента користувалися критерієм χ^2 для чотирипільної таблиці спряженості з корекцією по Фішеру.

ВШ розвитку ЛАІТ при зниженому вмісті кальцію в крові становив 3,33 (95% ДІ 1,42-7,83, $p < 0,001$), при низькому вмісті магнію – 6,92 (95% ДІ 2,80-17,14, $p < 0,01$), при низькому вмісті цинку – 2,79 (95% ДІ 1,21-6,41, $p < 0,05$) (рис.). Відносний ризик зниженого вмісту міді не показав вірогідного значення.

У пацієнтів із постраждалого після аварії на Чорнобильській АЕС північного регіону України встановлено наявність йододефіциту легкого ступеня. У літературі обговорюється питання впливу йодного забезпечення на утворення антитіл до ЩЗ. Дефіцит надходження І

Таблиця 3. Показники кореляції між вмістом макЕ, мікЕ та показниками тиреоїдного статусу по групах обстежених

Table 3. Indicators of correlation between the content of macro-, microelements and indicators of thyroid status by groups of examined patients

Кореляційні зв'язки між показниками Correlation between parameters	Контрольна група Control group (n=87)		Дослідна група Research group (n=32)	
	r_{spearman}	P	r_{spearman}	P
ТТГ/ТГ Thyroid-stimulating hormone/Thyroglobulin	0,216	0,048	-0,388	0,034
АТТГ/АТПО Thyroglobulin antibodies/Thyroid peroxidase antibody	0,312	0,004	0,131	0,482
АТПО/Залізо Thyroid peroxidase antibody/Ferum	0,221	0,049	-0,257	0,155
АТПО/Кальцій Thyroid peroxidase antibody/Calcium	0,215	0,056	0,434	0,013
АТПО /доза опромінення ЩЗ Thyroid peroxidase antibody/Thyroid radiation dose	0,260	0,017	-0,388	0,034
Об'єм ЩЗ /Мідь Thyroid volume/ Cuprum	-0,242	0,009	0,405	0,024
Магній/Цинк Magnesium/Zinc	0,287	0,044	0,691	0,000
Кальцій/Мідь Calcium/Cuprum	0,534	0,000	0,40	0,827

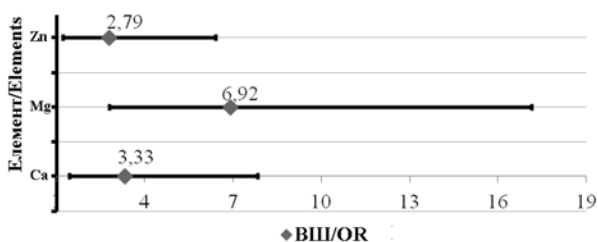


Рис. ВШ та 95% довірчі інтервали розвитку ЛАІТ при зниженому вмісті кальцію, магнію та цинку в крові обстежених осіб.

Fig. Odds ratio (OR) and 95% confidence intervals of LAIT development with reduced content of calcium, magnesium and zinc in the blood of the examined persons.

в організм зумовлює знижене його залучення в окисдаційні реакції з H_2O_2 . Утворення реактивних форм кисню та вільних радикалів викликає розвиток окисдаційного стресу. Підвищення вмісту вільних радикалів у ЩЗ є фактором пошкодження ДНК та мутагенного впливу на гени, необхідні для функціонування тироцитів [22]. Можливо факт йододефіциту

створив умови для іонізувального впливу ^{131}I на виникнення імунопатологічних реакцій в тиреоїдній тканині, які модулювали автоімунний процес.

Нестача міді призводить до зменшення концентрації ферменту йодинази, тим самим сповільнюючи процес зв'язування I із тирозильним радикалом. У сучасних літературних джерелах з'являються експериментальні роботи, у яких демонструють молекулярні аспекти взаємодії заліза й міді та як ці взаємодії пов'язані з різними патологічними станами. До того ж, з'явилися докази, які підтверджують прямий вплив міді на експресію та активність залізо-регуляторного гормону гепсидину [23].

Кальцій (Ca^{2+}) є катіоном із багатофункціональною властивістю як вторинний месенджер у різних групах клітин імунної системи, які включають серед інших, Т- і В-лімфоцити, макрофаги, тучні клітини. Недавні відкриття стосовно Ca^{2+} -залежного каналу (store-operated Ca^{2+} entry, SOCE) надали нові можливості для досліджень того, як катіон регулює долю клітин, особливо в Т- та В-лімфоцитах. SOCE діє через канали Ca^{2+} , котрі активуються вивільненням Ca^{2+} (Ca^{2+} release-activated Ca^{2+} , CRAC), та його механізм активації залежить від взаємодії двох регуляторних молекул: рецептора Ca^{2+} ендоплазматичного ретикулула чи молекули стромальної взаємодії (stromal interaction molecule, STIM-1) та субчастини пор каналу CRAC. Дослідження зазначають, що порушення функції катіона Ca^{2+} в В- і Т-лімфоцитах мають місце в розвитку автоімунних захворювань [24].

За результатами наших досліджень встановлено статистично значущий знижений сироватковий вміст магнію в пацієнтів із ЛАІТ. Магній є важливим компонентом ферментативних систем, що беруть участь у білковому, вуглеводному та жировому обміні. Показано, що магній необхідний для адекватного функціонування імунної системи [25].

Функція лімфоцитів регулюється мережею іонних каналів та транспортерів у плазматичній мембрані В- і Т-клітин. Ці білки модулюють цитоплазматичні концентрації різних катіонів, таких як іони кальцію, магнію і цинку, які функціонують в якості вторинних месенджерів для регуляції важливих ефекторних

Оригінальні дослідження

функцій лімфоцитів, включно з продукцією, диференціюванням та цитотоксичністю цитокінів. Перелік іонопровідних білків включає кальцієві канали, P2X-рецептори, канали перехідного рецепторного потенціалу, калієві канали, хлоридні канали та транспортери магнію і цинку.

Дослідження тиреоїдної функції та сироваткового рівня магнію проводили K Wang et al. Автори досліджували взаємозв'язок між низьким вмістом магнію в сироватці крові, АІТ та функцією ЩЗ у 1257 китайських учасників [26]. Досліджувались рівні сироваткового ТТГ, АТПО, АТТГ, ВТ₄, сироваткового магнію та концентрації І в сироватці та сечі. Зазначено, що низький рівень магнію в сироватці пов'язаний із підвищеним рівнем позитивності АТТГ, АІТ і гіпотиреозу (ВШ=4,482-4,971).

Показано, що при захворюваннях ЩЗ існує дефект у розподілі внутрішньоклітинного і позаклітинного магнію [26]. Пацієнти з гіпотиреозом мали вищий вміст магнію в мононуклеарних клітинах, ніж у контрольних суб'єктів. Ці відмінності можуть відображати гомеостатичні зміни внутрішньоклітинного магнію при АІТ.

Відомо, що цинк необхідний для регуляції різних фізіологічних і біохімічних процесів в організмі. Цинк відіграє значну роль у підтримці цілісності мембран клітин, білково-вуглеводно-ліпідного обміну, імунної системи та в регуляції ряду інших біологічних процесів, пов'язаних із нормальним ростом та розвитком. Фізіологічний і біохімічний рівень багатьох гормонів залежить від метаболізму цинку [27]. Цей елемент здійснює важливу роль у метаболізмі ТГ, зокрема, регулюючи активність ферментів дейодиназ, тиреотропін-вивільняючого гормону та ТТГ, а також модулюючи структури основних факторів транскрипції, що беруть участь у синтезі ТГ, і впливаючи на функцію ЩЗ [28].

Цинк бере участь у метаболізмі гормонів ЩЗ, таких як синтез гормонів, активність рецепторів, перетворення тироксину в трийодтиронін та синтез білків-носіїв. За результатами наших досліджень встановлено знижений сироватковий рівень цинку в пацієнтів із ЛАІТ порівняно з контролем. Таким чином, у наших дослідженнях ЛАІТ на початкових його стадіях, коли рівень АТПО та АТТГ вже

підвищений та фіксуються незначні зміни при ультразвуковому обстеженні ЩЗ, але ще відсутнє порушення функції залози, виявлені зміни вмісту елементів кальцію, магнію, цинку в сироватці крові. Можливо, застосування цих елементів як біодобавок буде гальмувати розвиток клінічного АІТ з гіпотиреозом.

Висновки

У пацієнтів із ЛАІТ спостерігався підвищений рівень АТПО та АТТГ, збільшений об'єм і неоднорідність ультразвукової картини ЩЗ.

У всіх обстежених контрольної та дослідної групи Північного регіону України встановлено наявність йододефіциту легкого ступеня та суттєве зниження рівня селену в сироватці крові.

В обстежених пацієнтів із ЛАІТ встановлено знижений вміст кальцію, магнію ($p < 0,001$), цинку та міді ($p < 0,01$) в сироватці крові порівняно з відповідними показниками в контрольній групі.

ВШ зв'язку наявного діагнозу ЛАІТ зі зниженим вмістом кальцію порівняно з контрольною групою становить 3,33 (95% ДІ 1,42-7,83, $p < 0,001$), зі зниженим вмістом магнію — 6,92 (95% ДІ 2,80-17,14, $p < 0,01$), цинку — 2,79 (95% ДІ 1,21-6,41, $p < 0,05$).

Список використаної літератури

1. McLeod DS, Cooper DS. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. *Endocrine*. 2012 Oct;42(2):252-65. doi: 10.1007/s12020-012-9703-2.
2. Rodríguez Y, Rojas M, Monsalve DM, Acosta-Ampudia Y, Pacheco Y, Rodríguez-Jiménez M, et al. Latent autoimmune thyroid disease. *J Transl Autoimmun*. 2020 Jan 8;3:100038. doi: 10.1016/j.jtauto.2020.100038.
3. Negro R, Mestman JH. Thyroid disease in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011 Dec;25(6):927-43. doi: 10.1016/j.beem.2011.07.010.
4. Кравченко ВІ, Товкай ОА, Раков ОВ, Тронько МД. Епідеміологія аутоімунного тиреоїдиту. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2021;17(2):61-9 (Kravchenko VI, Tovkai OA, Rakov OV, Tronko MD. Epidemiology of autoimmune thyroiditis. *International journal of endocrinology*. Ukrainian. doi.org/10.22141/2224-0721.17.2.2021.230568.
5. Tronko ND, Mabucci K, Kravchenko VI, Hutch M, Lykhtarev IA, McConnell R et al. Iodine status and thyroid doses in victims of the Chernobyl disaster living in the northern regions of Ukraine (Ukrainian-American cohort study). *Journal of the NAMSU*. 2013;19(3):355-64.
6. Di Dalmazi G, Hirshberg J, Lyle D, Freij JB, Caturegli P. Reactive oxygen species in organ-specific autoimmunity. *Auto Immun Highlights*. 2016 Dec;7(1):11. doi: 10.1007/s13317-016-0083-0.
7. Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, Di Domenicantonio A, Fallahi P. Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmun Rev*. 2015 Feb;14(2):174-80. doi:10.1016/j.autrev.2014.10.016.

8. Luo Y, Kawashima A, Ishido Y, Yoshihara A, Oda K, Hiroi N, et al. Iodine excess as an environmental risk factor for autoimmune thyroid disease. *Int J Mol Sci*. 2014 Jul 21;15(7):12895-912. doi: 10.3390/ijms150712895.
9. Duntas LH. The role of iodine and selenium in autoimmune thyroiditis. *Horm Metab Res*. 2015 Sep;47(10):721-6. doi: 10.1055/s-0035-1559631.
10. Wang C, Li Y, Teng D, Shi X, Ba J, Chen B, et al. Hyperthyroidism prevalence in China after universal salt iodization. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 May 28;12:651534. doi: 10.3389/fendo.2021.651534.
11. Bülow Pedersen I, Knudsen N, Carlé A, Schomburg L, Köhrle J, Jørgensen T, Rasmussen LB, Ovesen L, Laurberg P. Serum selenium is low in newly diagnosed Graves' disease: a population-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Oct;79(4):584-90. doi: 10.1111/cen.12185.
12. Wu Q, Rayman MP, Lv H, Schomburg L, Cui B, Gao C, et al. Low Population Selenium Status Is Associated With Increased Prevalence of Thyroid Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Nov;100(11):4037-47. doi: 10.1210/jc.2015-2222.
13. Likhtarov I, Kovgan L, Masiuk S, Talerko M, Cherpurny 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.
14. Likhtarev IA, Tronko ND. Doses and consequences of irradiation of the thyroid gland of residents of Ukraine. *Reports of the Academy of Sciences of Ukraine*. 1994;(3):164-6.
15. Brenner AV, Tronko MD, Hatch M, Bogdanova TI, Oliynyk VA, Lubin JH, et al. I-131 dose response for incident thyroid cancers in Ukraine related to the Chernobyl accident. *Environ Health Perspect*. 2011 Jul;119(7):933-9. doi: 10.1289/ehp.1002674.
16. 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.
17. Dunn JT, Grutchfield HE, Gutekunst R, Dunn AD. Methods for measuring iodine in urine: guidance. Amsterdam, 1993. 71 p.
18. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers, 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2007. 97 p.
19. Андрусишина ІМ, Лампека ОГ, Голуб ІО, Лубянова ІІ, Харченко ТД. Оцінка порушень мінерального обміну у професійних контингентів за допомогою методу атомно-емісійної спектроскопії з індуктивно зв'язаною плазмою (методичні рекомендації). Київ: Авіцена; 2014. 60 с. (Andrusyshina IM, Lampeka OG, Golub IO, Lubyanova IP, Kharchenko TD. Assessment of mineral metabolism disorders in professional contingents using the method of atomic emission spectrometry with inductively coupled plasma) Ukrainian.
20. Beaglehole R, Bonita R, Kjellström T. *Fundamentals of epidemiology*. Geneva: WHO; 1994. 259 p.
21. Lyakh YuE, Guryanov VG. Analysis of the results of biomedical research and clinical trials in the specialized statistical package MEDSTAT. *Bulletin of Hygiene and Epidemiology*. 2004;8(1):155-67.
22. Panneels V, Juvenal G, Boeynaems JM, Dumont JE, Van Sande J. Chapter 32-Iodide effects on the thyroid: biochemical, physiological, pharmacological and clinical effects of iodide in the thyroid. In: *Comprehensive handbook of iodine: nutritional, biochemical, pathological and therapeutic aspects*. Preedy VR, Burrow GN, Watson R, eds. Academic Press. 2009:303-314. doi: 10.1016/B978-0-12-374135-6.00032-7.
23. Lieu PT, Heiskala M, Peterson PA, Yang Y. The roles of iron in health and disease. *Mol Aspects Med*. 2001 Feb-Apr;22(1-2):1-87. doi: 10.1016/S0098-2997(00)00006-6.
24. Farkhutdinova LM, Nikulicheva VI, Speransky VV. Clinical and pathogenetic significance of microelements in the development of thyroid pathology. *Perm Medical Journal*. 2006;18(2):6-13.
25. Dolev E, Deuster PA, Solomon B, Trostmann UH, Wartofsky L, Burman KD. Alterations in magnesium and zinc metabolism in thyroid disease. *Metabolism*. 1988 Jan;37(1):61-7. doi: 10.1016/0026-0495(88)90030-3.
26. Wang K, Wei H, Zhang W, Li Z, Ding L, Yu T, et al. Severely low serum magnesium is associated with increased risks of positive anti-thyroglobulin antibody and hypothyroidism: A cross-sectional study. *Sci Rep*. 2018 Jul 2;8(1):9904. doi: 10.1038/s41598-018-28362-5.
27. Baltaci AK, Mogulkoc R, Baltaci SB. Review: The role of zinc in the endocrine system. *Pak J Pharm Sci*. 2019 Jan;32(1):231-239.
28. Severo JS, Morais JBS, de Freitas TEC, Andrade ALP, Feitosa MM, Fontenelle LC, et al. The role of zinc in thyroid hormones metabolism. *Int J Vitam Nutr Res*. 2019 Jul;89(1-2):80-8. doi: 10.1024/0300-9831/a000262.

Список скорочень:

- АІТ — автоімунний тиреоїдит
 АТПО — антитіла до тиреопероксидази
 АТТГ — антитіла до тиреоглобуліну
 ВТ₄ — вільний тироксин
 І — йод
 ЛАІТ — латентний автоімунний тиреоїдит
 МакЕ — макроелементи
 МікЕ — мікроелементи
 ТГ — тиреоглобулін
 ТТГ — тиреотропний гормон
 ЩЗ — щитоподібна залоза

Retrospective analysis of micro- and macroelement supply in patients with latent autoimmune thyroiditis among residents of the northern region of Ukraine

V.I. Kravchenko¹, I.A. Luzanchuk¹, I.M. Andrusyshina², M.Yu. Bolgov¹

¹State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

²State Institution «Yu.I. Kundiiev Institute of Occupational Health of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Abstract. The etiopathogenesis of autoimmune thyroiditis is based on a complex and poorly understood interaction between genetic and environmental trigger factors. There are data on the important role of micro- and macroelements in immune reactions, but their involvement in the pathogenesis of AIT has not been investigated.

The aim of the work was to investigate the content of micro- and macroelements at the beginning of the development of autoimmune damage to the thyroid gland. **Material and methods.** 119 residents of the Northern region of Ukraine were examined: 32 of them with diagnosed latent autoimmune thyroiditis (LAT) (research group) and 87 without thyroid pathology (control group). The latent course of the disease was marked by a high level of titers of antibodies to thyroperoxidase — median АТПО 262.15 [80.03-1630.3] IU/mL, diagnostic changes in the ultrasonographic picture, and the level of TSH and free thyroxine within normal limits. **Results.** During the study of urinary iodine excretion, the presence of a weak degree of iodine deficiency was established — the median ioduria was 72.5 [41,33-119,6] µg/L in the control group, and 52.6 [42,4-93,7] µg/l in the experimental group. In both groups, the level of iodine supply was reduced. Also, in both groups, the selenium level was significantly reduced: the median selenium level in the blood

Оригінальні дослідження

was 0.05 [0.03-0.07] mg/L in the experimental group and 0.04 [0.03–0.07] mg/L in the control group, respectively. In patients with LAT, a reduced content of macroelements such as calcium (75.8 [64.0-95.1] mg/L) and magnesium (16.7 [14.8-18.8] mg/L, $p < 0.001$) was found, and microelements of zinc (0.6 [0.4-0.9] mg/L) and copper (1.0 [0.8-1.1] mg/L, $p < 0.01$) in serum compared with corresponding indicators in the control group. **Conclusions.** Iodine deficiency, selenium deficiency, reduced content of macroelements calcium and magnesium, microelements zinc and copper were found in the examined patients with LAT. The value of the statistical measure of the relationship — the relative risk (OR) of the existing diagnosis of LAT with a reduced content of calcium compared to the control group OR=3.33 (95% CI 1.42-7.83, $p < 0.001$), with a reduced content of magnesium 6.92 (95% CI 2.8-17.14, $p < 0.001$), zinc — 2.79 (95% CI 1.21-6.41, $p < 0.05$).

Keywords: latent autoimmune thyroiditis, iodine deficiency, ioduria, macro- and microelements, relative risk.

Для цитування: Кравченко В.І, Лузанчук І.А, Андрусишина І.М, Болгов М.Ю. Ретроспективний аналіз мікро- та макроелементного забезпечення в пацієнтів із латентним автоімунним тиреоїдитом серед мешканців північного регіону України. *Ендокринологія.* 2022;27(4):302-310. DOI: 10.31793/1680-1466.2022.27-4.302.

Адреса для листування: Кравченко Віктор Іванович; endocrinolog@ukr.net; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Кравченко Віктор Іванович, д-р мед. наук, проф., завідувач відділу епідеміології ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0003-0867-2023; Лузанчук Ігор Анатолійович, науковий співробітник відділу епідеміології ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0002-2022-8235; Андрусишина Ірина Миколаївна, д-р мед. наук, завідувачка лабораторії аналітичної хімії та моніторингу токсичних сполук ДУ «Інститут медицини праці ім. Ю.І. Кундієва НАМН України» ORCID: 0000-0001-5827-3384; Болгов Михайло Юрійович, д-р мед. наук, старш. наук. співроб., керівник відділу хірургії ендокринних залоз ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0002-9011-9982.

Особистий внесок: Кравченко В.І. — ідея роботи й консультації під час редагування статті; Лузанчук І.А. — підбір груп пацієнтів, ультразвукове дослідження щитоподібної залози, відбір депонуваних зразків сироваток крові, визначення йодурії, аналіз літературних джерел і написання тексту; Андрусишина І.М. — визначення вмісту макро- та мікроелементів; Болгов М.Ю. — верифікація бази даних пацієнтів, аналіз літературних джерел.

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 01.11.2022 р.; перероблена 08.12.2022 р.; прийнята до друку 16.12.2022 р.; надрукована 30.12.2022 р.

For citation: Kravchenko VI, Luzanchuk IA, Andrusyshina IM, Bolgov MYu. Retrospective analysis of micro- and macroelement supply in patients with latent autoimmune thyroiditis among residents of the Northern region of Ukraine. *Endokrynologia.* 2022;27(4):302-310. DOI: 10.31793/1680-1466.2022.27-4.302.

Correspondence address: Kravchenko Viktor Ivanovych; endocrinolog@ukr.net; State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Sciences of Ukraine», Vyshhorodska Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Kravchenko Viktor Ivanovych, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Head of the Department of Epidemiology of Endocrine Diseases of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0003-0867-2023; Luzanchuk Ihor Anatoliyovych, Researcher of the Department of Epidemiology of Endocrine Diseases of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0002-2022-8235; Andrusyshina Iryna Mykolaivna, Dr. Sci. (Medicine), Head of the Laboratory of Analytical Chemistry and Monitoring of Toxic Compounds of the State Institution «Yu.I. Kundiiev Institute of Occupational Medicine of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0001-5827-3384; Bolgov Mykhailo Yuriyovych, Dr. Sci. (Medicine), Senior Researcher, Head of the Department of Endocrine Gland Surgery of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0002-9011-9982.

Personal contribution: Kravchenko V.I. — the idea of work and consultation during the editing of the article; Luzanchuk I.A. — participation as an ultrasound doctor in the field teams of cohort studies of thyroid status of the Ukrainian-Belarusian-American project, selection of patient groups, selection of deposited blood serum samples of these patients for further determination of the content of macro- and microelements, conducting studies of ioduria samples, analysis of literary sources and writing text; Andrusyshina I.M. — determination of the content of macro- and microelements; Bolgov M.Yu. — verification of the patient database, analysis of literary sources.

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

Ethics declaration: the authors declare no conflict of interest or financial obligations.

Article: received November 01, 2022; revised December 08, 2022; accepted December 16, 2022; published December 30, 2022.

DOI: 10.31793/1680-1466.2022.27-4.311

Використання інтраопераційного моніторингу рівня паратиреоїдного гормону в мінімально інвазивній хірургії щитоподібної та паращитоподібних залоз

С.В. Чернишов^{1,2},
А.В. Тимків²,
А.В. Вовканич²,
І.І. Комісаренко¹

¹ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

²КНП «Київська міська клінічна лікарня №3»

Резюме. Первинний гіперпаратиреоз (ПГПТ) займає третє місце за поширеністю серед усієї ендокринної патології після цукрового діабету та захворювань щитоподібної залози (ЩЗ). Методом лікування ПГПТ є оперативне втручання. Зараз використовують 2 підходи при виконанні паратиреоїдектомії (ПТЕ): операція з двосторонньою ревізією паращитоподібних залоз (ПЩЗ), що виконується з доступу за Кохером, та фокусована одностороння ПТЕ з використанням мінімально інвазивних технологій та інтраопераційного моніторингу паратиреоїдного гормону (ІМ ПТГ). Прихильники двосторонньої ревізії обґрунтовують ширший огляд ПЩЗ частотою неінформативних висновків топічних методів діагностики (до 40%) і частотою розвитку полігландулярної хвороби (ПГХ) ПЩЗ (до 33%). Послідовники фокусованої мінімально інвазивної ПТЕ керуються даними проведених досліджень про відсутність статистично вагомої різниці в результатах лікування між двома підходами та поліпшенням таких показників, як тривалість операції, тривалість перебування в стаціонарі, вартість операції та безумовний косметичний ефект. **Мета** роботи — порівняти результати лікування пацієнтів із ПГПТ при застосуванні ІМ ПТГ (переважно під час мінімально інвазивних оперативних втручань) чи при визначенні рівня ПТГ через добу після завершення операції (головним чином за класичною методикою з ревізією всіх ПЩЗ). **Матеріал і методи.** Для оцінки ефективності методу ІМ ПТГ було сформовано 2 групи пацієнтів: перша група (18 осіб), у якій ПТГ визначали інтраопераційно через 10-15 хвилин після видалення утворення/утворень ПЩЗ, та друга група (17 осіб), у якій ПТГ визначали наступного дня в плановому порядку. **Результати.** При порівнянні двох груп пацієнтів нами не виявлено статистичної вагомої різниці між результатами лікування, що досягаються з використанням мінімально інвазивного підходу та ІМ ПТГ і при виконанні ПТЕ за класичною методикою з візуальною оцінкою всіх ПЩЗ. **Висновки.** ІМ ПТГ за діагностичною ефективністю не

Оригінальні дослідження

поступається оцінці рівня ПТГ після операції. Застосування ІМ ПТГ дозволяє виконувати ПТЕ без обов'язкової візуальної оцінки всіх ПЩЗ. Виконання ПТЕ з ІМ ПТГ демонструє очевидні переваги над класичними підходами в лікуванні ПГПТ.

Ключові слова: первинний гіперпаратиреоз, мінімально інвазивна хірургія, оперативний доступ, інтраопераційний моніторинг паратиреоїдного гормону.

ПГПТ займає третє місце за поширеністю серед усієї ендокринної патології після цукрового діабету та захворювань ЩЗ. Щорічна захворюваність на ПГПТ становить 20-300 випадків на 100 000 населення [1]. Причиною ПГПТ є солітарна аденома ПЩЗ (моногландулярна хвороба, МГХ) (65-85%), множинні аденоми або гіперплазія всіх ПЩЗ (полігландулярна хвороба (ПГХ) (8-33%) і карцинома ПЩЗ (до 5%) [1]. Методом лікування ПГПТ є оперативне втручання [1, 2].

Найчастіше діагноз ПГПТ встановлюється на доопераційному етапі: або в ході обстеження при підозрі на ПГПТ, або в ході проведення цілеспрямованого скринінгу на ПТГ і кальцій у крові пацієнтів із групи ризику за ПГПТ, або як випадкова знахідка при рутинному вимірюванні кальцію крові. Крім цього, діагноз ПГПТ може бути запідозрений у разі виявлення під час операції на ЩЗ пухлини, схожої на МГХ [3].

Відповідно, на передопераційному етапі лікар має можливість використовувати весь арсенал засобів топічної діагностики, спрямованої на пошуки пухлини/пухлин ПЩЗ (ультразвукову діагностику, комп'ютерну томографію, сцинтиграфію з технецієм (^{99m}Tc) МІВІ, позитрон-емісійну томографію). У випадках, коли підозра на ПГПТ виникає інтраопераційно, при випадковій знахідці, хірург може покладатися тільки на свій досвід та оцінку таких суб'єктивних критеріїв як розмір, колір та щільність підозрілого утворення. Крім цього, інтраопераційно можна використовувати експрес-гістологічне дослідження частини підозрілого утворення або визначення рівня ПТГ в аспіраті видаленої пухлини [2, 4-12].

На сьогодні використовується два підходи при виконанні ПТЕ: операція з двосторонньою ревізією ПЩЗ, що виконується з доступу за Кохером, або фокусована одностороння ПТЕ з використанням мінімально інвазивних

технологій. Прихильники двосторонньої ревізії обґрунтовують ширший огляд ПЩЗ частотою неінформативних висновків топічних методів діагностики (до 40%), а також частотою розвитку ПГХ (до 33%) [1, 13-16]. Послідовники фокусованої мінімально інвазивної ПТЕ (МІ ПТЕ) керуються даними проведених досліджень про відсутність вірогідної різниці за результатами лікування між двома підходами [14, 17-20] та поліпшенням таких показників, як тривалість операції, тривалість перебування в стаціонарі, вартість операції та безумовний косметичний ефект [15, 19, 21, 22].

Найкращі результати використання МІ ПТЕ продемонстровані при виконанні наступних умов: підтверджена за допомогою ультразвукової діагностики, комп'ютерної томографії, сцинтиграфії з технецієм (^{99m}Tc) МІВІ, позитрон-емісійної томографії пухлина ПЩЗ, використання ІМ ПТГ крові [16, 23, 24].

У 1987 р. Nussbaum S.R. і співавтори описали новий метод вимірювання інтактної (1-84) молекули ПТГ [25]. У 1991 р. Irvin G.L. і співавтори, використовуючи той факт, що період напіврозпаду ПТГ складає всього 3-5 хвилин, застосували новий метод для ІМ ПТГ [26]. З 1996 р. метод ІМ ПТГ успішно використовується в паратиреоїдній хірургії [27]. Низкою досліджень було показано, що ІМ ПТГ однозначно корисний при ПГПТ, тоді як його рутинне використання при вторинному, третинному гіперпаратиреозі, синдромі множинної ендокринної неоплазії та раку ПЩЗ залишається під питанням [28].

Використання ІМ ПТГ у мінімально інвазивній хірургії ПЩЗ і ЩЗ дозволяє вирішити наступні завдання: диференціювати інтраопераційно МГХ від ПГХ, у разі виявлення ПГХ — розширити оперативне втручання та провести цілеспрямовану ревізію всіх ПЩЗ з поетапним їхнім видаленням до досягнення цільового результату, тобто зниження рівня ПТГ [28].

Опубліковано кілька методів для оцінки досягнення цільового рівня ПТГ, оцінки післяопераційної нормокальціємії та успішності проведеної ПТЕ [29, 30]. Відмінності між методами стосуються часу забору крові на ПТГ до операції, під час операції після видалення гіперфункціонуючої ПЩЗ та значення/відсоток, на який має знизитися ПТГ від початкового рівня, аби вважати операцію успішною (табл. 1).

За даними проведених досліджень критерії Майами та Відня визнані як найбільш адекватні поставленим завданням під час ІМ ПТГ при ПТЕ з приводу ПГПТ [29, 30].

ІМ ПТГ при мінімально інвазивних операціях на ЩЗ використовується при виявленні утворення, схожого на збільшену ПЩЗ, з метою оцінки рівня ПТГ у крові (за відсутності даних на доопераційному етапі).

Незважаючи на тривалий позитивний досвід використання ІМ ПТГ у світі, в Україні через різноманітні причини, частіше економічні, проблема діагностики та лікування ПГПТ та ІМ ПТГ залишалася актуальною. Тільки останні 5-10 років відзначається зростаючий інтерес до ПГПТ і, як наслідок, з'являються нові можливості для його адекватної діагностики та лікування [31].

Мета роботи: порівняти результати лікування пацієнтів із ПГПТ при застосуванні ІМ ПТГ (переважно під час мінімально інвазивних оперативних втручань) або при визначенні рівня ПТГ через добу після завершення операції (головним чином за класичною методикою з ревізією всіх ПЩЗ).

Матеріал і методи

Під час 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 р. 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

Таблиця 1. Найбільш поширені інтраопераційні критерії рівня ПТГ для прогнозування успішності проведеної операції [29]

Table 1. The most common intraoperative criteria of PTH level for predicting the success of the performed surgery [29]

Критерій Criterion	Цільовий показник оперативного успіху Target indicator of success operation	ППЦ PPV (%)	НПЦ NPV (%)	Точність Sensibility (%)
Майами Miami	Падіння іоПТГ більш ніж на 50% порівняно з максимальним значенням до розрізу або до видалення через 10 хвилин після видалення всіх ПЩЗ з гіперфункцією A decrease of iPTH for more than 50% compared to the maximum value before incision or removal in 10 minutes after removal of all hyperfunctioning PTG	99,6	70	97,3
Відень Vienna	Падіння іоПТГ більш ніж на 50% порівняно зі значенням до розрізу протягом 10 хвилин після видалення всіх ПЩЗ з гіперфункцією A decrease of iPTH for more than 50% compared to the pre-incision value within 10 minutes after the removal of all hyperfunctioning PTGs	99,6	60,9	92,3
Рим Rome	Падіння іоПТГ >50% від максимального рівня до видалення та/або рівень іоПТГ у межах норми через 20 хвилин після видалення та/або ≤7,5 нг/л менше, ніж значення через 10 хвилин після видалення всіх ПЩЗ з гіперфункцією A decrease of iPTH >50% from the maximum level before removal and/or an iPTH level within the normal range in 20 minutes after the removal and/or ≤7.5 ng/L less than the value at 10 minutes after removal	100	26,3	83,8
Галле Halle	Спад іоПТГ до <35 нг/л протягом 15 хвилин після видалення всіх ПЩЗ з гіперфункцією Decrease of iPTH to < 35 ng/L within 15 minutes after removal of all hyperfunctioning parathyroid glands	100	14,2	65

Примітка: іоПТГ — інтраопераційний рівень ПТГ; ППЦ — позитивна прогностична цінність; НПЦ — негативна прогностична цінність.

Note: iPTH — the intraoperative PTH level; PPV — positive predictive value; NPV — negative predictive value.

Оригінальні дослідження

2006-2008 рр. Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Було проведено аналіз випадків ПГПТ, прооперованих у відділенні ендокринної хірургії Київської міської клінічної лікарні №3 в період із 2019 до 2021 р. Для аналізу були відібрані 35 пацієнтів, які проходили лікування у двох незмінних лікарів і були обстежені згідно з прийнятими протоколами лікування ПГПТ.

Усім пацієнтам виконували загальноклінічні аналізи, оцінювали функцію нирок, проводили фіброгастроуденоезофагоскопію, рентгенографію органів грудної клітки, ультразвукове дослідження ЩЗ і ПЩЗ. Крім цього, для топічної діагностики в 26 із 35 випадків (74,3%) використовували сцинтиграфію з технецієм (^{99m}Tc) МІВІ, у 7 випадках (20,0%) була виконана комп'ютерна томографія з внутрішньовенним контрастуванням. З огляду на період проведення дослідження виконували оцінку Covid-статусу пацієнта.

Рівень ПТГ визначали в усіх пацієнтів до операції, а також інтраопераційно через 10-15 хвилин після видалення аденоми ПЩЗ з використанням критерію Майами (група 1, 18 пацієнтів) і традиційно наступного дня після операції (група 2, 17 пацієнтів). Крім цього, оцінювали рівень іонізованого кальцію на доопераційному етапі та на 2-3 день після операції.

Порівняння показників здійснювали за допомогою одновариантного статистичного аналізу за допомогою комп'ютерної програми GraphPad InStat-3. Вірогідність різниці для категоричних даних оцінювали за допомогою точного двостороннього тесту Фішера (Fisher's Exact Test), а для безперервних даних — за допомогою непараметричного тесту Манна-Уїтні (Mann-Whitney test). Різницю між показниками вважали вірогідною при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

За даними остаточного гістологічного аналізу в 31 пацієнта (88,6% від загальної кількості) ПГПТ був викликаний одиночною аденомою ПЩЖ ((МГХ), у 3 (8,6%) — 2 аденомами ПЩЖ ((ПГХ) і у 1 пацієнтки (2,8%) — гіперплазією всіх 4 ПЩЖ ((ПГХ). Пацієнтів із карциномою ПЩЖ у досліджуваній групі не було. Відповідно, у 31 випадку була виконана

ПТЕ однієї ПЩЗ, у 3 випадках — двох ПЩЗ, і одній пацієнтці була проведена субтотальна ПТЕ з залишенням половини однієї з чотирьох ПЩЗ.

У 16 випадках із 35 (45,7%) ПТЕ була доповнена оперативним прийомом на ЩЗ, зважаючи на наявність тиреоїдної вузлової патології: 7 пацієнтам було виконано гемитиреоїдектомію, 9 пацієнтам — тиреоїдектомію, при цьому в 4 випадках з приводу папілярної карциноми ЩЗ.

У 16 випадках із 35 операція була проведена з використанням МІ ПТЕ: в 1 випадку — через мінімально інвазивний серединний доступ без відеоасистенції, у 2 випадках — за методом мінімально інвазивної відеоасистованої тиреоїдектомії (minimally invasive video-assisted thyroidectomy, MIVAT), 13 пацієнтам операція була виконана за раніше запатентованою мінімально інвазивною методикою [32]. Особливістю мінімально інвазивних методів є неможливість візуальної оцінки всіх ПЩЗ. У 19 випадках було використано традиційний метод із доступом по Кохеру і візуальною оцінкою всіх ПЩЗ.

У першій групі було 16 жінок та 2 чоловіки віком від 28 до 71 року. ПТГ до операції варіював від 64 до 856 пг/мл (норма: 10-65 пг/мл), кальцій іонізований — від 1,29 до 1,68 ммоль/л (норма: 1,09-1,32 ммоль/л). У 15 випадках із 18 операцій були виконані за мінімально інвазивними методиками. У 5 випадках з 18 ПТЕ супроводжувалася також операцією на ЩЗ. ІМ ПТГ показав, що значення ПТГ через 10-15 хвилин після видалення аденоми коливалися від 4,6 до 171,4 пг/мл. При цьому відсоток зниження ПТГ варіював від 57,2 до 97,5%. Визначення іонізованого кальцію на 2-3 добу після операції показало значення від 1,15 до 1,32 ммоль/л. У 17 випадках за остаточним патологічним діагнозом було встановлено солітарну аденому ПЩЗ ((МГХ), а в одному — дві аденоми ПЩЗ ((ПГХ). При цьому, у випадку з двома аденомами ПТГ під час операції визначали двічі: після видалення першої аденоми ПЩЗ відсоток падіння ПТГ становив 38,2%, при подальшій ревізії виявлено другу аденому, після видалення якої ПТГ знизився на 98,1% від доопераційного рівня. Повторних операцій у пацієнтів першої групи в жодному випадку не проводилося.

У другій групі було 16 жінок та 1 чоловік віком від 31 до 80 років. ПТГ до операції варіював від 83 до 736 пг/мл, іонізований кальцій — від 1,28 до 1,64 ммоль/л. У 16 із 17 випадків операції були виконані традиційним способом. В 11 з 17 випадків (64,7%) ПТЕ супроводжувалася також операцією на ЩЗ. Рівень ПТГ, визначений наступного дня після операції, коливався від 6,9 до 204,4 пг/мл. При цьому відсоток зниження рівня ПТГ варіював від 42,5 до 98,6%. Визначення іонізованого кальцію на 2-3 добу після операції показало значення від 1,10 до 1,33 ммоль/л. У 14 випадках за остаточним патологічним діагнозом було встановлено солітарну аденому ПЩЗ ((МГХ), у двох випадках — дві аденоми ПЩЗ ((ПГХ і в одному — гіперплазію всіх ПЩЗ (ПГХ). В одному випадку (5,9%) було проведено повторну операцію, оскільки наступного дня після першої операції рівень ПТГ знизився лише на 42,5%. Проведене додаткове обстеження з використанням КТ виявило ще одну, раніше не помічену пухлину ПЩЗ, яку було видалено під час повторної операції, після чого рівень ПТГ знизився на 96,3%.

Порівняльний аналіз результатів лікування пацієнтів обох груп наведено в **табл. 2**.

Ми не проводили порівняння тривалості оперативного втручання, оскільки в першій групі воно збільшувалося за рахунок ІМ ПТГ, а в другій — за рахунок переважання поєднаних операцій на ЩЗ та ПЩЗ.

Нами не виявлено вірогідної різниці між результатами лікування, що були отримані при виконанні ІМ ПТГ і при визначенні ПТГ через добу після операції з візуальною оцінкою всіх ПЩЗ. Вірогідна відмінність виявлена лише в суттєво частішій МІ ПТЕ ($p < 0,0001$) у першій групі, де було застосовано ІМ ПТГ. З огляду на те, що пацієнти цієї групи зазнали меншого обсягу хірургічного втручання, досягли кращого косметичного ефекту та жодного разу не потребували повторної операції можна зробити висновок, що поєднання МІ ПТЕ з ІМ ПТГ демонструє очевидні переваги над класичними підходами в лікуванні ПГПТ.

Висновки

ІМ ПТГ за діагностичною ефективністю не поступається оцінці рівня ПТГ після операції.

Таблиця 2. Порівняльний аналіз результатів лікування ПГПТ із застосуванням ІМ ПТГ (Група 1) та визначення ПТГ через добу після завершення операції (Група 2)

Table 2. Comparative analysis of the results for the primary hyperparathyroidism treatment with intraoperative monitoring of parathyroid hormone (Group 1) and determination of the hormone level a day after the completion of the surgery (Group 2)

Характеристики Characteristics	Група 1 Group 1	Група 2 Group 2	p-значення p-value
Кількість пацієнтів Patients number	18	17	1,00
Вік (роки) ¹ Age, years ¹	51,2	52,5	0,76
Чоловіки/жінки Men/women	1/17	2/15	1,00
Рівень ПТГ до операції (пг/мл) ¹ PTG level before surgery, pg/mL ¹	233,4	237,4	0,95
Рівень ПТГ після видалення аденоми/аденом ПЩЗ (пг/мл) ¹ PTG level after adenoma/ adenomas removing, pg/mL ¹	37,2 ²	36,7 ³	0,97
Відсоток зниження ПТГ ¹ Percentage of PTG ¹ reduction	83,8%	81,7%	0,69
Рівень іонізованого кальцію до операції (ммоль/л) ¹ Calcium ionized level before surgery, mmol/L ¹	1,41	1,38	0,43
Рівень іонізованого кальцію після операції (ммоль/л) ¹ Calcium ionized level after surgery, mmol/L ¹	1,26	1,22	0,12
Кількість мінімально інвазивних ПТЕ The number of minimally invasive PTE	15	1	<0,0001
Кількість одномоментних операцій на ЩЗ та ПЩЗ The number of one-time operations on the TG and PTG	5	11	0,0044
Кількість повторних операцій The number of repeated operations	0	1	0,48

Примітки: ¹ — вказані середні значення; ² — вимірювання показника через 10-15 хвилин після видалення аденоми; ³ — вимірювання показника наступного дня після операції.

Notes: ¹ — average value are indicated; ² — measurement of the indicator after 10-15 minutes of adenoma removal; ³ — measurement of the indicator the day after the operation.

Оригінальні дослідження

Застосування ІМ ПТГ дозволяє виконувати ПТЕ без обов'язкової візуальної оцінки всіх ПЩЗ.

Виконання МІ ПТЕ з ІМ ПТГ демонструє очевидні переваги над класичними підходами в лікуванні ПГПТ.

Список використаної літератури

1. Barczyński M, Bränström R, Dionigi G, Mihai R. Sporadic multiple parathyroid gland disease – a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbecks Arch Surg.* 2015 Dec;400(8):887-905. doi: 10.1007/s00423-015-1348-1.
2. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, Lee JA, Asa SL, Duh QY, et al. The American Association of Endocrine Surgeons guidelines for definitive management of primary hyperparathyroidism. *JAMA Surg.* 2016 Oct 1;151(10):959-68. doi: 10.1001/jamasurg.2016.2310.
3. Khan AA, Hanley DA, Rizzoli R, Bollerslev J, Young JE, Rejnmark L, et al. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. *Osteoporos Int.* 2017 Jan;28(1):1-19. doi: 10.1007/s00198-016-3716-2.
4. Fraker DL, Harsono H, Lewis R. Minimally invasive parathyroidectomy: benefits and requirements of localization, diagnosis, and intraoperative PTH monitoring: long-term results. *World J Surg.* 2009 Nov;33(11):2256-65. doi: 10.1007/s00268-009-0166-4.
5. Norman J, Lopez J, Politz D. Abandoning unilateral parathyroidectomy: why we reversed our position after 15,000 parathyroid operations. *J Am Coll Surg.* 2012 Mar;214(3):260-9. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2011.12.007.
6. Horányi J, Duffek L, Szilávik R, Takács I, Tóth M, Romics L Jr. Intraoperative determination of PTH concentrations in fine needle tissue aspirates to identify parathyroid tissue during parathyroidectomy. *World J Surg.* 2010 Mar;34(3):538-43. doi: 10.1007/s00268-009-0351-5.
7. Genc H, Morita E, Perrier ND, Miura D, Ituarte P, Duh QY, et al. Differing histologic findings after bilateral and focused parathyroidectomy. *J Am Coll Surg.* 2003 Apr;196(4):535-40. doi: 10.1016/s1072-7515(03)00108-x.
8. Kluijfhout WP, Pasternak JD, Beninato T, Drake FT, Gosnell JE, Shen WT, et al. Diagnostic performance of computed tomography for parathyroid adenoma localization; a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol.* 2017 Mar;88:117-28. doi: 10.1016/j.ejrad.2017.01.004.
9. Mortenson MM, Evans DB, Lee JE, Hunter GJ, Shellingerhout D, Vu T, et al. Parathyroid exploration in the reoperative neck: improved preoperative localization with 4D-computed tomography. *J Am Coll Surg.* 2008 May;206(5):888-95. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2007.12.044.
10. Lavelly WC, Goetze S, Friedman KP, Leal JP, Zhang Z, Garret-Mayer E, et al. Comparison of SPECT/CT, SPECT, and planar imaging with single- and dual-phase (99m)Tc-sestamibi parathyroid scintigraphy. *J Nucl Med.* 2007 Jul;48(7):1084-9. doi: 10.2967/jnumed.107.040428.
11. Prommegger R, Wimmer G, Profanter C, Sauper T, Sieb M, Kovacs P, et al. Virtual neck exploration: a new method for localizing abnormal parathyroid glands. *Ann Surg.* 2009 Nov;250(5):761-5. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181bd906b.
12. Bocalatte LA, Higuera F, Gómez NL, de la Torre AY, Mazzaro EL, Galich AM, et al. Usefulness of 18F-fluorocholine positron emission tomography-computed tomography in locating lesions in hyperparathyroidism: a systematic review. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019 Aug 1;145(8):743-50. doi: 10.1001/jamaoto.2019.0574.
13. Allendorf J, DiGorgi M, Spanknebel K, Inabnet W, Chabot J, Logerfo P. 1112 consecutive bilateral neck explorations for primary hyperparathyroidism. *World J Surg.* 2007 Nov;31(11):2075-80. doi: 10.1007/s00268-007-9068-5.
14. Irvin GL 3rd, Carneiro DM, Solorzano CC. Progress in the operative management of sporadic primary hyperparathyroidism over 34 years. *Ann Surg.* 2004 May;239(5):704-8. doi: 10.1097/01.sla.0000124448.49794.74.
15. Grant CS, Thompson G, Farley D, van Heerden J. Primary hyperparathyroidism surgical management since the introduction of minimally invasive parathyroidectomy: Mayo Clinic experience. *Arch Surg.* 2005 May;140(5):472-8. doi: 10.1001/archsurg.140.5.472.
16. Lew JI, Irvin GL 3rd. Focused parathyroidectomy guided by intraoperative parathormone monitoring does not miss multiglandular disease in patients with sporadic primary hyperparathyroidism: a 10-year outcome. *Surgery.* 2009 Dec;146(6):1021-7. doi: 10.1016/j.surg.2009.09.006.
17. Udelsman R. Six hundred fifty-six consecutive explorations for primary hyperparathyroidism. *Ann Surg.* 2002 May;235(5):665-70. doi: 10.1097/0000658-200205000-00008.
18. Westerdaal J, Lindblom P, Bergenfelz A. Measurement of intraoperative parathyroid hormone predicts long-term operative success. *Arch Surg.* 2002 Feb;137(2):186-90. doi: 10.1001/archsurg.137.2.186.
19. Chen H, Pruhs Z, Starling JR, Mack E. Intraoperative parathyroid hormone testing improves cure rates in patients undergoing minimally invasive parathyroidectomy. *Surgery.* 2005 Oct;138(4):583-7. doi: 10.1016/j.surg.2005.06.046.
20. Westerdaal J, Bergenfelz A. Unilateral versus bilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism: five-year follow-up of a randomized controlled trial. *Ann Surg.* 2007 Dec;246(6):976-80. doi: 10.1097/SLA.0b013e31815c3fdd.
21. Chen H, Sokoll LJ, Udelsman R. Outpatient minimally invasive parathyroidectomy: a combination of sestamibi-SPECT localization, cervical block anesthesia, and intraoperative parathyroid hormone assay. *Surgery.* 1999 Dec;126(6):1016-21. doi: 10.1067/msv.2099.101433.
22. Fahy BN, Bold RJ, Beckett L, Schneider PD. Modern parathyroid surgery: a cost-benefit analysis of localizing strategies. *Arch Surg.* 2002 Aug;137(8):917-22. doi: 10.1001/archsurg.137.8.917.
23. Schneider DF, Mazeh H, Chen H, Sippel RS. Predictors of recurrence in primary hyperparathyroidism: an analysis of 1386 cases. *Ann Surg.* 2014 Mar;259(3):563-8. doi: 10.1097/SLA.0000000000000207.
24. Wharry LI, Yip L, Armstrong MJ, Virji MA, Stang MT, Carty SE, et al. The final intraoperative parathyroid hormone level: how low should it go? *World J Surg.* 2014 Mar;38(3):558-63. doi: 10.1007/s00268-013-2329-6.
25. Nussbaum SR, Zahradnik RJ, Lavigne JR, Brennan GL, Nozawa-Ung K, Kim LY, et al. Highly sensitive two-site immunoradiometric assay of parathyrin, and its clinical utility in evaluating patients with hypercalcemia. *Clin Chem.* 1987 Aug;33(8):1364-7.
26. Irvin GL 3rd, Dembrow VD, Prudhomme DL. Operative monitoring of parathyroid gland hyperfunction. *Am J Surg.* 1991 Oct;162(4):299-302. doi: 10.1016/0002-9610(91)90135-z.
27. Greene AB, Butler RS, McIntyre S, Barbosa GF, Mitchell J, Berber E, et al. National trends in parathyroid surgery from 1998 to 2008: a decade of change. *J Am Coll Surg.* 2009 Sep;209(3):332-43. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2009.05.029.
28. Khan ZF, Lew JI. Intraoperative parathyroid hormone monitoring in the surgical management of sporadic primary hyperparathyroidism. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2019 Dec;34(4):327-39. doi: 10.3803/EnM.2019.34.4.327.
29. Barczyński M, Konturek A, Hubalewska-Dydejczyk A, Cichon S, Nowak W. Evaluation of Halle, Miami, Rome, and Vienna intraoperative iPTH assay criteria in guiding minimally invasive parathyroidectomy. *Langenbecks Arch Surg.* 2009 Sep;394(5):843-9. doi: 10.1007/s00423-009-0510-z.
30. Chiu B, Sturgeon C, Angelos P. Which intraoperative parathyroid hormone assay criterion best predicts operative success? A study of 352 consecutive patients. *Arch Surg.* 2006 May;141(5):483-7. doi: 10.1001/archsurg.141.5.483.
31. Cherenko SM. Primary hyperparathyroidism: basics of pathogenesis, diagnosis and surgical treatment. K.: Express Polygraph, 2011. 148 p. Russian.
32. Чернишов СВ, винахідник; Чернишов СВ, правовласник. Спосіб мінімально інвазивного доступу до щитоподібної залози.

Патент України № 52522. Листопад 10, 2010 (Chernyshov SV, inventors; Chernyshov SV, assignee. Method of minimally invasive access to the thyroid gland. Patent of Ukraine 52522. Nov 10, 2010). Ukrainian.

Список скорочень

ІМ ПТГ — інтраопераційний моніторинг паратиреоїдного гормону

МГХ — моногландулярна хвороба

МІ ПТЕ — мінімально інвазивна паратиреоїдектомія

ПГХ — полігландулярна хвороба

ПТЕ — паратиреоїдектомія

ПЩЗ — паращитоподібна залоза

ПГПТ — первинний гіперпаратиреоз

ЩЗ — щитоподібна залоза

Use of intraoperative parathyroid hormone monitoring in minimally invasive surgery for the thyroid and parathyroid glands

S.V. Chernyshov^{1,2}, A.V. Tymkiv², A.V. Vovkanych², I.I. Komisarenko¹

¹State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

²Kyiv City Clinical Hospital No. 3

Abstract. Primary hyperparathyroidism (PHPT) is the third most common endocrine disease after diabetes mellitus and thyroid disease. Surgical intervention is the method for treatment of primary hyperparathyroidism. Currently, two approaches are used when performing parathyroidectomy (PTE): operation with bilateral revision of the parathyroid glands (PTG), performed through the Kocher approach, and focused unilateral PTE using minimally invasive technologies and intraoperative monitoring of parathyroid hormone (IM PTH). Adherents of bilateral revision justify a wider examination of the PTGs by the frequency of uninformative conclusions of topical diagnostic methods (up to 40%), as well as the incidence of development of multiglandular disease (MGD) of the PTG (up to 33%). Followers of focused minimally invasive PTE are guided by evidence from studies showing no statistically significant difference in treatment outcomes between the two approaches and improvements in such indicators as the duration of surgery, length of hospital stay, cost of surgery, and unconditional cosmetic effect. **The aim** is to compare the results of treatment of patients with PHPT when using IM PTH (mainly with minimally invasive surgical interventions) or when determining the PTH level one day after the completion of the operation (mainly by the classical method with revision of all PTGs).

Material and methods. To evaluate the effectiveness of the IM PTH method, 2 groups of patients were formed: the first (18 patients), in which PTH was determined intraoperatively 10-15 minutes after the removal of the PTG formation/formations, and the second (17 patients), in which PTH was determined the next day in planned order.

Results. When comparing two groups of patients, we did not reveal a statistically significant difference between the results of treat-

ment achieved using a minimally invasive approach and IM PTH and when performing PTE according to the classical technique with a visual assessment of all PTGs. **Conclusions.** IM PTH in terms of diagnostic effectiveness is not inferior to the assessment of the PTH level after surgery. The use of IM PTH allows performing PTE without the obligatory visual assessment of all PTGs. The performance of MI PTE with MI PTH demonstrates obvious advantages over classical approaches in the treatment of PHPT.

Keywords: primary hyperparathyroidism, minimally invasive surgery, surgical access, intraoperative monitoring of parathyroid hormone.

Для цитування: Чернишов С.В., Тимків А.В., Вовканич А.В., Комісаренко І.І. Використання інтраопераційного моніторингу рівня паратиреоїдного гормону в мінімально інвазивній хірургії щитоподібної та паращитоподібних залоз. *Ендокринологія*. 2022;27(4):311-318. DOI: 10.31793/1680-1466.2022.27-4.311.

Адреса для листування: Чернишов Сергій Вікторович, serviccher@gmail.com; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Чернишов Сергій Вікторович, канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділу хірургії ендокринних залоз ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0003-3530-2124; Тимків Андрій Васильович, лікар-хірург відділення ендокринної хірургії КНП «Київська міська клінічна лікарня №3», ORCID: 0000-0001-9209-6596; Вовканич Андрій Васильович, лікар-хірург відділення ендокринної хірургії КНП «Київська міська клінічна лікарня №3», ORCID: 0000-0002-9125-6612; Комісаренко Ігор Ігорович, науковий співробітник відділу хірургії ендокринних залоз ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0002-1808-667X.

Особистий внесок: Чернишов С.В. — розробка концепції статті, виконання операції, аналіз клінічних даних і написання рукопису; Тимків А.В. — участь у виконанні операції та аналіз клінічних даних; Вовканич А.В. — участь у виконанні операції та аналіз клінічних даних; Комісаренко І.І. — аналіз клінічних даних.

Фінансування: дослідження проводилось у рамках бюджетного фінансування за планом науково-дослідної роботи «Оптимізація діагностики, хірургічного лікування та прогнозування перебігу пухлин щитоподібної залози, інциденталом надниркових залоз та паратиреоїдних аденом» ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (№ державної реєстрації: 0117U000475).

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

Стаття: надійшла до редакції 07.11.2022 р.; перероблена 06.12.2022 р.; прийнята до друку 16.12.2022 р.; надрукована 30.12.2022 р.

For citation: Chernyshov SV, Tymkiv AV, Vovkanych AV, Komisarenko II. Use of intraoperative parathyroid hormone monitoring in minimally invasive surgery of the thyroid and parathyroid glands. *Endokrynologia*. 2022;27(4):311-318. DOI: 10.31793/1680-1466.2022.27-4.311.

Address for correspondence: Chernyshov Sergiy Viktorovich, serviccher@gmail.com; State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Vyshgorodska Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

Оригінальні дослідження

Information about the authors: Chernyshov Serhiy Viktorovich, Cand. Sci. (Medicine), Senior Researcher of the Department of Endocrine Surgery, State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0003-3530-2124; Tymkiv Andriy Vasyl'ovych, Surgeon, Department of Endocrine Surgery, UNCE «Kyiv City Clinical Hospital №3», ORCID: 0000-0001-9209-6596; Vovkanych Andriy Vasyl'ovych, Surgeon, Department of Endocrine Surgery, UNCE «Kyiv City Clinical Hospital №3», ORCID: 0000-0002-9125-6612; Komisarenko Ihor Ihorovych, Researcher of the Department of Endocrine Surgery, State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0002-1808-667X.

Personal contribution: Chernyshov S.V. — development of the concept of the paper, performing the surgery, analysis of clinical data and writing the manuscript; Tymkiv A.V. — participation in

performing the operation participation and analysis of clinical data; Vovkanych A.V. — participation in performing the operation participation and analysis of clinical data; Komisarenko I.I. — analysis of clinical data.

Funding: the study was conducted within the budget funding according to the plan of research work «Optimization of diagnosis, surgical treatment and prediction of the course of thyroid tumors, incidental adrenal glands and parathyroid adenomas» of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine» (№ state registration: 0117U000475).

Declaration of ethics: the authors declare that there is no conflict of interest or financial commitment.

Article: received November 07, 2022; revised December 06, 2022; accepted December 16, 2022; published December 30, 2022.

*To the memory of my friends and colleagues
Prof. Luciano Martini (Italy)
and Prof. Gunter Dörner (Germany)*

Our half-century quest to understand the etiology and pathogenesis of developmental disturbances of neuroendocrine control of reproduction and endocrine stress response (mini-review)

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 summarizes the main results of half a century of experimental research of the Department of Endocrinology of Reproduction and Adaptation in the field of congenital defects of the neuroendocrine system caused by pathogenic influences on the mother's body during critical periods of individual development. A neurochemical concept of androgen-dependent disorders of sexual differentiation of the brain is proposed, which relate to the regulation of ovarian cycles, sexual behavior, the function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and its response to stress. The role of corticosteroids in the early programming of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis of intrauterine fetus is shown. The neurohormonal mechanisms of the pathogenesis of prenatal stress syndrome are revealed and the ways of pharmacological prevention of its negative long-term consequences are outlined. Long-term effects of prenatal exposure to dibutyl phthalate, bisphenol A and ibuprofen as endocrine disruptors were studied. A new syndrome of hypersexuality and hyperandrogenism is described in male rats after maternal exposure to low doses of dibutyl phthalate during the critical period of sexual differentiation of the fetal brain. **Conclusions.** The research findings indicate the importance of further research in the field of so-called functional teratology. They are the pathogenetic basis for the prevention of a number of neuroendocrine and behavioral disorders.

Keywords: brain, sexual differentiation, neuroendocrine system, prenatal stress, sexual behavior, endocrine disruptors, rat.

For many years, the Department of Endocrinology of Reproduction and Adaptation (former

Laboratory of Neurohormonal Control of Reproduction), which I am heading since 1973 to present, conducts animal research in the fields of

Огляди

endocrine physiology, pathophysiology, pharmacology and oncology. Exploration of phenomena and mechanisms of the early and long-term neuroendocrine and behavioral consequences of various early-life influences on developing neuroendocrine system were kept as a mainstream of our research team activities [1-13]. Some of the results of these studies are presented in this review.

One of the mysterious phenomena was the formation of sexual differences in behavior and other physiological functions regulated by the neuroendocrine system. In the middle of the last century, it was found that epigenetic programming of the male type of these functions occurs in early life under the influence of testicular testosterone, while the female type is determined exclusively by the genome. This process occurs in the human fetal brain during the middle trimester of pregnancy, and in rodents in the pre- and early postnatal period, and is known as the sexual differentiation of the brain (SDB). The study of this problem made it possible to understand the pathogenesis of disorders of the ovulatory-menstrual cycles, infertility and sexual behavior deviations in some women born to mothers with hyperandrogenic conditions.

We started to work on neonatally androgenized female (NAF) rats trying to clarify changes in hormonal profile and leading neurochemical mechanisms underlying disturbances of SDB. For this purpose, testosterone propionate was administered to 2-5-day-old females. In adulthood, they demonstrated polycystic ovaries, anovulation, persistent estrous infertility, decreased levels of adenohipophyseal bioactive luteinizing hormone and hypothalamic gonadoliberin, as well as reduction of the uptake of 6,7-³H-estradiol-17 β (10 Ki/mM) by the hypothalamus, adenohipophysis and uterus tissues. Ovarian and blood plasma progesterone levels reduced significantly. Neonatal injection of testosterone propionate induced homo- or bisexual behavior and significant defeminization of the female-type sexual behavior. In particular, the lordosis index in NAF who were ovariectomized and primed with estradiol and progesterone decreased ten times.

Regarding the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPAA), we have shown that plasma corticosterone response to an acute restriction stress was completely absent in contrast to normal females. This phenomenon was found to be

associated with low levels of hypothalamic norepinephrine and impaired noradrenergic response to restriction stress. It should be emphasized that these experiments with the stereotaxic administration of norepinephrine were carried out on unanesthetized, freely moving animals in a cage, with periodic blood sampling from a catheterized heart for a period of one and a half hours.

Interestingly, there is coincidence in time between the organizing effect of sex hormones on the brain and the maturation of HPAA [14]. It was shown that long-term disorders of HPAA in NAF are associated with changes in the expression of corticoliberin mRNA and decline of corticoliberin content in the hypothalamus, as well as an increase in the content of glucocorticoid receptor in hypothalamic paraventricular nuclei [15].

The disorders of SDB were evidenced by attenuation of sexual differences of the spectrum of soluble cytosolic proteins in the discrete sex-dimorphic brain areas of NAF and normal males at postnatal days 5 and 10.

We focused on studying the preoptic area (POA) of the hypothalamus because it is associated with the regulation of male sexual behavior in rodent males. We have found that an early marker of SDB and an important mechanism in the pathogenesis of its disorder was steroid aromatase activity (SAA) in the POA. At postnatal day 10, conversion of [1,2,6,7-³H] testosterone to radiolabeled estradiol-17 β in the presence of a NADPH-generating system was 3-5 times higher in the POA of normal males in comparison with normal females. In the NAF, sex difference in the POA SAA disappeared due to its elevation.

Pathogenetic relevance of SAA in programming the NAF brain on the male type has been proven by significant reduction of occurrence of anovulation and persistent estrus in adult rats as result of inhibition of hypothalamic SAA with androst-1,4,6-trien-3,17-dion or androst-4-en-3,6,17-trion before neonatal androgenization.

It was reported that neonatally administered testosterone induces an increase in the concentration of norepinephrine in the whole brain of newborn female rats. We hypothesized that this is due to catechol estrogens, which are formed locally from testosterone-derived estradiol and compete with norepinephrine for binding sites on catechol-*O*-methyltransferase, and in this way

slows down the metabolism of norepinephrine, causing its accumulation in the hypothalamus. In support of this hypothesis, it turned out that SAA inhibitors prevent an increase in the norepinephrine content in the hypothalamus of NAF, whereas 4-hydroxyestradiol-17 β , unlike other studied catechol estrogens isomers, causes it to rise.

To clarify whether testosterone-induced increase in the content of norepinephrine in the hypothalamus is an associated phenomenon or is critically important for SDB, testosterone was administered to newborn females against the background of blockade of catecholamine synthesis by α -methyl-*p*-tyrosine. This drug prevented anovulation and preserved the proestrus surge of LH. On the other hand, an increase in the level of norepinephrine in the hypothalamus by the administration of tropolone, catechol-*O*-methyltransferase inhibitor, without testosterone did not disturb SDB. Moreover, the addition of tropolone to testosterone augmented the severity of anovulatory syndrome. Noticeably, blockade of adrenergic receptors was not capable of interfering with testosterone to disrupt SDB. We concluded that norepinephrine is involved in androgen-dependent SDB together with estrogen / catechol estrogen, and both of them function as non-synaptic inducers of neurocyte differentiation. The discovery of non-synaptic effects of norepinephrine was first demonstrated by us in a multicellular organism *in vivo*. The results of these studies formed the basis of our proposed neurochemical concept of hormone-neurotransmitter imprinting in the developing brain.

The crucial role of norepinephrine for natural brain development in males was found out in our experiments on castrated males bearing transplanted fragments of immature rat ovary in the anterior chamber of the eye. Normally, estrogens in blood circulation of mature male rats are unable to induce hypophyseal luteinizing hormone surge similar to what happens in females. During SDB, fetal testosterone reprograms the brain development, originally determined by the female type, and the hypothalamus becomes refractory to estrogen. However, if newborn males are injected with a norepinephrine synthesis blocker, α -methyl-*p*-tyrosine, luteal tissue appears in ovarian transplants and no cysts were found, which indicates the female type of hypothalamic-pituitary regulation of the ovaries.

In parallel with the SDB, the programming of HPAA takes place under the influence of maternal corticosteroids, which easily cross the placental barrier. An imbalance of corticosteroids of endogenous or exogenous origin disrupts the formation of fetal HPAA, which is found in the adult period of life. There are clinical observations that early use of corticosteroids has long-term adverse effects on neurodevelopment and HPAA function.

In experiments on Wistar rats, we studied the association of corticosteroid-induced HPAA programming disorders in terms of gender differences and in association with SDB [7, 9]. It turned out that catecholamines are the link between these processes.

Although corticosterone is the main glucocorticoid in rats, hydrocortisone was used in the experiments, because it is very close to corticosterone in terms of hormonal activities. Hydrocortisone acetate (HA) was administered to pregnant dams for the last week of gestation that caused their blood plasma corticosterone levels to rise by 53% on the final day. The use of SAA as an early marker of SDB disorder made it possible to detect its disorders in fetuses already at postnatal day 10. Enzyme activity in female offspring increased significantly in the POA that attenuated its sexual difference between males and females. In medial basal hypothalamus, prenatal HA led to impairment of formation of 5 α -reduced metabolites of testosterone.

In female pups, prenatal HA caused a decrease in norepinephrine levels in the POA with no changes in males resulting in disappearance of sex difference. This is likely due to the known effect of hydrocortisone inhibition of tyrosine hydroxylase in developing brain. At the same time, the rate of norepinephrine turnover in the POA of newborn males was increased. Prenatal HA caused an appearance of sex difference in the concentration of 5-hydroxyindolacetic acid, and serotonin metabolism in the POA, due to an increase of these parameters in females.

A change in the morphology of the suprachiasmatic and medial preoptic nuclei of the hypothalamus was also a manifestation of disturbed sexual dimorphism. Prenatal HA induced reduction of the neurocyte nuclei size in the suprachiasmatic nuclei of males to that of normal females. Perhaps this is a reflection of the violation of the

Огляди

programming the male sexual behavior, which is disturbed under the influence of prenatal HA, as well as the fertile potential.

On unanesthetized and unrestricted adult offspring, we have found that prenatally HA-exposed adult males, unlike females, do not respond to infusion of norepinephrine into the third brain ventricle by significant corticosterone rise in blood plasma. This was associated with the lack of stress-induced decline in the level of hypothalamic norepinephrine and increased synthesis of GABA. Contrary, experimental females demonstrated moderately enhanced HPAА and norepinephrine stress response.

Similar to HA, prenatal dexamethasone caused disorders of SDB eliminating sex difference of SAA in developing POA. Therefore, it is not surprising that males demonstrate abnormalities of sexual behavior in adulthood. HPAА and norepinephrine responses to restriction stress were similar to that of induced by HA.

The results of studies indicate the need for limited use of corticosteroids for the prevention of fetal distress syndrome with the threat of preterm birth.

A large part of our research was devoted to the prenatal stress syndrome (PSS) in male rats and other rodents born to stressed pregnant mothers. PSS is characterized by a low copulatory activity, homo- and bisexual behavior in adulthood and other abnormalities. G. Dörner and co-workers were doing such kind of research, and they were the first to obtain evidences that PSS is present in real human life [16-18].

We have shown that the restriction of pregnant rats during the last week of pregnancy leads to deficiency of SAA and changes in sex-specific protein distribution in the POA of newborn male offspring, as well as to reduction of the volumes of neuron nuclei in the medial preoptic and supra-chiasmatic nuclei. Next, we found out changes in the concentrations and metabolic turnover of catecholamines in the brain, and these changes are the predictors of violations in the direction of the brain demasculinization. Those disorders could be induced by prenatal β -endorphin and prevented by prenatal naltrexone, opioid receptor blocker, which indicate involvement of opioids in the brain demasculinization. Prenatal nimodipine, calcium ion blocker, normalized male sexual behavior in PSS and prevented modification of

the HPAА stress-responses. Obviously, calcium signaling plays an important role in the pathogenesis of PSS. Various manifestations of PSS could be prevented by prenatal use of dexamethasone, β -phenyl- γ -aminobutyric acid (GABA antagonist), and methyl dopa.

The impact of endocrine disrupting chemicals as environmental pollutants on the developing brain organization have been in the circle of scientific interest of many investigators. We have contributed to the study of this issue in relation to the potential risk of exposure of the fetus to low doses of dibutyl phthalate and bisphenol A at SDB time window (15-21 gestation days). Dibutyl phthalate and bisphenol A can transfer across the placenta [19, 20].

The dose of dibutyl phthalate we used (100 mg/kg b.w. /day) was close to NOAEL (no observable adverse effect level) for rats (the NOAEL for developmental toxicity of dibutyl phthalate was established based on pup body weight and reproductive lesions at 50 mg/kg b.w. /day) [21]. As a result, we have discovered the phenomenon of prenatal dibutyl phthalate-induced hyperactive sexual behavior in young male offspring accompanied by a twice-increased level of testosterone in blood plasma. The hyperandrogenic status was then replaced by an accelerated involution of the reproductive system, including weakened male sexual behavior, androgen deficiency, oligospermia, etc.

Low doses of prenatal bisphenol A (25 mcg/kg b.w. /day), which was 200 times less of NOAEL for rats (5 mg/kg b.w. /day) [22], did not cause teratogenic effects, but adult male descendants demonstrated almost complete suppression of copulatory components of male sexual behavior, meanwhile testosterone level was preserved. After orchietomy and priming with estradiol and progesterone, they expressed lordosis behavior on contact with normal males. Histological and karyometric characteristics of the medial preoptic nuclei showed a decreased activity of neurocytes, which correlated with weakened male sexual behavior. Probably, the violation of SDB is due to the antagonistic action of bisphenol A against testicular testosterone of the fetus because of estrogen-like activity of the disruptor.

Our recent studies have looked at ibuprofen as a possible etiological agent that interferes with SDB programming. Ibuprofen, a widespread inhibitor of prostaglandin synthesis, is used as an

anti-inflammatory and analgesic drug. Although it is contraindicated in pregnancy, in real life many pregnant women take ibuprofen. The majority of pregnant women in the Western world report intake of mild analgesics, and some of them exhibit antiandrogenic properties [23]. In the USA and Great Britain, ibuprofen is one of the most frequently used analgesics by pregnant women with up to 18-28% reporting use [24,25].

In adult male rats, prenatally exposed to ibuprofen, a weakening of copulatory behavior was found by us without a change in sexual behavior according to the female type. Prenatal use of ibuprofen caused oxidative stress in the testis and the prostate of rats.

Research in the field of functional teratology remains relevant and will be continued.

Conclusions

The research findings indicate the importance of further research in the field of so-called functional teratology. They are the pathogenetic basis for the prevention of a number of neuroendocrine and behavioral disorders.

References

- Nosenko ND, Reznikov AG. Sexual differentiation of the brain as a manifestation of its plasticity. *Neurophysiology*. 2001 Mar 01;33(2):125-34. doi: 10.1023/A:1012388427974.
- Reznikov AG. Neurotransmitters and brain sexual differentiation. In: Dörner G (Günter), Kawakami M, eds. *Hormones and brain development: proceedings of an international symposium held in Berlin; 1978 September 6-8; Berlin, GDR*. Amsterdam; New York: Elsevier/ North-Holland Biomedical Press, 1978. p. 175-9.
- Reznikov AG. Sex hormones and the brain differentiation. Kiev: Naukova dumka, 1982. 252 p. Russian.
- Reznikov AG. Estrogen metabolites and biogenic amines as determinants of steroid-dependent brain differentiation. In: Dörner G, McCann SM, Martini L, eds. *Systemic Hormones, Neurotransmitters and Brain Development*. International Symposium, Berlin, September 1985. *Frontiers Neurology Neuroscience*. Basel: Karger, 1986;12:96-102. doi: 10.1159/000412738.
- Reznikov AG. Hormone-neurotransmitter imprinting in the neuroendocrine control of reproduction. New York: Harwood Academic Publishers, 1994. 90 p.
- Reznikov OG. Perinatal programming of disorders of endocrine functions and behavior. Kyiv: Naukova dumka, 2019, 272 p. Ukrainian.
- Reznikov AG, Nosenko ND, Tarasenko LV. Prenatal stress and glucocorticoid effects on the developing gender-related brain. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1999 Apr-Jun;69(1-6):109-15. doi: 10.1016/s0960-0760(98)00151-4.
- Reznikov AG, Pyshak VP, Nosenko ND, Tkachuk SS, Myslitskiy VF. Prenatal stress and neuroendocrine pathology. Chernovtsy: Medakademia Publishers; 2004. 320 p. Russian.
- Reznikov A, Nosenko N, Tarasenko L, Sinitsyn P, Polyakova L, Mishunina T. Neuroendocrine disorders in adult rats treated prenatally with hydrocortisone acetate. *Exp Toxicol Pathol*. 2008 Sep;60(6):489-97. doi: 10.1016/j.etp.2008.05.004.
- Reznikov A, Sachynska O, Lymareva A, Faliush O. Developmental, behavioral and endocrine alterations in male rats at early and late postnatal life following *in utero* exposure to low dose di-n-butylphthalate. *Toxicol Res*. 2020 Jul 6;37(2):173-181. doi: 10.1007/s43188-020-00050-5.
- Reznikov AG, Sachynska OV, Lymareva AA, Polyakova LI. Sexual behavior, profile of steroid hormones, and morphology of the medial preoptic nuclei in F1 male rat progeny prenatally exposed to low-dose bisphenol A. *Neurophysiology*. 2020 May 04. 52(5):388-96. doi: 10.1007/s11062-021-09895-4.
- Sinitsyn PV, Tarasenko LV, Reznikov AG. Modifications of reactions of the hypothalamo-hypophyseal-adrenocortical system to noradrenergic and corticotropic stimulations in rats subjected to prenatal hydrocortisone treatment. *Neurophysiology*. 2005 Nov 10;37(1):19-23. doi: 10.1007/s11062-005-0040-4.
- Tarasenko LV. Metabolism of testosterone in the brain of rats exposed to dexamethasone in the prenatal period. *Endokrynologia*. 2001 6(Supplement):293. Ukrainian.
- McEwen BS, Coirini H, Westlind-Danielsson A, Frankfurt M, Gould E, Schumacher M, et al. Steroid hormones as mediators of neural plasticity. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1991 Aug;39(2):223-32. doi: 10.1016/0960-0760(91)90067-f.
- Seale JV, Wood SA, Atkinson HC, Lightman SL, Harbuz MS. Organizational role for testosterone and estrogen on adult hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in the male rat. *Endocrinology*. 2005 Apr;146(4):1973-82. doi: 10.1210/en.2004-1201.
- Dörner G. Environment- and gene-dependent human ontogenesis, sociogenesis and phylogenesis (eco-geno-onto-socio-phylogenesis). *Neuro Endocrinol Lett*. 2004 Jun;25(3):164-8.
- Dörner G, Geier T, Ahrens L, Krell L, Münx G, Sieler H, et al. Prenatal stress as possible aetiological factor of homosexuality in human males. *Endokrinologie*. 1980 Jun;75(3):365-8.
- Dörner G, Schenk B, Schmiedel B, Ahrens L. Stressful events in prenatal life of bi- and homosexual men. *Exp Clin Endocrinol*. 1983 Jan;81(1):83-7. doi: 10.1055/s-0029-1210210.
- Saillenfait AM, Payan JP, Fabry JP, Beydon D, Langonne I, Gallissot F, et al. Assessment of the developmental toxicity, metabolism, and placental transfer of Di-n-butyl phthalate administered to pregnant rats. *Toxicol Sci*. 1998 Oct;45(2):212-24. doi: 10.1006/toxs.1998.2518.
- Balakrishnan B, Henare K, Thorstensen EB, Ponnampalam AP, Mitchell MD. Transfer of bisphenol A across the human placenta. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Apr;202(4):393.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2010.01.025.
- Zhang Y, Jiang X, Chen B. Reproductive and developmental toxicity in F1 Sprague-Dawley male rats exposed to di-n-butyl phthalate *in utero* and during lactation and determination of its NOAEL. *Reprod Toxicol*. 2004 Jul;18(5):669-76. doi: 10.1016/j.reprotox.2004.04.009.
- Arambula SE, Jima D, Patisaul HB. Prenatal bisphenol A (BPA) exposure alters the transcriptome of the neonate rat amygdala in a sex-specific manner: a CLARITY-BPA consortium study. *Neurotoxicology*. 2018 Mar;65:207-20. doi: 10.1016/j.neuro.2017.10.005.
- Kristensen DM, Lesné L, Le Fol V, Desdoits-Lethimonier C, Dejuq-Rainsford N, Leffers H, et al. Paracetamol (acetaminophen), aspirin (acetylsalicylic acid) and indomethacin are anti-androgenic in the rat foetal testis. *Int J Androl*. 2012 Jun;35(3):377-84. doi: 10.1111/j.1365-2605.2012.01282.x.
- Ben Maamar M, Lesné L, Hennig K, Desdoits-Lethimonier C, Kilcoyne KR, Coiffec I, et al. Ibuprofen results in alterations of human fetal testis development. *Sci Rep*. 2017 Mar 10;7:44184. doi: 10.1038/srep44184.
- Rifas-Shiman SL, Cardenas A, Hivert MF, Tiemeier H, Bertoldi AD, Oken E. Associations of prenatal or infant exposure to acetaminophen or ibuprofen with mid-childhood executive function and behaviour. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2020 May;34(3):287-98. doi: 10.1111/ppe.12596.

Abbreviation

HA — hydrocortisone acetate

HPA — hypothalamic-pituitary-adrenal axis

Огляди

NAF — neonatally androgenized female rats

NOAEL — no observed adverse effect level

PND — postnatal day

POA — preoptic area

PSS — prenatal stress syndrome

SAA — steroid aromatase activity

SDB — sexual differentiation of the brain

Наш півстолітній пошук розуміння етіології та патогенезу порушень розвитку нейроендокринної регуляції репродукції та ендокринної реакції на стрес (міні-огляд)

О.Г. Резніков

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

Резюме. В оглядовій статті підсумовані основні результати півстолітніх експериментальних досліджень Відділу ендокринології репродукції та адаптації в галузі вроджених вад нейроендокринної системи, зумовлених патогенними впливами на материнський організм під час критичних періодів індивідуального розвитку. Досліджено патогенез перинатальних порушень формування нейроендокринних систем репродукції та адаптації, ендокринних та поведінкових наслідків цих порушень у віковому аспекті. Запропоновано нейрохімічну концепцію андрогензалежних розладів статевої диференціації мозку, які стосуються регуляції оваріальних циклів, статевої поведінки, функції гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи та її реакції на стрес. Показана роль кортикостероїдів у ранньому програмуванні гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи внутрішньоутробного плоду та виявлено аномалії її реакції на стресогенні чинники в дорослому житті експериментальних тварин. Розкрито нейрогормональні механізми патогенезу синдрому пренатального стресу, зокрема роль гаммааміномасляної кислоти і катехоламінергічної системи гіпоталамуса, і накреслено шляхи фармакологічної профілактики його негативних віддалених наслідків. Досліджено віддалені ефекти пренатальної експозиції до дибутилфталату, бісфенолу А та ібупрофену в якості ендокринних дизрапторів. Описано новий синдром гіперсексуальності та гіперандрогенії в самців щурів після експозиції материнського організму до низьких доз дибутилфталату протягом критичного періоду статевої диференціації мозку плоду. **Висновки.** Результати досліджень свідчать про важливість подаль-

ших пошуків у галузі так званої функціональної тератології. Вони є патогенетичною основою для профілактики низки розладів нейроендокринної регуляції та поведінки.

Ключові слова: мозок, статева диференціація, нейроендокринна система, пренатальний стрес, статева поведінка, ендокринні дизраптори, щури.

Для цитування: Резніков О.Г. Наш півстолітній пошук розуміння етіології та патогенезу порушень розвитку нейроендокринної регуляції репродукції та ендокринної реакції на стрес (міні-огляд). Ендокринологія. 2022;27(4):319-324. DOI: 10.31793/1680-1466.2022.27-4.319.

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: Резніков Олександр Григорович, 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 18.10.2022 р.; перероблена 05.11.2022 р.; прийнята до друку 16.12.2022 р.; надрукована 30.12.2022 р.

For citation: Reznikov AG. Our half-century quest to understand the etiology and pathogenesis of developmental disturbances of neuroendocrine control of reproduction and endocrine stress response (mini-review). Endokrynologia. 2022;27(4):319-324. DOI: 10.31793/1680-1466.2022.27-4.319.

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: Reznikov Aleksander Grigorievich — 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 A.G. — 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 October 18, 2022; revised November 05, 2022; accepted December 16, 2022; published December 30, 2022.

DOI: 10.31793/1680-1466.2022.27-4.325

Основні транскрипційні фактори, які беруть участь у функціонуванні стовбурових клітин. Особливості їх активації та експресії в β -клітинах підшлункової залози (Частина 1)

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. Трансплантація клітин є найбільш перспективним і фізіологічним підходом до лікування дисфункції ендокринних залоз. Отримані дані свідчать про ефективність застосування стовбурових клітин (stem cells, SC) для лікування низки ендокринних захворювань і, в першу чергу, цукрового діабету 1-го типу. SC — це клітини з клонотенним потенціалом, які можуть самостійно відновлюватися та диференціюватися в різні типи клітин. Вони відповідають за регенерацію та розвиток органів і тканин. SC надають багато можливостей для регенеративної медицини та слугують перспективною модельною системою для вивчення ранніх стадій розвитку ембріона людини. З'ясовано багато молекулярних механізмів, що лежать в основі самовідновлення та диференціації SC. Основні сигнальні шляхи, задіяні в SC, є JAK/STAT, Notch, MAPK/ERK, PI3K/Akt, NF- κ B, Wnt, Hedgehog (Hh), TGF- β та Hippo, які реалізують свою дію через численні, специфічні для кожного шляху транскрипційні фактори. Аналіз їх статусу та послідовності активації, пригнічення і взаємодії надзвичайно важливий в контексті функціонування SC.

Прорив у генерації плюрипотентних клітин із соматичних був досягнутий шляхом надекспресії специфічних факторів транскрипції. І ембріональні SC (embryonic stem cells, ESC), і індуковані плюрипотентні стовбурові клітини (induced pluripotent stem cells, iPSC) відрізняються здатністю розмножуватися в недиференційованому стані та диференціюватися в будь-який тип клітин в організмі людини, що відображає їх величезний терапевтичний потенціал.

Розробка протоколів для диференціації плюрипотентних клітин до β -клітин, що виробляють інсулін, вимагає

Огляди

чіткого розуміння участі та перехресної взаємодії цілого ряду сигнальних систем клітини та залежних від них транскрипційних факторів. У протоколах розвитку β -клітин із плюрипотентних клітин було встановлено шість стадій із використанням специфічних індуквальних факторів. Для оцінки прогресу та ефективності процесу диференціації використовуються специфічні маркери.

Ключові слова: стовбурові клітини, сигнальні шляхи, транскрипційні фактори.

Прорив у генерації плюрипотентних клітин із соматичних було досягнуто шляхом над-експресії специфічних факторів транскрипції [1]. ESC та iPSC відрізняються здатністю розмножуватися в недиференційованому стані та диференціюватися в будь-який тип клітин в організмі людини, що відображає їх величезний терапевтичний потенціал. Однак та сама пластичність, яка дозволяє плюрипотентним стовбуровим клітинам генерувати сотні різних типів клітин, ускладнює їх контроль та представляє певну небезпеку з точки зору розробки клітинного продукту зі стовбурових клітин. На щастя, шляхи розвитку для різних видів дуже консервативні; сигнальні шляхи, які регулюють диференціацію клітин людини, подібні до тих, які регулюють ці процеси в інших організмах [2].

Розробка протоколів для диференціації плюрипотентних клітин до β -клітин, вимагає серії молекулярних сигналів, які можна було б виявити в моделях *in vivo* [3]. У протоколах розвитку β -клітин із плюрипотентних клітин було встановлено шість стадій із використанням специфічних індуквальних факторів для отримання острівців, що містять β -клітини. Для оцінки прогресу та ефективності процесу диференціації використовуються специфічні маркери [4]. Перші три стадії диференціації породжують майже однорідну (приблизно на 90% клональну) популяцію попередників, які експресують основний фактор транскрипції гомеобокс підшлункової залози та дванадцятипалої кишки 1 (pancreatic and duodenal homeobox 1, PDX1). Після цього окремі популяції ідентифікуються шляхом визначення С-пептиду, пан-ендокринного маркера хромограніну А (chromogranin A, CHGA) та фактора транскрипції β -клітин NKX6.1.

Індукцію ентодерми з плюрипотентних SC вивчали на моделях тварин, і серед

найважливіших факторів, які регулюють цей початковий крок до зародкової лінії, є надродина факторів росту, зокрема трансформувальний фактор росту бета (transforming growth factor beta, TGF- β). Утворення дефінітивної ентодерми визначається експресією білка forkhead box protein A2 (FOXA2) та транскрипційного фактора SRY-box 17 (SOX17). Після появи дефінітивної ентодерми, ентодерма підшлункової залози (ПШЗ) детермінується наявністю факторів PDX1, NK6 homeobox 1 (NKX6.1), SOX9 та асоційований із підшлунковою залозою фактор транскрипції 1A (pancreas-associated transcription factor 1A, PTF1A) [5]. Потім клітини ентодерми ПШЗ діляться на ендокринну та екзокринну залозу. Протоки екзокринної ПШЗ підтримують експресію SOX9, а ацинарні клітини – експресію PTF1A [6]. Ендокринні клітини-попередники зберігають експресію PDX1 та NKX6.1, але, перш за все, вони індукують експресію нейрогенін 3 (neurogenin-3, NEUROG3) та нейронна диференціація 1 (neuronal differentiation 1, NEUROD1).

Деякі фактори транскрипції мають вирішальне значення для специфікації та диференціації ендокринного лінеажу, такі як NEUROG3 та NEUROD1. Показано, що пізні дозрівання β -клітин регулюється такими факторами, як V-maf гомолог А онкогену м'язово-апоневротичної фібросаркоми (V-maf musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog A, MAFA), MAFB, білок парного боксу (paired box gene, PAX6) та естроген-зв'язаний рецептор- γ (estrogen-related receptor- γ , ERR- γ), також відомий як NR3B3 [7, 8].

PDX1

PDX1 є фактором транскрипції, експресія якого спостерігається ще на ембріональному 8,5 дня (E8,5) на 5-6 стадіях сомітів у мишей та приблизно на 4-му тижні вагітності в

людини [7, 9]. PDX1 необхідний для раннього ембріонального розвитку ПШЗ, а також для подальшої диференціації лінеажів залози. Коли експресія PDX1 з E11.5 (після утворення нормального епітелію та протоків ПШЗ) блокується - протягом усього періоду пологів у вагітних мишей, розвиток ПШЗ також зупиняється, про що свідчить нерозвинений залишок ПШЗ, що складається лише з протоків, але без ацинарів або β -клітин.

У зрілих β -клітинах виснаження та зниження кількості PDX1 індукує непереносність глюкози, що свідчить про критичну роль PDX1 у підтримці функції β -клітин [7]. Це уявлення також підтверджується ідентифікацією MODY4 (maturity-onset diabetes of the young 4) – типу діабету, спричиненого моногенними гетерозиготними дефектами в гені PDX1 [10]. У мишей із нецукровим діабетом (NOD) та в пацієнтів із цукровим діабетом 1-го типу (ЦД1) виявляють аутоантитіла до PDX1, а це свідчить, що PDX1 може бути аутоантигеном при ЦД1 [11]. При цукровому діабеті 2-го типу людини (ЦД2) рівень експресії PDX1 β -клітин острівців також порушується [12]. Ці дані підкреслюють вирішальну роль PDX1 у ранньому формуванні ембріональної ПШЗ, специфікації різних ендокринних лінеажів і пізнішого дозрівання функціональних β -клітин.

ChIP-seq (chromatin immunoprecipitation sequencing) для PDX1 виявив загалом 8088 зв'язаних із PDX1 областей, які відносяться до 5664 генів в РР (human pancreatic progenitors), отриманих з iPSC. Таргетні області PDX1 включають важливі транскрипційні фактори ПШЗ, такі як сам PDX1, RFX6, HNF1B і MEIS1, які активуються під час процесу диференціювання. Це було виявлено за допомогою активного маркера хроматину H3K27ac і профілю експресії мРНК, що свідчить про існування авторегуляторного зворотного зв'язку, який підтримує експресію PDX1 та ініціює програму активації факторів транскрипції ПШЗ. Було ідентифіковано кілька таргетних генів PDX1 людини, включаючи RFX3, необхідний для цикліогенезу та ендокринної диференціації в мишей, і ліганд рецептора Notch DLL1, який важливий для ендокринної індукції. Порівняння профілів експресії PDX1 з РР і острівців дорослої людини виявило набори специфічних для стадії

генів-мішеней, пов'язаних із раннім розвитком ПШЗ та функцією дорослих β -клітин відповідно. Крім того, виявили збагачення ЦД2-асоційованих SNP у ділянках активного хроматину з РР, отриманих з iPSC. Два з цих SNP знаходяться в ділянках зайнятих PDX1, які розташовані в інтронних областях *TCF7L2* і *HNF1B*. Обидва ці гени є ключовими регуляторами транскрипції ендокринної індукції, а мутації в цис-регуляторних областях визначають схильність до діабету [10].

Було зазначено, що комбінація PDX1, MAFA та NEUROG3 здатна перепрограмувати різні типи клітин на β -подібні клітини ПШЗ (pancreatic β -like cells – p β LC) [13]. Pax4, фактор транскрипції, відіграє ключову роль у регуляції дозрівання β -клітин ПШЗ (p β C). Досліджувалась здатність Pax4 синергетично діяти з PDX1, NEUROG3 і MAFA для диференції мезенхімальних стовбурових клітин пуповини людини (HuMSC) у функціональні p β Cs *in vitro*. HuMSC трансфіковані аденовірусом (Ad), що експресує GFP (enhanced green fluorescence protein), Pax4 (Ad-Pax4), PDX1+MAFA+NEUROG3 (Ad-3F) або Ad-Pax4 + Ad-3F.

Результати свідчать про те, що порівняно з Ad-3F клітинами, котрансфіковані Ad-Pax4 і Ad-3F, експресували вищі рівні інсуліну і С-пептиду, а також гени, що експресуються в клітинах-попередниках β ПШЗ, і секретували більше інсуліну у відповідь на підвищення рівня глюкози. Це дослідження продемонструвало, що Pax4 був здатний синергетично діяти з факторами транскрипції PDX1, NEUROG3 і MAFA для перетворення HuMSC у функціональні p β LC. HuMSC можуть бути потенційними посівними клітинами для генерування функціональних p β LC при терапії діабету [14].

NEUROG3

NEUROG3 є членом сімейства факторів транскрипції типу основна спіраль-петля-спіраль (bHLH), які беруть участь у функціонуванні центральної нервової системи та розвитку ембріональної ПШЗ. Він є раннім маркером клітин, що диференціюються до первинної ендокринної долі. NEUROG3-нульові миші демонструють нездатність до утворення ендокринних клітин-попередників, тоді як надекспресія фактора призводить до прискорення диференціації.

Огляди

Під час ембріонального розвитку ПШЗ миші експресія *NEUROG3* спочатку спостерігається в дорсальному епітелії ПШЗ на стадії E9, зростає між E9,5 та E15,5, а потім зменшується до дуже низького рівня в підшлунковій залозі новонароджених. За розвитку ПШЗ людини експресія спостерігається з 8-го тижня і досягає свого піка приблизно на 11-му тижні [9]. *NEUROG3* розглядається як проендокринний ген, критичний для ендокринної долі ПШЗ, оскільки він не ко-експресується з гормонами зрілих ендокринних клітин, таких як інсулін, глюкагон, соматостатин та поліпептид ПШЗ. Форсована експресія гена *NEUROG3* в клітинах-попередниках ПШЗ в ембріонах миші під контролем промотора *PDX1* викликає диференціювання ендокринних клітин, насамперед альфа-клітин, і блокує розвиток екзокринних клітин. І навпаки, у мишей із дефіцитом *NEUROG3* чотири типи клітин острівців (альфа, бета, дельта та клітини поліпептиду ПШЗ) та клітини-попередники ендокринної системи не генеруються, і новонароджені вмирають від діабету [15].

Цікаво, що *NEUROG3*^{+/-} гетерозиготні острівці не виявляють помітної різниці від острівців *NEUROG3*^{+/+} щодо експресії *PDX1*, *NKX6.1*, *GLUT2*, *MAFA* та *MAFB* на клітину [16]. Це свідчить про те, що поки клітини розвиваються в ендокринному напрямку замість екзокринного під час стимуляції *NEUROG3*, відносно низький рівень *NEUROG3* в клітинах несуттєво впливає на диференціацію β -клітин.

Всупереч цим спостереженням, залишається неясним, чи необхідний *NEUROG3* для розвитку β -клітин у людини. На відміну від досліджень на мишах, усі зареєстровані пацієнти з біалельними мутаціями в *NEUROG3* мали функціональні ендокринні клітини, здатні вивільняти С-пептид, попри важкий кишковий анендокриноз із дитинства [17]. Ці випадки вказують на наявність клітин, що секретують інсулін, і причина цього поки що невідома. Цілком можливо, що ці мутації є гіпоморфними або нульовими, враховуючи той факт, що тести на функціональність в основному обмежуються здатністю активувати *NEUROD1*. Однак, очевидно, що *NEUROG3* має велике значення для розвитку та функціонування β -клітин, оскільки всі біалельні мутувані

пацієнти мають постійний діабет, хоча граничний рівень потреби в *NEUROG3* може бути відносно низьким, оскільки всі гетерозиготні батьки не мають діабету. У мишей ЦД1 db/db рівень експресії *NEUROG3* помітно підвищується [18]. На відміну від цього, немає жодних доказів, що свідчать про зміну експресії *NEUROG3* у β -клітинах людини при ЦД2 [12]. У мишей із NOD хронічна інфільтрація імунних клітин у підшлункову залозу корелює з появою *NEUROG3*-позитивних клітин, що вказує на певну ступінь неогенезу β -клітин під час автоімунного запалення [19]. Подібно до β -клітин людини при ЦД2, дослідження не показують різниці у відсотках клітин із *NEUROG3* (5-10%) між здоровими і ЦД1-острівцями людини [7, 20].

MAFA

MAFA, також відомий як *RIPE3b1*, є членом сімейства MAF з основною лейциновою застібкою. Він ідентифікований як фактор транскрипції, який специфічно зв'язується з консервативним інсуліновим ехансерним елементом — *RIPE3b/C1-A2* і активує експресію гена інсуліну. У мишей *MAFA* спочатку виявляється в E13,5 тільки в інсулін-продуруючих клітинах і експресується виключно в β -клітинах ПШЗ дорослих тварин. Подібно до гризунів, *MAFA* майже не виявляється в ембріонах людини до 21 тижня та експресія поступово зростає після народження. Зв'язок між експресією *MAFA* та розвитком *GSIS*, а також, між експресією *MAFA* та зрілістю β -клітин, підтверджується дослідженнями на мишах із дефіцитом *MAFA*, які демонструють порушення *GSIS*, аномальну архітектуру острівців та явний діабет після пологів через 50 тижнів [7]. Навпаки, чутливість до глюкози може бути досягнута в неонатальних острівцях дводенних тварин (P2), якщо утворення *MAFA* індукується аденовірус-опосередкованою гіперекспресією [21]. Дослідження показали, що острівці осіб із ЦД2 мають гіршу здатність до *GSIS*, ніж нормальні острівці, що супроводжується порушенням експресії *MAFA* [12]. Крім того, було показано, що функціональні поліморфізми *MAFA* асоціюються з ЦД1 на моделі мишей NOD та в пацієнтів [22]. Індукція експресії *MAFA* також важлива для регенерації функціональних і зрілих β -клітин із плюрипотентних стовбурових

клітин. Фізіологічно керована індукція MAFA в hESC виявляється корисною для поліпшення GSIS [23]. Крім того, ектопічна експресія MAFA поза нормальним контекстом щодо розвитку PDX1-позитивних або NEUROG3-позитивних ендокринних попередників ПШЗ, шкідлива для диференціації β-клітин [24]. А це підкреслює, що тонке налаштування часового вікна та рівня експресії MAFA мають вирішальне значення для правильного дозрівання β-клітин.

Взаємодія між PDX1, NEUROG3 та MAFA

На додаток до своєї незалежної ролі в розвитку та дозріванні β-клітин, PDX1, NEUROG3 та MAFA також взаємодіють та взаємно регулюються в процесі розвитку ПШЗ. Через обмежену доступність β-клітин людини взаємодія між трьома факторами краще вивчена на моделях гризунів. PDX1 регулює експресію NEUROG3. Миші з гомозиготною мутацією передчасного усічення PDX1 на С-кінці, яка не важлива для органогенезу ПШЗ, демонструють зменшення кількості NEUROG3-позитивних клітин починаючи від E13,5 до P1. Крім того, рівні транскрипції NEUROG3, а також інших факторів транскрипції, що регулюють експресію гена NEUROG3, включаючи SOX9, Hnf6, Hnf1b та FOXA2, зменшуються у мишей з мутованим PDX1. Це свідчить про те, що PDX1 регулює NEUROG3 безпосередньо, але не виключно, завдяки його ролі у формуванні клітин-попередників ПШЗ. PDX1 також регулює експресію MAFA [7], оскільки експресія гена MAFA в острівцях мишей із нокаутом PDX1 знижується порівняно з мишами дикого типу.

Схоже, що NEUROG3 має мінімальний вплив на PDX1, оскільки мовчання NEUROG3 в hESC лише незначно зменшує кількість PDX1-позитивних клітин порівняно з hESC дикого типу [25]. Інші фактори β-клітин також беруть участь у функціональній взаємодії між PDX1, NEUROG3 та MAFA. Наприклад, PDX1 безпосередньо взаємодіє з NEUROD1 і утворює комплекс активації транскрипції на промоторі гена інсуліну [7]. Разом з NKX2.2, транскрипційним фактором нижче в регуляторному ланцюгу щодо NEUROG3 [26] та FOXA2, ключовим маркерним геном клітин дефінітивної ентодерми, PDX1 регулює

експресію MAFA, специфічну для β-клітин, шляхом зв'язування з енансерним регіоном MAFA. MAFA та споріднені з ним білки MAFB також регулюють експресію PDX1 шляхом зв'язування з контрольним регіоном Area II, що сприяє транскрипції PDX1 *in vivo* [7].

NEUROD1

Фактор транскрипції NEUROD1 (Neuronal Differentiation 1) необхідний для дозрівання β-клітин та збільшення клітинної маси острівців ПШЗ. Мутації гена *Neurod1* викликають діабет у людей та мишей. Однак деякі аспекти щодо необхідності NEUROD1 для розвитку ПШЗ до кінця не вивчені [27].

Комплексна взаємодія мереж факторів транскрипції регулює специфіку, диференціацію, експансію та дозрівання ендокринних клітин у підшлунковій залозі, що розвивається [28, 29]. Фактор транскрипції NEUROD1 зі структурним мотивом — основна структура спіраль-петля-спіраль (bHLH — basic helix–loop–helix) утворює гетеродимери з іншими білками bHLH і активує транскрипцію генів, які містять специфічну послідовність ДНК, відому як E-box. Білок масою 39920 Да складається з 356 амінокислот. В острівцевих клітинах, фосфорилується по Ser-274 при стимуляції глюкозою, що може бути необхідним для ядерної локалізації. В активованих нейронах, фосфорилування по Ser-335 сприяє росту дендритів. Фосфорилується MAPK1, що регулює гетеродимеризацію та зв'язування ДНК. Фосфорилування по Ser-266 та Ser-274 посилює трансактивацію інсулінового промотора в клітинах інсуліноми, стимульованих глюкозою [27].

Він є необхідним для розвитку ПШЗ, оскільки миші з делеціями в гені NEUROD1 гинуть перинатально внаслідок важкого діабету [30]. Мутації в гені NEUROD1 у людей пов'язані з діабетом дорослого типу в дітей (MODY — maturity-onset diabetes of the young), особливо MODY6, а також зі сприйнятливістю до гострого розвитку цукрового діабету 1-го типу. Він регулює експресію гена інсуліну і мутації цього гена призводять до цукрового діабету 2-го типу. Інактивація NEUROD1 в ембріональних стовбурових клітинах людини призводить до втрати можливості активувати транскрипційну мережу β-клітин і їх диференціювання у функціональні β-клітини [30]. NEUROD1 разом із PDX1, ISL1 та MAFA є ключовими факторами

Огляди

транскрипції, що регулюють синтез інсуліну в β -клітинах ПШЗ у відповідь на зміни рівня глюкози в крові [27]. Згідно з цими спостереженнями, видалення NEUROD1 у популяції клітин, що виробляють інсулін, на початку їх утворення під час розвитку ПШЗ призводить до вираженої непереносності глюкози та незрілості β -клітин, хоча в таких мишей формувались острівці, порівнянні за розміром з контролем і тварини доживали до дорослого віку.

Під час розвитку ПШЗ миші мРНК NEUROD1 спочатку експресується в примордії ПШЗ на стадії E9,5 разом із першими глюкогон+ клітинами та продовжує експресуватися в ендокринних попередниках α - і β -клітин (рис.). Попри те, що глюкогон-продукуючі α - та інсулін-продукуючі β -клітини, виявляються під час вторинного переходу в NEUROD1-нуль підшлунковій залозі, елімінація NEUROD1 призводить до неспроможності збільшувати масу β -клітин через зниження проліферації на стадії E17,5 [30] або апоптоз [27]. Цей факт свідчить про функціональну роль NEUROD1 під час фази експансії β -клітин. Однак роль NEUROD1 у ранньому розвитку ПШЗ та диференціації α та β -клітин досі незрозуміла. Елімінація NEUROD1 у мишей суттєво впливала на мережі транскрипційних факторів α - та β -ендокринних ліній під час ранньої фази вторинного переходу розвитку ПШЗ, включаючи зниження експресії

Arx, PDX1, NKX2.2, MAFA, MAFB, Insm1, Pax6, Pax4 і POU3F4. Нокаут NEUROD1 у hESC призводив до значного зменшення експресії найважливіших факторів транскрипції β -клітин, включаючи MAFA, Pax6, NKX2.2, Insm1 та PDX1 [30]. Комбінаторні взаємодії NEUROD1 і NKX2.2 [31] та NEUROD1 з Insm1 і FOXA2 важливі для розвитку та функціонування β -клітин.

ОСТ

Сімейство білків ОСТ (октамер-зв'язуючий транскрипційний фактор (octamer-binding transcription factor)) включає вісім факторів транскрипції, які зв'язуються зі специфічними послідовностями-мішенями й регулюють експресію генів [34]. Ці фактори відіграють важливу роль у підтримці клітинної ідентичності в різних тканинах та в опосередкованні рішень щодо долі клітин протягом усього ембріонального розвитку [35]. Оскільки білки ОСТ регулюють експресію сотень генів-мішеней, які визначають і підтримують клітинну ідентичність, ектопічна експресія цих білків широко використовується як засіб для перенаправлення та перепрограмування клітинної ідентичності [36]. Прикладом може бути перепрограмування соматичних клітин в індуковані нейронні стовбурові клітини (iNSC) з ОСТ9 або в індуковані плюрипотентні стовбурові клітини (iPSC) з ОСТ4 [37].

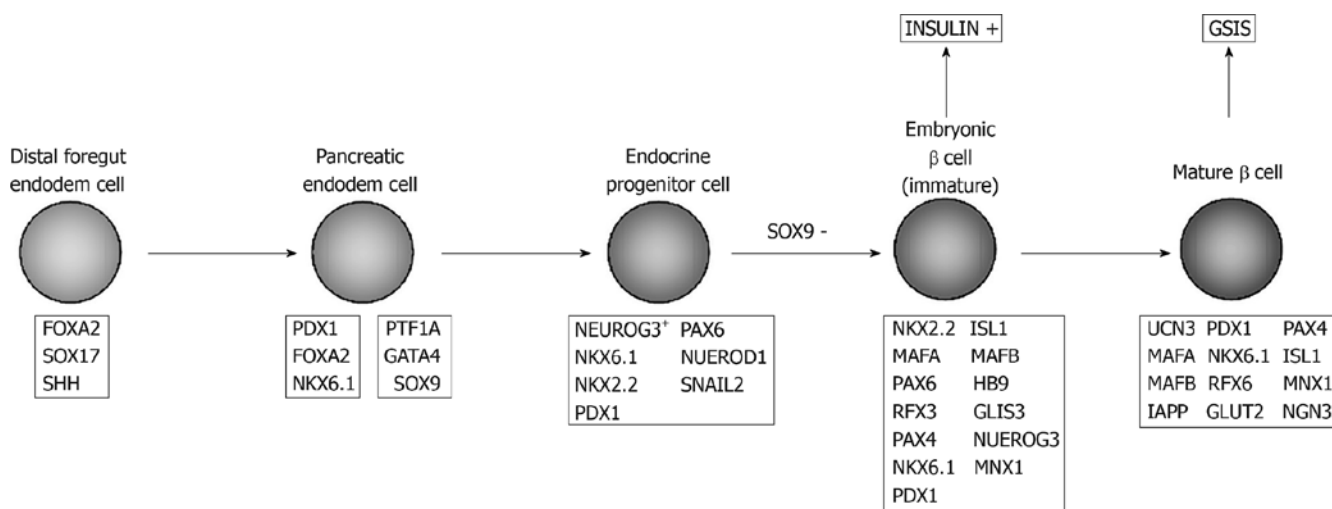


Рис. Транскрипційні фактори, які беруть участь у розвитку і дозріванні β -клітин *in vivo* [32].

Примітка: деталі в тексті; див. «Список скорочень».

Fig. Transcription factors involved in the development and maturation of β -cells *in vivo* [32].

Note: details are in the text; see «List of abbreviations».

Можливо, найбільш вивченим членом родини ОСТ є ОСТ4, не тільки через його істотну фізіологічну роль у ранньому ембріональному розвитку, а й завдяки його унікальним транскрипційним функціям у біології перепрограмування [38, 39]. ОСТ4 – єдиний білок ОСТ, який може індукувати плюрипотентність [40, 41], що стало дещо несподіваним відкриттям, оскільки члени родини ОСТ демонструють глибоку консервативність їх амінокислотних послідовностей. Ці спостереження викликали значний інтерес до досліджень, як саме ОСТ4 викликає плюрипотентність і чому інші члени сім'ї ОСТ не мають такого ефекту.

Останні дослідження сформували нові уявлення про біологію перепрограмування як із, так і, без екзогенного введення ОСТ4. Було показано, що перепрограмування соматичних клітин до плюрипотентності насправді можна досягти шляхом повного скасування ектопічної експресії ОСТ4 [42, 43]. Цей результат вказує на те, що перепрограмовані клітини набувають і встановлюють самопідтримуваний плюрипотентний стан, який викликається ендогенною експресією ОСТ4. Важливо, що перепрограмування без використання екзогенного ОСТ4 значно покращує загальну якість iPSC, оскільки екзогенний ОСТ4 може порушувати експресію імпринтованого гена та провокувати нецільові ефекти [43]. Дійсно, iPSC, створені без використання екзогенного ОСТ4 демонструють визначний потенціал розвитку. Ці спостереження показали, що індукція плюрипотентності може бути досягнута до тих пір, поки ендогенний ОСТ4 може бути активований, прямо чи опосередковано. Стало зрозуміло, що, хоча ендогенна експресія ОСТ4 є необхідною, екзогенний ОСТ4 – достатній, але не необхідний фактор для перепрограмування соматичних клітин.

Нещодавно було показано, що практично всі білки ОСТ компетентні щодо перепрограмування і вони можуть активувати в різному ступені мережу плюрипотентності за оптимальних умов [44, 45], що визначаються різними епігенами клітин-донорів, які відрізняються не тільки між типами клітин-донорів, але й між видами.

Сімейство білків POU (Pit-OST-Unc) включає 15 факторів транскрипції, які зв'язуються зі специфічними послідовностями-мішенями.

Білки POU відіграють різноманітну роль у широкому діапазоні клітинних процесів [35] і поділяються на шість класів (POU I до POU VI) на основі подібності послідовностей їх ДНК-зв'язуючих доменів (DBD – DNA-binding domain). Лише білки класів POU II, III та V, які переважно зв'язуються з октамерним мотивом (консенсусна послідовність ATGCAAAT) та його варіантами, класифікуються як октамер-зв'язуючі (ОСТ) білки. Білки інших класів POU (POU I, IV і VI) демонструють нижчу афінність зв'язування з октамерним мотивом [34].

Група ОСТ складається з восьми білків (ОСТ1, ОСТ2, ОСТ4, ОСТ6, ОСТ7, ОСТ8, ОСТ9 та ОСТ11), а нумерація кожного білка ґрунтується на позиції, до якої зв'язуються ДНК-зонди, що використовуються в аналізах зсуву електрофоретичної рухливості (EMSA). Білки ОСТ мають висококонсервативний дводольний DBD, що складається з двох структурно незалежних субдоменів, 75-амінокислотного N-кінцевого POU-специфічного домену (POU S) та 60-амінокислотний C-кінцевий POU гомеодомен (POU H) [34]. Кожен домен POU може зв'язувати послідовність із чотирьох пар основ у головній канавці ДНК, тим самим розміщуючи кожен домен POU по обидві сторони від спіралі ДНК і ефективно оточуючи таргетні послідовності ДНК [37, 38]. Лінкер, який різниться по довжині та послідовності між білками ОСТ, фланкований цими двома доменами POU [35]. Цей лінкер також впливає на специфічність зв'язування до послідовностей ДНК та конформацію білків ОСТ, хоча, схоже, він фізично не взаємодіє з самою послідовністю ДНК.

Посттрансляційні модифікації доменів POU, включаючи убіквітінацію, глікозилювання, SUMOїлювання, фосфорилування й окислення, також впливають на здатність зв'язування білків ОСТ до споріднених послідовностей ДНК [46, 47].

Білки ОСТ утворюють гомодимери або гетеродимери з іншими білками-партнерами на специфічних таргетних послідовностях, додаючи додатковий механізм контролю генів-мішеней. Білки ОСТ містять два транскрипційні домени (TAD), які розташовані по обидва боки DBD. На відміну від DBD, TAD мають мало консервативних послідовностей і

Огляди

різняються по довжині між білками OCT. Відомо, що TAD відіграють важливу роль у транскрипційній стимуляції генів-мішеней шляхом взаємодії з базальною транскрипційною машинерією та іншими кофакторами [34].

OCT4 належить до класу POU V [35]. Це найкраще охарактеризований OCT через його важливе біологічне значення в ранньому ембріональному розвитку, підтримці статевих клітин, плюрипотентності SC та перепрограмуванні клітин [38, 39]. OCT4 інтенсивно експресується в тотипотентних і плюрипотентних клітинах, включаючи ооцити, ембріони ранніх етапів, внутрішню клітинну масу (ICM) бластоцист, епібласти, ESC та статеві клітини. Експресія OCT4 регулюється двома цис-енхансерними елементами (дистальні та проксимальні енхансери), які розташовані за 2 kb вище від місця старту транскрипції. Активність цих енхансерів відрізняється між різними типами клітин. Проксимальний енхансер (PE) активний в епібластих постімплантаційних ембріонів та стовбурових клітинах епібластів (EpiSC), тоді як дистальний енхансер (DE) активний в ICM, ESC та статевих клітинах. Зниження рівня експресії OCT4 в ESC ініціює їх диференціацію до первинних ентодермальних, мезодермальних та трофектодермальних клітинних ліній. Ці спостереження разом із відкриттям технології iPSC [37] підкреслили функціональне значення OCT4 як для підтримки, так і для встановлення плюрипотентності.

Протягом багатьох років із кількох причин широко вважалося, що екзогенне введення OCT4 є найважливішим і незамінним фактором у процесі перепрограмування. Так, SOX2, KLF4 та c-Myc можуть бути замінені членами своїх родин, а OCT4 не може бути замінений жодним із його паралогів [40, 41]. Також, на відміну від SOX2, KLF4 або c-Myc, тільки OCT4 сам по собі може викликати перепрограмування, коли певні шляхи або молекули інгібуються сполуками (наприклад, VPA, інгібітор HDAC або CHIR-99021, інгібітор GSK-3) або коли специфічний тип клітин використовується як клітини-донори (наприклад, NSC)). Нарешті, порушення ключових функцій OCT4 шляхом делецій у структурних компонентах або введення інактивуючих точкових мутацій повністю скасовує процес перепрограмування [40, 41].

Однак, точка зору, що екзогенний OCT4 необхідний для перепрограмування, нещодавно змінилася. Безперечно, включення OCT4 в суміші для перепрограмування є найбільш ефективним засобом для утворення iPSC. Проте останні дослідження показали, що екзогенний OCT4 може бути повністю виключений із сумішей перепрограмування або його можна замінити членами його родини, різними факторами транскрипції або малими молекулами [42, 44, 45, 48, 49]. Наприклад, Nr5a1 (Sf-1), Nr5a2 (Lrh1) або Sall4/NANOG кожен може функціонально замінити OCT4 і викликати перепрограмування разом із SOX2, KLF4 та c-Myc. Примітно, що ці гени знаходяться генетично вище від OCT4, так що їх ектопічна експресія може безпосередньо активувати ендogenous експресію OCT4, що призводить до генерації iPSC. ДНК-деметидаза Tet1 також може функціонально замінити OCT4 при перепрограмуванні. Ектопічна експресія Tet1 опосередковує деметилювання в регуляторних областях OCT4, що призводить до активації ендogenous OCT4. Ці дослідження чітко демонструють, що індукція плюрипотентності в поєднанні з SOX2, KLF4 та c-Myc може опосередковуватися без екзогенного OCT4 шляхом використання альтернативних факторів, здатних безпосередньо активувати ендogenous експресію OCT4 [34].

Цікаво, що гени, які безпосередньо не регулюють ендogenous локус OCT4, також можуть викликати перепрограмування разом із SOX2, KLF4 та c-Myc. Ці гени включають GATA1-6, SOX7, PAX1, Sebpa, Hnf4a та Grb2, більшість з яких у нормальних фізіологічних процесах не знаходяться генетично вище за OCT4 і не експресуються в ESC або iPSC. Більшість із цих факторів зазвичай функціонують як фактори транскрипції, специфічні для клітинної лінії, і відіграють важливу роль у визначенні долі клітин мезодермальних та ентодермальних лінеажів під час ембріонального розвитку. Дослідження, спрямоване на розшифровку молекулярних механізмів перепрограмування на основі фактора GATA, показало, що ектопічна експресія цього фактора може активувати Sall4, який, своєю чергою, активує ендogenous OCT4, і в результаті призводить до генерації iPSC без екзогенного введення OCT. Було висловлено припущення, що непряма активація

ендогенної експресії OCT4 може бути звичайним способом ініціації перепрограмування усіма іншими факторами транскрипції, специфічними для даної лінії [50].

На додаток до ектопічної експресії генетичних факторів, специфічні хімікати також можуть функціонально замінювати екзогенний OCT4 та індукувати плюрипотентність у поєднанні з SOX2, KLF4 та c-Myc. Наприклад, NSC, трансдуковані з SOX2, KLF4 та c-Myc та культивовані в присутності VIX-01294, інгібітора гістонової метилтрансферази G9a, утворюють колонії iPSC. G9a критично важливий для метилювання ДНК *de novo* в регуляторних регіонах OCT4. Таким чином, додавання VIX-01294 спричиняє деметилювання в регуляторних областях OCT4, що призводить до активації ендогенної експресії OCT4 [34].

У ембріональних фібробластах миші екзогенний OCT4 можна функціонально замінити різними іншими малими молекулами, включаючи агоніст cAMP форсколін, агоніст 5-HT₃ 2-метил-5-гідрокситриптамін або інгібітор казеїнкінази 1 D4476.

Низька якість iPSC в результаті перепрограмування є ключовим обмеженням, яке обмежує застосування iPSC у регенеративній біомедицині. Було показано, що на якість iPSC може безпосередньо впливати стехіометрична експресія факторів перепрограмування (наприклад, OCT_{4^{high}}/KLF_{4^{high}}/SOX_{2^{low}}/c-Myc_{low}), добавки в клітинні культуральні середовища (наприклад, вітаміну C) та/або вибір факторів перепрограмування (наприклад, Sall4/NANOG/Esrrb/Lin28a або OCT4/SOX2/KLF4) [51].

Хоча перепрограмування за допомогою c-Myc разом з OCT, SOX2 та KLF4 забезпечує більший вихід iPSC, c-Myc чинить негативний вплив на імпринтовані локуси, що призводить до значного зниження потенціалу розвитку [51]. Нещодавно виявили, що якість iPSC різко знижується при експресії екзогенного OCT4 [49].

Фактично, лінії клітин, генеровані поліцистронною експресією SOX2, KLF4 та c-Myc без OCT4, утворювали iPSC набагато ефективніше, ніж лінії, генеровані звичайною поліцистронною експресією чотирьох факторів. Порівнюючи транскриптоми та епігеноми між серією ліній iPSC, створених із двома різними

сумішами для перепрограмування, тобто з екзогенним OCT4 та без нього, прийшли до вирішального висновку, що ектопічна експресія OCT4 знижує якість iPSC шляхом аномальної активації офф-таргетних генів, не пов'язаних із плюрипотентністю та порушення експресії імпринтованого гена [49]. Було показано, що отримання високоякісних iPSC сильно корелює з меншою ефективністю перепрограмування [51]. Перепрограмування без OCT4, але з SOX2, KLF4 та c-Myc дає менше колоній iPSC із повільнішою кінетикою перепрограмування, але більшість ліній iPSC, отриманих із цих колоній, мають високу якість, яка оцінюється за допомогою молекулярного профілювання та їх внеску в тетраплоїдну комплементацію [49].

Попри високу схожість білкових послідовностей, ДНК-зв'язуючі профілі білків OCT та їхня ДНК-залежна димеризація з SOX2 значно відрізняються [40, 41]. Зокрема, OCT4 переважно утворює гетеродимери з SOX2 через канонічний мотив SOX-OCT (CATTTGTTATGCAAAT), який сильно збагачений енхансерами генів плюрипотентності, таких як NANOG, FGF4, Utf1 та POU5F1. Навпаки, інші білки OCT, як OCT6 та OCT7, переважно утворюють гомодимери через більш паліндромний октамерний елемент розпізнавання (MORE; ATGCATATGCAT), який переважно зустрічається в регуляторних областях нейронних генів, включаючи NEUROG1, Olig1 та Ascl1 [40]. Формування гетеродимерів OCT4-SOX2 за допомогою мотивів SOX-OCT напевно є необхідним для індукування плюрипотентності, оскільки мутації, які порушують формування гетеродимерів OCT4-SOX2, скасовують компетентність перепрограмування [34, 40].

Необхідно зазначити, що OCT4 повторно експресується в різних типах ракових стовбурових клітин, які є кластерами пухлинних клітин, що забезпечують стійкість пухлини до хіміотерапії та її рецидивів [52]. Епігенетичні зміни, ймовірно, відіграють вирішальну роль як у стовбуровості, так і в пухлиноутворенні [53, 54]. Специфічні для лінії патерни метилювання ДНК, які встановлюються під час ембріонального розвитку, як правило, зберігаються в диференційованих дорослих клітинах. У цьому контексті ключову роль відіграє ДНК

Огляди

(цитозин-5)-метилтрансфераза 1 (DNMT1 – DNA-(cytosine-5)-methyltransferase 1), яка каталізує метилювання ДНК і кодується геном *DNMT1* [55]. Попередні дослідження показали, що інгібітори DNMT1 та лікування модифікаторами гістондеацетилази SIRT1 можуть значно підвищити ефективність процесу перепрограмування, а також канцерогенезу.

NANOG

NANOG є важливим фактором транскрипції стовбурових клітин, який бере участь у розвитку людини та канцерогенезі [56]. Подібно до OCT4, фактор транскрипції NANOG переважно експресується в клітинах ICM (inner cell mass), PGC (Primordial Germ Cells), ESC та EG (Embryonic Germ). Було показано, що NANOG підтримує плюрипотентність у клітинах ICM та ESC, а також підтримує самовідновлення клітин ES миші за відсутності LIF, цитокіну, необхідного для ESC мишей [57]. NANOG має вирішальне значення для преміплантатійної фази розвитку і його кількість поступово зменшується під час диференціації ембріональних стовбурових клітин, регулюючи таким чином ембріональний та внутрішньоутробний розвиток. Постнатально NANOG не виявляється або експресується в дуже малих кількостях у більшості тканин людини. Однак експресію NANOG можна виявити в ракових стовбурових клітинах [58, 59].

NANOG є символом гена, який відповідає повній назві NANOG homebox, і це третій фактор транскрипції стовбурових клітин, який відіграє важливу роль у регуляції розвитку людини. Він бере участь у визначенні долі, проліферації та апоптозі клітин. В ESC NANOG має вирішальне значення для підтримки плюрипотентності [58].

Експресія NANOG регулюється на різних рівнях, включаючи ДНК (зміна кількості копій, метилювання), мРНК (міРНК) та на рівні білка. Припускають, що NANOG як білок може регулювати експресію сотень генів-мішеней шляхом зв'язування з їхніми промоторними областями. Різні шляхи та наслідки розвитку пухлини (наприклад, гіпоксія) є модуляторами експресії NANOG. OCT4 та SOX2 є одними з найважливіших білкових регуляторів NANOG. Вони утворюють комплекс із KLF4 і зв'язуються з мотивом OCT4/SOX2 вище стартового сайту транскрипції

промотора NANOG. Крім того, експресія NANOG може безпосередньо негативно регулюватись TCF3 та P53, тоді як BM-1 та SNAIL є позитивними регуляторами. Фосфорилування білка NANOG за допомогою PKCε або FAK посилює його активність. Поряд із білковими регуляторами експресія NANOG також регулюється епігенетичними механізмами — міРНК та метилюванням, а також різними посттрансляційними модифікаціями [58, 59].

Дослідження виявили NANOG як частину транскрипційної мережі, яка регулює активність численних генів у кооперації з OCT4 та SOX2. Оскільки кожен із цих трьох генів містить сайти зв'язування для кожного з трьох факторів транскрипції, було запропоновано, що вони можуть діяти як самоорганізований комплекс, який підтримує рівні експресії, необхідні для забезпечення плюрипотентності. Однак було показано, що можна отримати ESC, у яких відсутній NANOG, але вони все ще зберігають експресію маркерів плюрипотентності, включаючи OCT4 та SOX2. Хоча ці ESC схильні до диференціації, вони здатні до самовідновлення за відсутності NANOG, і можуть сприяти розвитку всіх трьох зародкових шарів в химерах. Отже, виявляється, що NANOG не є необхідним для встановлення плюрипотентності, але може функціонувати для посилення стабільності плюрипотентного стану [57].

Щоб окреслити регуляторні відносини між OCT4, SOX2 та NANOG та їхніми мішенями, об'єднали дані, одержані мікроерей-методом у поєднанні з імунопреципітацією хроматину, із профілем генетичної експресії ESC, що диференціюються, а також ESC, дефіцитних по OCT4 або SOX2. Вони виявили, що гени полікомбової групи Eed і Phc1 обидва зв'язуються як OCT4, так і NANOG, і їх регуляція знижується з down-регулюванням OCT4/NANOG. Всі ці чотири фактори спрямовані на промотори одного і того ж набору генів, що призводить до пригнічення генів, пов'язаних із розвитком. Хоча досліджень експресії генів або зв'язування факторів транскрипції недостатньо для ідентифікації регуляторних взаємодій фактора транскрипції та мішені, цей інтегративний підхід дозволив передбачити існування нових регуляторів та регуляторних мереж, що контролюють долю ESC, деякі з яких були перевірені за допомогою RNAi у поєднанні з аналізом експресії генів [57].

Розвиток багатоклітинних організмів з одноклітинної зиготи (запліднених ооцитів) чітко регулюється багатьма генами, включаючи NANOG. NANOG є основним фактором транскрипції для передімплантаційної фази розвитку, а також в ембріональному та внутрішньотробному розвитку. Під час цього процесу NANOG підтримує плюрипотентність, регулює інші гени, пов'язані з плюрипотентністю, і його кількість поступово зменшується в міру диференціації ESC [56, 59].

NANOG, головний регулятор плюрипотентності та розвитку, був першим геном плюрипотентності, для якого спостерігали гетерогенність та тимчасові флуктуації. Після цього було виявлено гетерогенну експресію інших факторів плюрипотентності, таких як T-box 3, цинк-фінгер білок 42 (Rex1), KLF4, Stella, Esrrb та β -катенін. Важливо, що мозаїчний і взаємоконвертований розподіл генів плюрипотентності часто корелює з різними ступенями потенції: на рівні популяції mESC є повністю плюрипотентними, але субпопуляції демонструють різну схильність до диференціації [60].

Було отримано перші експериментальні докази мультимодального розподілу NANOG. У mESC, культивованих у середовищі сироватка/LIF, показано співіснування двох субпопуляцій, одна позитивна для OCT4 і NANOG і одна позитивна лише для OCT4. Інші дослідження підтвердили ці результати та висвітлили нові особливості гетерогенності NANOG. Мікроерей-аналіз виявив дві субпопуляції NANOG. Чітка сигнатура плюрипотентності характеризувала клітини з високим рівнем NANOG, тоді як клітини з низьким рівнем NANOG показали виражену експресію мезодермальних генів. Ці дослідження показали як мультимодальний розподіл NANOG, так і його тимчасові коливання між двома станами. Прийшли до висновку, що NANOG діє як молекулярний воротар, який точно контролює долю клітин у відповідь на регуляцію генів плюрипотентності та диференціювання, внутрішній шум і зовнішні подразники [60].

Крюпель-подібний фактор 4 (KLF4)

KLF4 — це еволюційно консервативний фактор транскрипції, що містить структурний мотив цинковий палець (zinc finger), і який регулює різноманітні клітинні процеси, такі як

ріст клітин, проліферація та диференціація. Ген є консервативним для хребетних — від риб до людини. В останні роки KLF4 здобув відомість не тільки завдяки своїм різноманітним функціям у фізіологічних процесах та при захворюваннях, а і як один із чотирьох ключових факторів, необхідних для індукції плюрипотентних стовбурових клітин (iPSC) [61].

KLF4 належить до сімейства факторів SP/KLF, які характеризуються трьома цинковими пальцями в межах своїх карбоксильних кінцевих послідовностей. У межах свого амінокінця KLF4 міститься домен трансактивації (TAD) і прилеглий до нього домен репресії, які разом визначають специфічність транскрипційної регульовальної активності KLF4 шляхом взаємодії з іншими факторами та модуляції ефективності зв'язування ДНК. Два сигнали ядерної локалізації (NLS — nuclear localization signals) також були ідентифіковані в KLF4 миші. Перший безпосередньо прилягає до амінокінцевого мотиву цинкового пальця, а другий охоплює перший і половину другого доменів цинкових пальців. KLF4 мишей містить 483 амінокислоти з молекулярною масою 53 кДа, і на 91% ідентичний KLF4 людини. У нормальних і ракових клітинах було виявлено кілька варіантів сплайсингу гена KLF4 людини (наприклад, ракові клітини ПШЗ людини [62]).

Регуляція KLF4. Експресія KLF4 регулюється як на рівні транскрипції, так і на пост-транскрипційному рівні. Показано, що гіперметилування острівців CpG у промоторі KLF4 та метилування гістонів модулюють його активність у стовбурових клітинах. Мікро-РНК — це ще один механізм, важливий для контролю експресії KLF4 у стовбурових клітинах, клітинах-попередниках, при ремоделюванні серцево-судинної системи та канцерогенезі [61, 63]. Кілька сигнальних шляхів регулюють патерн експресії KLF4 за допомогою своїх ефекторів. На посттрансляційному рівні активність KLF4 негативно регулюється фосфорилуванням ERK1 та ERK2 по серину 132, що призводить до індукції диференціації ембріональних стовбурових клітин. Це фосфорилування має вторинний ефект через рекрутування білків F-box β -TrCP1 або β -TrCP2 до N-кінцевого домену KLF4, що, своєю чергою, призводить до убіквітинування та деградації KLF4.

Огляди

Ацетилювання KLF4 по залишках лізину 225 та 229, опосередковане комплексом p300/CBP, пригнічує здатність KLF4 активувати мішені, що знаходяться нижче в регуляторному ланцюгу. У ракових клітинах взаємодія p21/СК2 посилює фосфорилювання HDAC2, обмежує деацетилювання KLF4 і сприяє розвитку пухлини [64]. Навпаки, надекспресія p300/CBP викликає ацетилювання KLF4 і перемикає його активність на супресію пухлини. Показано, що KLF4 взаємодіє з SUMO-1 за допомогою SUMO-взаємодіючого мотиву (SIM) в кислотній та багатій гідрофобними залишками ділянці KLF4, що потрібно для KLF4-залежної трансактивації промоторів-мішеней. З іншого боку, в ESC сумоїлювання KLF4 по лізину 275 зменшує його транскрипційний потенціал, що свідчить про зниження активності промотора NANOG та інгібування індукції іPSC. Крім того, сумоїлювання KLF4 людини, опосередковане PIAS1, сприяє його деградації, хоча детальний механізм поки що невідомий. Кілька залишків лізину (32, 52, 232 та 252 в KLF4 мишей) беруть участь у сприянні убіквітинуванию KLF4 та його деградації в протеасомах. PRMT5, білок-аргінін метилтрансферази, безпосередньо взаємодіє з KLF4 людини та каталізує метилювання залишків аргініну 374, 376 та 377, а згодом стабілізує та збільшує транскрипційну активність KLF4. Нарешті, мотиви розпізнавання казеїнкінази II (СКII) були ідентифіковані в домені активації KLF4 – TИQE [61].

Вплив KLF4 на біологічні процеси. KLF4 є універсальним фактором транскрипції, який бере участь у регулюванні численних клітинних процесів. Трансактивація генів, опосередкована KLF4, регулюється на кількох рівнях шляхом модуляції статусу KLF4 через фосфорилювання, ацетилювання, метилювання та убіквітинувания залежно від контексту.

KLF4 спочатку був ідентифікований як фактор, пов'язаний із зупинкою росту. У клітинах NIH3T3, які активно проліферують, рівень KLF4 надзвичайно низький, але значно підвищується в клітинах із зупинкою росту, викликаною сироватковим голодуванням або контактним гальмуванням. Надекспресія KLF4 викликала зупинку клітинного циклу в кількох клітинних лініях. Основним механізмом, за допомогою якого KLF4 регулює

клітинний цикл, є індукція експресії *CDKN1A* (ген, що кодує інгібітор CDK1 – p21^{CIP1/WAF1}). Це було з'ясовано при дослідженні ролі KLF4 у модуляції прогресування клітинного циклу після пошкодження ДНК. Після обробки культивованих клітин агентами, що ушкоджують ДНК, було встановлено, що KLF4 трансактивує промотор *CDKN1A* шляхом зв'язування зі специфічним SP1-подібним цис-елементом у проксимальній області промотора, після чого KLF4 рекрутує p53 до промотора *CDKN1A*, що дозволяє p53 стимулювати транскрипцію гена *CDKN1A*. Активація експресії p21^{CIP1/WAF1} після пошкодження ДНК викликає зупинку клітинного циклу як у точках переходу G1/S, так і в G2/M. Крім того, KLF4 інгібує експресію CCND1 та CCNB1, які сприяють прогресуванню клітинного циклу через чекпойнти G1/S та G2/M відповідно. Також було показано, що KLF4 пригнічує транскрипцію CCNE, запобігаючи ампліфікації центросом після пошкодження ДНК γ-опроміненням. KLF4 не тільки відіграє роль у регулюванні дуплікації центросом після пошкодження ДНК, але і контролює дублювання центросом і кількість хромосом (генетична стабільність) як *in vitro*, так і *in vivo* [61, 65].

Одна з головних функцій KLF4 у клітині – сприяння виживанню шляхом пригнічення апоптозу [66]. Було виявлено, що KLF4 пригнічує p53-залежний апоптотичний шлях безпосереднім інгібуванням *TP53* та прямим пригніченням експресії BAX. Також показано, що після індукованої інгібітором HDAC активації каспази, KLF4 перешкоджає апоптозу, пригнічуючи шлях SAPK, діючи на CDKN1C. Однак пізніше було виявлено, що за певних умов KLF4 може змінити свою роль з антиапоптотичної на проапоптотичну [67]. Таким чином, ефекти KLF4 залежать від контексту.

Була встановлена участь KLF4 у регулюванні запалення. У відповідь на IFN-γ та LPS KLF4 фізично взаємодіє з субодиницею NF-κB p65, індукуючи промотор гена *NOS2* (Nitric Oxide Synthase 2). Отже, з одного боку, KLF4 залучений до опосередкованого NF-κB запалення. І навпаки, KLF4 може пригнічувати активацію запального сигналіну. Його надмірна експресія в ендотеліальних клітинах індукує експресію множинних протизапальних та антитромботичних факторів, включаючи ендотеліальну

NOS та тромбомодулін, тоді як його нокдаун посилює TNF α -індуковану експресію молекули адгезії судинних клітин (VCAM1 – vascular cell adhesion molecule) [61].

KLF4 в стовбурових клітинах. Важливість KLF4 як фактора стовбуровості вперше виявили у 2006 р., коли було продемонстровано, що за певних умов культивування ембріональні та дорослі фібробласти мишей можуть бути індуковані в плюрипотентні SC шляхом надекспресії чотирьох специфічних факторів: OCT3/4, SOX2, c-Мус та KLF4. Пізніше це було повторено на фібробластах дорослої людини [37]. Ці перші публікації відкрили нові можливості для розширених та клінічно значущих досліджень при вивченні стовбурових клітин, які закріплюють ключову роль KLF4 (разом з іншими трьома факторами) у стовбурових клітинах. Пізніші дослідження показали, що KLF4 відіграє подвійну роль під час індукції плюрипотентності, спочатку пригнічуючи маркери диференціації і полегшуючи експресію генів плюрипотентності на пізній стадії. Показано, що він безпосередньо регулюється інгібувальним фактором лейкемії (LIF – leukemia inhibitory factor)/STAT3 шляхом [68].

Список використаної літератури

- Latres E, Finan DA, Greenstein JL, Kowalski A, Kieffer TJ. Navigating Two Roads to Glucose Normalization in Diabetes: Automated Insulin Delivery Devices and Cell Therapy. *Cell Metab.* 2019 Mar 5;29(3):545-563. doi: 10.1016/j.cmet.2019.02.007.
- Johnson JD. The quest to make fully functional human pancreatic beta cells from embryonic stem cells: climbing a mountain in the clouds. *Diabetologia.* 2016 Oct;59(10):2047-57. doi: 10.1007/s00125-016-4059-4.
- Ameri J, Borup R, Prawiro C, Ramond C, Schachter KA, Scharfmann R, et al. Efficient Generation of Glucose-Responsive Beta Cells from Isolated GP2+ Human Pancreatic Progenitors. *Cell Rep.* 2017 Apr 4;19(1):36-49. doi: 10.1016/j.celrep.2017.03.032.
- 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.
- 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.
- Arroyave F, Montaño 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.
- Zhu Y, Liu Q, Zhou Z, Ikeda Y. PDX1, Neurogenin-3, and MAFA: critical transcription regulators for beta cell development and regeneration. *Stem Cell Res Ther.* 2017 Nov 2;8(1):240. doi: 10.1186/s13287-017-0694-z.
- Yoshihara E, Wei Z, Lin CS, Fang S, Ahmadian M, Kida Y, et al. ERR γ Is Required for the Metabolic Maturation of Therapeutically Functional Glucose-Responsive β Cells. *Cell Metab.* 2016 Apr 12;23(4):622-34. doi: 10.1016/j.cmet.2016.03.005.
- Jennings RE, Berry AA, Kirkwood-Wilson R, Roberts NA, Hearn T, Salisbury RJ, et al. Development of the human pancreas from foregut to endocrine commitment. *Diabetes.* 2013 Oct;62(10):3514-22. doi: 10.2337/db12-1479.
- Wang X, Sterr M, Burtscher I, Chen S, Hieronimus A, Machicao F, et al. Genome-wide analysis of PDX1 target genes in human pancreatic progenitors. *Mol Metab.* 2018 Mar;9:57-68. doi: 10.1016/j.molmet.2018.01.011.
- Li SW, Koya V, Li Y, Donelan W, Lin P, Reeves WH, et al. Pancreatic duodenal homeobox 1 protein is a novel beta-cell-specific autoantigen for type I diabetes. *Lab Invest.* 2010 Jan;90(1):31-9. doi: 10.1038/labinvest.2009.116.
- Guo S, Dai C, Guo M, Taylor B, Harmon JS, Sander M, et al. Inactivation of specific β cell transcription factors in type 2 diabetes. *J Clin Invest.* 2013 Aug;123(8):3305-16. doi: 10.1172/JCI65390.
- Cavelti-Weder C, Zumsteg A, Li W, Zhou Q. Reprogramming of Pancreatic Acinar Cells to Functional Beta Cells by In Vivo Transduction of a Polycistronic Construct Containing Pdx1, Ngn3, MafA in Mice. *Curr Protoc Stem Cell Biol.* 2017 Feb 2;40:4A.10.1-4A.10.12. doi: 10.1002/cpsc.21.
- Zhang T, Wang H, Wang T, Wei C, Jiang H, Jiang S, et al. Pax4 synergistically acts with Pdx1, Ngn3 and MafA to induce HuMPCs to differentiate into functional pancreatic β -cells. *Exp Ther Med.* 2019 Oct;18(4):2592-2598. doi: 10.3892/etm.2019.7854.
- Gradwohl G, Dierich A, LeMeur M, Guillemot F. Neurogenin3 is required for the development of the four endocrine cell lineages of the pancreas. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000 Feb 15;97(4):1607-11. doi: 10.1073/pnas.97.4.1607.
- Wang S, Yan J, Anderson DA, Xu Y, Kanal MC, Cao Z, et al. Neurog3 gene dosage regulates allocation of endocrine and exocrine cell fates in the developing mouse pancreas. *Dev Biol.* 2010 Mar 1;339(1):26-37. doi: 10.1016/j.ydbio.2009.12.009.
- German-Diaz M, Rodriguez-Gil Y, Cruz-Rojo J, Charbit-Henrion F, Cerf-Bensussan N, Manzanares-López Manzanares J, et al. A New Case of Congenital Malabsorptive Diarrhea and Diabetes Secondary to Mutant Neurogenin-3. *Pediatrics.* 2017 Aug;140(2):e20162210. doi: 10.1542/peds.2016-2210.
- Talchai C, Xuan S, Lin HV, Sussel L, Accili D. Pancreatic β cell dedifferentiation as a mechanism of diabetic β cell failure. *Cell.* 2012 Sep 14;150(6):1223-34. doi: 10.1016/j.cell.2012.07.029.
- Valdez IA, Dirice E, Gupta MK, Shirakawa J, Teo AKK, Kulkarni RN. Proinflammatory Cytokines Induce Endocrine Differentiation in Pancreatic Ductal Cells via STAT3-Dependent NGN3 Activation. *Cell Rep.* 2016 Apr 19;15(3):460-470. doi: 10.1016/j.celrep.2016.03.036.
- Cheng CW, Villani V, Buono R, Wei M, Kumar S, Yilmaz OH, et al. Fasting-Mimicking Diet Promotes Ngn3-Driven β -Cell Regeneration to Reverse Diabetes. *Cell.* 2017 Feb 23;168(5):775-788.e12. doi: 10.1016/j.cell.2017.01.040.
- Aguayo-Mazzucato C, Koh A, El Khattabi I, Li WC, Toschi E, Jermendy A, et al. Mafa expression enhances glucose-responsive insulin secretion in neonatal rat beta cells. *Diabetologia.* 2011 Mar;54(3):583-93. doi: 10.1007/s00125-010-2026-z.
- Noso SKY, Kawabata Y, Babaya N, Hiromine Y, Kawasaki E, Awata T, et al. Association Study of MAFA and MAFB Genes Related to Organ-Specific Autoimmunity, with Susceptibility to Type-1 Diabetes in Japanese and Caucasian Populations. *J Genet Syndr Gene Ther.* 2013;4:204. doi: 10.4172/2157-7412.1000204.
- 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;32:1121-33. doi: 10.1038/nbt.3033.
- He KH, Juhl K, Karadimos M, El Khattabi I, Fitzpatrick C, Bonner-Weir S, et al. Differentiation of pancreatic endocrine progenitors reversibly blocked by premature induction of Mafa. *Dev Biol.* 2014 Jan 1;385(1):2-12. doi: 10.1016/j.ydbio.2013.10.024.
- Zhu Z, Li QV, Lee K, Rosen BP, González F, Soh CL, et al. Genome Editing of Lineage Determinants in Human Pluripotent Stem Cells Reveals Mechanisms of Pancreatic Development and Diabetes. *Cell Stem Cell.* 2016 Jun 2;18(6):755-768. doi: 10.1016/j.stem.2016.03.015.

Огляди

26. Churchill AJ, Gutiérrez GD, Singer RA, Lorberbaum DS, Fischer KA, Sussel L. Genetic evidence that Nkx2.2 acts primarily downstream of Neurog3 in pancreatic endocrine lineage development. *Elife*. 2017 Jan 10;6:e20010. doi: 10.7554/eLife.20010.
27. Bohuslavova R, Smolik O, Malfatti J, Berkova Z, Novakova Z, Saudek F, et al. NEUROD1 Is Required for the Early α and β Endocrine Differentiation in the Pancreas. *Int J Mol Sci*. 2021 Jun 23;22(13):6713. doi: 10.3390/ijms22136713.
28. Bastidas-Ponce A, Scheibner K, Lickert H, Bakhti M. Cellular and molecular mechanisms coordinating pancreas development. *Development*. 2017 Aug 15;144(16):2873-2888. doi: 10.1242/dev.140756.
29. Jennings RE, Scharfmann R, Staels W. Transcription factors that shape the mammalian pancreas. *Diabetologia*. 2020 Oct;63(10):1974-1980. doi: 10.1007/s00125-020-05161-0.
30. Romer AI, Singer RA, Sui L, Egli D, Sussel L. Murine Perinatal β -Cell Proliferation and the Differentiation of Human Stem Cell-Derived Insulin-Expressing Cells Require NEUROD1. *Diabetes*. 2019 Dec;68(12):2259-2271. doi: 10.2337/db19-0117.
31. Mastracci TL, Anderson KR, Papizan JB, Sussel L. Regulation of Neurod1 contributes to the lineage potential of Neurogenin3+ endocrine precursor cells in the pancreas. *PLoS Genet*. 2013;9(2):e1003278. doi: 10.1371/journal.pgen.1003278.
32. 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.
33. 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.
34. 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):1018-1028. doi: 10.1038/s12276-021-00637-4.
35. Malik V, Zimmer D, Jauch R. Diversity among POU transcription factors in chromatin recognition and cell fate reprogramming. *Cell Mol Life Sci*. 2018 May;75(9):1587-1612. doi: 10.1007/s00018-018-2748-5.
36. Tsunemoto R, Lee S, Szücs A, Chubukov P, Sokolova I, Blanchard JW, et al. Diverse reprogramming codes for neuronal identity. *Nature*. 2018 May;557(7705):375-380. doi: 10.1038/s41586-018-0103-5.
37. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. 2006 Aug 25;126(4):663-76. doi: 10.1016/j.cell.2006.07.024.
38. Tantin D. Oct transcription factors in development and stem cells: insights and mechanisms. *Development*. 2013 Jul;140(14):2857-66. doi: 10.1242/dev.095927.
39. Wu G, Schöler HR. Role of Oct4 in the early embryo development. *Cell Regen*. 2014 Apr 29;3(1):7. doi: 10.1186/2045-9769-3-7.
40. Jerabek S, Ng CK, Wu G, Arauzo-Bravo MJ, Kim KP, Esch D, et al. Changing POU dimerization preferences converts Oct6 into a pluripotency inducer. *EMBO Rep*. 2017 Feb;18(2):319-333. doi: 10.15252/embr.201642958.
41. Malik V, Glaser LV, Zimmer D, Velychko S, Weng M, Holzner M, et al. Pluripotency reprogramming by competent and incompetent POU factors uncovers temporal dependency for Oct4 and Sox2. *Nat Commun*. 2019 Aug 2;10(1):3477. doi: 10.1038/s41467-019-11054-7.
42. An Z, Liu P, Zheng J, Si C, Li T, Chen Y, et al. Sox2 and Klf4 as the Functional Core in Pluripotency Induction without Exogenous Oct4. *Cell Rep*. 2019 Nov 12;29(7):1986-2000.e8. doi: 10.1016/j.celrep.2019.10.026.
43. Velychko S, Kang K, Kim SM, Kwak TH, Kim KP, Park C, et al. Fusion of Reprogramming Factors Alters the Trajectory of Somatic Lineage Conversion. *Cell Rep*. 2019 Apr 2;27(1):30-39.e4. doi: 10.1016/j.celrep.2019.03.023.
44. 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.
45. Kim KP, Wu Y, Yoon J, Adachi K, Wu G, Velychko S, et al. Reprogramming competence of OCT factors is determined by transactivation domains. *Sci Adv*. 2020 Sep 2;6(36):eaz7364. doi: 10.1126/sciadv.aaz7364.
46. Constable S, Lim JM, Vaidyanathan K, Wells L. O-GlcNAc transferase regulates transcriptional activity of human Oct4. *Glycobiology*. 2017 Oct 1;27(10):927-937. doi: 10.1093/glycob/cwx055.
47. Li S, Xiao F, Zhang J, Sun X, Wang H, Zeng Y, et al. Disruption of OCT4 Ubiquitination Increases OCT4 Protein Stability and ASH2L-B-Mediated H3K4 Methylation Promoting Pluripotency Acquisition. *Stem Cell Reports*. 2018 Oct 9;11(4):973-987. doi: 10.1016/j.stemcr.2018.09.001.
48. Mai T, Markov GJ, Brady JJ, Palla A, Zeng H, Sebastiano V, et al. NKX3-1 is required for induced pluripotent stem cell reprogramming and can replace OCT4 in mouse and human iPSC induction. *Nat Cell Biol*. 2018 Aug;20(8):900-908. doi: 10.1038/s41556-018-0136-x.
49. Velychko S, Adachi K, Kim KP, Hou Y, MacCarthy CM, Wu G, et al. Excluding Oct4 from Yamanaka Cocktail Unleashes the Developmental Potential of iPSCs. *Cell Stem Cell*. 2019 Dec 5;25(6):737-753.e4. doi: 10.1016/j.stem.2019.10.002.
50. Shu J, Zhang K, Zhang M, Yao A, Shao S, Du F, et al. GATA family members as inducers for cellular reprogramming to pluripotency. *Cell Res*. 2015 Feb;25(2):169-80. doi: 10.1038/cr.2015.6.
51. Buganim Y, Markoulaki S, van Wietmarschen N, Hoke H, Wu T, Ganz K, et al. The developmental potential of iPSCs is greatly influenced by reprogramming factor selection. *Cell Stem Cell*. 2014 Sep 4;15(3):295-309. doi: 10.1016/j.stem.2014.07.003.
52. Balzano F, Garroni G, Cruciani S, Bellu E, Dei Giudici S, Oggiano A, et al. Behavioral Changes in Stem-Cell Potency by HepG2-Exhausted Medium. *Cells*. 2020 Aug 12;9(8):1890. doi: 10.3390/cells9081890.
53. Ferhi S, Santaniello S, Zerizer S, Cruciani S, Fadda A, Sanna D, et al. Total Phenols from Grape Leaves Counteract Cell Proliferation and Modulate Apoptosis-Related Gene Expression in MCF-7 and HepG2 Human Cancer Cell Lines. *Molecules*. 2019 Feb 10;24(3):612. doi: 10.3390/molecules24030612.
54. Franko A, Hartwig S, Kotzka J, Ruoß M, Nüssler AK, Königsrainer A, et al. Identification of the Secreted Proteins Originated from Primary Human Hepatocytes and HepG2 Cells. *Nutrients*. 2019 Aug 3;11(8):1795. doi: 10.3390/nu11081795.
55. Mudbhary R, Hoshida Y, Chernyavskaya Y, Jacob V, Villanueva A, Fiel MI, et al. UHRF1 overexpression drives DNA hypomethylation and hepatocellular carcinoma. *Cancer Cell*. 2014 Feb 10;25(2):196-209. doi: 10.1016/j.ccr.2014.01.003.
56. Grubelnik G, Boštjančič E, Pavlič A, Kos M, Zidar N. NANOG expression in human development and cancerogenesis. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2020 Mar;245(5):456-464. doi: 10.1177/1535370220905560.
57. Grskovic M, Chaivorapol C, Gaspar-Maia A, Li H, Ramalho-Santos M. Systematic identification of cis-regulatory sequences active in mouse and human embryonic stem cells. *PLoS Genet*. 2007 Aug;3(8):e145. doi: 10.1371/journal.pgen.0030145.
58. Gong S, Li Q, Jeter CR, Fan Q, Tang DG, Liu B. Regulation of NANOG in cancer cells. *Mol Carcinog*. 2015 Sep;54(9):679-87. doi: 10.1002/mc.22340.
59. Mato Prado M, Frampton AE, Stebbing J, Krell J. Gene of the month: NANOG. *J Clin Pathol*. 2015 Oct;68(10):763-5. doi: 10.1136/jclinpath-2015-203238.
60. Marucci L. Nanog Dynamics in Mouse Embryonic Stem Cells: Results from Systems Biology Approaches. *Stem Cells Int*. 2017;2017:7160419. doi: 10.1155/2017/7160419.
61. Ghaleb AM, Yang VW. Krüppel-like factor 4 (KLF4): What we currently know. *Gene*. 2017 May 5;611:27-37. doi: 10.1016/j.gene.2017.02.025.
62. Camacho-Vanegas O, Till J, Miranda-Lorenzo I, Ozturk B, Camacho SC, Martignetti JA. Shaking the family tree: identification of novel and biologically active alternatively spliced isoforms across the KLF family of transcription factors. *FASEB J*. 2013 Feb;27(2):432-6. doi: 10.1096/fj.12-220319.
63. Lv H, Zhang Z, Wang Y, Li C, Gong W, Wang X. MicroRNA-92a Promotes Colorectal Cancer Cell Growth and Migration by Inhibiting KLF4. *Oncol Res*. 2016;23(6):283-90. doi: 10.3727/096504016X14562725373833.
64. Jia ZM, Ai X, Teng JF, Wang YP, Wang BJ, Zhang X. p21 and CK2 interaction-mediated HDAC2 phosphorylation modulates KLF4 acetyl-

- ation to regulate bladder cancer cell proliferation. *Tumour Biol.* 2016 Jun;37(6):8293-304. doi: 10.1007/s13277-015-4618-1.
65. El-Karim EA, Hagos EG, Ghaleb AM, Yu B, Yang VW. Krüppel-like factor 4 regulates genetic stability in mouse embryonic fibroblasts. *Mol Cancer.* 2013 Aug 6;12:89. doi: 10.1186/1476-4598-12-89.
66. Kuruvilla JG, Kim CK, Ghaleb AM, Bialkowska AB, Kuo CJ, Yang VW. Krüppel-like Factor 4 Modulates Development of BMI1(+) Intestinal Stem Cell-Derived Lineage Following γ -Radiation-Induced Gut Injury in Mice. *Stem Cell Reports.* 2016 Jun 14;6(6):815-824. doi: 10.1016/j.stemcr.2016.04.014.
67. Wang B, Zhao MZ, Cui NP, Lin DD, Zhang AY, Qin Y, et al. Krüppel-like factor 4 induces apoptosis and inhibits tumorigenic progression in SK-BR-3 breast cancer cells. *FEBS Open Bio.* 2015 Mar 2;5:147-54. doi: 10.1016/j.fob.2015.02.003.
68. Fadous-Khalife MC, Aloulou N, Jalbout M, Hadchity J, Aftimos G, Paris F, et al. Krüppel-like factor 4: A new potential biomarker of lung cancer. *Mol Clin Oncol.* 2016 Jul;5(1):35-40. doi: 10.3892/mco.2016.883.

Список скорочень:

- ПШЗ** — підшлункова залоза
- ЦД1** — цукровий діабет 1-го типу
- ЦД2** — цукровий діабет 2-го типу
- Ad** — аденовірус (Adenovirus)
- ESC** — ембріональні стовбурові клітини (Embryonic stem cells)
- GSIS** — секреція інсуліну, стимульована глюкозою (Glucose-stimulated insulin secretion)
- iPSC** — індуковані плюрипотентні стовбурові клітини (Induced pluripotent stem cells)
- KLF4** — Krüppel-подібний фактор 4 (Krüppel-like factor 4)
- MAFA** — V-maf гомолог А онкогену м'язово-апопневротичної фібросаркоми (V-maf musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog A)
- NANOG** — скорочено від Tіg на nOg (ірл. Земля юних)
- NEUROD1** — нейронна диференціація 1 (Neuronal Differentiation 1)
- NEUROG3** — нейрогенін 3 (neurogenin 3)
- NKX6.1** — NK6 гомеобокс 1 (NK6 homeobox 1)
- OCT** — октамер-зв'язуючий транскрипційний фактор (octamer-binding transcription factor)
- PAX** — білок парного боксу (paired box gene)
- PDX1** — гомеобокс підшлункової залози та дванадцятипалої кишки 1 (pancreatic and duodenal homeobox 1)
- POU** — Pit-OCT-Unc домен
- SC** — стовбурові клітини (stem cells)
- SOX** — транскрипційний фактор SRY-box (Transcription Factor SRY-box).

Main transcription factors involved in the functioning of stem cells. Characteristics of their activation and expression in pancreatic β -cells (Part 1)

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. Cell transplantation is the most promising and physiological approach to the treatment of endocrine gland dysfunction.

The data obtained indicate the effectiveness of the use of stem cells (SC) for the treatment of a number of endocrine diseases and, first of all, type 1 diabetes. SC are cells with clonogenic potential that can self-repair and differentiate into different cell types. They are responsible for the regeneration and development of organs and tissues. SC offer many opportunities for regenerative medicine and serve as a promising model system for studying the early stages of human embryonic development. Numerous molecular mechanisms underlying SC self-repair and differentiation have been elucidated. The main signaling pathways involved in SC are JAK/STAT, Notch, MAPK/ERK, PI3K/Akt, NF- κ B, Wnt, Hedgehog (Hh), TGF- β , and Hippo, which mediate their action through numerous, specific to each transcription factors pathways. Analysis of their status and sequence of activation, suppression and interaction is very important in the context of SC functioning. A breakthrough in the generation of pluripotent cells from somatic cells was achieved through over-expression of specific transcription factors.

Both embryonic stem cells (ESCs) and induced pluripotent stem cells (iPSCs) differ in the ability to multiply in an undifferentiated state and differentiate into any cell type in the human body, which reflects their great therapeutic potential.

The development of protocols for differentiating of pluripotent cells to insulin-producing β -cells requires a clear understanding of the involvement and cross-talk of a number of cell signaling systems and transcription factors dependent on them. In the protocols for the development of β -cells from pluripotent cells, six stages using specific were established using specific inducing factors. To assess the progress and effectiveness of differentiation, specific markers are used.

Keywords: stem cells, signaling pathways, transcription factors.

Для цитування: Тронько МД, Пушкар'єв ВМ, Ковзун ОІ, Соколова ЛК, Пушкар'єв ВВ. Основні транскрипційні фактори, які беруть участь у функціонуванні стовбурових клітин. Особливості їх активації та експресії в β -клітинах підшлункової залози (Частина 1). *Ендокринологія.* 2022;27(4):325-340. DOI: 0.31793/1680-1466.2022.27-4.325.

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.

Огляди

Особистий внесок: Тронько М.Д. — ідея роботи й консультації під час редагування статті; Пушкарьов В.М., Ковзун О.І. і Соколова Л.К. — аналіз літератури та редагування тексту; Пушкарьов В.В. — оформлення статті та переклад.

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 01.12.2022 р.; перероблена 15.12.2022 р.; прийнята до друку 16.12.2022 р.; надрукована 30.12.2022 р.

For citation: Tronko MD, Pushkarev VM, Kovzun OI, Sokolova LK, Pushkarev VV. Main transcription factors involved in the functioning of stem cells. Characteristics of their activation and expression in β -cells of the pancreas (Part 1). *Endokrynologia*. 2022;27(4):325-340. DOI: 0.31793/1680-1466.2022.27-4.325.

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

Information about the authors: Tronko Mykola Dmytrovych, Dr. Sci. (Medicine), Cor. Member of the NAS 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 Mykhaylovych, Dr. Sci. (Biology), Senior Research Fellow, Chief Researcher of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, ORCID: 0000-0003-0347-7771; Kovzun Olena Ihorivna, 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 Liubov 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 M.D. — the idea of work and advice when editing an article; Kovzun O.I., Sokolova L.K. and Pushkarev V.M. — analysis of literature sources and text writing, and editing; Pushkarev V.V. — article design and translation.

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

Declaration of ethics: the authors declared the absence of a conflict of interest and financial obligations.

Article: received December 01, 2022; revised December 15, 2022; accepted December 16, 2022; published December 30, 2022.

DOI: 10.31793/1680-1466.2022.27-4.341

Профілактика та лікування цукрового діабету біоактивними препаратами квасолі звичайної (*Phaseolus vulgaris* L.)

Л.К. Соколова,
В.М. Пушкарьов

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

Резюме. Цукровий діабет (ЦД) — метаболічний розлад, що характеризується гіперглікемією, інсулінорезистентністю, дисфункцією β -клітин та порушенням секреції інсуліну. ЦД супроводжується порушенням метаболізму ліпідів та ліпопротеїдів, окислювальним стресом, субклінічним запаленням, судинною ендотеліальною дисфункцією, гіпертензією, мікро- і макросудинними ускладненнями, такими як нейропатія, ретинопатія, нефропатія та підвищення рівня смертності.

Велика кількість рослин є багатим джерелом біологічно активних сполук зі специфічними фармакологічними властивостями, причому вони не викликають небажаних побічних ефектів. У літературі представлено багато лікарських рослин із протидіабетичною або цукрознижувальною дією.

Квасоля звичайна (КЗ) (*Phaseolus vulgaris* L.) містить велику кількість сполук із гіпоглікемічною, антиоксидантною та гіполіпідемічною дією. КЗ використовується для лікування ЦД, метаболічного синдрому, гіпертонії, ожиріння та багатьох видів раку. Вона знижує резистентність до інсуліну, пригнічує активність ферментів α -амілази та дипептидилпептидази-4 (dipeptidyl peptidase-4, DPP-IV). Навколопліддя КЗ (НПКЗ) (*Phaseoli pericarpium*) є лікарською сировиною. Крім гіпоглікемічних сполук, таких як похідні гуанідину, фазеолозид і солі хрому, НПКЗ також містить амінокислоти, холін, тригонеллін, алантоїн, флавоноїди, піпеколінову і травматичну кислоти, інозитол, ізоорієнтин, мірицетин. Застосування екстрактів НПКЗ істотно знижувало рівні тригліцеридів плазми та ліпопротеїнів низької щільності. Крім того, екстракт виявив антиоксидантну дію. Для підвищення терапевтичної ефективності екстракти НПКЗ часто використовуються для лікування ЦД та його ускладнень у комбінації з іншими рослинними лікарськими препаратами. Використання препаратів КЗ та НПКЗ для лікування і профілактики ЦД та його ускладнень є перспективною стратегією в медичній практиці.

Ключові слова: цукровий діабет, квасоля звичайна (*Phaseolus vulgaris* L.), навколопліддя квасолі.

Відповідно до даних Міжнародної діабетичної федерації (International Diabetes Federation, IDF) від 2021 року, кожна десята

доросла людина (20-79 років) у світі, тобто 537 мільйонів людей, живе з ЦД. Очікується, що кількість людей, у яких діагностовано ЦД, зросте до 643 мільйонів у 2030 році та

Огляди

783 мільйонів у 2045 році. У 2021 році 6,7 мільйона смертей було пов'язано з ЦД, і щонайменше 966 мільярдів доларів було витрачено в медичному секторі на лікування ЦД — збільшення на 316 відсотків за останні 15 років. Крім того, 541 мільйон дорослих страждають від порушення толерантності до глюкози. Порушення толерантності до глюкози є типовим симптомом переддіабету, при якому рівень глюкози в крові в окремих осіб підвищується, але не відповідає діагностичним критеріям ЦД, що є проміжним станом між нормальним метаболізмом глюкози та ЦД [1, 2].

Використання лікарських рослин для профілактики та лікування ЦД

Велика кількість рослин є багатим джерелом біологічно активних сполук зі специфічними фармакологічними властивостями, причому вони не викликають небажаних побічних ефектів [3]. Протягом багатьох років громади країн, що розвиваються, покладають великі надії на ці методи лікування рослинами, і використання дешевих лікарських рослин замість ліків для лікування ЦД є поширеним явищем [4]. Зараз розвинені країни також більш схильні приймати такі рішення. Близько чотирьох мільярдів людей у всьому світі вважають, що рослинні лікарські засоби є безпечнішими, ніж звичайні ліки, і використовують фітотерапію [5, 6].

Ліки, отримані з природних джерел, демонструють великий діапазон структурних і фізико-хімічних особливостей, які були адаптовані в процесі еволюції для вибіркового зв'язування з функціональними макромолекулами людського організму. Інтенсивне дослідження природних ресурсів і використання знань традиційної медицини дає можливість скоротити час, необхідний для розробки ліків і зберегти досить низький рівень витрат [7, 8].

Лікарські рослини містять різноманітні фітокомпоненти (наприклад, терпеноїди, сапоніни, флавоноїди, каротиноїди, алкалоїди, глікозиди), які мають протидіабетичну дію [4, 9, 10]. Складний рослинний матрикс є носієм багатьох фітоскладових, що зумовлює специфічну адитивну та синергетичну взаємодію цих сполук, яка приносить користь здоров'ю, і яку важко відтворити в лікарських монопрепаратах [6]. Лікарські рослини ефективно

використовують для лікування ЦД в різних системах традиційної та офіційної медицини [3, 4, 11-15]. Філософія «одна хвороба, одна мішень, один препарат» надто спрощує механізми захворювання та стає дедалі неефективною [16-18]. Через свою багатофакторну етіологію цілісне лікування ЦД вимагає багатостороннього розуміння та багатоцільових підходів [7].

Можна виділити шість загальних антидіабетичних механізмів дії активних лікарських засобів:

1. Зміна метаболізму глюкози: пригнічення ниркової реабсорбції глюкози, пригнічення β -галактозидази, пригнічення β -глюкозидази, пригнічення α -амілази, стимуляція глюкогенезу, стимуляція печінкового гліколізу, пригнічення перетворення крохмалю в глюкозу.
2. Гіполіпідемічний ефект: зниження перекисного окислення ліпідів.
3. Дія на підшлункову залозу: ефект регенерації/відновлення β -клітин, захисна дія на β -клітини, ефект збільшення кількості та розміру клітин в острівцях Лангерганса, зниження резистентності до інсуліну, стимуляція секреції інсуліну, пригнічення процесів деградації інсуліну.
4. Антиоксидантний ефект: захист від наслідків окислювального стресу, відповідального за дисфункцію β -клітин шляхом поглинання вільних радикалів, зменшення утворення перекису водню, інгібування продукції активних форм кисню, модуляції ферментів (мікосомальна монооксигеназа, циклооксигенази, NADH-оксидази, ксантинооксидази, ліпоксигенази, сукцинооксидази), регуляція антиоксидантно-оксидантного балансу в клітинах, індукція ферментів (глутатіонпероксидази, каталази, супероксиддисмутази), покращення антиоксидантної здатності плазми.
5. Лікування ускладнень ЦД: пригнічення прозапального шляху NF- κ B, який призводить до судинних ускладнень.
6. Інсуліноподібний ефект [6].

Застосування лікарських рослин для нормалізації порушень метаболізму глюкози в основному базується на підтримці функції підшлункової залози — збільшенні секреції інсуліну або зниженні поглинання глюкози в

кишківнику [3]. Тому необхідні інгібітори, які перешкоджають роботі травних ферментів, що відповідають за гідроліз і всмоктування макроелементів. Підтримку нормальної глікемії можна забезпечити шляхом інгібування ферментів, що перетравлюють вуглеводи: панкреатичної α -амілази (розпад полісахаридів до олігосахаридів і дисахаридів) і α -глюкозидази (розпад мальтози на дві молекули глюкози) [19]. Деякі дослідження показують, що найбільш значущими природними інгібіторами через їх присутність у багатьох протидіабетичних рослинах є терпени, сапоніни та поліфеноли [19].

Використання, харчові та лікарські властивості КЗ

У літературі представлено багато лікарських рослин із протидіабетичною або цукрознижувальною дією, які використовуються в різних регіонах світу, зокрема й КЗ, що містить фазеоламін із гіпоглікемічною, антиоксидантною, гіполіпідемічною дією. Відомо, що він пригнічує активність α -амілази [6, 14, 20, 21].

З точки зору безпечної та здорової їжі КЗ відіграє важливу роль. Ця культура належить до виду *Phaseolus vulgaris* L., і є найбільш споживаною бобовою культурою в усьому світі, як у бідних, так і в розвинених країнах. Останні прагнуть перевести свій раціон на здорове харчування, переважно з низьким вмістом жиру. КЗ виділяється в цьому плані — це важливе джерело білка, вітамінів, необхідних мінералів, розчинної клітковини, крохмалю, фітохімічних речовин. КЗ приписують багато корисних властивостей для здоров'я: вплив на систему кровообігу, імунну систему, травну систему, тощо. Припускають, що КЗ відіграє відповідну роль у профілактиці серцево-судинних подій — основної причини смертності та захворюваності в усьому світі. І навпаки, зменшення споживання цієї бобової культури було пов'язано зі збільшенням поширеності серцево-судинних захворювань (ССЗ). КЗ використовується для лікування ЦД, гіпертонії, ожиріння, раку крові. Знижує резистентність до інсуліну, пригнічує α -амілазу та активність ферменту дипептидилпептидази-4 [22].

КЗ відома як «культура нового світу». Вона виникла ~7000 років тому у двох різних частинах Північної та Південної Америки [23, 24].

КЗ привезли до Європи під час другої подорожі Х. Колумба. Належить до роду *Phaseolus*, родини *Leguminosae*, підродини *Papilionoideae*, триби *Phaseoleae*, підтриби *Phaseolinae*. Цей вид бобових налічує близько 70 видів [24]. Сюди входять п'ять, одомашнених у доколумбову епоху, видів: КЗ, квасоля лімська (*P. lunatus* L.), квасоля червона (*Phaseolus coccineus* L.), квасоля гостролиста (*P. acutifolius* Gray) і квасоля *P. polyanthus* Greenman, які представляють різні адаптаційні та репродуктивні системи, переважно самозапильні [24]. КЗ споживається головним чином у вигляді сухих зерен (зрілих), лущиння бобів (насіння у фізіологічній зрілості) та зелених стручків КЗ (СКЗ). КЗ вважають майже ідеальною їжею завдяки високому вмісту білка, клітковини, пребіотиків, вітамінів і хімічно різноманітних мікроелементів. Показано, що ці сполуки захищають від окислювального стресу, ССЗ, ЦД, метаболічного синдрому та багатьох видів раку [22, 23]. У КЗ виявлено багато сполук, зокрема фенольні кислоти (хлорогенова кислота, сирингова кислота, кавова кислота), флавоноїди (кемпферол, пеларгонідин, ціанідин, дельфінідин), цукри, жирні кислоти та токоферолі [22, 25] (рис. 1).

Сушені боби КЗ є багатим джерелом білка, необхідних вітамінів, мінералів, розчинної клітковини, крохмалю, фітохімічних речовин і мають низький вміст жиру. КЗ характеризується як функціональна їжа, оскільки вона має різноманітний вміст біоактивних сполук, серед яких виділяють інгібітори ферментів, лектини, фітати, олігосахариди та фенольні речовини, що впливають на метаболізм у людей і тварин, які часто споживають цю їжу [26].

КЗ містить широкий спектр фітохімічних речовин з антиоксидантною дією, таких як фенолокислоти, флавоноїди, флаваноли, ізофлаволи, антоціани та проантоціанідини. Поліфеноли, які є, ймовірно, найважливішими вторинними метаболітами, що виробляються рослинами, зараз привертають велику увагу завдяки їх позитивному впливу на здоров'я, включаючи антиоксидантну, протизапальну, антибактеріальну, антиадипогенну, протиракову та нейрозахисну дію [27, 28].

У бобах КЗ було виявлено розчинні вітаміни, такі як тіамін, рибофлавін, ніацин, вітамін B₆ і фолієва кислота, а також широкий спектр

Огляди

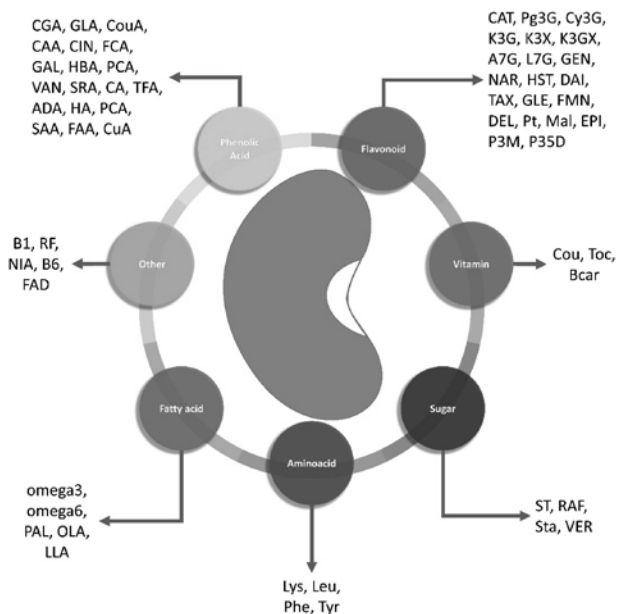


Рис. 1. Сполуки, ідентифіковані в КЗ.

Примітки: A7G — апігенін-7-глюкозид, ADA — альдарова кислота, B₁ — тіамін, B₆ — вітамін B6, Bcar — β-каротин, CA — кафтарова кислота, CAA — кавова кислота, CAT — катехін, CGA — хлорогенова кислота, CIN — корична кислота, Cou — куметрол, CouA — кумарова кислота, CuA — p-кумарил-альдарова кислота, Cy3G — ціанідин-3-глюкозид, DAI — дайзеїн, DEL — дельфінідин, EPI — епікатехін, FAA — ферулоїл-альдарова кислота, FAD — фолієва кислота, FCA — ферулова кислота, FMN — формонетин, GAL — галлова кислота, GEN — геністеїн, GLA — сирингова кислота, GLE — гліцитейн, HA — синанінова кислота, HBA — гідроксибензойна кислота, HST — гесперетин, K3G — кемпферол-3-глюкозид, K3GX — кемпферол-3-глюкозилсилкозид, K3X — кемпферол-3-ксилосилглюкозид, L7G — лютеолін-7-глікозид, Leu — лейцин, LLA — ліноленова кислота, Lys — лізин, Mal — мальвідін, NAR — нарингенін, NIA — ніацин, OLA — олеїнова кислота, P35D — пеларгонідин 3,5-диглікозид, P3M — пеларгоніум-3-(6'-малоніл)глюкозид, PAL — пальмітинова кислота, PCA — протокатехінова кислота, Pg3G — пеларгонідин-3-глюкозид, Phe — фенілаланін, Pt — петунідин, RAF — рафіноза, RF — рибофлавін, SAA — синаніл альдарова кислота, ST — крохмаль, Sta — стахіоза, TAX — таксіфолін, TFA — трансферулова кислота, Toc — токоферол, Tyr — тирозин, VAN — ванілінова кислота, VER — verbascosa [25]. За Rodríguez et al., 2022 [22].

Fig. 1. Compounds identified in Phaseolus vulgaris L.

Notes: A7G — apigenin-7-glucoside, ADA — aldarric acid, B₁ — thiamin, B₆ — vitamin B6, Bcar — β-carotene, CA — caftaric acid, CAA — caffeic acid, CAT — catechin, CGA — chlorogenic acid, CIN — cinnamic acid, Cou — coumetrol, CouA — coumaric acid, CuA — p-coumaric-aldaric acid, Cy3G — cyanidin-3-glucoside, DAI — daidzein, DEL — delphinidin, EPI — epicatechin, FAA — feruloyl aldaric acid, FAD — folic acid, FCA — ferulic acid, FMN — formononetin, GAL — gallic acid, GEN — genistein, GLA — syringic acid, GLE — glycitein, HA — sinapic acid, HBA — hydroxybenzoic acid, HST — hesperetin, K3G — kaempferol-3-glucoside, K3GX — kaempferol-3-glucosylxylcoside, K3X — kaempferol-3-xylcosylglucoside, L7G — luteolin-7-glycoside, Leu — leucine, LLA — linolenic acid, Lys — lysine, Mal — malvidin, NAR — naringenin, NIA — niacin, OLA — oleic acid, P35D — pelargonidin 3,5-diglycoside, P3M — pelargonium-3-(6'-malonyl)glucoside, PAL — palmitic acid, PCA — pro tocatechinic acid, Pg3G — pelargonidin-3-glucoside, Phe — phenylalanine, Pt — petunidin, RAF — raffinose, RF — riboflavin, SAA — sinapyl aldaric acid, ST — starch, Sta — ctachyose, TAX — taxifolin, TFA — transferulic acid, Toc — tocopherol, Tyr — tyrosine, VAN — vanillic acid, VER — verbascosa [25]. According to Rodríguez et al., 2022 [22].

макро- та мікроелементів, таких як калій, кальцій, магній, цинк, селен, мідь і залізо [29].

Встановлено, що селен зміцнює імунну систему та знижує ризик раку. Основні мінерали залізо і цинк мають велике значення для здоров'я людини. Так, дефіцит заліза спричиняє анемію [24]. У насінні диких бобів виявлено вищий вміст заліза і кальцію порівняно з одомашненими сортами та іншими покращеними сортами. Paredes та ін. вказали на широку мінливість макро- та мікроелементів азоту, заліза та цинку в різних генотипах КЗ. Вміст азоту позитивно корелював із білками, фосфором, міддю та цинком, тоді як вміст заліза корелював із марганцем, а вміст заліза та цинку корелював із вмістом азоту, фосфору, міді та сірки [22, 26].

У бобах КЗ високий рівень вітамінів групи В, які виконують численні біологічні функції — синтез, відновлення та метилювання ДНК, а також діють як кофактор у багатьох реакціях. Фолієва кислота необхідна для профілактики анемії в дітей і дорослих. Сушені боби містять вітамін Е — потужний антиоксидант і протизапальний засіб та вітаміни А і С, які складають від 3% до 8% добової стандартної норми споживання. Одна чашка КЗ забезпечує достатню кількість вітаміну В₆, Е, К і тіаміну. Вітамін К пов'язаний зі здоров'ям кісток і профілактикою раку [22, 23]. Споживання приблизно 1/2 склянки сухих бобів пов'язане з більшим надходженням в організм клітковини, білка, фолієвої кислоти, цинку, заліза та марганцю, і навпаки, меншою кількістю насичених жирів і загального жиру [22]. Екстракт стиглого насіння, що містить глікопротеїни, які інгібують α-амілазу, використовується в добавках для схуднення [30]. Звільнене від насіння НПКЗ широко використовується в європейській народній медицині [31].

Дослідження на тваринах продемонстрували протидіабетичну дію КЗ. КЗ має три ізоформи інгібітора α-амілази, включаючи α-AI1 (відомий як фазеоламін), α-AI2 і α-AI3, які були ідентифіковані та перевірені в численних клінічних дослідженнях. Механізм дії цих інгібіторів вказує на те, що вони можуть знижувати всмоктування вуглеводів. Зменшення глікемічного індексу також може обмежити ризик резистентності до інсуліну при ЦД, тим самим контролюючи наслідки захворювання [21]. У результаті згодовування щурам з індукованим діабетом екстракту бобів (200 мг/кг, протягом

28 днів) спостерігалось підвищення вмісту транспортера глюкози GLUT-4 в скелетних м'язах [32]. У групі щурів зі стрептозотоцин-індукованим діабетом на дієті, збагаченій вареною КЗ (100 мг/кг), рівень глюкози плазми натще (fasting plasma glucose, FBG) знижувався на 25% через 2 тижні та на 35% через 4 тижні [33]. Водний екстракт бобів, який вводили тваринам протягом 40 днів у дещо вищих кількостях (до 200 мг/кг), мав подібний ефект (FBG – до -50%) і призводив до значного зниження загального холестерину (total cholesterol, TC) і тригліцеридів (triglycerides, TG). Лікувальні ефекти екстракту (200 мг/кг) були подібні до гіпоглікемічної дії глібенкламиду [34]. Крім того, дослідження, проведені одночасно на здорових і хворих щурах, показали, що введення КЗ (300 г/кг) у раціон тварин, які отримували глібенкламід, значно знижувало дозу препарату, необхідну для поліпшення глікемії [35].

Інгібітори α -амілази мають великий потенціал для лікування ожиріння, яке призводить до виникнення ЦД 2-го типу. Споживання екстракту КЗ значно гальмувало зростання маси тіла та покращувало склад ліпідів у сироватці крові щурів. У сукупності отримані результати свідчать про те, що використання КЗ зменшує ожиріння та змінює мікробіоту. Крім того, екстракт КЗ пригнічував адипогенез преадипоцитів 3T3-L1 і знижував вміст ліпідів в адипоцитах *in vitro* більш ніж на 20% [36, 37]. Показана здатність екстрактів КЗ посилювати ліполітичну активність як *in vitro*, так і *ex vivo*, що призводить до потужного ліполітичного ефекту. Також виявили, що ці екстракти мають антиадипогенну дію під час диференціювання 3T3-L1. Одержані дані свідчать, що КЗ є хорошим кандидатом для розробки функціональних інгредієнтів, які можуть допомогти знизити високі показники смертності від ССЗ, пов'язаних з ожирінням і ЦД [38].

Споживання смажених бобів червоної квасолі запобігає гіперхолестеринемії та підвищує фекальний вміст IgA та муцину порівняно з контрольною групою мишей на високожировій дієті (high-fat diet, HFD), тоді як споживання варених бобів покращує толерантність до глюкози. В обох випадках спостерігали пригнічення асоційованого з HFD підвищення рівнів аспартатамінотрансферази

та аланінамінотрансферази в плазмі крові, які є маркерами ураження печінки. Миші, яких годували смаженими бобами, продемонстрували підвищену експресію мРНК 7- α -монооксигенази холестерину в печінці. Навпаки, миші, яких годували вареними бобами, показали суттєво підвищений вміст п-масляної кислоти в сліпій кишці, що може бути пов'язано з покращеною толерантністю до глюкози в цій групі [39].

Екстракт білої квасолі сприяє втраті ваги, викликаючи невелике (у середньому – 2,6 кг), але потенційно значуще зниження маси тіла в людей порівняно з плацебо, особливо при споживанні разом із продуктами з високим вмістом вуглеводів. Вплив екстракту на концентрацію глюкози в крові та метаболічний контроль вимагає подальшого дослідження, враховуючи можливу роль, яку цей біоактивний продукт може відігравати в профілактиці або лікуванні ЦД та пов'язаних із ним станів, таких як ССЗ.

Крім того, дослідження на тваринах свідчать про потенційний сприятливий вплив КЗ на кишкову мікробіоту, що може мати застосування як у контролі ваги, так і в лікуванні інших станів, до яких причетний кишковий мікробіотний дисбактеріоз (ЦД, деменція, ССЗ) [40].

Вживання їжі з різними біологічно активними сполуками може знизити ризик діабетичних ускладнень. Після 4 тижнів лікування дієтою з додаванням КЗ у тварин спостерігали суттєвий захисний ефект, у них виявлені: найнижчий рівень глюкози в крові, що відповідає підвищенню рівня інсуліну в крові, зниження рівня альбуміну і сечовини в сечі та підвищення кліренсу креатиніну [33]. Автори оцінювали вплив КЗ на експресію генів у гомогенатах цілої нирки щурів із діабетом, індукованим стрептозотоцином. Споживання КЗ посилювало експресію генів *Glu1*, *Cps1*, *Ipmk*, *Casna1c*, *Camk1*, *Pdhhb*, *Ptbp3* і *Pim1*, які пов'язані з клітинним сигналіном, елімінацією груп амонію, регуляцією запальних процесів і окислювальної реакції, а також апоптозу. Спостережувані корисні ефекти не були пов'язані з поліфенольним і сапоніновим профілем КЗ, що вказує на активність інших біоактивних сполук або синергетичну взаємодію цих сполук. Ці результати свідчать про те, що споживання

Огляди

КЗ можна використовувати як альтернативу для регуляції генів, пов'язаних із діабетичними змінами в нирках [33].

ССЗ спричиняють більшість смертей від хронічних неінфекційних захворювань. Окислювальний стрес є фактором, який має велике значення в прогресуванні цих хронічних захворювань. У випадку ССЗ окислювальний стрес і активація тромбоцитів часто призводить до тромбоемболії. КЗ здійснює сприятливий вплив на ССЗ, які пов'язані з окисним стресом [41, 42]. Також *in vivo* було продемонстровано сильний антиоксидантний, антигенотоксичний і хіміопротективний потенціал фазеоліну, який виділяють із насіння КЗ [43].

Побічні ефекти. Водночас, споживання бобів КЗ може призвести до негативних наслідків. Інгібування перетравлення та всмоктування вуглеводів змінює постачання субстратів для бактерій, що мешкають у шлунково-кишковому тракті, а це підвищує рівень метану, вуглекислого газу і водню, що пов'язане зі здуттям живота, метеоризмом і діареєю [40]. КЗ містить досить високі рівні антипоживних речовин, таких як фітинова кислота, дубильні речовини, сапоніни та інгібітори протеази, які можуть бути токсичними. Також у насінні наявні фітогемаглютиніни (лектини), які можуть взаємодіяти з імунною системою і відповідають за більшість токсикологічних проявів. Із присутністю фітогемаглютиніну пов'язані деякі випадки алергічних реакцій та анафілактичного шоку в пацієнтів, які приймали препарати зерен КЗ [44].

Використання НПКЗ, лушпиння та трави КЗ

СКЗ *Phaseoli pericarpium* (або *Fructus Phaseoli sine semine*, навколопліддя) є фармакопейним рослинним матеріалом, який традиційно використовується як сечогінний та протидіабетичний засіб. Діуретична дія екстрактів СКЗ була вперше зареєстрована ще в 1608 році. Відтоді *Phaseoli pericarpium* фігурує в багатьох підручниках як лікарський рослинний матеріал [45].

Ці дослідження стосувалися гарячих водних екстрактів зі СКЗ. Kaufmann вводив кроликам внутрішньовенно водні та етанольні екстракти. Він спостерігав помірний гіпоглікемічний ефект у нормальних тварин і

пом'якшення гіперглікемії після ін'єкції глюкози [46]. У клінічному дослідженні пацієнти отримували 1 чашку чаю зі СКЗ вранці. Рівень цукру в крові знижувався приблизно на 10% протягом 4 годин. Також спостерігали покращення глюкозурії та толерантності до глюкози після приймання чаю протягом періоду до кількох тижнів. Ефект був порівнюваним із дією 3–5 одиниць інсуліну [45, 46].

У Фармакологічному інституті Марбурзького університету (Марбург, Німеччина), вивчали вплив домашніх і комерційних водно-спиртових екстрактів КЗ при пероральному введенні кроликам. Рівень цукру в крові знижувався приблизно на 20–40 мг%. В Австрії, досліджували вплив спиртових екстрактів КЗ на ферменти, що розщеплюють вуглеводи, і виявили деякі інгібіторні ефекти [45]. У Боннському університеті (Бонн, Німеччина) перевірили ефект водно-спиртових екстрактів КЗ (*Phaseolanum fluidum Tosse*) після перорального введення собакам. У тварин із нормальною глікемією результати були невиразними. Певний ефект спостерігався в собак із гіперглікемією, у яких інтенсивність і тривалість гіперглікемії зменшувалися [47]. Цей екстракт був охарактеризований як темно-коричнева рідина, отримана зі СКЗ. Один грам екстракту вважався еквівалентним 1 г препарату. Припускали, що інгредієнтами були довголанцюговий первинний спирт під назвою «фазол» і глобулін під назвою «фазеолін». Сімнадцять кроликів, що голодували, отримували різні дози екстракту і в 10 виявили зниження рівня цукру в крові на 20–40 мг%, тоді як у 7 змін не було [45].

Науковий інтерес до антидіабетичного потенціалу СКЗ ніколи не зникав повністю і навіть підвищився в останні десятиліття. Результати цих робіт, як і історичні дослідження, неоднозначні. У 1991 році мексиканські дослідники виявили значні антигіперглікемічні ефекти препарату КЗ. У тесті на толерантність до глюкози на кроликах водний екстракт *Phaseolus*, приготований із висушеної рослини та введений у дозі 4 мл/кг, призводив до зменшення площі під кривою толерантності до глюкози на 18,5%, тоді як із толбутамідом було досягнуто лише 14,3% зниження. Схоже дослідження було опубліковано тією ж групою в 1995 році. Відвар СКЗ при пероральному

введенні кроликам у дозі 4 мл/кг показав зниження рівня глюкози в крові, що значно відрізнялося від контролю та було порівнюване з толбутамідом [48]. Пізніше виявили, що ефект гарячого водного екстракту КЗ (200 мг/кг) щодо зниження рівня глюкози перевищував ефект глібенкламиду в щурів із діабетом викликаним стрептозотоцином. Ці результати були підтверджені в додатковому дослідженні, де було продемонстровано зниження рівня глюкози в крові та підвищення рівня інсуліну, порівняного з дією глібенкламиду [49].

КЗ широко культивують по всьому світу, головним чином через її кулінарну цінність. Корисні частини КЗ — незрілі стручки, які називають стручковою квасолею, та сухе стигле насіння. НПКЗ є лікарською сировиною. Харчова цінність насіння КЗ пояснюється високим вмістом білка, крохмалю, вітамінів групи В, мінеральних речовин. Важливими непоживними компонентами насіння КЗ є поліфенольні сполуки, які найбільше відповідають за антиоксидантні властивості цієї сировини [6, 50].

Крім гіпоглікемічних сполук, таких як похідні гуанідину (аміно- β -гуанідиноізовалеріанова кислота), фазеолозид і солі хрому, насіння та НПКЗ також містять амінокислоти, холін, тригонеллін, алантоїн, піпекінонову і травматичну кислоти, а також флавоноїди [50, 51]. Основною дією НПКЗ є його сечогінний і захисний ефект при порушенні функції нирок внаслідок гіперглікемії [33]. Також НПКЗ містить інозитол — інгібітор цукро-фосфатази, ізооріентин — протидіабетичний засіб, мірицетин — інгібітор пероксидази ліпідів [7].

Стручок КЗ (НПКЗ) описаний в 11-му виданні Польської фармакопеї [52, 53]. Якість рослинного матеріалу залежить від вмісту фенольних кислот у розрахунку на кавову кислоту. Рослинний матеріал також є частиною широко використовуваної суміші лікарських рослинних матеріалів, які використовуються через його сечогінну дію. *Phaseoli vulgaris* L. *fructus sine semine* також був описаний Комітетом із лікарських засобів рослинного походження (Herbal Medicinal Products Committee, НМРС) Європейського агентства з медицини. У відповідній монографії наведено традиційне використання рослинної субстанції та відповідних рослинних препаратів як допоміжного

засобу при неускладнених інфекціях сечовивідних шляхів промиванням сечовивідних шляхів через підвищене сечоутворення. Крім того, у монографії НМРС описано помірну протидіабетичну дію рослинного матеріалу та відповідних препаратів [31]. Традиційно цей рослинний матеріал використовувався для лікування ЦД, але детальне дослідження потенційного антидіабетичного ефекту водного екстракту НПКЗ показало лише зниження рівня глюкози при відносно високих концентраціях, тому подальші дослідження були обмежені [45]. Настій СКЗ згадується у багатьох підручниках як сечогінний засіб, який використовується при інфекціях сечовивідних шляхів, а також як допоміжний засіб для лікування артриту та подагри.

Оцінка хімічного складу етанольного екстракту за допомогою надвисокоєфективної рідинної хроматографія-мас-спектрометрії (ultra-high-performance liquid chromatography-mass spectrometry, UHPLC-DAD-MSn) виявила наявність понад 50 основних сполук. Етанольний екстракт отримують шляхом триетапної екстракції рослинного матеріалу сумішшю етанол:вода. Потім порції екстракту фільтрують і концентрують з наступною ліофілізацією, отримуючи екстракт *Phaseoli pericarpium* (*Phaseoli pericarpium* extract, PPX), що становить ~7,72%, відносно вихідного матеріалу [31].

Раніше повідомлялося про кілька природних продуктів, головним чином флавоноїдів [54]. Під час аналізу було виявлено ще декілька флавоноїдів. Одна зі сполук була попередньо ідентифікована як кверцетин малонілгексозид — найбільш відомий біофлавоноїд з антиоксидантними властивостями. Це перші дані щодо цієї сполуки в СКЗ. Крім флавоноїдів, у досліджуваних зразках виявлені похідні фенольних кислот. Про присутність фенольних кислот у *Phaseoli pericarpium* повідомлялося і раніше [55], але поглибленого аналізу, який би дозволив схарактеризувати сполуки, що зустрічаються, не було проведено. Третьою великою групою сполук, виявлених у цьому дослідженні, є тритерпенові сапоніни [7, 31].

Аналіз проникності з використанням як моделі клітин Сасо-2 показав, що кілька сполук, включаючи флавоноїди та сапоніни, здатні проникати через клітинні моношари і можуть бути виявлені за допомогою методу

Огляди

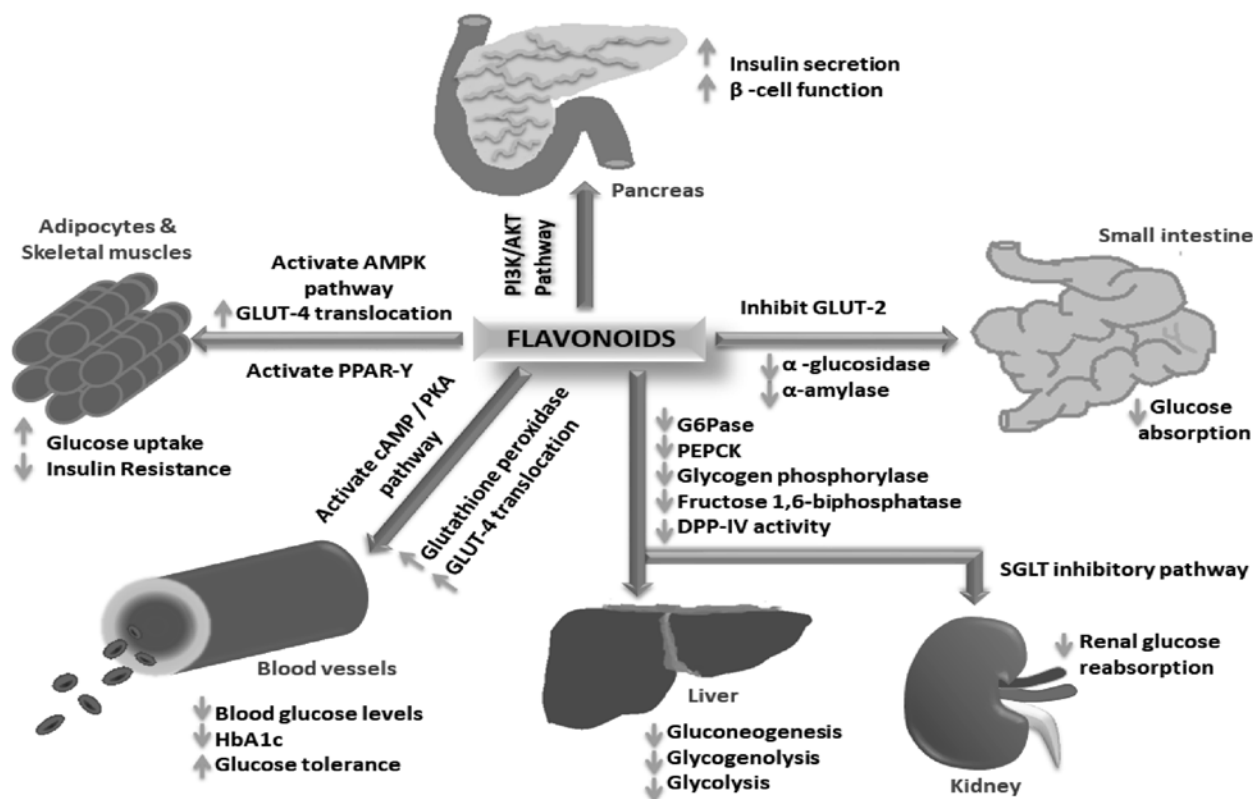


Рис. 2. Протидіабетична активність флавоноїдів.

Примітки: флавоноїди, проявляють протидіабетичну активність через різні механізми: посилюють секрецію інсуліну та покращують функцію β -клітин через сигнальний шлях PI3K/AKT; стимулюють транслокацію GLUT-4 через активацію AMPK, збільшуючи поглинання глюкози в жировій тканині та скелетних м'язях; активують експресію PPAR- γ , знижуючи резистентність до інсуліну; активують шлях cAMP/PKA, знижуючи рівень глюкози в крові та покращуючи толерантність до глюкози; підвищують активність глутатіонпероксидази, знижуючи рівень HbA1c; знижують активність G-6-P-ази, PEPCK, глікогенфосфорилази, фруктозо-1,6-біфосфатази та DPP-IV у печінці, що призводить до зниження глюконеогенезу, глікогенолізу та гліколізу; пригнічують шлях SGLT у нирках, зменшуючи ниркову реабсорбцію глюкози; пригнічують активність GLUT-2, α -амілази та α -глюкозидази, зменшуючи всмоктування глюкози в тонкій кишці. За Ansari et al., 2022 [54].

Fig. 2. Antidiabetic activity of flavonoids.

Notes: Flavonoids exhibit antidiabetic activity through various mechanisms: enhance insulin secretion and improve β -cell function through the PI3K/AKT signaling pathway; stimulate GLUT-4 translocation through AMPK activation, increasing glucose uptake in adipose tissue and skeletal muscle; activate PPAR- γ expression, reducing insulin resistance; activate the cAMP/PKA pathway, reducing the level of glucose in the blood and improving glucose tolerance; increase the activity of glutathione peroxidase, reducing the level of HbA1c; reduce the activity of G-6-P-ase, PEPCK, glycogen phosphorylase, fructose-1,6-bisphosphatase and DPP-IV in the liver, which leads to a decrease in gluconeogenesis, glycogenolysis and glycolysis; suppress the SGLT pathway in the kidneys, reducing the renal reabsorption of glucose; inhibit the activity of GLUT-2, α -amylase and α -glucosidase, reducing glucose absorption in the small intestine. According to Ansari et al., 2022 [54].

UHPLC-DAS-MS [56]. На підставі проведених експериментів можна припустити, що флавоноїди та соєві сапоніни, що містяться в екстракті *Phaseoli pericarpium*, можуть всмоктуватися зі шлунково-кишкового тракту після перорального приймання. Ці дві групи сполук можна розглядати як потенційні біодоступні та біоактивні компоненти. Однак, оскільки відомо, що соєві сапоніни метаболізуються кишковою мікробіотою до їхніх агліконових форм — соєсапогенолів [57], потрібно брати до уваги метаболізовану форму, яку можна протестувати за допомогою суміші метаболітів або ізольованих метаболітів після інкубації

PPX із кишковою мікробіотою *ex vivo* в подальших експериментах.

На основі хроматографічного аналізу гідростанольного PPX (табл., рис. 3), основні компоненти екстракту можна розділити на три групи сполук: похідні фенольних кислот, флавоноїдні глікозиди, сапоніни, зокрема: п-кумароїл; кавова кислота; кверцетин; рутин; флавоноїди; сапонін; фазеозид; вільна жирна кислота; кемпферол; ксилозилрамнозил-глюкозид та інші.

На додаток до вказаних сполук у СКЗ міститься: тригонеллін (бетаїн), амінокислоти аргінін, тирозин, лейцин, лізин, триптофан,

Таблиця. УНPLC-MSⁿ аналіз водно-спиртового екстракту *Phaseoli pericarpium*. Дані MS, отримані в режимі негативної іонізації — псевдомолекулярний іон [M-H]⁻ — і фрагментарно іонів (MS² і MS³). Адаптовано за [31].

Table. УНPLC-MSⁿ analysis of the water-alcohol extract of *Phaseoli pericarpium*. MS data obtained in negative ionization mode — pseudomolecular ion [M-H]⁻ — and fragment ions (MS² і MS³). Adapted from [31].

Peak no.	R _f [min]	Compound	Spectrum λ max [nm]	[M-H] ⁻	MS ² [m/z]	MS ³ [m/z]
1	4.6	гексозид протокатехової кислоти protocatechuic acid hexoside	199, 250, 295, 320	315	297, 225, 163, 153	153
2	7.4	п-кумароїльне похідне тетрагідроксигександіонової кислоти p-coumaroyl derivative of tetrahydroxyhexane-dioic acid	204, 312	355	337, 209, 191b	209b
3	10.5	похідне кавової кислоти caffeic acid derivative	286, 320	525	481, 3456, 257, 161	
4	10.7	похідне кавової кислоти caffeic acid derivative	211, 268, 315sh	443	425, 384, 335, 281, 237, 143	
5	12.6	невизначена дикарбонова кислота unidentified dicarboxylic acid	210, 286	363	319, 275, 257	
6	14.0	похідне кавової кислоти caffeic acid derivative	191, 220, 277, 314	239	145	
7	17.6	невизначена сполука unidentified compound	216, 260	563	501, 461, 419b	
8	21.0	невизначена сполука unidentified compound	219, 309	563	545b, 517, 503, 445, 387, 321, 175	
9	27.9	невизначена сполука unidentified compound	219, 278	245	203	
10	29.8	кверцетин-3-О-ксилозилрамно- глюкозид quercetin-3-O-xylosylrhamno-glucoside	218, 265, 350	741	723, 609, 591, 475, 343, 301b, 271	463, 343b, 301, 255, 179
11	31.4	кверцетин 3-О-(кси)озилглюкозид quercetin 3-O-(xy)osylglucoside	220, 265, 350	595	463, 445, 299b, 271, 179	343, 301b, 179
12	33.7	невизначена сполука unidentified compound	216, 271, 325	467	365, 323b, 305	
13	34.0	невизначена сполука unidentified compound	270, 335	575	529, 367, 179	
14	34.6	кемпферол 3-О-ксилозилрамнозил-глюкозид kaempferol 3-O-xylosylrhamnosyl-glucoside	265, 338	725	593, 459, 285b	327b, 285, 229
15	35.0	рутин rutin	216, 256, 352	609	301	
16	35.8	кверцетин 3-О-глюкозид quercetin 3-O-glucoside	220, 265, 350	463	301	271, 255, 211, 179b, 151, 107
17	36.6	невизначена сполука unidentified compound	288	573	527, 365	
18	36.9	кверцетин 3-О-глюкуронід quercetin 3-O-glucuronide	216, 254, 300, 352	477	301	273, 179b, 151, 107
19	40.2	кемпферол 3-О-рутинозид kaempferol 3-O-rutinoside	221, 265, 341	593	285	
20	40.5	кверцетин маллонілгексозид quercetin mallonylhexoside	220, 264, 345	549	505	463, 301, 179
21	42.0	кемпферол 3-О-глюкуронід kaempferol 3-O-glucuronide	221, 266, 332	461	285	157b, 197, 163
22	45.3	невизначений флавоноїд unidentified flavonoid	221, 269, 341	475	299b, 175	284b
23	48.0	невизначена сполука unidentified compound	266 (ш), 306	673	355	
24	48.9	невизначений флавоноїд unidentified flavonoid	288, 335	590	567	
25	51.4	невизначений флавоноїд unidentified flavonoid	221, 285, 339	509	465, 403, 329b, 267, 241, 223	

Огляди

Продовження таблиці

Peak no.	R _f [min]	Compound	Spectrum λ max [nm]	[M-H] ⁻	MS ² [m/z]	MS ³ [m/z]
26	59.1	невизначений сапонін unidentified saponin	221	1265		
27	61.2	невизначений сапонін unidentified saponin	221	1249		
28	62.8	фазеозид I phaseoside I	221	1251	1233, 1189, 1089, 1029, 909, 891b, 867, 819, 733, 657, 569, 473, 383	
29	63.8	невизначений сапонін unidentified saponin	221, 343	1235	1217b, 1173, 1027, 865	
30	66.7	невизначений сапонін unidentified saponin	221, 277	1259		
31	67.1	невизначена вільна жирна кислота unidentified free fatty acid	221	327	309, 291b, 251, 211, 195, 183	195b
32	68.3	невизначений сапонін unidentified saponin	221	957	941, 895, 793, 749, 689, 607, 541, 473, 357	
33	69.4	невизначений сапонін unidentified saponin	222	973	953, 909b, 825, 763, 645, 601, 555, 469, 403	
34	71.1	невизначений сапонін unidentified saponin	222	955	937, 893, 747, 629, 539, 471	
35	76.1	невизначений сапонін unidentified saponin	223	953	935, 892, 807, 745, 627, 609, 565, 537b, 469	
36	76.5	невизначений сапонін unidentified saponin	223	1021	947, 795, 695, 633, 537, 519, 479, 405, 301	
37	76.4	соєвий сапонін V (Ba) soyasaponin V (Ba)	223	957	941, 795, 597, 525b, 455	633, 437
38	76.7	соєвий сапонін I (Bb) soyasaponin I (Bb)	223	941	923b, 879, 795, 733, 615, 525, 457, 359	
39	77.5	невизначений сапонін unidentified saponin	223	1027	984	
40	77.9	невизначений сапонін unidentified saponin	223, 275	875	919, 875, 729, 593, 521b, 451, 367	
41	78.1	невизначений сапонін unidentified saponin	223	925	907, 863, 779, 717, 581, 509b, 439	
42	78.3	соєвий сапонін lil (Bb') soyasaponin lil (Bb')	223	795	778, 615b, 525, 457, 409, 356, 301	
43	79.1	невизначений сапонін unidentified saponin	223	1011	995, 967, 951, 867, 803, 685b, 595, 525, 421	
44	79.2	невизначена вільна жирна кислота unidentified free fatty acid	223	311	293, 275, 223, 171	
45	79.5	соєвий сапонін Be soyasaponin Be	223	939	921, 877, 731, 613b, 523, 455, 391, 307	
46	80.2	невизначений сапонін unidentified saponin	223	779	599, 527, 509b, 439, 337	
47	80.3	соєвий сапонін ag soyasaponin ag	223	1083	1065, 983, 921, 896, 723, 651b, 564	
48	81.0	невизначений сапонін unidentified saponin	223	923	905, 861, 715, 579, 507b, 437	
49	81.2	соєвий сапонін βg soyasaponin βg	223	1067	1049, 1005, 969, 921, 879, 741, 679, 651b, 583, 437, 377	
50	87.7	невизначена сполука unidentified compound	280, 339	301	283, 219b, 205	
51	89.6	невизначена сполука unidentified compound	223, 285, 343	625	558, 301b	

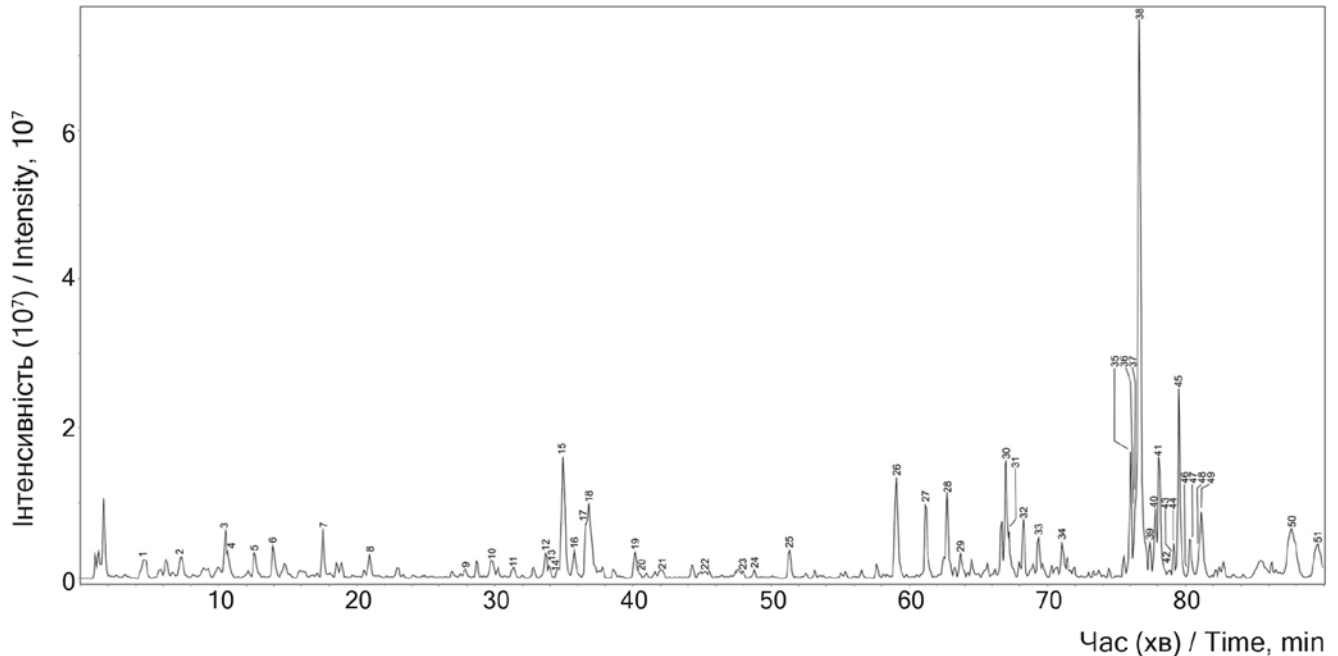


Рис. 3. Аналіз UHPLC-MSⁿ водно-спиртового екстракту *Phaseoli pericarpium*. Базовий пік хроматограми був записаний в режимі негативної іонізації.

Примітка: піки позначені відповідними номерами сполук відповідно до даних, наведених у табл.

Fig. 3. UHPLC-MSⁿ analysis of the aqueous-alcoholic extract of *Phaseoli pericarpium*. The base peak of the chromatogram was recorded in the negative ionization mode.

Note: the peaks are marked with the corresponding compound numbers according to the data given in the table.

аспарагін, дубильні речовини, сапоніни, фазеололутеїн та інші ізофлавоїни, а також кислота кизель. Ці речовини, які називають глікокінінами, знижують рівень глюкози в крові. Вони розчиняються у воді, 75% спирті, їхня перевага перед інсуліном полягає в небілкової природі (не руйнуються в травному тракті, можуть застосовуватися внутрішньо). За вмістом міді та цинку КЗ перевершує багато овочів. Деякі сорти КЗ містять аглютиніни — сполуки, що беруть участь у виробленні несприйнятливості (імунітету) до ряду інфекційних захворювань (грип, кишкові інфекції) і лікуванні ЦД [58].

Із лущиння КЗ виготовляють рідкі та сухі екстракти інсуліноподібної дії, які запропоновано для фармакологічних досліджень. Експерименти та клінічні випробування підтвердили цей ефект: екстракти значно знижували рівень цукру в крові. Максимальне падіння цього рівня досягало 40%, тривалість дії екстракту — майже 10 годин. Як лікарський засіб у медицині лущиння КЗ використовують також при ЦД. В офіційній медицині деяких європейських країн КЗ використовується при

ЦД, особливо в людей похилого віку, у комплексі з синтетичними препаратами. Екстракти СКЗ і лущиння КЗ знижують рівень цукру в крові у хворих на ЦД. Дослідами встановлено гіпоглікемічний ефект відвару лущиння КЗ. Дослідження на тваринах (миші, кролики) показали, що під впливом екстракту рівень цукру в крові знижується на 30-40%. Тривалість дії рідкого екстракту 6-8 годин; сухого екстракту — до 10 год. КЗ частіше від інших рослин із гіпоглікемічними властивостями рекомендується для лікування хворих на ЦД. Припускають, що антиоксидантний потенціал інгредієнтів лущиння КЗ може, принаймні частково, бути відповідальним за сприятливий ефект [49]. Інші припущення включають дію соєвого сапоніну V, який має ліпоксигеназну активність. Було показано, що НПКЗ, а також його сухий екстракт інгібують α -амілазу на 45-75%. Це спостереження добре збігається з рекомендацією вживати відносно великі кількості бобових та овочів, які багаті розчинними волокнами та фенольними фітохімічними речовинами, що контролюють всмоктування глюкози [45].

Огляди

Екстракт із лушпиння бобів, зібраних восени, протягом 8-10 годин знижує вміст цукру в крові на 30-40% і збільшує виділення сечі до 50% [58]. Для одержання препарату фазеоліну готують витяжку з лушпиння КЗ, зібраної восени: на 100 г лушпиння КЗ додають 1 л води, уварюють до половини об'єму, залишок п'ють протягом доби. Фазеолін перешкоджає вивільненню α -амілази та ферменту, відповідального за розщеплення та засвоєння вуглеводів. Рідкий екстракт приймають по 10-15 крапель кілька разів на день, сухий екстракт – по 1 г 3-4 рази на день. При тяжкому перебігу ЦД гіпоглікемічний ефект не дуже виражений, однак при спільному застосуванні екстракту та інсуліну концентрація глюкози в крові та сечі знижується більше, ніж при застосуванні одного інсуліну, і в деяких випадках призводить до зменшення дози на 10-20 ОД [58].

Продемонстрований гіпоглікемічний та гіполіпідемічний ефект екстрактів оболонки насіння КЗ у діабетичних щурів. Вивчали дію рослинних екстрактів оболонки насіння, що містять поліфенольні сполуки, на вуглеводний і ліпідний обмін у щурів Вістар із діабетом, спричиненим стрептозотоцином і дієтою з високим вмістом фруктози. Щурів годували екстрактами КЗ протягом 50 днів. Реєстрували рівень глюкози в крові та масу тіла. У зразках крові визначали глікований гемоглобін та показники ліпідного профілю в сироватці крові. Крім того, оцінювали рівні сироваткових дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду. Застосування екстрактів істотно знижувало рівні тригліцеридів плазми та ліпопротеїнів низької щільності в сироватці крові щурів із діабетом, порівняно з контрольною групою. Крім того, екстракт КЗ виявив антиоксидантну дію щодо дієнових сполук – було виявлено значне зниження рівнів дієнових кон'югатів у плазмі крові в дослідній групі порівняно з контрольними діабетичними щурами [59].

Як лікарську форму в медицині використовують також відвар листя КЗ при ЦД із розрахунку 1:10 (сировину заливають водою, кип'ятять 10-15 хвилин і 2-3 рази на день по половині склянки за 30 хвилин до їди) [58].

Описаний спосіб отримання комплексу біологічно активних речовин із гіпоглікемічною дією з трави КЗ. Екстракцію проводять при співвідношенні сировини: екстрагент

1:10-1:12. Отримують готовий продукт у вигляді густої маси темно-коричневого кольору зі специфічним запахом, добре розчинний у воді, практично не розчинний в ефірі, хлороформі. Гіпоглікемічна дія підтверджена на кроликах з індукованою антиінсуліновою сироваткою глікемією [60].

Дослідження дії препаратів квасолі в Україні. Ряд експериментальних та клінічних досліджень проведено в Україні з українським препаратом гліфазин, отриманим з екстракту трави КЗ та квасолі золотистої (*Phaseolus aureus* (Roxb.) Piper). Препарат являє собою очищений комплекс біологічно активних речовин у гранульованій формі, що містить флавоноїди, ізофлавоноїди оксикумарини, сапониноїди, фенолкарбонові кислоти та азотовмісні сполуки [61].

В експериментальних дослідженнях, проведених на тваринах, було встановлено, що при одноразовому застосуванні гліфазин виявляє виражену цукрознижувальну дію протягом перших 8 годин, знижує рівень холестерину та ліпопротеїдів низької щільності. Порівняно з іншими пероральними андидіабетичними засобами препарат практично не мав токсичності та здатності до кумуляції [61].

Згідно з експертними звітами про проведені до 1995 року клінічні випробування препарату гліфазин (1-а фаза) на 126 хворих на ЦД у різних лікувальних закладах України (клініка Українського НДІ фармакотерапії ендокринних захворювань МОЗ України, ендокринологічне відділення Донецької міської лікарні №3, відділення акушерської реанімації Донецької обласної клінічної лікарні імені М.І. Калініна), препарат ефективний у 86-93% випадків.

Найбільш значущий клінічний ефект було отримано в пацієнтів із ЦД легкого та середнього ступеня тяжкості, коли вдавалося досягти компенсації захворювання при застосуванні у вигляді монотерапії або при поєднаному використанні з іншими цукрознижувальними препаратами. Препарат добре переносився хворими при застосуванні протягом 10-12 діб. У клінічному дослідженні, виконаному в 1997 р. кафедрою факультетської терапії Харківського державного медичного університету, проводилася порівняльна оцінка результатів лікування груп хворих на ЦД 2-го типу (ЦД2)

середньої тяжкості, які отримували в комплексній цукрознижувальній терапії гліфазин у комбінації з глібенкламідом та груп хворих, лікованих традиційним способом без застосування гліфазину. Лікування проводилось 14-15 днів. Гліфазин призначався перорально по 4 г 2-3 рази на день за 30-60 хвилин до їди. У дослідження було залучено 78 пацієнтів віком до 60 років та тривалістю захворювання до 9 років. У результаті дослідження відзначено позитивну клінічну динаміку у хворих на ЦД2, у комплексній цукрознижувальній терапії яких застосовувався гліфазин поряд з інсуліном і глібенкламідом, що виявлялося зменшенням або зникненням сухості в роті, поліурії та полідипсії. Клінічний ефект наставав дещо раніше, ніж при монотерапії сульфаніламидами. Побічні явища не спостерігалися [62].

Відповідно до звіту Українського НДІ фармакотерапії ендокринних захворювань МОЗ України про результати 2-ої клінічної фази випробування препарату гліфазин у хворих на ЦД2 легкої та середньої тяжкості, які отримували монотерапію препаратом гліфазин, а також у хворих на ЦД 1-го типу (ЦД1) та 2-го типу середньої та середньоважкої форми, які отримували терапію препаратом гліфазин у комплексі з глібенкламідом або інсуліном, проведеного в 1998 р. за участю 50 пацієнтів, гліфазин мав хороший цукрознижувальний ефект у хворих на ЦД2 легкої та середньої тяжкості зі збереженою чутливістю до пероральних цукрознижувальних препаратів [63].

У жодному зі спостережень не відмічено побічного ефекту, що за необхідності дозволяло підвищити добову дозу препарату до 24 г (2 чайні ложки 3 рази на добу). Однак, при використанні гліфазину в групі хворих на ЦД2 з розвиненою вторинною інсулінзалежністю позитивний ефект (субкомпенсація вуглеводного обміну) було досягнуто тільки в 3-х хворих із 9 (33%) і тільки в результаті поєднаного застосування глібенкламїду (15-20 мг) і гліфазину 24 г).

При цьому в інших хворих цієї групи прогресувала декомпенсація обмінних процесів, наростали загальна слабкість, спрага, поліурія. У зв'язку з цим негативним ефектом препарату, гліфазин було скасовано і хворі були переведені на інсулінотерапію або на поєднане використання інсуліну з глібенкламідом.

Крім того, не було отримано терапевтичного ефекту гліфазину в інсулінзалежних хворих на ЦД1 та ЦД2 середньоважкої форми. При включенні гліфазину в комплексне лікування таких хворих не було виявлено поліпшення самопочуття хворих, ні його впливу на показники вуглеводного обміну, ні зниження залежності від інсуліну [63].

Виходячи з хорошої стерпності препарату та відсутності його токсичності, автори цього дослідження рекомендували його застосування у: 1) хворих на ЦД2 середньої тяжкості з супутніми захворюваннями печінки та шлунково-кишкового тракту; 2) у хворих на ЦД2 зі середніми та середньотяжкими формами захворювання та його тривалістю понад 10 років, які користуються пероральними антидіабетичними засобами, коли підвищення їх дози лімітується ускладненнями ЦД або супутньою патологією печінки або шлунково-кишкового тракту [60]. З цього дослідження були виключені інсулінзалежні хворі на ЦД1 важкої форми, оскільки гліфазин не впливає на секрецію β -клітин підшлункової залози. Препарат призначали по 4 г (1 чайна ложка) 2-3 рази на день за 30 хвилин до їжі. При неефективності, а також середньотяжких формах захворювання, добова доза гліфазину підвищувалася до 24 г (2 чайні ложки 3 рази на день). Тривалість курсу лікування в стаціонарі в середньому становила 21 день, в амбулаторних умовах — 3 місяці. Загалом дослідження тривало 6 місяців [63].

Останнє дослідження з гранульованої форми гліфазину було проведено кафедрою факультетської терапії Запорізького медичного університету в 1999 році [64]. До дослідження було залучено 83 пацієнти (14 пацієнтів із ЦД1 та 69 пацієнтів із ЦД2, переважно середньої форми тяжкості), у віці до 66 років та перебігом хвороби в середньому 5-10 років. Гліфазин призначався по 4 г 2-3 рази на день за 30 хвилин до їди в комплексній терапії. У низці хворих за середньої та тяжкої форми захворювання через 3-4 дні (при добрій стерпності) доза гліфазину підвищувалася до 20-24 г на добу. Тривалість лікування становила до 22 тижнів.

Результати дослідження показали позитивний ефект комплексного лікування із включенням гліфазину при ЦД обох типів. При

Огляди

цьому була відзначена значно вища ефективність включення в комплексну терапію гліфазину при ЦД2. Включення гліфазину до комплексної терапії хворих на ЦД дозволяло зменшити дозу інсуліну та сульфопрепаратів для отримання компенсації ЦД. Відзначалася хороша стерпність, відсутність побічних ефектів, м'якість дії препарату. Автори дослідження рекомендували включення гліфазину в комплексну терапію хворих на ЦД2 легкої та середньої тяжкості зі супутнім ожирінням, а також хворих на ЦД1 середньої тяжкості [64].

Таким чином, проведені клінічні дослідження застосування препарату гліфазин у моно- та комплексній терапії ЦД, свідчать про його помірний/хороший клінічний ефект, який більш виражений при ЦД2 легкої та середньої форм тяжкості при застосуванні препарату в комплексній терапії з іншими цукрознижувальними препаратами. Ефект проявляється вже через 10-14 днів приймання препарату (по 4 г 2-3 рази на день) і досягає хороших показників при тривалому лікуванні (3-6 місяців). За такої умови за хорошої стерпності та відсутності побічних ефектів доза препарату може бути збільшена до 24 г на добу.

В Україні також запатентовано нову вдосконалену технологію одержання капсульованої форми сухого екстракту трави КЗ [65]. Ця технологія дозволяє досягти повнішої екстракції біологічно активних компонентів і, як очікується, знизити добову дозу препарату до 4,5 г замість 8-12 г, яка рекомендується при прийманні гліфазину. Крім того, технологія екстракції, що застосовується, повинна підвищити й клінічну ефективність препарату, що випускається в більш зручній для хворого капсульованій формі, менш схильної до негативного впливу травних ферментів і соків шлунково-кишкового тракту, порівняно з гранульованою формою гліфазину.

У зв'язку із зазначеними перевагами очікується також зниження залежності від необхідності застосування високих доз цукрознижувальних лікарських препаратів, зокрема метформіну, та досягнення хорошої клінічної ефективності такої комбінованої терапії при ЦД2 середнього ступеня тяжкості.

Комбінації лікарських препаратів із НПКЗ. Сучасні дослідження фармакології підкреслюють важливість багатокомпонентної терапії,

яка використовується в традиційних індійських системах медицини [66], традиційній китайській медицині [67], Камро [12], тощо [7]. Багатокомпонентні або політрав'яні суміші для лікування ЦД представлені в різних системах східної традиційної медицини [12, 68-70], а також у європейській фітотерапії [71]. Такі традиційні препарати включають ретельно відібране листя, стебла, квіти, коріння, насіння, іноді мінерали та продукти тваринного походження.

Основна мета складних сумішей — підвищення терапевтичної ефективності та мінімізація токсичності. Такими сумішами є: *Vaccinium myrtillus* L. — листя; НПКЗ (1:1), настій використовується для лікування ЦД [58, 72]; *Vaccinium myrtillus* L. — листя, НПКЗ, *Matricaria chamomilla* L. квіти (1:2:1) — настій, використовують для лікування ЦД [73]; *Vaccinium myrtillus* L. — листя, НПКЗ; *Mentha piperita* L. — листя (1:1:1), настій використовується для лікування ЦД [74]; *Avena sativa* L. — надземна частина у фазі цвітіння, *Vaccinium myrtillus* L. — листя, НПКЗ (1:2:2), настій використовують для лікування ЦД, що супроводжується імпотенцією у чоловіків [58, 72]; *Apium graveolens* L. — листя, НПКЗ, *Humulus lupulus* L. — плоди, корінь пастинаки посівної (*Pastinca sativa* L.), (4:4:3:1), трав'яний чай, використовують для лікування ожиріння і ЦД [75]; *Nasturtium officinale* R.Br. — надземна частина, *Morus nigra* L. — листя, *Urtica dioica* L. — листя, НПКЗ (1:1:1:1), настій, використовують для лікування ЦД [76]; НПКЗ, *Betula* sp. — листя, *Taraxacum campylodes* G.E.Haglund — коріння, *Sinapis alba* L. — насіння (8:12:4:1), настій, використовують для лікування ЦД [77]; *Galega officinalis* L. — надземна частина, *Urtica dioica* L. — листя, *Taraxacum campylodes* G.E.Haglund — коріння, НПКЗ (1:1:1:1), настій, використовують для лікування ЦД [74].

Поглиблений аналіз усіх лікарських видів дозволив виявити провідні потрібні комбінації рослин. Доведено, що НПКЗ, листя *Vaccinium myrtillus* L., коріння *Taraxacum campylodes* G.E. Haglund., листя *Urtica dioica* L. і надземні частини *Galega officinalis* L. є основними членами потрібних комбінацій.

Побічні ефекти. За даними Європейського медичного агентства (European Medicines Agency, ЕМА) жодних побічних реакцій на

екстракти СКЗ не відмічали. Доклінічна та клінічна токсикологія, генотоксичність, мутагенність або тератогенність СКЗ не досліджувалися. Немає клінічних даних про токсичність СКЗ. Теоретично, одночасне застосування з протидіабетичними препаратами може призвести до їх взаємодії. Пацієнти, які приймають пероральні гіпоглікемічні препарати та інсулін, можуть потребувати додаткової уваги. Однак, СКЗ можна вважати безпечними через склад і довгу історію використання як харчової речовини.

Висновки

КЗ, містить велику кількість сполук із гіпоглікемічною, антиоксидантною та гіполіпемічною дією. КЗ використовується для лікування ЦД, метаболічного синдрому, гіпертонії, ожиріння та багатьох видів раку. Знижує резистентність до інсуліну, пригнічує α -амілазу та активність ферменту DPP-IV.

НПКЗ та трава КЗ є лікарською сировиною. Крім гіпоглікемічних сполук, таких як похідні гуанідину, фазеолозид і солі хрому, НПКЗ також містить амінокислоти, холін, тригонеллін, алантоїн, флавоноїди, піпеколінову і травматичну кислоти, інозитол – інгібітор цукрофосфатази, ізоорієнтин – протидіабетичний засіб, мирицетин – інгібітор пероксидази ліпідів. Застосування екстрактів НПКЗ істотно знижувало рівні тригліцеридів плазми та ліпопротеїнів низької щільності. Крім того, екстракт КЗ виявив антиоксидантну дію.

Біоактивні препарати НПКЗ та трави КЗ захищені рядом патентів. Удосконалена технологія отримання сухих екстрактів трави КЗ є основою для створення нових ефективніших антидіабетичних препаратів.

Для підвищення терапевтичної ефективності екстракти НПКЗ часто використовуються для лікування ЦД та його ускладнень у комбінації з іншими рослинними лікарськими препаратами.

Отже, використання препаратів трави КЗ, що включає стулки (перикарп або НПКЗ), стебла та листя для лікування і профілактики ЦД та його ускладнень є перспективною стратегією в медичній практиці.

Список використаної літератури

- Li L, Tian Y, Zhang S, et al. Regulatory Effect of Mung Bean Peptide on Prediabetic Mice Induced by High-Fat Diet. *Front Nutr.* 2022;9:913016. doi: 10.3389/fnut.2022.913016.
- Sokolova L, Pushkarev V, Tronko M. Prediabetes and metabolic syndrome. Characteristics and markers. *Endokrynologia.* 2021;26(2):179-87. doi: 10.31793/1680-1466.2021.26-2.179. (In Ukrainian).
- Salehi B, Ata A, V Anil Kumar N, et al. Antidiabetic Potential of Medicinal Plants and Their Active Components. *Biomolecules.* 2019;9(10):551. doi: 10.3390/biom9100551.
- Sokolova LK, Pushkarev VM. Perspectives for the use of resveratrol for the treatment of diabetes mellitus and its complications. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal.* 2018;14(8):761-8. doi: 10.22141/2224-0721.14.8.2018.154857.
- Ekor M. The growing use of herbal medicines: issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety. *Front Pharmacol.* 2014;4:177. doi: 10.3389/fphar.2013.00177.
- Przeor M. Some Common Medicinal Plants with Antidiabetic Activity, Known and Available in Europe (A Mini-Review). *Pharmaceuticals (Basel).* 2022;15(1):65. doi: 10.3390/ph15010065.
- Shikov AN, Narkevich IA, Akamova AV, et al. Medical Species Used in Russia for the Management of Diabetes and Related Disorders. *Front Pharmacol.* 2021;12:697411. doi: 10.3389/fphar.2021.697411.
- Shikov AN, Narkevich IA, Flisyuk EV, et al. Medicinal plants from the 14th edition of the Russian Pharmacopoeia, recent updates. *J Ethnopharmacol.* 2021;268:113685. doi: 10.1016/j.jep.2020.113685.
- Tajner-Czopek A, Gertchen M, Rytel E, et al. Study of Antioxidant Activity of some Medicinal Plants Having High Content of Caffeic Acid Derivatives. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(5):412. doi: 10.3390/antiox9050412.
- Przeor M, Flaczyk E, Kmiecik D, et al. Functional Properties and Antioxidant Activity of *Morus alba* L. Leaves var. *Zolwiska Wielkolistna (WML-P)*-The Effect of Controlled Conditioning Process. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(8):668. doi: 10.3390/antiox9080668.
- Shikov AN, Pozharitskaya ON, Makarov VG, et al. Medicinal plants of the Russian Pharmacopoeia; their history and applications. *J Ethnopharmacol.* 2014;154(3):481-536. doi: 10.1016/j.jep.2014.04.007.
- Suzuki H, Sone H, Watanabe K. Japanese Kampo Medicines for Diabetes Mellitus. In: *Japanese Kampo Medicines for the Treatment of Common Diseases: Focus on Inflammation.* Netherlands: Elsevier. 2017:69-73. doi: 10.1016/B978-0-12-809398-6.00008-1.
- Okovitiy SV, Napalkova SM, Povydysh MN, et al. Medicinal Plants as a Source of Perspective Pharmaceutical Substances for Correcting Carbohydrate Exchange Disorders. *Pharmacy.* 2018;67(7):8-13. doi: 10.29296/25419218-2018-07-0.
- Alqathama A, Alluhiabi G, Baghdadi H, et al. Herbal medicine from the perspective of type II diabetic patients and physicians: what is the relationship? *BMC Complement Med Ther.* 2020;20(1):65. doi: 10.1186/s12906-020-2854-4.
- Rahman MM, Islam MR, Shohag S, et al. The Multifunctional Role of Herbal Products in the Management of Diabetes and Obesity: A Comprehensive Review. *Molecules.* 2022;27(5):1713. doi: 10.3390/molecules27051713.
- Ulrich-Merzenich GS. Combination Screening of Synthetic Drugs and Plant Derived Natural Products-Potential and Challenges for Drug Development. *Synergy.* 2014;1(1):59-69. doi: 10.1016/j.synres.2014.07.011.
- Panossian A, Seo E-J, Efferth T. Synergy Assessments of Plant Extracts Used in the Treatment of Stress and Aging-Related Disorders. *Synergy.* 2018;7:39-48. doi: 10.1016/j.synres.2018.10.001.
- Shikov AN, Pozharitskaya ON, Makarov VG. Challenges in the Investigation of Combinatory Modes of Action of Nutrients and Pharmaceuticals. *Synergy.* 2018;7:36-8. doi: 10.1016/j.synres.2018.10.002.
- Herrera T, Navarro Del Hierro J, Fornari T, et al. Inhibitory effect of quinoa and fenugreek extracts on pancreatic lipase and

Огляди

- α -amylase under *in vitro* traditional conditions or intestinal simulated conditions. *Food Chem.* 2019;270:509-17. doi: 10.1016/j.foodchem.2018.07.145.
20. Willcox ML, Elugbaju C, Al-Anbaki M, et al. Effectiveness of Medicinal Plants for Glycaemic Control in Type 2 Diabetes: An Overview of Meta-Analyses of Clinical Trials. *Front Pharmacol.* 2021;12:777561. doi: 10.3389/fphar.2021.777561.
 21. Tran N, Pham B, Le L. Bioactive Compounds in Anti-Diabetic Plants: From Herbal Medicine to Modern Drug Discovery. *Biology (Basel).* 2020;9(9):252. doi: 10.3390/biology9090252.
 22. Rodríguez L, Mendez D, Montecino H, et al. Role of Phaseolus vulgaris L. in the Prevention of Cardiovascular Diseases-Cardioprotective Potential of Bioactive Compounds. *Plants (Basel).* 2022;11(2):186. doi: 10.3390/plants11020186.
 23. Câmara CRS, Urrea CA, Schlegel V. Pinto beans (Phaseolus vulgaris L.) as a functional food: Implications on human health. *Agriculture.* 2013;3:90-111. doi: 10.3390/agriculture3010090.
 24. Celmeli T, Sari H, Canci H, et al. The nutritional content of common bean (Phaseolus vulgaris L.) landraces in comparison to modern varieties. *Agronomy.* 2018;8:166. doi: 10.3390/agronomy8090166.
 25. Yang QQ, Gan RY, Ge YY, et al. Polyphenols in common beans (Phaseolus vulgaris L.): Chemistry, analysis, and factors affecting composition. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 2018;17:1518-39. doi: 10.1111/1541-4337.12391.
 26. Paredes M, Becerra V, Tay J. Inorganic nutritional composition of common bean (Phaseolus vulgaris L.) genotypes race Chile. *Chil J Agric Res.* 2009;69:486-495. doi: 10.4067/S0718-58392009000400002.
 27. Xu B, Chang SK. Comparative study on antiproliferation properties and cellular antioxidant activities of commonly consumed food legumes against nine human cancer cell lines. *Food Chem.* 2012;134(3):1287-1296. doi: 10.1016/j.foodchem.2012.02.212.
 28. Wang X, Qi Y, Zheng H. Dietary Polyphenol, Gut Microbiota, and Health Benefits. *Antioxidants (Basel).* 2022;11(6):1212. doi: 10.3390/antiox11061212.
 29. Meshkini A, Tahmasbi M. Antiplatelet Aggregation Activity of Walnut Hull Extract via Suppression of Reactive Oxygen Species Generation and Caspase Activation. *J Acupunct Meridian Stud.* 2017;10(3):193-203. doi: 10.1016/j.jams.2017.02.007.
 30. Udani J, Tan O, Molina J. Systematic Review and Meta-Analysis of a Proprietary Alpha-Amylase Inhibitor from White Bean (Phaseolus vulgaris L.) on Weight and Fat Loss in Humans. *Foods.* 2018;7(4):63. doi: 10.3390/foods7040063.
 31. Popowski D, Pawłowska KA, Deipenbrock M, et al. Antiadhesive activity of hydroethanolic extract from bean pods of Phaseolus vulgaris (common bean) against uropathogenic E. coli and permeability of its constituents through Caco-2 cells monolayer. *J Ethnopharmacol.* 2021;274:114053. doi: 10.1016/j.jep.2021.114053.
 32. Halenova T, Raksha N, Kravchenko O, et al. Hypoglycemic activity of Phaseolus vulgaris (L.) aqueous extract in type 1 diabetic rats. *Curr Issues Pharm Med Sci.* 2019;32:210-8. doi: 10.2478/cipms-2019-0036.
 33. Lomas-Soria C, Pérez-Ramírez IF, Caballero-Pérez J, et al. Cooked common beans Phaseolus vulgaris (L.) modulate renal genes in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Nutr Biochem.* 2015;26(7):761-8. doi: 10.1016/j.jnutbio.2015.02.006.
 34. Almuaiyel MF, Seif MA, Albuali HW, et al. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of aqueous extract of phaseolus vulgaris pods in streptozotocin-diabetic rats. *Biomed Pharmacother.* 2017;94:742-6. doi: 10.1016/j.biopha.2017.07.135.
 35. Ocho-Anin Atchibri AL, Brou KD, Kouakou TH, et al. Screening for antidiabetic activity and phytochemical constituents of common bean (Phaseolus vulgaris L.) seeds. *J Med Plants Res.* 2010;4:1757-61.
 36. Shi Z, Zhang X, Zhu Y, et al. Natural extracts from white common bean (Phaseolus vulgaris L.) inhibit 3T3-L1 adipocytes differentiation. *Appl Sci.* 2020;11:167. doi: 10.3390/app11010167.
 37. Shi Z, Zhu Y, Teng C, et al. Anti-obesity effects of α -amylase inhibitor enriched-extract from white common beans (Phaseolus vulgaris L.) associated with the modulation of gut microbiota composition in high-fat diet-induced obese rats. *Food Funct.* 2020;11(2):1624-34. doi: 10.1039/c9fo01813a.
 38. Castillo F, González DR, Moore-Carrasco R. Effects of Phaseolus vulgaris Extract on Lipolytic Activity and Differentiation of 3T3-L1 Preadipocytes into Mature Adipocytes: A Strategy to Prevent Obesity. *J Nutr Metab.* 2019;2019:5093654. doi: 10.1155/2019/5093654.
 39. Tanaka M, Honda Y, Miwa S, et al. Comparison of the Effects of Roasted and Boiled Red Kidney Beans (Phaseolus vulgaris L.) on Glucose/Lipid Metabolism and Intestinal Immunity in a High-Fat Diet-Induced Murine Obesity Model. *J Food Sci.* 2019;84(5):1180-7. doi: 10.1111/1750-3841.14583.
 40. Nolan R, Shannon OM, Robinson N, et al. It's No Has Bean: A Review of the Effects of White Kidney Bean Extract on Body Composition and Metabolic Health. *Nutrients.* 2020;12(5):1398. doi: 10.3390/nu12051398.
 41. Rodríguez Madrera R, Campa Negrillo A, Suárez Valles B, et al. Phenolic Content and Antioxidant Activity in Seeds of Common Bean (Phaseolus vulgaris L.). *Foods.* 2021;10(4):864. doi: 10.3390/foods10040864.
 42. Rodríguez L, Plaza A, Méndez D, et al. Antioxidant Capacity and Antiplatelet Activity of Aqueous Extracts of Common Bean (Phaseolus vulgaris L.) Obtained with Microwave and Ultrasound Assisted Extraction. *Plants (Basel).* 2022;11(9):1179. doi: 10.3390/plants11091179.
 43. García-Cordero JM, Martínez-Palma NY, Madrigal-Bujaidar E, et al. Phaseolin, a Protein from the Seed of Phaseolus vulgaris, Has Antioxidant, Antigenotoxic, and Chemopreventive Properties. *Nutrients.* 2021;13(6):1750. doi: 10.3390/nu13061750.
 44. Geraldo R, Santos CS, Pinto E, et al. Widening the Perspectives for Legume Consumption: The Case of Bioactive Non-nutrients. *Front Plant Sci.* 2022; 13:772054. doi: 10.3389/fpls.2022.772054.
 45. Helmstädter A. Beans and diabetes: Phaseolus vulgaris preparations as antihyperglycemic agents. *J Med Food.* 2010;13(2):251-4. doi: 10.1089/jmf.2009.0002.
 46. Kaufmann E. Insulinartige Pflanzenextrakte. II. Mitteilung. Die Behandlung des Diabetes mit Bohnenschalente. *Z Ges Exp Med.* 1927;55:1-12. doi: 10.1007/BF02610140.
 47. Gohr H, Hilgenberg L. Tierexperimentelle Untersuchungen über die blutzuckersenkende Wirkung des vinum fluidum «Tosse» mit besonderer Berücksichtigung der Organanalyse. *Arch Exp Pathol Pharmacol.* 1929;143:269-82. doi: 10.1007/BF01866659.
 48. Roman-Ramos R, Flores-Saenz JL, Alarcon-Aguilar FJ. Antihyperglycemic effect of some edible plants. *J Ethnopharmacol.* 1995;48(1):25-32. doi: 10.1016/0378-8741(95)01279-m.
 49. Pari L, Venkateswaran S. Effect of an aqueous extract of Phaseolus vulgaris on plasma insulin and hepatic key enzymes of glucose metabolism in experimental diabetes. *Pharmazie.* 2003;58(12):916-9.
 50. Bljajic K, Petlevski R, Vujić L, et al. Chemical Composition, Antioxidant and α -Glucosidase-Inhibiting Activities of the Aqueous and Hydroethanolic Extracts of Vaccinium myrtillus Leaves. *Molecules.* 2017;22(5):703. doi: 10.3390/molecules22050703.
 51. Damián-Medina K, Salinas-Moreno Y, Milenkovic D, et al. In silico analysis of antidiabetic potential of phenolic compounds from blue corn (Zea mays L.) and black bean (Phaseolus vulgaris L.). *Heliyon.* 2020;6(3):e03632. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e03632.
 52. Polish Pharmacopoeia XI. 2017a:4438-9.
 53. Polish Pharmacopoeia XI. 2017b:4452-3.
 54. Ansari P, Akther S, Hannan JMA, et al. Pharmacologically Active Phytomolecules Isolated from Traditional Antidiabetic Plants and Their Therapeutic Role for the Management of Diabetes Mellitus. *Molecules.* 2022;27(13):4278. doi: 10.3390/molecules27134278.
 55. Łabuda H, Buczkowska H, Papliński R, et al. Secondary Metabolites of Phaseoli Pericarpium. *Acta Scientiarum Polonorum Hortorum Cultus.* 2017;16(6):187-200. doi:10.24326/asphe.2017.6.17.
 56. Rastogi H, Jana S. Evaluation of physicochemical properties and intestinal permeability of six dietary polyphenols in human intestinal colon adenocarcinoma Caco-2 cells. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2016;41(1):33-43. doi: 10.1007/s13318-014-0234-5.
 57. Kamo S, Suzuki S, Sato T. Comparison of bioavailability (I) between soyasaponins and soyasapogenols, and (II) between group A and B soyasaponins. *Nutrition.* 2014;30(5):596-601. doi: 10.1016/j.nut.2013.10.017.
 58. Davydovich MG, Kostarev OV, Farkhutdinov RG. Phytotherapy during Diabetes Mellitus. *Ufa: Gilem.* 2008. 341 p.
 59. Sidorova Y, Shipelin V, Mazo V, et al. Hypoglycemic and hypolipidemic effect of Vaccinium myrtillus L. leaf and Phaseolus

- vulgaris L. seed coat extracts in diabetic rats. Nutrition. 2017;41:107-12. doi: 10.1016/j.nut.2017.04.010.
60. Kovalev VM, Kovalev SV, Demeshko OV, et al. The method of obtaining a complex of biologically active substances with a hypoglycemic effect. Pat. 101850 Ukraine, IPC A61K 36/48 (2006.01), A61P 3/10 (2006.1). u 201413119. 2015; Bull No 19. (In Ukrainian).
 61. Kovalev SV, Kutsanyan AS, Dmytryevsky DY, et al. To standardization of the substance and dosage form of glyphazin. J Organ Pharm Chemistry. 2008;2(22):80-2.
 62. The effectiveness of the use of glyphazin in patients with diabetes. Report on the clinical trial of the hypoglycemic drug glyphazin. Department of Faculty Therapy of Kharkiv State Medical University. May 10, 1997.
 63. Report of the Ukrainian Research Institute of Pharmacotherapy of Endocrine Diseases on the results of a clinical trial of the drug glyphazin. October 20, 1998.
 64. Report of the Department of Faculty Therapy of the Zaporizhya Medical University on the results of the clinical trial of the drug glyphazin. December 24, 1999.
 65. Kutsanyan AS, Lytvynenko VI. A method of extracting pods, stems and leaves of beans to obtain a number of biologically active substances with hypoglycemic activity. Patent for the invention. Publication of information on the issuance of a patent April 10, 2019; Bull No 7. (In Ukrainian).
 66. Mukherjee PK, Banerjee S, Kar A. Exploring Synergy in Ayurveda and Traditional Indian Systems of Medicine. Synergy. 2018;7:30-3. doi: 10.1016/j.synres.2018.10.003.
 67. Xue J, Shi Y, Li C, Song H. Network pharmacology-based prediction of the active ingredients, potential targets, and signaling pathways in compound Lian-Ge granules for treatment of diabetes. J Cell Biochem. 2019;120(4):6431-40. doi: 10.1002/jcb.27933.
 68. Xu YXZ, Xi S, Qian X. Evaluating Traditional Chinese Medicine and Herbal Products for the Treatment of Gestational Diabetes Mellitus. J Diabetes Res. 2019;2019:9182595. doi: 10.1155/2019/9182595.
 69. Malgaonkar M, Shirolkar A, Murthy SN, et al. Ayurvedic Plants with Antidiabetic Potential. Medicinal Plants-Recent Advances in Research and Development. Germany: Springer. 2016:439-68. doi: 10.1007/978-981-10-1085-9_19.
 70. Ghadge AA, Kuvalekar AA. Controversy of oral hypoglycemic agents in type 2 diabetes mellitus: Novel move towards combination therapies. Diabetes Metab Syndr. 2017;11(Suppl 1):S5-S13. doi: 10.1016/j.dsx.2016.08.009.
 71. Madić V, Petrović A, Jušković M, et al. Polyherbal mixture ameliorates hyperglycemia, hyperlipidemia and histopathological changes of pancreas, kidney and liver in a rat model of type 1 diabetes. J Ethnopharmacol. 2021;265:113210. doi: 10.1016/j.jep.2020.113210.
 72. Bogdanova O, Bashkirova NA. The Big Book of Diabetics: Everything You Need to Know about Diabetes: Moscow: AST. Prime-Euroznak; 2010. 280.
 73. Lavrenova GV, Lavrenov VK. Complete Encyclopedia of Essential Medicinal Plants. Donetsk: Stalker; 2007.
 74. Podduv PS. Medicinal Herbs and Traditional Methods of Treating Diseases: A Handbook. Bryansk Regional Printing House; 2001.
 75. Protasenyia NI, Vasilenko YuV. Medical Species (600 Prescriptions for the Treatment of the Most Common Diseases). Simferopol: Tavrida; 1992.
 76. Osetrov VD. Alternative Herbal Medicine. Kiev: Naukova Dumka; 1993.
 77. Maznev NI. Stop – Diabet! 500 Receptes and Useful Tips. AST. 2014.

Список скорочень

КЗ — квасоля звичайна

НПКЗ — навколопліддя квасолі звичайної

СКЗ — стручки квасолі звичайної

ЦД — цукровий діабет

ЦД1 — цукровий діабет 1-го типу

ЦД2 — цукровий діабет 2-го типу

ССЗ — серцево-судинні захворювання

Prevention and treatment of diabetes mellitus with bioactive preparations of common beans (*Phaseolus vulgaris* L.)

L.K. Sokolova, V.M. Pushkarev

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

Abstract. Diabetes mellitus (DM) is a metabolic disorder characterized by hyperglycemia, insulin resistance, β -cell dysfunction, and impaired insulin secretion. DM is accompanied by impaired lipid and lipoprotein metabolism, oxidative stress, subclinical inflammation, vascular endothelial dysfunction, hypertension, micro- and macrovascular complications, including neuropathy, retinopathy, nephropathy, and increased mortality.

A large number of plants are a rich source of biologically active compounds with specific pharmacological properties, and they do not cause unwanted side effects. The literature presents many medicinal plants with antidiabetic or hypoglycemic effects.

Common bean (*Phaseolus vulgaris* L.) contains a large number of compounds with hypoglycemic, antioxidant and hypolipidemic effects. Beans are used to treat DM, metabolic syndrome, hypertension, obesity, and many types of cancer. It reduces insulin resistance, inhibits the activity of α -amylase and dipeptidyl peptidase-4 (DPP-IV) enzymes.

The bean pods (*Phaseoli pericarpium*) are a medicinal raw material. In addition to hypoglycemic compounds, such as guanidine derivatives, phaseoloside and chromium salts, the bean pods also contains amino acids, choline, trigonelline, allantoin, flavonoids, pipercolic and traumatic acids, inositol — a sugar phosphatase inhibitor, isoorientin — an antidiabetic agent, myricetin — a lipid peroxidase inhibitor. The use of bean pod extracts significantly reduced the levels of plasma triglycerides and low-density lipoproteins. In addition, the extract showed an antioxidant effect.

To increase the therapeutic effectiveness, bean pod extracts are often used for the treatment of DM and its complications in combination with other herbal medicines.

The use of drugs of common beans and its pods for the treatment and prevention of diabetes and its complications is a promising strategy in medical practice.

Keywords: diabetes mellitus, common bean (*Phaseolus vulgaris* L.), bean pods.

Для цитування: Соколова ЛК, Пушкарєв ВМ. Профілактика та лікування цукрового діабету біоактивними препаратами квасолі звичайної (*Phaseolus vulgaris* L.). Ендокринологія. 2022;27(4):341-358. DOI: 0.31793/1680-1466.2022.27-4.341.

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

Огляди

Відомості про авторів: Соколова Любов Костянтинівна, д-р мед. наук, старш. наук. співроб., завідувачка відділу діабетології, ORCID: 0000-0003-0011-0106; Пушкарєв Володимир Михайлович, д-р біол. наук, старш. наук. співроб., головний науковий співробітник відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0003-0347-7771.

Особистий внесок: Соколова Л.К. і Пушкарєв В.М. — аналіз даних, аналіз літературних джерел, написання тексту, оформлення статті.

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 30.11.2022 р.; перероблена 15.12.2022 р.; прийнята до друку 16.12.2022 р.; надрукована 30.12.2022 р.

For citation: Sokolova LK, Pushkarev VM. Prevention and treatment of diabetes mellitus with bioactive preparations of common beans (*Phaseolus vulgaris* L.). *Endokrynologia*. 2022;27(4):341-358. DOI: 0.31793/1680-1466.2022.27-4.341.

Correspondence address: Pushkarev Volodymyr Mykhaylovych;

pushkarev.vm@gmail.com; State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», 69, Vyshgorodska Str., Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Sokolova Liubov Kostyantynivna, Doctor of Medical Sciences, Senior Research Fellow, Head of Diabetology Department, ORCID: 0000-0003-0011-0106; Pushkarev Volodymyr Mykhaylovych, Dr. Sci. (Biology), Senior Research Fellow, Chief Researcher of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, ORCID: 0000-0003-0347-7771.

Personal contribution: Sokolova L.K. and Pushkarev V.M. — data analysis, analysis of literature sources, text writing and article design.

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

Declaration of ethics: the authors declared the absence of a conflict of interest and financial obligations.

Article: received November 30, 2022; revised December 15, 2022; accepted December 16, 2022; published December 30, 2022.

Стаття виходить за підтримки компанії ТОВ «ОМНІФАРМА».

DOI: 10.31793/1680-1466.2022.27-4.359

Історія створення, минулі та сучасні основні напрямки досліджень і досягнення відділу діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Л.К. Соколова,
С.М. Ткач

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

Резюме. У статті надано основні напрямки наукових досліджень, які були виконані у відділі діабетології (ВД) ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (Інститут) з моменту його створення. Особлива увага приділяється вивченню патогенезу, діагностиці, лікуванню та профілактиці судинних і неврологічних ускладнень цукрового діабету (ЦД). Продовжується тісна співпраця співробітників ВД з іншими медичними державними установами з вивчення особливостей перебігу серцево-судинної патології у хворих на ЦД. Численні клінічні дослідження дозволили науково обґрунтувати та впровадити нові методи патогенетичного лікування ЦД та його ускладнень. Майже за 60 років роботи ВД його фахівці надали допомогу більше ніж 40 000 пацієнтам стаціонару та більше ніж 100 000 амбулаторним хворим. Щорічно у ВД отримують високоспеціалізовану медичну допомогу понад 1000 пацієнтів із ЦД з м. Києва та всіх регіонів України. Співробітники ВД є співавторами Українських протоколів надання медичної допомоги хворим на ЦД 1-го типу (ЦД1) та ЦД 2-го типу (ЦД2). Останні 5 років наукова робота ВД в тісній співпраці з відділом фундаментальної та прикладної ендокринології сконцентрована на вивченні молекулярних механізмів формування ускладнень ЦД. Активно вивчаються механізми інсулінорезистентності як ключової ланки патогенезу ЦД2, особливий акцент зроблено на участі AMPK і mTORC1 у розвитку хвороб обміну речовин, супроводжуваних ожирінням.

Лекції

Вивчається вплив сучасної цукрознижувальної терапії на молекулярні механізми розвитку та прогресування судинних ускладнень ЦД. Значна увага приділяється коморбідним захворюванням. Узагальнено та проаналізовано матеріал щодо запальних процесів, які супроводжують серцево-судинні ускладнення при ЦД. Показана роль ендотеліальної дисфункції в розвитку ускладнень ЦД. Починаючи з 2020 р. у зв'язку з епідемією COVID-19 наукові дослідження ВД доповнилися вивченням патогенетичних ланок між COVID-19 та ЦД. Вивчаються перспективні напрямки лікування ЦД з використанням стовбурових клітин.

Ключові слова: ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», відділ діабетології, історія, досягнення, перспективи.

ЦД є важливою, дедалі більшою медичною і соціальною проблемою сучасного суспільства, що зумовлено значною його поширеністю. ЦД посідає третє місце у світі серед причин захворюваності та смертності після серцево-судинних захворювань (ССЗ) і онкологічних захворювань. У світі налічується майже 425 млн хворих на ЦД, що становить 4-6% від усього населення планети, а в людей віком понад 65 років цей показник наближається до 10%. За прогнозами Міжнародної діабетичної федерації (International Diabetes Federation, IDF), до 2040 р. кількість хворих на ЦД досягне 625 млн, що дозволяє говорити про глобальну епідемію ЦД. Збільшення захворюваності очікується в основному внаслідок зростання кількості пацієнтів із ЦД2, які наразі складають 85-90% від загальної кількості хворих. Цей тип ЦД діагностується в 10 разів частіше, ніж ЦД1.

Наразі ЦД перейшов зі суто медичної проблеми в соціально-економічну. Медико-соціальна значущість цієї патології визначається ранньою інвалідизацією і смертністю хворих, що пов'язано з судинними ускладненнями ЦД — мікроангіопатіями (ретинопатія, нефропатія), макроангіопатіями (інфаркт міокарда, інсульт, гангрена кінцівок) і нейропатіями. Так, ЦД є найчастішою причиною розвитку ниркової недостатності та сліпоти, а також чинником ризику розвитку ССЗ. На тлі ЦД смертність серед хворих збільшується у 2-3 рази, ризик розвитку ішемічної хвороби серця та інфаркту міокарда — більше ніж у 2 рази, патології нирок — у 17 разів, гангрен нижніх кінцівок — у 20 разів, артеріальної гіпертензії — у 3 рази.

ВД клініки був створений у травні 1965 р. невдовзі після заснування Київського науково-дослідного інституту ендокринології та обміну речовин (нині Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України») — академіком АН УРСР Василем Павловичем Комісаренко. Очолив ВД Єфімов Андрій Семенович, який щойно захистив дисертацію доктора медичних наук.

Для дієвого розв'язання проблем діабетології в 1976 р. після будівництва клінічного корпусу, директор Інституту Комісаренко В.П. і перший керівник ВД Єфімов А.С., крім наукового відділення та експериментальної лабораторії ВД, започаткували клінічне відділення на 40 ліжок. Це був перший створений в Україні підрозділ такого масштабу, який зібрав однодумців-діабетологів. Пліч-о-пліч з Єфімовим А.С. над розв'язанням проблем діабетології активно працювали наукові співробітники ВД. Разом з учителем усі вони внесли помітний внесок у збагачення вітчизняної та світової діабетології.

Співробітники ВД є членами Української Асоціації ендокринологів, Української діабетологічної асоціації, Європейської Асоціації з вивчення ЦД (European Association for the Study of Diabetes, EASD), Європейського Товариства кардіологів (European Society of Cardiology, ESC), викладачами науково-освітнього проєкту «Школа ендокринології».

Основним напрямком досліджень ВД на початку його створення було вивчення в експерименті та клініці патогенезу ЦД та його ускладнень. На підставі виконаних наукових досліджень і клінічних спостережень

Єфімов А.С. запропонував нову науково обґрунтовану теорію багатофакторного патогенезу діабетичних ангіопатій, описану в монографії «Діабетичні ангіопатії», яка стала першим подібним виданням у колишньому СРСР [1].

Відсутність загальноприйнятих критеріїв ранньої діагностики та стадій розвитку діабетичної полінейропатії, а також недостатня ефективність її терапії стала в 70-х роках нагодою для впровадження у ВД методів ранньої діагностики порушень нервової системи за ЦД та пошуку нових дієвих засобів лікування. Були виконані електронейроміографічні дослідження та вперше запропонована клініко-електронейроміографічна характеристика стадій розвитку діабетичної полінейропатії [2].

Ще задовго до початку німецького дослідження ALADIN, яке в 1995 р. довело ефективність сірковмісної сполуки — тіоктової (альфа-ліпоєвої) кислоти, у ВД були науково обґрунтовані та впроваджені в практику нові методи патогенетичного лікування діабетичної полінейропатії іншими сірковмісними препаратами — унітіолом (препарат винайдений в Україні) і тіосульфатом натрію [3, 4]. Ефективність дії цих препаратів була підтверджена в клінічній практиці при лікуванні десятків тисяч хворих.

У ці ж роки співробітники ВД сумісно з фахівцями Інституту органічної хімії НАН України розробили, дослідили в експерименті та впровадили в клінічну практику інгібітор альдозоредуктази — препарат ізодибут, як ще один патогенетичний засіб лікування діабетичної полінейропатії [5]. Важливо зазначити, що український препарат ізодибут був одним із трьох препаратів цієї групи у світі, що отримав дозвіл для застосування в клінічній практиці.

З метою пошуку патогенетично обґрунтованих засобів лікування ускладнень ЦД вивчали вплив на них низки препаратів таких як: спленін (розроблений Комісаренком В.П. та співробітниками), гепарин, аспірин, клопідогрель, гемаза, діабетон, еритропоетин-бета, флогензим, діклобрю, курантил, ноотропіл, нікотинамід, реокоректори гемодез і реополіглюкін [6, 7].

Активно досліджували вплив внутрішньовенного лазерного випромінювання, мікрохвильової резонансної терапії, електромагнітного

випромінювання надвисокої частоти нетеплової природи та пайлеркольоротерапії, низькочастотної ультразвукової терапії на перебіг ЦД та його ускладнень [8]. Здійснювали роботи в експерименті та клініці з вивчення впливу трансплантації культури бета-клітин на перебіг ЦД та його ускладнень [7]. Активно вивчались інсулінові рецептори [9].

У 1983 р. Єфімов А.С. на підставі багаторічного вивчення різних форм захворювання запропонував нову класифікацію ЦД, яка доповнила класифікацію ВООЗ станом компенсації, тяжкості перебігу хвороби та наявності ускладнень [10]. Класифікація Єфімова А.С. зумовлювала постановку обґрунтованого діагнозу.

Важливо зазначити, що на час створення ВД ще не існувало оптимальних схем лікування ЦД, ще не було препаратів людського інсуліну, а бичачі та свинячі види інсуліну мали багато ускладнень при застосуванні. Особливої гостроти проблема забезпечення препаратами інсуліну набула з початком набуття Україною незалежності, тому створення препаратів інсуліну власного виробництва стало складовою безпеки держави. На чолі з академіком Троньком М.Д. співробітники ВД брали участь у клінічних дослідженнях високоочищених препаратів інсуліну вітчизняного виробництва [11].

У 70-80-х рр. для лікування хворих на ЦД2 застосовували пероральні цукрознижувальні препарати I генерації, які мали багато побічних явищ, а препарати II генерації тільки починали з'являтися. Діабетологи ВД вперше запропонували оптимальну тактику лікування хворих на ЦД2 в 1999 р. ще задовго до того, як у 2009 р. з'явився алгоритм-консенсус ADA та EASD для лікування ЦД2 [12].

Дослідження останніх десятиріч довели важливість ранньої діагностики та лікування ураження автономної нервової системи у хворих на ЦД, оскільки саме це довготривале латентне ускладнення у 2-10 разів зменшує виживання хворих [13].

У результаті досліджень було запропоновано чутливий спосіб визначення стадій діабетичної кардіоваскулярної автономної нейропатії за показниками статистичного, спектрального аналізів варіабельності серцевого ритму та ортостатичного тесту [14]. На

Лекції

підставі аналізу моторно-евакуаторної функції шлунка та скоротливої активності жовчного міхура були визначені об'єктивні ознаки стадій перебігу діабетичної шлунково-кишкової автономної нейропатії та сформульований процес її ранньої діагностики [15]. За даними радіоізотопної урофлуометрії та радіоізотопного методу визначення залишкової сечі були встановлені ознаки стадій перебігу діабетичної цистопатії й запропоновано процес ранньої її діагностики [16].

Численні експериментальні та клінічні дослідження дозволили науково обґрунтувати, запропонувати та впровадити нові методи патогенетичного лікування діабетичної кардіоваскулярної та шлунково-кишкової автономної нейропатії сірковмісними препаратами (тіосульфатом натрію та унітіолом), діабетичної цистопатії — унітіолом [17].

Як відомо, остеоартропатія Шарко є причиною трофічних виразок, ампутацій та передчасної смерті. Ґрунтуючись на результатах науково-дослідної роботи був запропонований спосіб визначення хворих на ЦД із підвищеним ризиком розвитку остеоартропатії Шарко [18].

Останні 10-15 років особливу увагу акцентовано на проблемі депресії у хворих на ЦД, яка спостерігається вдвічі частіше в цих хворих, ніж у популяції, а депресивний синдром — у 60,4% пацієнтів [19]. Важливість покращення психоемоційного стану у хворих на ЦД обумовлена не тільки погіршенням якості життя при депресії, але й погіршенням вуглеводного обміну, що є надважливою проблемою в діабетології [20]. Для лікування депресії при ЦД запропоновано безпечніший, ніж синтетичні препарати, комбінований лікарський засіб рослинного походження, що містить звіробій та валеріану (седаристон). Його застосування не тільки покращує психоемоційний стан хворих на ЦД, але й позитивно впливає на стан вуглеводного обміну (зниження глікованого гемоглобіну на 1,9% у хворих із депресивним синдромом) [21].

Наразі серед хворих на ЦД добре відомі такі препарати як Соліква, Лантус, Тожео, Форксіга та інші, ефективність яких досліджували також у ВД [22].

Сучасне лікування не можливо уявити без навчання хворих на ЦД самоконтролю. Разом зі світовим розвитком цієї важливої терапії за

ініціативою академіків Тронька М.Д. та Єфімова А.С., починаючи з 1997 р. щорічно проводилися конференції-семінари для лікарів-ендокринологів із навчання хворих на ЦД самоконтролю. За цей період було підготовлено понад 500 лікарів і медсестер, що дозволило створити в Україні мережу відповідних шкіл [23]. Крім того, був підготовлений посібник для лікарів і медсестер з навчання хворих самоконтролю [24].

Від початку створення ВД його співробітники підготували та видали понад 30 монографій.

Для розв'язання питань, пов'язаних із пандемією COVID-19 співробітниками ВД було підготовлено протоколи надання медичної допомоги та розпочата робота з поліпшення діагностики та лікування цієї категорії хворих.

Із початком антитерористичної операції співробітники ВД надають дієву медичну допомогу хворим на ЦД, які перебували в зоні бойових дій. Наразі з початком повномасштабного вторгнення в Україну російських військ ВД спрямовує всі свої зусилля на лікування бійців Збройних сил України, хворих на ЦД, а також евакуйованих мешканців країни. Лікарі ВД в складі виїзних бригад регулярно беруть активну участь у наданні консультацій хворим деокупованих районів України.

Співробітники ВД отримали важливі для фундаментальної науки та клінічної практики результати, багато з яких відповідають світовому рівню, серед них критерії формування груп підвищеного ризику. Розроблено та впроваджено в широку клінічну практику нові методи діагностики та патогенетичного лікування таких судинних ускладнень, як ішемічна хвороба серця, синдром діабетичної стопи, ретинопатія і нефропатія.

Протягом 25 років співробітники Інституту комплексно досліджують механізми дії гормонів на коронарні та периферичні судини, кровопостачання, метаболізм і функцію *in vivo* за умов норми та патології. За результатами досліджень встановлено фундаментальні механізми взаємодії інсуліну та контрінсулінових гормонів, вплив катехоламінів, вазопресину, глюкагону, кортикостероїдів, тиреоїдних гормонів на кровообіг, метаболізм і функцію міокарда при експериментальному ЦД. Вивчена роль впливу гормонів на рівень регуляції тону судин і функції серця та опрацьована

концепція взаємодії гормонів і нейромедіаторів у регуляції кровообігу.

У ВД з'ясовано роль обмінних, гормональних, імунологічних і гемореологічних порушень у розвитку діабетичних ангіопатій. Опрацьована й пройшла випробування часом оригінальна класифікація ангіопатій із виділенням локалізації та стадійності розвитку процесу.

Спільно з фахівцями з Національної академії наук України (НАН України) створено й налагоджено серійний випуск експрес-аналізатора глюкози Глюкофот з індикаторними смужками Глюкозан. У тісному співробітництві з інститутами НАН України продовжується робота зі створення біосенсорів глюкози та інших показників метаболізму.

Дослідженнями епідеміології ендокринних захворювань виявлена висока частота поширення таких серйозних ускладнень ЦД, як нефропатія, ретинопатія, катаракта, гангрена нижніх кінцівок та ін. Вперше встановлено, що ризик виникнення ампутацій нижніх кінцівок у хворих на ЦД більше ніж у 50 разів перевищує відповідний показник серед інших верств населення. Важливо й те, що серед усіх ампутацій у населення 40% із них припадає на хворих ЦД.

Співробітники ВД беруть активну участь у створенні реєстру хворих на ЦД України та є співавторами Українських протоколів надання медичної допомоги хворим на ЦД1 та ЦД2.

Нині ЦД2 визнано ССЗ, тому співробітники ВД активно вивчають патогенез судинних ускладнень при порушеннях вуглеводного обміну. Продовжується тісна наукова співпраця між співробітниками ВД та ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска», розпочата співпраця з ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України» з вивчення особливостей перебігу кардіальної патології у хворих на ЦД. Співробітники ВД вивчають особливості формування серцево-судинної патології у хворих на ЦД1 та ЦД2. Виявлено, що атеросклеротичні зміни вінцевих артерій у хворих на ЦД представлені множинним ураженням судин з одночасним стенозуванням у кількох коронарних артеріях, із розташуванням стенозів у проксимальній та дистальній частині однієї судини [25, 26].

Вивчення стану автономної нервової системи у хворих на ЦД дозволило встановити еволюцію розвитку діабетичної кардіоваскулярної автономної нейропатії, шлунково-кишкової автономної нейропатії, діабетичної цистопатії та діабетичної сенсорно-моторної нейропатії, починаючи з доклінічної стадії, і на цій підставі розробити методи ранньої їхньої діагностики. Грунтуючись на вивченні патогенезу ураження нервової системи при ЦД, запропоновані, апробовані й доведені клінічна ефективність і патогенетичний механізм дії препаратів унітіол і тіосульфат натрію при лікуванні кардіоваскулярної автономної нейропатії, шлунково-кишкової автономної нейропатії, цистопатії та сенсорної полінейропатії у хворих на ЦД [27].

Проф. Маньковський Б.М., який тривалий час працював науковим співробітником ВД, вперше виконав порівняльне комплексне дослідження особливостей перебігу клініко-радіографічно підтвердженого ішемічного інсульту, встановив характерне поєднання чинників ризику та ступеня їхньої виразності у хворих на ішемічний інсульт, що розвинувся на тлі ЦД. Крім того, сформулював положення про підвищення значущості центральної нейропатії як чинника ризику розвитку ішемічного інсульту, засноване на високій поширеності центральної нейропатії при ЦД, наростанні її частоти з віком хворих та тривалістю захворювання, вираженому зниженні при цьому мозкового кровотоку, що призводить до формування хронічної цереброваскулярної недостатності з характером біоелектричної активності головного мозку [28].

У роботах Соколової Л.К. вперше встановлено частоту класичних чинників ризику у хворих з ангіографічно підтвердженим атеросклеротичним ураженням коронарних артерій. Показано, що артеріальна гіпертензія є найпоширенішим чинником ризику розвитку та прогресування ССЗ у хворих на ЦД. Виконане комплексне клініко-інструментальне й імунологічне дослідження у хворих на ЦД1 вперше дозволило виявити ранні ознаки метаболічної кардіоміопатії та схарактеризувати роль метаболічних і імунологічних порушень в її розвитку. Встановлено, що в пацієнтів із ЦД1 та метаболічною кардіоміопатією дисфункція ендотелію проявляється в порушенні

Лекції

ендотелійзалежної релаксації, підвищенні рівня вазоконстрикторних пептидів, а також супроводжується активацією імунної системи з підвищенням рівнів інтерлейкіна-6 (ІЛ-6), фактора некроза пухлин-а (ФНП-а) та інтерлейкіна-10 (ІЛ-10). Показано, що безболіва форма міокардіальної ішемії у хворих на ЦД2 характеризується глибшою депресією сегмента ST, супроводжується активацією системного неспецифічного запалення, що підтверджується високим рівнем прозапальних цитокінів ФНП-а, ІЛ-6 і С-реактивного білка. Вперше показано, що в пацієнтів із ЦД2 відзначаються найбільш виражені зміни в продукції адипокінів і ступені інсулінорезистентності у вигляді гіпоадипонектинемії, підвищеного рівня лептину. Також вперше запропоновано використовувати співвідношення адипонектин/лептин як предиктор загострення ССЗ у хворих на ЦД2. Доведено, що у хворих на ЦД2 ускладнений перебіг ІХС і несприятливий наслідок захворювання асоціюються з гіперекспресією прозапальних цитокінів і С-реактивного білка [29-39]. Встановлені патогенетичні взаємозв'язки між традиційними чинниками ризику розвитку ССЗ та показниками хронічного системного запалення, ендотеліальної дисфункції, ліпідного обміну, що дозволило окреслити категорію пацієнтів дуже високого кардіоваскулярного ризику, які страждають на ЦД [40].

Співробітники Інституту впродовж багатьох років займаються проблемою ЦД, розробляють нові підходи до профілактики, діагностики та лікування порушень вуглеводного обміну і пов'язаних із ним супутніх захворювань. Останнє десятиріччя не минули увагою і проблеми ожиріння, особливо на тлі ЦД2. У дисертаційній роботі д-ра мед. наук Т.С. Вацеби, що виконувалась під керівництвом д-ра мед. наук Соколової Л.К., створена наукова концепція щодо ролі хронічних метаболічних порушень за ЦД: гіперглікемії, ожиріння, гіперінсулінемії (у т.ч., ятрогенної) як діабет-асоційованих чинників онкогенезу, активації сигнального шляху PI3K/Akt/mTOR, опосередкованої впливом інсуліну та інсуліноподібного фактора росту-1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1) — в якості механізму онкогенезу та персоналізованого комплексного підходу, що включає визначення впливу діабетзалежних

чинників онкогенезу та шляхи їх корекції — як способу профілактики злоякісних новоутворень (ЗН) у хворих на ЦД2. Підтверджено наукові дані про вплив ЦД2 на формування онкологічної патології на основі доведеного в епідеміологічному дослідженні підвищеного ризику ЗН молочної залози (МЗ) в 1,3 раза, тіла матки в 1,4 раза, раку підшлункової залози (ПШЗ) в 1,6 раза в жінок із ЦД2 та раку ПШЗ — у 1,9 раза в чоловіків із ЦД2. Доповнено наукові дані про вплив ожиріння на розвиток ЗН у хворих на ЦД2 на основі доведеного в епідеміологічному дослідженні, асоційованого з ожирінням, підвищеного ризику ЗН МЗ у 2,1 раза в жінок, а в чоловіків — раку простати та колоректального раку (КРР) у 2,9 раза [41-44].

Доповнено наукові дані про вплив інсулінотерапії на розвиток ЗН у хворих на ЦД2 на основі підвищеного ризику онкологічних захворювань у 2,4 раза. Встановлено вплив ЦД2 на виживання пацієнтів із ЗН. Науково-обґрунтовано гіпотезу реципрокного фосфорилування Akt шляхом взаємодії PDK-1-залежного фосфорилування Akt (Thr308) і mTORC2-опосередкованого фосфорилування Akt (Ser473) у хворих на ЦД2. Встановлено безпосередній вплив гіперглікемії на активацію mTORC1 за ЦД2 на основі прямої кореляції phospho-PRAS40 та phospho-p70S6k із HbA1c. Доповнено наукові дані про вплив інсуліну та IGF-1 як позаклітинних активаторів сигнального шляху PI3K/Akt/mTOR на основі доведеної прямої кореляційної залежності вмісту фосфорильованих протеїназ Akt (Ser473), p70S6K (Thr389) та PRAS40 (pT246) — природного інгібітора mTORC1 від рівнів інсуліну та IGF-1. Вдосконалено спосіб діагностики T3cDM та розширені наукові дані про показання до скринінгу раку підшлункової залози на основі виявлених в епідеміологічному дослідженні відмінностей основних клініко-діагностичних критеріїв формування онкологічної патології в пацієнтів із ЗН ПШЗ, діагностованими на тлі ЦД2, які включають незначну тривалість ЦД перед виявленням злоякісних захворювань, відсутність ожиріння, швидку потребу в терапії секретогонами чи інсуліном, а також відсутність гіперінсулінемії. Підтверджено наукові дані про онкопротекторні властивості бігуанідів

на основі доведеного пригнічення фосфорилування PRAS40 і mTORC1-опосередкованої активації p70S6K у хворих на ЦД2 на монотерапії метформіном. Вперше створено математичні моделі для розрахунку прогнозованого ризику ЗН найпоширеніших локалізацій, використовуючи метод логістичної регресії. Науково-обґрунтовано роль і статистично підтверджено значущість патогенетичних чинників, які формують онкоризик. Створено математичну модель для оцінки активації процесів онкогенезу, використовуючи метод дискримінантного аналізу, з урахуванням індекса маси тіла (ІМТ), показників компенсації ЦД (HbA1c, глікемія натще), вмісту позаклітинних активаторів інсулінового сигналіngu (інсулін, IGF-1) та внутрішньоклітинних біорегуляторів шляху PI3K/Akt/mTOR (phospho-p70S6K та phospho-PRAS40). Доведено доцільність підвищення обізнаності пацієнтів щодо існування схильності до онкологічних захворювань за ЦД2 та про важливість корекції чинників, які збільшують ризик раку за ЦД: ожиріння, гіперглікемії, гіперінсулінемії з метою профілактики ЗН. Розроблено та впроваджено в практику новий спосіб оцінки індивідуального прогнозованого ризику найпоширеніших локалізацій раку, виявлених в епідеміологічному дослідженні: МЗ, тіла матки, ПШЗ і КРР у хворих на ЦД2. Доведено доцільність клінічно-лабораторної верифікації типу ЦД на момент його первинного виявлення в людей, віком понад 50 років, без ожиріння та гіперінсулінемії для виключення вторинного ЦД Т3сDM (у т.ч. рак-індукованого), враховуючи виявлені відмінності клінічних характеристик, особливостей перебігу ЦД та цукрознижувальної терапії (ЦЗТ) пацієнтів із раком підшлункової залози. Обґрунтовано необхідність лабораторного підтвердження конкретних механізмів розвитку або декомпенсації ЦД: ІР, інсулінодефіциту чи їхнього поєднання та нових підходів до вибору цукрознижувальних препаратів (ЦЗП) із урахуванням їхніх онкопротекторних властивостей, особливо в пацієнтів з ожирінням. Визначено доцільність додаткового обстеження пацієнтів із ЦД2 та ожирінням за потреби інтенсифікації ЦЗТ шляхом інсулінотерапії на предмет наявності ІР, з'ясування її причин та корекції виявлених змін для запобігання ятрогенній

гіперінсулінемії, враховуючи доведений у дослідженні вплив інсулінотерапії на онкологічний ризик у хворих на ЦД2. Доведено важливість запобігання ятрогенній гіперінсулінемії не лише для попередження ЗН за ЦД2, а також для покращення виживання пацієнтів, враховуючи негативний вплив ЦЗП, які за механізмом дії здатні спричинити гіперінсулінемію, на виживання хворих із ЗН тіла матки І стадії та раком підшлункової залози ІІІ стадії. Визначено важливість диференційованого та індивідуального підходу до компенсації ЦД2 у хворих зі ЗН, враховуючи виявлений у дослідженні негативний вплив рівня HbA1c <8,0% на виживання хворих із раком підшлункової залози ІІІ стадії. Обґрунтовано та рекомендовано призначення метформіну для профілактики ЗН у хворих на ЦД2 з огляду на доведену в дослідженні властивість препарату впливати на фосфорилування PRAS40 та пригнічувати mTORC1-опосередковану активацію p70S6K, відповідальну за чутливість до інсуліну та проліферативні процеси. Розроблено індивідуальні підходи до обстеження та лікування хворих на ЦД2 залежно від наявності ІР та ожиріння з метою обґрунтованого впливу на діабет-асоційовані чинники онкогенезу для профілактики ЗН. Розроблено нові підходи щодо обстеження та лікування хворих на ЦД2 з середнім та високим ступенем прогнозованого ризику найпоширеніших ЗН та визначено рекомендації щодо скринінгу ЗН відповідної локалізації та корекції метаболічних порушень з огляду на їхню роль у формуванні онкоризику [45-48].

Запропоновано спосіб визначення ефективності дії цукрознижувальних препаратів, який полягає в тому, що як індикатор вимірюється активність АМРК у лімфоцитах хворих на ЦД [49].

Останні роки наукова робота ВД в тісній співпраці з відділом фундаментальних і прикладних проблем ендокринології сконцентрована на вивченні молекулярних механізмів формування ускладнень ЦД. Зокрема, аналізуються клітинні та молекулярні взаємозв'язки між хронічним запаленням низької інтенсивності, ЦД2 та ССЗ. Особливий акцент зроблено на участі 5'-АМР-активованої протеїнкінази (АМРК) у розвитку метаболічних захворювань. Детально

Лекції

проаналізовано біохімічні механізми дії основного препарату, що застосовується при лікуванні інсулінорезистентності та ЦД2 – метформіну. Надані результати вивчення активності АМРК у лімфоцитах хворих на ЦД під впливом метформіну [50].

Отримані цікаві нові дані щодо молекулярних механізмів розвитку ЦД і його ускладнень, основні положення яких викладені в монографії [50].

Вивчено вплив комбінованого лікування інсуліном та іншими цукрознижувальними препаратами на активність АМРК у лейкоцитах хворих на ЦД2. Активність АМРК, що контролює енергетичний баланс клітини, у клітинах крові при комбінованому лікуванні хворих на ЦД2 інсуліном, метформіном, гліклазидом MR і дапагліфлозином визначали за допомогою імуноферментного аналізу. Показано, що препарати метформіну збільшують активність АМРК у клітинах крові пацієнтів із ЦД2 більше ніж у 3-6 разів порівняно з хворими перед лікуванням. Інсулін та його аналог повністю пригнічують активність АМРК, індуковану метформіном у лейкоцитах пацієнтів із ЦД2, що може свідчити про зниження терапевтичного ефекту метформіну. За присутності метформіну та гліклазиду рівень фосфорилування АМРК знижується. Механізм активації АМРК гліклазидом MR, ймовірно, пов'язаний з ефектом останнього на Ерас2А. Дапагліфлозін підвищує активність АМРК і посилює ефект метформіну в мононуклеарах крові хворих на ЦД2. Обговорюються механізми взаємодії препаратів та наслідки їхнього антагонізму [51]. У роботах ВД вперше показано, що метформін і гліклазид MR підвищують активність АМРК у мононуклеарах крові, що свідчить про ймовірну універсальну дію бігуанідів і сульфонілсечовини на всі тканини організму. Зниження активності АМРК у лімфоцитах за присутності обох препаратів може бути пов'язано з їхньою конкуренцією щодо загальних сигнальних механізмів, які беруть участь в активації протеїнкінази. Активність АМРК у клітинах крові може слугувати показником ефективності дії цукрознижувальних препаратів [52]. Вперше показано, що метформін підвищує активність АМРК у лімфоцитах. Дапагліфлозін – інгібітор натрієзалежного переносника глюкози, також

підвищує активність протеїнкінази в клітинах крові й виявляє адитивний ефект щодо метформіну. Обговорюються механізми впливу цукрознижувальних препаратів на рівень активності АМРК [53]: зі збільшенням HbA1c, рівень активованого АМРК у лейкоцитах поступово знижується. Активність АМРК у лейкоцитах пацієнтів із тривалістю захворювання ~20 років у три рази нижча, ніж у пацієнтів із 10-річним стажем ЦД. Таким чином, активність АМРК у лейкоцитах може бути індикатором компенсації вуглеводного обміну в пацієнтів із ЦД [54-56].

Вивчалася активація кінази, що регулюється позаклітинними сигналами-1/2 (ERK1/2), у мононуклеарах крові людини за ЦД та аутоімунного тиреоїдиту. Показано, що активації ERK1/2 у хворих на ЦД2 та рак не спостерігали, тоді як у пацієнтів із ЦД1 або з АІТ вона суттєво зростала. Натомість у хворих на ЦД1 з АІТ активація ERK1/2 у РВМС знижувалася до контрольного рівня, що можна пояснити конкуренцією між двома аутоімунними процесами за спільні сигнальні шляхи [57].

Цікаві й нові дані отримані при визначенні вмісту мозкового натрійуретичного пептиду в плазмі крові та активності АМРК у лімфоцитах хворих на ЦД2 з анемією при лікуванні дапагліфлозином. При лікуванні дапагліфлозином рівень пептиду помітно знижувався, що, можливо, пояснюється підвищенням активності АМРК у результаті дії гіпоглікемічного препарату. Зроблено припущення, що лікування дапагліфлозином може мати позитивний ефект при ускладненнях ЦД2, пов'язаних із ССЗ [58].

Фахівці ВД активно вивчають вплив сучасної цукрознижувальної терапії на молекулярні механізми розвитку та прогресування судинних ускладнень ЦД. Зокрема, вплив лікування метформіном на рівень глюкагоноподібного пептиду-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1), мозкового натрійуретичного гормону (NT-proBNP) та ендотеліну-1 у крові хворих на ЦД2. Було показано, що ендотеліальна дисфункція є однією з ключових патологічних подій у розвитку хронічних судинних ускладнень ЦД. Важливим ефектом ендотеліальної дисфункції є те, що за її наявності збільшується продукція і біологічна активність сильнодійного вазоконстриктора і прозапального пептиду – ендотеліну (ЕТ).

При визначенні та зіставленні рівнів ET-1, NT-proBNP і GLP-1 у крові пацієнтів із ЦД2, які отримували метформін, кількість ET-1 значно перевищувала його концентрацію в контрольних зразках. Відомо, що монотерапія метформіном призводить до зниження рівня ET-1 більше ніж на 65%. Комбінована терапія метформіном з інсуліном викликає ще більше зменшення кількості ET-1. Рівень GLP-1 у крові хворих на ЦД2 більше ніж удвічі знижений ніж у здорових людей. Після лікування метформіном вміст GLP-1 збільшується до контрольного рівня. Кількість NT-proBNP у крові хворих на ЦД перевищує контрольні значення більше ніж удвічі. Лікування метформіном викликає зниження рівня натрійуретичного пептиду більше ніж на 40%. Таким чином, лікування метформіном обумовлює зниження концентрацій ET-1 і NT-proBNP, а також підвищення рівня GLP-1 у крові пацієнтів із ЦД2. Разом ці події можуть указувати на позитивний захисний ефект метформіну в серцево-судинній системі [59, 60].

Ендотелін-1 є одним із найважливіших регуляторів функціонального стану ендотелію судин. Це найпотужніший вазоконстриктор і маркер ендотеліальної дисфункції. Ендотелій відіграє важливу роль у регуляції тону судин. ET-1 має як запальний, так і проліферативний ефект і сприяє патогенним процесам у серцево-судинній системі. При ЦД підвищення концентрації глюкози та глікованого гемоглобіну впливає на утворення ET-1. За нашими даними, в усіх хворих на ЦД рівень ET-1 у крові був вищий, ніж у контрольній групі, і зростав пропорційно рівню Hb1Ac. Зі збільшенням тривалості ЦД кількість ET-1 у крові хворих зростає, досягаючи найвищих значень при тривалості захворювання >11 років. Рівень ET-1 у пацієнтів з ожирінням (>30 кг/м²) значно вищий, ніж у пацієнтів з ІМТ менше 25 кг/м² і в діапазоні 25-30 кг/м². Таким чином, експресія та секреція ET-1 у хворих на ЦД зростає зі збільшенням тривалості захворювання, ІМТ та вмісту глікованого гемоглобіну [61].

Отримані докази, що андрогени можуть відігравати певну роль у визначенні специфічного для статі артеріального тиску, а саме: чоловіки мають вищий ризик розвитку ішемічної хвороби серця або гіпертонічної хвороби порівняно з жінками в перменопаузі [62].

Вивчалася участь ядерного фактора NF-κB у патогенезі ЦД1, описані клітинні та молекулярні взаємозв'язки між запаленням і ЦД1. Наведено дані про участь ядерного чинника — універсального фактора транскрипції, який контролює експресію генів імунної відповіді (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF-κB в активації Т-реактивних лімфоцитів і в запальних процесах у β-клітинах підшлункової залози, які призводять до їхньої дисфункції й апоптозу. Проаналізовано клітинні та молекулярні зв'язки між хронічним запаленням низької інтенсивності й викликаних ожирінням резистентності до інсуліну, ЦД2 та участь NF-κB у цих процесах. Показано, що в пацієнтів із метаболічним синдромом, інсулінорезистентність пов'язана зі змінами в експресії генів, контрольованих сигнальними механізмами NF-κB. Особлива увага приділяється участі фактора в утворенні прозапальних цитокінів і хемокінів, які формують запальний фон в адипоцитах, інфільтрованих у жирову тканину макрофагах, тканинах та органах, що беруть участь у метаболізмі [63].

Активно вивчаються механізми інсулінорезистентності як ключової ланки патогенезу ЦД2, особливий акцент зроблено на участі АМПК і mTORC1 у розвитку хвороб обміну речовин, які супроводжуються ожирінням. Детально проаналізовано біохімічні механізми дії основного препарату, що застосовується при лікуванні інсулінорезистентності та ЦД2 – метформіну [64].

Велика увага приділяється коморбідним захворюванням, зокрема вивченню молекулярних і клітинних механізмів патогенезу одного з найсерйозніших ускладнень ЦД — прискореного розвитку атеросклерозу. Узагальнено дані щодо основних шляхів, що беруть участь у патогенезі цього захворювання на тлі ЦД: утворення супероксидів і дисфункція ендотелію, утворення глікованих білкових продуктів, експресія їхніх рецепторів та активувальних лігандів, активація протеїнкінази С, посилення поліолового шляху, активація гексозамінового шляху. Значна увага приділяється ядерному фактору NF-κB — головному регулятору запальних реакцій у клітинах ендотелію, гладком'язових клітинах судин, макрофагах і в інших типах клітин, що бере участь практично на всіх етапах розвитку атеросклерозу [65].

Лекції

Узагальнено і проаналізовано матеріал, присвячений запальним процесам, що супроводжують серцево-судинні ускладнення при ЦД. Показана роль ендотеліальної дисфункції, що викликає підвищення проникності ендотелію, накопичення в стінці судини ліпопротеїнів, їхньої модифікації, утворення і секреції молекул клітинної адгезії, що, своєю чергою, призводить до залучення моноцитів та їхньої диференціації в запальні макрофаги. Відзначено роль рецепторів-скавенджерів у депонуванні холестерину та формуванні пінистих клітин. Детально розглянуті механізми ініціації запального процесу й утворення інфламасом. Описана схема трансдукції прозапальних сигналів у клітині та участь ключового фактора NF- κ B, що інтегрує всю інформацію, яка надходить, і, що контролює трансактивацію генів, що беруть участь у запаленні. Показано, що запальні процеси є ключовими в розвитку захворювань судин при ЦД, а пригнічення цих процесів гальмує прогресування хвороби, зменшуючи пошкодження артерій і сприяючи їхньому загоєнню [66, 67].

Вивчається метаболічний стан, що передуює розвитку ЦД2 – предіабет, який характеризується резистентністю до інсуліну та первинною або вторинною дисфункцією β -клітин. Враховуючи глобальність предіабету, високі показники прогресування ЦД2 та підвищений ризик мікро- і макроваскулярних ускладнень та смерті, зусилля, зосереджені на запобіганні прогресування ЦД та його ускладнень мають вирішальне значення. Для профілактики та зупинки розвитку ЦД виявились ефективними активація способу життя і медикаментозна терапія [68]. Проаналізовано механізми, що беруть участь у рецепції та проведенні сигналів інсуліну в клітинах-мішенях. Описано структуру рецептора, механізм його активації та передачі сигналу гормону нижчим ланкам інсулінового каскаду. Схарактеризовано основні сигнальні шляхи, що беруть участь у трансдукції, посиленні та пригніченні сигналу інсуліну [69, 70].

Узагальнено та проаналізовано матеріал, присвячений біохімічним механізмам, що пов'язують патогенез раку й ЦД. Наведено дані про участь гіперінсулінемії, гіперглікемії, викликаного ожирінням хронічного запалення, дефектів аутофагії та стресу

ендоплазматичного ретикулуму в патологічній трансформації клітин різних тканин і органів. Описано зв'язки між ЦД і різними типами раку [71]. Оцінюється перспективність використання антидіабетичних препаратів для профілактики та лікування раку. Показано, що в лейкоцитах хворих на рак і ЦД2 кількість протеїнкінази зростає, що свідчить про посилення експресії p70S6K, яка відіграє важливу роль у формуванні інсулінорезистентності та прогресії пухлин. Проте в лейкоцитах хворих як на рак, так і на ЦД кількість p70S6K є істотно нижчою порівняно з такою в лейкоцитах хворих на рак або ЦД. Обговорюються можливі механізми та значення зміни експресії p70S6K у лейкоцитах [72]. Сигнальний каскад IRS/PI3K/Akt/mTOR/p70S6K контролює ріст клітин і гомеостаз у відповідь на сигнали середовища, такі як рівень амінокислот, глюкози, енергії, кисню та дію ростових факторів. Прикінцевою ланкою цього каскаду є протеїнкіназа p70S6K, яка контролює синтез білка, біогенез рибосом, клітинний цикл, апоптоз, сплайсинг мРНК та інші важливі процеси. Порушення регуляції каскаду PI3K/Akt/mTOR/p70S6K може спричинити виникнення таких важких захворювань, як рак, ожиріння і ЦД2 з ускладненнями. При вивченні активації p70S6K1 у мононуклеарних клітинах крові (PMBC) хворих на рак та ЦД виявлено, що в PMBC хворих на рак та ЦД фосфорилування p70S6K1 (Тре389) зростає, що свідчить про активацію кінази, яка відіграє важливу роль у формуванні інсулінорезистентності та прогресії пухлин. Це, ймовірно, пов'язано з підвищеним рівнем інсуліну та IGF-1 у крові цих хворих. Проте в онкологічних хворих на ЦД фосфорилування p70S6K1 та відповідно її активність істотно знижуються порівняно з показниками у хворих на рак або ЦД. Обговорюються механізми такого зниження активності p70S6K1 [73, 74]. Сигнальний шлях Akt/mTOR/p70S6K1 відіграє важливу роль у патогенезі раку та ЦД. Макрофаги та лімфоцити беруть участь у патогенезі ЦД, діабетичного атеросклерозу, формуванні резистентності до інсуліну, а також імунної відповіді на рак та підтримці пухлини. Вивчали активацію Akt/mTOR/p70S6K1 у мононуклеарних клітинах периферичної крові (peripheral blood mononuclear cells, PBMC) пацієнтів із ЦД2 і

раком. Рівень інсуліну в крові пацієнтів із ЦД та раком молочної залози й ендометрію був значно вищим порівняно з контролем, але не відрізнявся від контролю в крові пацієнтів із ЦД та колоректальним раком і раком підшлункової залози. Найвищий рівень інсуліну спостерігався в крові пацієнтів із ЦД2. Майже таку ж картину спостерігали відносно концентрації IGF-1 у крові. Фосфорилування S473 в Akt кіназою mTORC2 було вищим від контрольних значень у РВМС пацієнтів із ЦД і раком молочної залози та ендометрію. Рівень фосфорилування Akt у РВМС у пацієнтів із ЦД і колоректальним раком та раком підшлункової залози був нижчим від такого в контрольних клітинах, що відповідає концентраціям інсуліну та IGF-1 у крові. Активності Akt mTORC2 у РВМС пацієнтів із ЦД не спостерігали. У РВМС пацієнтів із раком і ЦД не відбувалося активації mTORC1, але спостерігали значну його активацію в клітинах пацієнтів із ЦД2. Імовірно, активація Akt mTORC2 не пов'язана з активацією mTORC1 у клітинах пацієнтів із ЦД2. Зниження активності mTORC1 відбувалося в клітинах хворих на ЦД з усіма досліджуваними типами раку. Можна припустити, що пов'язаний із ЦД сигналінг PI3K/Akt у РВМС, імовірно, інтерферує з механізмами передачі сигналів, пов'язаних із раком. Відзначено відмінності в онкологічних пацієнтів із ЦД2 і раком молочної залози/ендометрію та раком підшлункової залози/кишківника з огляду на вміст IGF/інсуліну в крові й активацію Akt у РВМС, що можна пояснити специфічним гормональним фоном перших двох типів раку. Обговорюється гіпотеза щодо реципрокного фосфорилування Akt комплексами PDK1 і mTORC2 за T308 і S473 відповідно [75]. Новітні дослідження довели вплив патогенетичних чинників ЦД на активність внутрішньоклітинних сигнальних шляхів регуляції онкогенезу і метаболізму, одним з яких є PI3K/Akt/mTORC1. Макрофаги та лімфоцити беруть участь у патогенезі ЦД та раку. Надмірна активація компонентів та субстратів PI3K/Akt/mTORC1 у цих клітинах може вказувати на необхідність додаткової корекції метаболічних процесів у хворих на ЦД2 з точки зору профілактики онкологічних захворювань. Виявлений вірогідно підвищений вміст фосфорильованих PRAS40 та p70S6K1 у

лейкоцитах хворих на ЦД2 та рак. Кількість позитивних фосфо-PRAS40 проб у хворих на ЦД становила 83,3%, а у хворих на рак – 66,7%. Виявлений знижений вміст фосфо-PRAS40 у лейкоцитах пацієнтів при поєднанні ЦД та раку. Підвищений вміст фосфорильованих PRAS40 та p70S6K1 доводить активацію досліджуваного сигнального шляху при ЦД2. Зниження їх активації при поєднанні раку та ЦД можна пояснити ймовірними конкурентними ефектами білків, які впливають на регулятори цих кіназ або на них безпосередньо [76]. Показано, що в плазмі крові хворих на ЦД2 рівень інсуліну та IGF-1 підвищувався. Фосфорилування та активацію Akt-комплексом протеїнкінази mTORC2 не спостерігали. Водночас відносний рівень фосфорилування інгібітора mTORC1, PRAS40 та його субстрату, p70S6K, був вищим у РВМС хворих на ЦД2 порівняно з контрольними значеннями. Ці дані свідчать про те, що фосфоінозитидзалежна протеїнкіназа 1 і, можливо, мітогенактивована протеїнкіназа можуть опосередковувати ефекти IGF-1 щодо активації Akt за ЦД2 [77]. За допомогою методу імуоферментного аналізу вивчено активність mTORC1 у лейкоцитах хворих на рак та ЦД. Показано, що в лейкоцитах хворих на рак та ЦД2 фосфорилування інгібітора mTORC1 – PRAS40 зростає, що свідчить про активацію кінази, яка відіграє важливу роль у формуванні інсулінорезистентності та прогресії пухлин. Проте у хворих і на рак, і на ЦД фосфорилування PRAS40 та відповідно активність mTORC1 істотно знижується порівняно з контролем. Обговорюються механізми активації mTORC1 та її значення за умов розвитку раку та ЦД [78, 79]. Також приділяється увага протипухлинній активності метформіну – найважливішого цукрознижувального препарату, який використовується в пацієнтів із ЦД2 [80, 81].

Ще одним напрямком сумісної наукової діяльності ВД є вивчення мікроРНК (міРНК). Через зміну доступності мРНК і синтезу білка мікроРНК регулюють такі процеси, як клітинний ріст, проліферацію, диференціювання та апоптоз. Останні дослідження показали, асоціацію ендотеліальної мікроРНК-126 (miR-126) і miR-142 з ЦД2. У сироватці хворих на ЦД2 спостерігалося помітне збільшення мікроРНК-142 і зниження мікроРНК-126. Ми

Лекції

виявили, що при монотерапії дапагліфлозином та його комбінації з інсуліном і метформіном збільшується кількість miR-126 до рівня здорових добровольців при лікуванні метформіном, похідними сульфонілсечовини (гліклазидом) окремо або в комбінації з метформіном, або ж рівень дапагліфлозину miR-126 стає вищим, ніж у контрольній сироватці. У випадку з miR-142 рівень цієї мікроРНК знизився нижче ніж контрольний при усіх варіантах лікування. Таким чином, рівні мікроРНК можуть бути одним із потенціальних індикаторів ефективності ліків [82]. Комбіноване лікування дапагліфлозином, інсуліном і метформіном підвищує рівень мікроРНК-126 до контрольного, що може пояснюватись зниженням рівня глюкози за дії цих препаратів. Дапагліфлозин підвищує кількість мікроРНК більше ніж у 4 рази порівняно з контролем. Також показано, що лікування дапагліфлозином майже у 2 рази зменшує рівень ендотеліну-1 у крові хворих на ЦД, що свідчить про суттєвий вплив препарату на функцію ендотелію. Ефект дапагліфлозину в комбінації з метформіном та інсуліном щодо експресії мікроРНК-126 був значно нижчим, що, можливо, пояснюється конкурентними взаємовідносинами між цукрознижувальними препаратами щодо ендотелію. Лікування хворих бігуанідами не призводило до вірогідного зниження кількості ET-1, порівняно з середнім рівнем ендотеліну при ЦД. Монотерапія гліклазидом також посилювала експресію мікроРНК-126 майже в 3 рази. Таким чином, використання мікроРНК як діагностичних маркерів може бути важливим напрямком досліджень. МікроРНК, що циркулюють у крові, є цінними маркерами ЦД, багатьох інших системних хвороб і потенційною мішенню для терапевтичних впливів [83].

Останніми роками у ВД узагальнено і проаналізовано матеріал, присвячений епігенетичним змінам, які супроводжують серцево-судинні ускладнення при ЦД. Надано дані про участь епігенетичних модифікацій у патологічних змінах клітин ендотелію, гладеньком'язової мускулатури та макрофагів, що призводять до атеросклерозу. Описана роль різних мікроРНК у диференціюванні, активації, запаленні, проліферації та міграції клітин судин. Показано, що модифікація гістонів, метилювання ДНК і зміна спектра

мікроРНК беруть участь в ініціації та розвитку ССЗ за ЦД, а їхнє вивчення і застосування отриманих знань має великий діагностичний, прогностичний, а в перспективі матиме й терапевтичний потенціал [84].

Відомо, що метформін – основний пероральний препарат, який використовується в клініці для лікування пацієнтів із ЦД2. Доведено, що за ЦД метформін знижує гіперглікемію, пригнічуючи глюконеогенез у печінці через активацію шляху LKB/AMPK, а також підвищує чутливість до інсуліну. Дію метформіну пов'язують із руйнуванням мітохондріального комплексу I і зменшенням продукції АТР, посиленням автофагії та іншими механізмами. За ЦД відбуваються структурні та функціональні зміни в нервовій системі та її кровоносних судинах. Хворі на ЦД, які приймають метформін, меншою мірою схильні до когнітивних розладів, оскільки метформін запобігає апоптозу в первинних нейронах, ефективно посилює споживання глюкози в інсулінорезистентних клітинах. Нейропротекторні ефекти метформіну, ймовірно, пов'язані з його цукрознижувальними, антиоксидантними й антиапоптотичними властивостями. Хворі на ЦД характеризуються підвищеним ризиком канцерогенезу, а в разі захворювання на рак їхня здатність до виживання є нижчою, ніж у пацієнтів без ЦД. Антидіабетична терапія гальмує клітинний ріст, проліферацію та метаболізм і, як наслідок, впливає на потенціал онкогенезу. Гіперінсулінемія та гіперглікемія є добре встановленими чинниками ризику канцерогенезу, тому зниження їхнього рівня є важливим моментом у запобіганні злоякісній трансформації клітин. Метформін має протипухлинні властивості та може пригнічувати онкогенез за допомогою системних і клітинних механізмів. Цей препарат безпосередньо впливає на ракові клітини та опосередковано на системну інсулінемію і глікемію [85].

Ендоплазматичний ретикулум (endoplasmic reticulum, ER) відіграє центральну роль у синтезі білків та їхній посттрансляційній модифікації шляхом згортання новосинтезованих білків через утворення дисульфідних зв'язків, які необхідні для їхнього остаточного стабільного конформаційного стану. Гомеостаз ER піддається стресу, коли приплив новосинтезованих розгорнутих або неправильно згорнутих

поліпептидних ланцюгів перевищує здатність ER до відновлення та повторного згорання. ER стрес при ЦД може бути викликаний різними чинниками, які пригнічують згорання білка, наприклад глюкоза, неестерифікований холестерин, окиснені фосфоліпіди, насичені жирні кислоти та АФК. Хронічний ER-стрес призводить до загибелі β -клітин підшлункової залози, посилює гіперглікемію та є основною причиною ЦД. Задокументовано, що як стрес ендоплазматичного ретикулуму, так і запалення NLRP3 впливають на прогресування АС. Реакція ER на стрес в ендотеліальних клітинах призводить до запалення тканин та смерті клітин при захворюваннях судин, пов'язаних із ЦД. Стрес ER також відіграє ключову роль у виникненні атеросклерозу при ЦД, який є основним наслідком ендотеліальної дисфункції. Декілька незалежних факторів ризику ССЗ, а саме гіпергомоцистеїнемія, ожиріння та дисліпідемія, а також гіперглікемія також пов'язані зі стресом ER, що вказує на його об'єднавчу функцію в атерогенезі. Етіологічна роль запалення тканин низького рівня у формуванні інсулінорезистентності та дисфункції β -клітин при ЦД2 є загальноновизнаною. Серед вроджених імунних рецепторів NLRP3 відіграє вирішальну роль у тканинах запалення, пов'язане з перевантаженням ліпідами або ожирінням. Дослідження показали, що ER стрес бере участь у запаленні та що ER відіграє ключову роль в активації NLRP3, які запускають секрецію прозапальних цитокінів, таких як IL-1 β та IL-18. Метформін, активатор АМПК, пригнічує ER стрес і відновлює функцію ендотеліальних клітин при ЦД. Він пригнічує активацію запалення NLRP3 під впливом ER-стресу через пригнічення продукції IL-6 і цитокінів (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1), спричиненої високими рівнями глюкози [86].

Вивчаються причини та механізми розвитку когнітивних порушень на тлі інсулінорезистентності та ЦД. Отримані дані свідчать про зв'язок ЦД із порушеннями когнітивних функцій. При ЦД спостерігаються серйозні структурні та функціональні зміни в нервовій системі та її кровоносних судинах. ЦД прискорює розвиток хвороби Альцгеймера, стимулюючи утворення сенильних бляшок і нейрофібрилярних клубочків. Ключовими чинниками

цього ускладнення ЦД є гіпер- і гіпоглікемія, а також порушення передачі сигналів інсуліну/IGF. Хворі на ЦД, що приймають метформін, меншою мірою схильні до когнітивних розладів. Нейропротекторні ефекти метформіну пов'язані з його цукрознижувальними, антиоксидантними та антиапоптозними властивостями [87].

Починаючи з 2020 р. у зв'язку з епідемією коронавірусної хвороби наукові дослідження, що виконуються у ВД доповнилися вивченням патогенетичних ланок між COVID-19 та ЦД. З'ясовано, що підвищений рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) та аполіпропротеїну А1 (ApoA1) у плазмі асоціюється зі зниженим ризиком розвитку ССЗ. Окрім потенційної кардіопротекторної функції, ЛПВЩ та ApoA1, основні аполіпропротеїни ЛПВЩ, також мають протидіабетичні властивості. Рівень ApoA1 у крові хворих на ЦД і особливо на COVID-19 був значно нижчим, ніж у здорових людей. Дослідження залежності вмісту ApoA1 у плазмі від рівня HbA_{1c}, статі та типу ЦД показало, що в крові хворих на ЦД2 кількість ApoA1 нижча, ніж у пацієнтів із ЦД1, і зі збільшенням рівня HbA_{1c} вміст ApoA1 зменшується. Також була вірогідною гендерна різниця. Зі збільшенням індексу маси тіла рівень ApoA1 у плазмі крові зменшується нижче норми — 0,9 г/л, а при індексі маси тіла <25 кг/м² кількість ApoA1 значно перевищує середній рівень ліпопротеїну у хворих на ЦД. У пацієнтів із вперше діагностованим ЦД рівень ApoA1 значно вищий, а в пацієнтів із захворюванням понад 10 років — нижчий від середнього та норми [88]. Лікування бігуанідами в поєднанні з іншими препаратами (переважно інсуліном) або у вигляді монотерапії суттєво не впливає на вміст ApoA1 порівняно зі середнім показником. У пацієнтів, які отримували похідні сульфонілсечовини, рівень ApoA1 значно нижчий, ніж середній та норма. Значний позитивний вплив на кількість ApoA1 у плазмі спостерігався в пацієнтів, які отримували комбінацію препаратів з інгібіторами натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу, інсулін та особливо інгібіторами дипептидилпептидази-4. Однак монотерапія інсуліном суттєво не впливала на вміст ApoA1. Обговорюються можливі механізми зниження ApoA1 за умов COVID-19 та ЦД. Рівень

Лекції

АроА1 може бути одним із перспективних маркерів тяжкого перебігу COVID-19 [88, 89].

Субстрат рецепторів інсуліну (insulin receptor substrate, IRS) є ключовим адаптерним білком, що опосередковує ефекти інсуліну та IGF у клітинах. Досліджено рівень IRS-1 у крові пацієнтів із ЦД, ССЗ та COVID-19. Показано, що рівень IRS-1 у плазмі крові пацієнтів із COVID-19 був набагато (від 3,5 до більш ніж у 6 разів) вищим, ніж у крові здорових людей. Кількість IRS-1 у пацієнтів із COVID-19 і ЦД та ЦД і ССЗ вірогідно вища, ніж у пацієнтів із COVID-19 без супутніх захворювань. Рівень IRS-1 у плазмі крові може бути одним із перспективних маркерів COVID-19 [90]. АМПК контролює енергетичний баланс клітини, стимулює катаболічні процеси — поглинання глюкози, жирних кислот та їхнє перетворення шляхом мітохондріального окислення та гліколізу. При ЦД2 та ожирінні її активність знижується, а активність протеїнкіназ mTORC1/p70S6K підвищується, що призводить до фосфорилування IRS та резистентності до інсуліну. Рівень АМПК α 1 у крові хворих на ЦД був значно вищим, ніж у крові здорових людей. Кількість АМПК α 1 у крові людей, які одужали від COVID-19, продемонструвала подальше зростання АМПК α 1. Рівень АМПК α 1 був значно вищим у крові пацієнтів із ЦД під час захворювання на COVID-19. Кількість IRS-1 у плазмі крові пацієнтів із ЦД була вищою за нормальні значення. Рівень IRS-1 у плазмі крові хворих на COVID-19 був значно вищим, ніж у крові здорових людей та хворих на ЦД. Рівень IRS-1 у плазмі крові може бути одним із перспективних маркерів COVID-19 [91]. Підвищений рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ-Х), АроВ, який у них міститься, та, особливо, окиснених ЛПНЩ у плазмі крові асоціюється із підвищеним ризиком розвитку ССЗ. При визначенні рівня АроВ та окиснених ЛПНЩ у крові хворих на ЦД, ССЗ та COVID-19 встановлено, що рівень АроВ та окиснених ЛПНЩ у крові хворих на ЦД і, особливо, COVID-19 значно вищий, ніж у крові здорових людей. Рівень АроВ та окиснених ЛПНЩ у крові вищий у пацієнтів як із COVID-19, так і з ЦД або ССЗ порівняно з пацієнтами із COVID-19 без супутніх захворювань. Таким чином, рівень АроВ та окиснених ЛПНЩ може бути перспективним

маркером тяжкого COVID-19 [92]. Інфекція COVID-19 пов'язана з дисліпідемією та серцево-судинними ускладненнями. Було показано, що рівень АроА1 у крові хворих на ЦД2 й особливо на COVID-19 був значно нижчим, ніж у крові здорових людей. Рівні АроА1 у крові не показали подальшого зниження в пацієнтів як із COVID-19, так і з ЦД чи ССЗ порівняно з пацієнтами з COVID-19 без супутніх захворювань. Встановлено, що рівень АроВ у крові хворих на ЦД і, особливо, на COVID-19 значно вищий, ніж у крові здорових людей. Рівні АроВ і оxLDL у крові вищі в пацієнтів із COVID-19 і ЦД або ССЗ порівняно з пацієнтами з COVID-19 без супутніх захворювань [93]. Підвищений рівень ЛПВЩ-Х та АроА1 у плазмі асоціюється зі зниженим ризиком розвитку ССЗ. Окрім потенційної кардіопротекторної функції, ЛПВЩ та АроА1, основні аполіпопротеїни ЛПВЩ, також мають протидіабетичні властивості. Рівень АроА1 у крові хворих на ЦД і, особливо, на COVID-19 був значно нижчим, ніж у крові здорових людей. На рівень АроА1 впливають супутні захворювання. Хронічний автоімунний тиреоїдит, хронічна ниркова недостатність та артеріальна гіпертензія призводять до вірогідного зниження рівня АроА1 у крові. Лікування метформіном у вигляді монотерапії, або в поєднанні з іншими препаратами (переважно інсуліном), суттєво не впливає на рівень АроА1. У хворих, які отримували сульфонілсечовину, рівень АроА1 значно нижчий від середнього рівня. Значний позитивний вплив на кількість АроА1 у плазмі спостерігали у хворих, які отримували комбінацію препаратів з інгібіторами натрійзалежного котранспортера глюкози-2 та, особливо, інгібіторами дипептидилпептидази-4 [94].

Одним із перспективних напрямків терапії, які вивчаються, є використання вітаміну D (віт D). В останні десятиліття були зареєстровані численні захворювання, асоційовані з дефіцитом віт D, зокрема інсулінорезистентність, метаболічний синдром, ЦД, ССЗ, рак та когнітивні порушення. У дослідженнях 2020 р. показано ймовірний вплив віт D на інфікування вірусом COVID-19 SARS-CoV-2 та перебіг хвороби. Потенціал терапії віт D для хворих на ЦД очевидний. Його імуномодулювальні ефекти сприяють індукції імунної толерантності та енергії Т-клітин, пригнічують активність бета-клітин

та вироблення антитіл, зменшують запальну реакцію, і є корисними для профілактики та лікування ЦД1. Віт D здійснює безпосередній та опосередкований вплив на гомеостаз глюкози – секрецію інсуліну, чутливість до інсуліну та системне запалення, яке спостерігається при ЦД2 та ожирінні. Оскільки віт D регулює нейромедіатори та нейротрофіни, багато досліджень свідчать про його важливість для запобігання когнітивних порушень та ретинопатії. Віт D посилює протизапальну та противірусну реакцію епітеліальних клітин у дихальній системі при респіраторних вірусних інфекціях. Показано, що введення віт D пацієнтам за його дефіциту допомагає при інфікуванні вірусами, такими як COVID-19. Використання віт D в осінньо-зимовий період для пацієнтів із високим ризиком розвитку захворювань дихальних шляхів надає їм додатковий захист. Під час пандемії бажано приймати 1000-2000 МО на день у формі полівітамінів або добавок віт D. Віт D може бути основною допоміжною терапією при лікуванні пацієнтів, які постраждали від COVID-19, а також для людей з його дефіцитом [95].

Як зазначено вище, отримані дані, що свідчать про зв'язок ЦД з порушеннями когнітивних здібностей людини. Ключовими чинниками цього ускладнення ЦД є гіпер- і гіпоглікемія, а також порушення передачі сигналів інсуліну/IGF. Доведено, що α -ліпоєва кислота (α -LA) покращує функцію ендотелію та кровотік, відновлює пошкоджені клітини в ЦНС, а також прискорює синтез глутатіону, який відіграє вирішальну роль у регулюванні експресії кількох антиоксидантних і протизапальних генів, володіє протидіабетичними властивостями. Отримані нами дані є надійним свідченням, що α -LA характеризується потужними нейропротекторними ефектами та здатна покращувати когнітивні параметри, усуваючи порушення, пов'язані з різноманітними нейродегенеративними розладами, впливом нейротоксинів, металів, а також із нормальним старінням. α -LA покращує пам'ять, у різних парадигмах навчання та пам'яті, включаючи аверсивну, просторову та розпізнавальну пам'ять. В основі біохімічних механізмів дії α -LA лежать її позитивні ефекти щодо інсулінового рецептора, сигнального шляху PI3K/Akt та рівня Nrf2, а також пригнічення ключового прозапального фактора NF- κ B, експресії та секреції запальних

цитокинів і медіаторів, таких як простагландин E2 (prostaglandin E2, PGE2), циклооксигенази-2 (cyclooxygenase-2, COX-2), синтаза оксиду азоту (nitric oxide synthase, iNOS), TNF- α , IL-1 β та IL-6 [96].

L-аргінін – умовно незамінна амінокислота, яка є клітинним регулятором багатьох життєво важливих функцій організму. Він може зменшувати ожиріння, знижувати артеріальний тиск, пригнічувати окислювальні процеси та нормалізувати ендотеліальну дисфункцію, сприяючи ремісії ЦД2. Також L-аргінін уповільнює старіння, пригнічує агрегацію тромбоцитів, регулює множинні метаболічні шляхи, пов'язані з метаболізмом жирних кислот, глюкози, амінокислот і білків. Враховуючи терапевтичний потенціал L-аргініну продовжується вивчення можливостей його використання як перспективного препарату при прогресуванні судинної дисфункції, пов'язаної зі старінням, ЦД і ССЗ [97]. Вивчається діабетична добавка ресвератрол (РСВ), яка характеризується широким спектром фармакологічних ефектів і множинною біологічною активністю щодо хронічних захворювань як протизапальний, протипухлинний, антидіабетичний, нейро- та кардіопротекторний засіб. РСВ позитивно впливає на ЦД та діабетичні судинні ускладнення, що зумовлено його здатністю посилювати опосередковану оксидом азоту вазодилатацію. Продукти, багаті на РСВ, мають захисний ефект за таких захворювань, як ЦД2, ССЗ, атеросклероз, деякі типи раку, артрит, катаракта, артеріальна гіпертензія та когнітивні порушення. Ефект РСВ свідчить про його перспективність як дієтичної добавки, що дозволяє поліпшити стан хворих на тяжкі хронічні захворювання, а також для їхньої профілактики в здорових людей та уповільнити процеси старіння [98].

Перспективними напрямками для лікування пацієнтів із ЦД є використання стовбурових клітин. Сучасні стратегії створення інсулін-продукуючих клітин (insulin-producing cells, IPCs) в основному базуються на підходах, що імітують нормальний розвиток підшлункової залози. Використання iPSCs засноване на властивостях специфічних білків плюрипотентних стовбурових клітин (pluripotent stem cells, PSCs), які при експресії можуть перепрограмувати соматичні клітини. Наразі

Лекції

співробітники ВД вивчають цей новітній підхід до лікування ЦД [99].

Також вивчається використання мезенхімальних стовбурових клітин (mesenchymal stem cells, MSCs) як перспективної щодо неклітинної терапії різних захворювань, зокрема ЦД й COVID-19. Використання MSCs може стати новою перспективною стратегією для лікування ЦД2. Вивчення основних сигнальних шляхів та численних чинників, залучених до стовбурових клітин (stem cells, SCs), аналіз їхнього статусу та послідовності активації, пригнічення і взаємодії є надзвичайно важливим для розуміння функціонування SCs, підтримки їхньої плюрипотентності, модифікації й диференціації в спеціалізовані клітини, зокрема в IPCs, у відповідь на зміни рівня глюкози в організмі [100].

Нині співробітники ВД продовжують роботу над вдосконаленням діагностики та лікування ЦД, судинних і неврологічних його ускладнень та впровадженням новітніх методів лікування в клінічну практику на основі вивчення вітчизняного та закордонного досвіду.

Список використаної літератури

1. Yefimov AS. Diabetic angiopathy. Moscow: Meditsina; 1973. 148 p. Russian.
2. Tkach SN. Electrophysiological diagnosis and treatment of diabetic polyneuropathy with sulfur-containing drugs: Thesis of candidate of medical sciences. Kyiv: 1982. 24 p. Russian.
3. Yefimov AS, Tkach SN. Unithiol in the treatment of diabetic polyneuropathy. Sov. meditsina. 1981;(9):59-63. Russian.
4. Yefimov AS, Tkach SN. Treatment of diabetic polyneuropathy. Sov meditsina. 1985;(2):83-9. Russian.
5. Yefimov AS, Melnik IM, Tkachuk YuV, Tkach SN, Yefimov DA. Isodibut is an inhibitor of the sorbitol pathway of glucose metabolism in the treatment of diabetic angiopathy, neuropathy, cataracts. Zhurnal praktichnogo likarya. 2002;(3):55-9. Russian.
6. Yefimov AS, Germanyuk YaL, Genes SG. Diabetes mellitus. Kyiv: Zdorov'ya; 1983. 224 p. Russian.
7. Єфімов АС, Скробонська НА. Клінічна діабетологія. Київ: Здоров'я; 1998. 320 с. (Efimov AS, Skrobonska NA. Clinical Diabetology. Kyiv: Zdorov'ya; 1998. 320 p. Ukrainian).
8. Yefimov AS, Tkach SN, Skrobonskaya NA, Yefimov DA, Zubkova ST, Lavrinenko EE, et al. Sanatorium-resort treatment of patients with diabetes mellitus. Kyiv: Alterpres; 2001. 224 p. Russian.
9. Yefimov AS, Bezdrobny YuV. Structure and function of insulin receptors. Kyiv: Naukova dumka; 1987. 171 p. Russian.
10. Yefimov AS, Bodnar PN, Zelinsky BA. Endocrinology. Efimov AS, ed. Kyiv: Vishcha shkola; 1983. 328 p. Russian.
11. Єфімов АС, Скробонська НА, Ткач СМ, Сакало ОА. Інсулінотерапія хворих на цукровий діабет. Київ: Здоров'я; 2000. 248 с. (Yefimov AS, Skrobonska NA, Tkach SM, Sakalo OA. Insulin therapy for patients with diabetes mellitus. Kiev: Zdorov'ya; 2000. 248 p. Ukrainian).
12. Yefimov AS, Tkach SN. Modern tactics of oral hypoglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus. Endokrynologia. 1999;4(2):177-84. Russian.
13. Andrew JM Boulton, Arthur I Vinik, Joseph C Arezzo, Vera Bril, Eva L Feldman, Roy Freeman, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2005 Apr;28(4):956-62.
14. Ткач СМ, Єфімов АС, винахідники; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», патентовласник. Процес виявлення стадій діабетичної кардіоваскулярної автономної нейропатії. Патент України № 7348, червень 15, 2005 (Tkach SM, Yefimov AS, inventors; SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», assignee. The process of identifying the stages of diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. Patent of Ukraine 7348, June 15, 2005. Ukrainian).
15. Ткач СМ, Єфімов АС, Епштейн ОВ, Макаренко ГІ, Клименко ОП, Найда ЮМ, винахідники; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», патентовласник. Процес ранньої діагностики діабетичної шлунково-кишкової автономної нейропатії. Патент України № 14434, травень 15, 2006 (Tkach SM, Yefimov AS, Epstein OV, Makarenko HI, Klymenko OP, Naida YuM, inventors; SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», assignee. The process of early diagnosis of diabetic gastrointestinal autonomic neuropathy. Patent of Ukraine 14434, May 15, 2006. Ukrainian).
16. Ткач СМ, винахідник; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», патентовласник. Процес ранньої діагностики діабетичної цистопатії. Патент України № 8770, серпень 15, 2005. (Tkach SM, inventor; SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», assignee. The process of early diagnosis of diabetic cystopathy. Patent of Ukraine 8770, August 15, 2005. Ukrainian).
17. Ткач СМ. Автономна нейропатія у хворих на цукровий діабет 1 типу: фактори ризику, перебіг, діагностика і лікування: Автореф. дис. д-ра мед. наук. Київ: 2008. 39 с. (Tkach SM. Autonomic neuropathy in patients with type 1 diabetes: risk factors, course, diagnosis and treatment: thesis for doctor of Med Sci. Kyiv; 2008. 39 p. Ukrainian).
18. Ткач СМ, винахідник; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», патентовласник. Спосіб визначення підвищеного ризику розвитку остеоартропатії Шарко у хворих на цукровий діабет. Патент України № 11362, грудень 15, 2005 (Tkach SM, inventor; SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», assignee. The method of determining the increased risk of developing Charcot osteoarthropathy in patients with diabetes. Patent of Ukraine 11362, December 15, 2005. Ukrainian).
19. Ткач СМ. Депресивні розлади у хворих на цукровий діабет та вплив фітопрепарату Седаристон на вуглеводний обмін і психоемоційний стан пацієнтів. Проблеми ендокринології. 2019; Спеціальний випуск: 229-30 (Tkach SN. Depressive disorders in patients with diabetes and the effect of herbal preparation Sedariston on carbohydrate metabolism and psychoemotional state of patients. Problemy endokrynnoi patolohiyi. 2019; Special issue: 229-30. Ukrainian).
20. Plener PL, Molz E, Berger G, Schober E, Monkemoller K, Denzer C, et al. Depression, metabolic control, and antidepressant medication in young patients with type 1 diabetes. Pediatric Diabetes. 2015;16(1):58-66. doi: 10.1111/ptdi.12130.
21. Ткач СМ. Вплив комбінованого фітопрепарату Седаристон на вуглеводний обмін та психоемоційний стан хворих на цукровий діабет з депресивним синдромом. Ендокринологія. 2019;24(2):139-45 (Tkach SM. The effect of the combined phytopreparation Sedariston on carbohydrate metabolism and the psychoemotional state of diabetes patients with depressive syndrome. Endokrynologia. 2019;24(2):139-45. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2019.24-2.139.
22. Maloney A, Rosenstock J, Fonseca V. A model-based meta-analysis of 24 antihyperglycemic drugs for type 2 diabetes: comparison of treatment effects at therapeutic doses. Clin Pharmacol Ther. 2019;105:1213-23. doi: 10.1002/cpt.1307.
23. Tkach SM. Structured blood glucose monitoring leads to improvement in type 2 diabetic patients with sulfonylurea failure, refusing insulin therapy. World Diabetes Congress. Dubai, 4-8 December 2011. Abstract book. 2011:130-1.
24. Тронько МД, Ткач СМ, Мілютіна ТЛ. Азбука життя з цукровим діабетом. Київ: Тетрис-прінт; 2012. 68 с. (Tronko MD, Tkach SM, Milyutina TL. ABC of life with diabetes. Kyiv: Tetris-Print; 2012, 68 p. Ukrainian).
25. Yefimov A, Sokolova L, Sokolov M. Diabetes mellitus and coronary heart disease. Diabetologia Croatica. 2001;30(4):115-20.

26. Yefimov A, Tronko N, Sokolova L, Orlenko V, Yefimov D, Bolgarskaya S, et al. Pathogenesis and treatment of chronic complications of diabetes mellitus. *Visnyk farmakolohiyi ta farmatsiyi*. 2007;(11):27-34. Russian.
27. Єфімов АС, Ткач СМ, Єфімов ДА. Вплив альфа-ліпоєвої кислоти на перебіг діабетичної нейропатії та процеси глікозилювання білків крові хворих на цукровий діабет 1 типу. *Ендокринологія*. 2000;5(1):47-53 (Yefimov AS, Tkach SM, Efimov DA. Influence of alpha-lipoic acid to course of diabetic neuropathy and the process of glycosylation of blood proteins in patients with type 1 diabetes mellitus. *Endokrynologia*. 2000;5(1):47-53. Ukrainian).
28. Mankovsky BN, Metzger BE, Molitch ME, Biller J. Cerebrovascular disorders in patients with diabetes mellitus. *Review J Diabetes Complications*. 1996 Jul-Aug;10(4):228-42. doi: 10.1016/s1056-8727(96)90006-9.
29. Sokolova LK. Evidence-based recommendations for the treatment of patients with carbohydrate metabolism disorders and diseases of the cardiovascular system. *Ukrain's'kiy medichnij chasopis*. 2007;2(58):14-9. Russian.
30. Dolzhenko MN, Perepelchenko NA, Sokolova LK. Effect of diabetes mellitus on the development of myocardial ischemia in patients with coronary heart disease according to ECG Holter monitoring. *Ukrayins'kyi kardiologichnyy zhurnal*. 2008;(3):41-6. Russian.
31. Rybchenko Yu B, Sokolova L K, Yefimov AS, Tronko ND. Pathogenetic mechanisms of damage to the cardiovascular system in patients with diabetes mellitus. *Simeyna meditsina*. 2008;(2):74-7. Russian.
32. Sokolova LK. Metabolic syndrome: clinic, diagnostic criteria, principles of therapy. *Simeyna meditsina*. 2009;(3):63-5. Russian.
33. Sokolova LK. Diabetic autonomic cardiac neuropathy: clinical manifestations, diagnosis and choice of pathogenetic therapy. *Liki Ukraïni*. 2011;6(152):31-5. Russian.
34. Sokolova LK. Metabolic syndrome and associated diseases: diagnostic criteria, principles of therapy. Literature review and own data. *Liki Ukraïni*. 2012;10(166):14-9. Russian.
35. Belchina YuB, Sokolova LK, Tronko ND. Endothelial dysfunction in patients with type 1 diabetes mellitus as a possible cause of metabolic cardiomyopathy. *Ukrayins'kyi terapevtychny zhurnal*. 2013;(3):19-25. Russian.
36. Sokolova LK, Yefimov AS, Dolzhenko MN, Perepelchenko NA. Features of the course, incidence of myocardial ischemia and cardiac arrhythmias in the cardiovascular form of diabetic autonomic neuropathy. *Vestnik endokrinologii*. 2013;2(30):3-6. Russian.
37. Sokolova LK. Indicators of insulin resistance and the level of cytokines in patients with type 2 diabetes mellitus with different clinical course of coronary heart disease. *Med panorama*. 2013;5(140):37-40. Russian.
38. Belchina YuB, Sokolova LK, Tronko ND, Yefimov AS. Endothelial dysfunction in the development of diabetic cardiomyopathy in patients with type 1 diabetes. *Endokrynologia*. 2013;18(1):44-9. Russian.
39. Sokolova LK. Prevalence of major risk factors for cardiovascular disease in patients with diabetes. Data from the Ukrainian Endovascular Register. *Intern J Diabetology and Vascul Research (IJ DVR)*. 2013;1(2):1-4.
40. Соколова ЛК, винахідник; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», патентовласник. Спосіб прогнозування ризику у прогресування ішемічної хвороби серця у хворих на цукровий діабет. Патент України № 81445, лютий 14, 2013 (Sokolova LK, inventor; SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», assignee. A method for predicting the development and progression of coronary heart disease in patients with diabetes. Patent of Ukraine 81445, Feb 14, 2013).
41. Вацеба ТС, Соколова ЛК, Пушкарєв ВМ. Вплив ожиріння на формування онкологічного ризику у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу (огляд літератури). *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2020;16(2):161-7 (Vatseba TS, Sokolova LK, Pushkarev VM. The effect of obesity on the formation of cancer risk in patients with type 2 diabetes mellitus (literature review). *Mіznarodnij endokrinologіchnij žurnal*. 2020;16(2):161-7. Ukrainian). doi: 10.22141/2224-0721.16.2.2020.201303.
42. Вацеба ТС, Соколова ЛК. Патогенетичні механізми онкогенезу на тлі цукрового діабету та аналіз онкологічної захворюваності пацієнтів із цукровим діабетом у Прикарпатському регіоні. *Ендокринологія*. 2018;23(2):128-37 (Vatseba TS, Sokolova LK. Pathogenetic mechanisms of oncogenesis against the background of diabetes and analysis of cancer incidence in patients with diabetes in the Carpathian region. *Endokrynologia*. 2018;23(2):128-37. Ukrainian).
43. Vatseba TS, Sokolova LK. Breast cancer in women with diabetes mellitus type 2. *Svit medytsyny ta biolohiyi*. 2019;2(68):30-4. doi: 10.26724/2079-8334-2019-2-68-30-34.
44. Вацеба ТС, Соколова ЛК. Дослідження механізмів онкологічного ризику у хворих з цукровим діабетом 2 типу. *Арт-Медицина*. 2019;12(4):44-9 (Vatseba TS, Sokolova LK. Study of mechanisms of oncological risk in patients with type 2 diabetes. *Art-Medytsyna*. 2019;12(4):44-9. Ukrainian). doi: 10.21802/artm.2019.4.12.44.
45. Вацеба ТС, Соколова ЛК, Кузенко РТ. Епідеміологія раку підшлункової залози у хворих з цукровим діабетом 2 типу в Івано-Франківській області. *Проблеми ендокринної патології*. 2020;71(1):14-22 (Vatseba TS, Sokolova LK, Kuzenko RT. Epidemiology of pancreatic cancer in patients with type 2 diabetes in Ivano-Frankivsk region. *Problemy endokrynnoyi patolohiyi*. 2020;71(1):14-22. Ukrainian). doi: 10.21856/j-PEP.2020.1.02.
46. Вацеба ТС, Соколова ЛК, Кошель НМ. Оцінка прогнозованого ризику онкологічних захворювань у хворих на цукровий діабет 2 типу. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2021;17(1):108-13 (Vatseba TS, Sokolova LK, Koshel NM. Assessment of predicted risk of cancer in patients with type 2 diabetes. *Mіznarodnij endokrinologіchnij žurnal*. 2021;17(1):108-13. Ukrainian). doi: 10.22141/2224-0721.17.1.2021.226437.
47. Вацеба ТС, Соколова ЛК, Семенів ІП. Ризик раку передміхурової залози у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу. *Одеський медичний журнал*. 2018;167(3):41-5 (Vatseba TS, Sokolova LK, Semeniv IP. Prostate cancer risk in patients with type 2 diabetes. *Odes'kyi medychnyy zhurnal*. 2018;167(3):41-5. Ukrainian).
48. Вацеба ТС, Соколова ЛК. Вживаність пацієнтів з онкологічними захворюваннями тіла матки, діагностованими на фоні цукрового діабету 2 типу. *Клінічна та профілактична медицина*. 2021;1(15):104 (Vatseba TS, Sokolova LK. Survival of patients with oncological diseases of the uterine body, diagnosed against the background of type 2 diabetes. *Klinichna ta profilaktychna medytsyna*. 2021;1(15):104. Ukrainian).
49. Пушкарєв ВМ, Соколова ЛК, Пушкарєв ВВ, Бельчина ЮБ, Ковзун ОІ, Тронько МД, винахідники; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», патентовласник. Спосіб визначення ефективності дії цукрознижувальних препаратів. Патент України № 159035, жовтень 25, 2018 (Pushkarev VM, Sokolova LK, Pushkarev VV, Belchina YuB, Kovzun EI, Tronko MD, inventors; SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», assignee. A method of determining the effectiveness of hypoglycemic drugs. Patent of Ukraine 159035, October 25, 2018. Ukrainian).
50. Tronko ND, Pushkarev VM, Sokolova LK, Pushkarev VV, Kovzun EI. Molecular mechanisms of the pathogenesis of diabetes mellitus and its complications. *Kyiv: Vydavnychyy dim Medknyha*; 2018. 264 p. Russian.
51. Пушкарєв ВМ, Соколова ЛК, Пушкарєв ВВ, Бельчина ЮБ, Тронько НД. Активність АМРК в лимфоцитах больных сахарным диабетом при действии сахароснижающих препаратов. Эффект метформина. *Проблеми ендокринної патології*. 2016;(4):29-35 (Pushkarev VM, Sokolova LK, Pushkarev VV, Belchina YuB, Tronko ND. AMPK activity in lymphocytes of patients with diabetes mellitus under the action of hypoglycemic drugs. The effect of metformin. *Problemy endokrynnoyi patolohiyi*. 2016;(4):29-35). doi: 10.21856/j-PEP.2016.4.04.
52. Pushkarev VV, Sokolova LK, Pushkarev VM, Belchina YuB, Vatseba TS, Tronko ND. Effect of combined treatment with insulin and other hypoglycemic drugs on 5' AMP-activated protein kinase activity in lymphocytes in patients with diabetes mellitus. *Problemy endokrynnoyi patolohiyi*. 2019;(3):74-82. doi: 10.21856/j-PEP.2019.3.10.
53. Соколова ЛК, Пушкарєв ВМ, Бельчина ЮБ, Пушкарєв ВВ, Гончар ІВ, Тронько МД. Активність АМРК у лимфоцитах хворих на цукровий діабет при дії цукрознижувальних препаратів. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2017;(2):82-90 (Sokolova LK, Pushkarev VM, Belchina YuB, Pushkarev VV, Gonchar IV, Tronko MD. AMPK activity in lymphocytes of patients with diabetes under the influence of hypoglycemic drugs. *Klinichna endokrynolohiya ta endokrynna khirurgiya*. 2017;(2):82-90. Ukrainian). doi: 10.24026/1818-1384.2(58).2017.105627.
54. Соколова ЛК, Пушкарєв ВМ, Бельчина ЮБ, Пушкарєв ВВ, Тронько НД. Активність аденозинмонофосфатактивованої протеїнкінази в лимфоцитах при действии сахароснижающих

Лекції

- препаратів. Допов Нац акад України. 2017;(6):96-100 (Sokolova LK, Pushkarev VM, Belchin YuB, Pushkarev VV, Tronko ND. Activity of adenosine monophosphate-activated protein kinase in lymphocytes under the action of hypoglycemic drugs. *Dopov Nats Akad Nauk Ukr.* 2017;(6):96-100. Russian). doi: 10.24026/1818-1384.2(58).2017.105627.
55. Sokolova LK, Pushkarev VM, Belchin YuB, Pushkarev VV, Tronko ND. Effect of combined treatment with insulin and metformin on 5'AMP-activated protein kinase activity in lymphocytes of diabetic patients. *Dopov Nats Akad Nauk Ukr.* 2018;(5):100-4. doi: 10.15407/dopovidi2018.05.100.
 56. Pushkarev VV, Sokolova LK, Pushkarev VM, Belchina YuB, Vatsseba TS, Tronko ND. Association of 5'AMP-activated protein kinase activity with duration of disease and glycated hemoglobin content in lymphocytes of patients with diabetes mellitus. *Mezhdunarodnyi Endokrinologicheskii Zhurnal.* 2019;15(1):23-6. doi: 10.22141/2224-0721.15.1.2019.158688.
 57. Pushkarev VV, Sokolova LK, Kovzun OI, Cherviakov SA, Vatsseba TS, Pushkarev VM, et al. Activation of extracellular signal-regulated kinase-1/2 in blood mononuclear cells of patients with diabetes and autoimmune thyroiditis. *Endokrynologia.* 2020;25(1):49-52. doi: 10.31793/1680-1466.2020.25-1.49.
 58. Sokolova LK, Pushkarev VM, Belchina YuB, Pushkarev VV, Furmanova, S.A. Cherviakov, et al. NT-proBNP blood levels in patients with type 2 diabetes mellitus with anemia and after the dapagliflozin treatment. *Dopov Nats Akad Nauk Ukr.* 2018;(11):91-5. doi: 10.15407/dopovidi2018.11.091.
 59. Sokolova LK, Belchina YuB, Pushkarev VV, Cherviakov SA, Vatsseba TS, Kovzun OI, et al. The effect of metformin treatment on the level of GLP-1, NT-proBNP and endothelin-1 in patients with type 2 diabetes mellitus. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal.* 2020;16(8):616-21. doi: 10.22141/2224-0721.16.8.2020.222882.
 60. Sokolova LK, Belchina YuB, Pushkarev VV, Cherviakov SA, Vatsseba TS, Kovzun OI, et al. The level of endothelin-1 in the blood of patients with diabetes, treated with hypoglycemic drugs. *Endokrynologia.* 2020;25(3):201-6. doi: 10.31793/1680-1466.2020.25-3.201.
 61. Sokolova LK, Belchina YuB, Pushkarev VV, Cherviakov SA, Vatsseba TS, Kovzun OI, et al. The level of endothelin-1 in the blood of patients with diabetes, depending on the characteristics of the disease. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal.* 2020;16(3):204-8. doi: 10.22141/2224-0721.16.3.2020.205267.
 62. Лучицький ЄВ, Лучицький ВЄ, Соколова ЛК, Бєльчина ЮБ, Пушкарєв ВВ, Червякова СА, та ін. Рівні ендотеліну-1 та тестостерону в крові хворих на цукровий діабет 1-го та 2-го типів. *Ендокринологія.* 2020;25(4):336-41 (Luchytskyi EV, Luchytskyi VE, Sokolova LK, Belchina YuB, Pushkarev VV, Cherviakov SA, Levels of endothelin-1 and testosterone in the blood of patients with of type 1 and 2 diabetes. *Endokrynologia;* 2020;25(4):336-41. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2020.25-4.291.
 63. Пушкарєв ВМ, Соколова ЛК, Ковзун ОІ, Пушкарєв ВВ, Тронько МД. Участь ядерного фактора NF-κB у патогенезі діабету 1 типу (огляд літератури). *Ендокринологія.* 2016;21(3):225-48 (Pushkarev VM, Sokolova LK, Kovzun OI, Pushkarev VV, Tronko MD. Involvement of the nuclear factor NF-κB in the pathogenesis of type 1 diabetes (Literature review). *Endokrynologia.* 2016;21(3):225-48. Ukrainian).
 64. Pushkarev VM, Sokolova LK, Pushkarev VV, Tronko ND. Role of AMPK and mtor in the development of insulin resistance and type 2 diabetes. mechanism of action of metformin (literature review). *Problemy endokrynnoi patolohiyi.* 2016;(3):77-90. Russian.
 65. Соколова ЛК, Пушкарєв ВМ, Пушкарєв ВВ, Тронько НД. Механізми патогенезу атеросклерозу у хворих на діабет. Роль NF-κB (огляд літератури). *Проблеми ендокринної патології.* 2017;(2):64-76 (Sokolova LK, Pushkarev VM, Pushkarev VV, Tronko ND. Mechanisms of pathogenesis of atherosclerosis in patients with diabetes. The role of NF-κB (literature review) *Problemy endokrynnoi patolohiyi.* 2017;(2):64-76. Ukrainian). doi: 10.21856/j-PEP. 2017.2.10.
 66. Sokolova LK, Pushkarev VM, Pushkarev VV, Kovzun EI, Tronko ND. Diabetes and atherosclerosis. The role of inflammation processes in pathogenesis. Literature review. *Mezhdunarodnyi Endokrinologicheskii Zhurnal.* 2017;13(7):486-98. Russian.
 67. Sokolova LK, Pushkarev VM, Pushkarev VV, Tronko ND. Diabetes and atherosclerosis. Cellular mechanisms of pathogenesis. Literature review. *Endokrynologia.* 2017;22(2):127-38.
 68. Соколова ЛК, Пушкарєв ВМ, Тронько МД. Предіабет і метаболічний синдром. Характеристика, маркери, способи запобігання. *Ендокринологія.* 2021;26(2):179-87 (Sokolova LK, Pushkarev VM, Tronko MD. Prediabetes and metabolic syndrome. Characteristics, markers, methods of prevention. *Endokrynologia.* 2021;26(2):179-87. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2021.26-2.58.
 69. Tronko ND, Kovzun EI, Pushkarev VV, Sokolova LK, Pushkarev VM. Reception and intracellular mechanisms of action of insulin (part 1). *Endokrynologia.* 2018;23(3):269-80. Russian.
 70. Tronko ND, Kovzun EI, Pushkarev VV, Sokolova LK, Pushkarev VM. Reception and intracellular mechanisms of action of insulin (part 2). *Endokrynologia.* 2018;23(4):341-55. Russian.
 71. Pushkarev VM, Sokolova LK, Pushkarev VV, Tronko ND. Biochemical mechanisms linking diabetes and cancer. Action of metformin. *Endokrynologia.* 2018;23(2):167-79. Russian.
 72. Вацеба ТС, Соколова ЛК, Пушкарєв ВВ, Ковзун ОІ, Пушкарєв ВМ, Тронько МД. Експресія протеїнкінази p70S6K у лейкоцитах хворих на рак і цукровий діабет. *Ендокринологія* 2019;24(1):5-8 (Vatseba TS, Sokolova LK, Pushkarev VV, Kovzun OI, Pushkarev VM, Tronko MD. *Endokrynologia.* 2019;24(1):5-8. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2019.24-1.5.
 73. Вацеба ТС, Соколова ЛК, Пушкарєв ВВ, Ковзун ОІ, Пушкарєв ВМ, Тронько МД. Активція протеїнкінази p70S6K1 у мононуклеарних клітинах крові хворих на рак та діабет. *Допов Нац акад наук Укр.* 2019; 9: 99-104. (Vatseba TS, Sokolova LK, Pushkarev VV, Kovzun OI, Pushkarev VM, Tronko MD. Activation of p70S6K1 protein kinase in blood mononuclear cells of patients with cancer and diabetes. *Dopov Nats Akad Nauk Ukr.* 2019;(9):99-104. Ukrainian).
 74. Vatsseba TS, Sokolova LK, Pushkarev VV, Kovzun OI, Guda BB, Pushkarev VM, Tronko MD. Activation of the end protein kinases of insulin signaling cascade in peripheral blood mononuclear cells of diabetic patients with different types of cancer. *Endokrynologia.* 2019;24(4):302-10. doi: 10.31793/1680-1466.2019.24-4.302-10.
 75. Vatsseba TS, Sokolova LK, Pushkarev VV, Kovzun OI, Guda BB, Pushkarev VM, Tronko MD. Activation of the protein kinase Akt in peripheral blood mononuclear cells. Association with insulin and insulin-like growth factor levels in the blood of patients with cancer and diabetes. *Endokrynologia.* 2019;24(3):228-32. doi: 10.31793/1680-1466.2019.24-3.228.
 76. Vatsseba TS, Sokolova LK, Pushkarev VV, Kovzun OI, Pushkarev VM, Guda BB, et al. Phosphorylation of protein kinase Akt by mTORC2 in leukocytes of patients with cancer and diabetes. *J Endocrinol Res.* 2019;01(01):8-12. <https://ojs.bilpublishing.com/index.php/jer>.
 77. Vatsseba TS, Sokolova LK, Pushkarev VM, Kovzun OI, Guda BB, Pushkarev VV, et al. Activation of the PI3K/Akt/mTOR/p70S6K1 signaling cascade in the mononuclear cells of peripheral blood: Association with insulin and insulin-like growth factor levels in the blood of cancer patients and diabetes. *Tsytolohiya i henetyka.* 2019;53(6):64-70.
 78. Вацеба ТС, Соколова ЛК, Пушкарєв ВМ, Ковзун ОІ, Гуда ВВ, Пушкарєв ВВ, та ін. Активція сигнального каскаду PI3K/АКТ/МТОР/p70S6K1 в мононуклеарних клітинах периферичної крові пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу. *Укр біохім журнал.* 2020;92(6):113-8 (Vatseba TS, Sokolova LK, Pushkarev VV, Kovzun OI, Guda BB, Pushkarev VV, et al. Activation of the PI3K/Akt/mTOR/p70S6K1 signaling cascade in peripheral blood mononuclear cells in patients with type 2 diabetes. *Ukr Biokhim Zurnal.* 2020;92(6):113-8. Ukrainian). doi: 10.15407/ubj92.06.113.
 79. Вацеба ТС, Соколова ЛК, Пушкарєв ВВ, Ковзун ОІ, Пушкарєв ВМ, Тронько МД. Фосфорилування білка PRAS40 у лейкоцитах хворих на рак та діабет. *Допов. Нац. акад. наук Укр.* 2019; 5:102-7 (Vatseba TS, Sokolova LK, Pushkarev VV, Kovzun OI, Pushkarev VM, Tronko MD. Phosphorylation of PRAS40 protein in leukocytes of cancer and diabetes patients. *Dopov Nats Akad Nauk Ukr.* 2019;(5):102-7. Ukrainian). doi: 10.15407/dopovidi2019.05.102.
 80. Sokolova LK, Pushkarev VM, Belchina YuB, Pushkarev VV, Vatsseba TS, Tronko MD. Effect of combined treatment with insulin, metformin, and gliclazide on the expression and activity of Akt, mTOR, and p70S6K protein kinases in lymphocytes of diabetic patients. *Dopov Nats Akad Nauk Ukr.* 2018;(8):105-9. doi: 10.15407/dopovidi2018.08.105.
 81. Vatsseba TS, Sokolova LK, Pushkarev VM, Koshel N. Study of the association between antihyperglycemic therapy and cancer in patients with type 2 diabetes mellitus. *Halyts'kyi medychny zhurnal.* 2020;27(3):E202033. doi: 10.21802/gmj.2020.3.3.
 82. Pushkarev VM, Sokolova L, Zhuravel O, Pushkarev VV, Belchina Yu,

- Tronko M. Comparison of serum miRNAs expression of diabetic patients with healthy volunteers after type 2 diabetes drugs treatment. 52nd EASD Annual meeting, Munich, 12-16 Sept. 2016. P. 738.
83. Пушкаръов ВВ, Соколова ЛК, Ковзун ОІ, Вацеба ТС, Пушкаръов ВМ, Тронько МД. Вміст мікроРНК-126 у сироватці крові хворих на діабет 2 типу при лікуванні деякими цукрознижуючими препаратами. Проблеми ендокринної патології. 2020;(3):81-8 (Pushkarev VV, Sokolova LK, Kovzun OI, Vatsaba TS, Pushkarev VM, Tronko MD. The content of microRNA-126 in the blood serum of patients with type 2 diabetes during treatment with some hypoglycemic drugs. Problemy endokrynnoi patolohiyi. 2020;(3):81-8. Ukrainian). doi: 10.131793/1680-1466.2020.25-2.143.
 84. Соколова ЛК, Пушкаръов ВМ, Ковзун ОІ, Пушкаръов ВВ, Тронько МД. Цукровий діабет і атеросклероз: епігенетичні механізми патогенезу. Огляд літератури. Український кардіологічний журнал. 2017;(6):104-17 (Sokolova LK, Pushkarev VM, Kovzun OI, Pushkarev VV, Tronko MD. Diabetes and atherosclerosis: epigenetic mechanisms of pathogenesis. Review of literature. Ukrayins'kyu kardiologichnyy zhurnal. 2017;(6):104-17. Ukrainian).
 85. Соколова ЛК, Пушкаръов ВМ, Ковзун ОІ. Механізми дії метформіну та діабету та пов'язаних із діабетом патологій. Ендокринологія. 2020;25(2):143-57 (Sokolova LK, Pushkarev VM, Kovzun OI. Mechanisms of action of metformin and diabetes and diabetes-related pathologies. Endokrynologia. 2020;25(2):143-57. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2020.25-2.143.
 86. Pushkarev VV, Sokolova LK, Kovzun OI, Pushkarev VM, Tronko MD. The role of endoplasmic reticulum stress and NLRP3 inflammasomes in the development of atherosclerosis. Tsytolohiya i henetyka. 2021;55(4):331-9. doi: 10.3103/S0095452721040113.
 87. Соколова ЛК, Пушкаръов ВМ, Пушкаръов ВВ, Ковзун ОІ, Тронько МД. Цукровий діабет і когнітивні порушення. Роль метформіну в патогенезі і лікування когнітивної дисфункції (огляд літератури). Проблеми ендокринної патології. 2018;(2):75-92 (Sokolova LK, Pushkarev VM, Pushkarev VV, Kovzun OI, Tronko MD. Diabetes and cognitive disorders. The role of metformin in the pathogenesis and treatment of cognitive dysfunction (literature review). Problemy endokrynnoi patolohiyi. 2018;(2):75-92. Ukrainian).
 88. Tronko MD, Pushkarev VV, Sokolova LK, Chervyakova SA, Belchina YuB, Kovzun OI, et al. Effects of COVID-19 and diabetes mellitus on apolipoprotein A1 level in the blood plasma of patients. Mizhnarodnyy endokrynologichnyy zhurnal. 2021;17(5):411-7. doi: 10.22141/2224-0721.17.5.2021.241519
 89. Tronko M, Chervyakova S, Pushkarev V, Belchina Yu, Kovzun O, Pushkarev V, et al. Apolipoprotein A1 level in plasma of patients with diabetes and diabetic patients with COVID-19 as a possible marker of disease. Dopov Nats Akad Nauk Ukr. 2021;(4):110-3. doi: 10.15407/dopovidi2021.04.110.
 90. Tronko MD, Pushkarev VV, Sokolova LK, Chervyakova SA, Belchina YuB, Kovzun OI, et al. Effects of COVID-19, diabetes mellitus and cardiovascular diseases on insulin receptor substrate-1 amount in the blood plasma of patients. Dopov Nats Akad Nauk Ukr. 2021;(5):114-7. doi: 10.15407/dopovidi2021.05.114.
 91. Tronko MD, Pushkarev VV, Sokolova LK, Chervyakova SA, Belchina YuB, O.I. Kovzun, et al. Effects of COVID-19 and diabetes mellitus on AMPK α 1 and IRS-1 amount in the blood plasma of patients. Dopov Nats Akad Nauk Ukr. 2022;(3):87-91. doi: 10.15407/dopovidi2022.03.087.
 92. Tronko MD, Pushkarev VV, Chervyakova SA, Belchina YuB, Kovzun OI. Apolipoprotein B and oxLDL levels in plasma of patients with diabetes, cardiovascular disease and COVID-19. Dopov Nats Akad Nauk Ukr. 2021;(6):126-30. doi: 10.15407/dopovidi2021.06.126.
 93. Pushkarev VV, Sokolova LK, Chervyakova SA, Belchina YuB, Kovzun OI, Pushkarev VM, et al. Plasma apolipoproteins A1/B and OxLDL levels in patients with COVID-19 as possible markers of the disease. Tsytolohiya i henetyka. 2021; 55(6): 519-23. Ukrainian). doi: 10.3103/S0095452721060116.
 94. Соколова ЛК, Бельчина ЮБ, Червякова СА, Пушкаръов ВВ, Фурманова ОВ, Ковзун ОІ, та ін. Вплив цукрознижуючих препаратів на рівень аполіпопротеїну А1 у пацієнтів з цукровим діабетом та коморбідними захворюваннями на тлі COVID-19. Ендокринологія. 2021;26(3):263-70 (Sokolova LK, Belchina YuB, Chervyakova SA, Pushkarev VV, Furmanova OV, Kovzun OI, et al. The effect of hypoglycemic drugs on the level of apolipoprotein A1 in patients with diabetes and comorbid diseases against the background of COVID-19. Endokrynologia. 2021;26(3):263-70. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2021.26-3.263.
 95. Соколова ЛК, Пушкаръов ВМ, Тронько МД. Ефекти вітаміну D при різних патологіях. Ендокринологія. 2021;26(2):160-78 (Sokolova LK, Pushkarev VM, Tronko MD. Effects of vitamin D in various pathologies. Endokrynologia. 2021;26(2):160-78. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2021.26-2.67).
 96. Соколова ЛК, Пушкаръов ВМ, Тронько МД. Нейропротекторні властивості α -ліпоевої кислоти у хворих на діабет. Проблеми ендокринної патології. 2021;78(4):146-58 (Sokolova LK, Pushkarev VM, Tronko MD. Neuroprotective properties of α -lipoic acid in patients with diabetes. Problemy endokrynnoi patolohiyi. 2021;78(4):146-58. Ukrainian). doi: 10.21856/j-PEP.2021.4.19.
 97. Соколова ЛК, Пушкаръов ВМ, Тронько МД. Аргінін в нормі та патології. Ендокринологія. 2019;24(4):373-85 (Sokolova LK, Pushkarev VM, Tronko MD. Arginine in normal and pathological conditions. Endokrynologia. 2019;24(4):373-85. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2019.24-4.373.
 98. Соколова ЛК, Пушкаръов ВМ, Тронько МД. Ефекти ресвератролу у нормі та при різних патологіях. Ендокринологія. 2020;25(1):76-88 (Sokolova LK, Pushkarev VM, Tronko MD. Effects of resveratrol in normal conditions and in various pathologies. Endokrynologia. 2020;25(1):76-88. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2020.25-1.76.
 99. Тронько МД, Пушкаръов ВМ, Ковзун ОІ, Соколова ЛК, Пушкаръов ВВ. Генерування інсулін-продукуючих клітин зі стовбурових клітин. Перепрограмування соматичних клітин. Ендокринологія. 2022;27(1):43-56 (Tronko MD, Pushkarev VM, Kovzun OI, Sokolova LK, Pushkarev VV. Generation of insulin-producing cells from stem cells. Reprogramming of somatic cells. Endokrynologia. 2022;27(1):43-56. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2021.27-1.43.
 100. Тронько МД, Пушкаръов ВМ, Ковзун ОІ, Соколова ЛК, Пушкаръов ВВ. Мезенхімальні стовбурові клітини – головний ресурс клітинної терапії. Використання для лікування цукрового діабету. Ендокринологія. 2022;27(3):214-35 (Tronko MD, Pushkarev VM, Kovzun OI, Sokolova LK, Pushkarev VV. Mesenchymal stem cells are the main resource of cell therapy. Use for the treatment of diabetes. Endokrynologia. 2022;27(3):214-35. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2022.27-3.214.

Список скорочень:

ВД – відділ діабетології

Інститут – ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (із моменту заснування по теперішній час)

ЦД – цукровий діабет

ЦД1 – цукровий діабет 1-го типу

ЦД2 – цукровий діабет 2-го типу

History of the creation, past and present main directions of researches and achievements in the Department of Diabetology of SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine»

L.K. Sokolova, S.M. Tkach

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

Abstract. The article presents the main directions of scientific researches which have been carried out in the Department of Diabetology (DD) since its establishment. Special attention is paid to the study of the pathogenesis, diagnosis, treatment and prevention of vascular and neurological complications of diabetes mellitus (DM).

Лекції

The close cooperation staff of the DD with other state medical institutions to study the peculiarities of the course of cardiovascular pathology in patients with DM continues. Numerous clinical studies have made it possible to scientifically substantiate and implement new methods of pathogenetic treatment of DM and its complications. After nearly 60 years of the department work, its specialists provided assistance to more than 40,000 inpatients and more than 100,000 outpatients. Every year, more than 1,000 patients with DM from Kyiv and all regions of Ukraine receive highly specialized medical care in the DD.

The staff of the DD are co-authors of the Ukrainian protocols for the provision of medical care to patients with type 1 and type 2 DM. Over the past 5 years, the scientific work of the DD in close cooperation with the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology has been focused on studying the molecular mechanisms for the formation of DM complications. Employees of the DD are co-authors of Ukrainian protocols for providing medical care to patients with type 1 and type 2 DM. For the past 5 years, the scientific work of the DD in close cooperation with the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology has been focused on studying the molecular mechanisms for the formation of DM complications. The mechanisms of insulin resistance as a key link in the pathogenesis of type 2 DM are being actively studied, with special emphasis on the involvement of AMRK and mTORC1 in the development of metabolic diseases accompanied by obesity. The impact of current hypoglycemic therapy on the molecular mechanisms of the development and progression of vascular complications in DM is studied. Considerable attention is paid to comorbid diseases. The materials on inflammatory processes which accompany cardiovascular complications in DM are summarized and analyzed. The role of endothelial dysfunction in the development of DM complications is shown. Since 2020, in connection with the COVID-19, the scientific researches of the DD has been supplemented by the study of pathogenetic links between COVID-19 and DM. There are studied prospective directions for the DM treatment using stem cells.

Keywords: SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Department of Diabetology, history, achievements, prospects.

Для цитування: Соколова ЛК, Ткач СМ. Історія створення, минулі та сучасні основні напрямки досліджень і

досягнення відділу діабетології ДУ «Інститут Ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Ендокринологія. 2022;27(4):359-378. DOI: 0.31793/1680-1466.2022.27-4.359.

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; Ткач Сергій Миколайович, д-р мед. наук, старш. наук. співроб. відділу діабетології, ORCID: 0000-0001-5940-5510.

Особистий внесок: Соколова Л.К., Ткач С.М. — аналіз літературних джерел, написання тексту, підготовка до друку.

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 09.12.2022 р.; перероблена 15.12.2022 р.; прийнята до друку 16.12.2022 р.; надрукована 30.12.2022 р.

For citation: Sokolova LK, Tkach SM. History of the creation, past and present main directions of researches and achievements in the Department of Diabetology of SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine». Endokrynologia. 2022;27(4):359-378. DOI: 0.31793/1680-1466.2022.27-4.359..

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

Information about the authors: Sokolova Liubov Kostyantynivna, Dr. Sci. (Medicine), Senior Research Fellow, Head of Diabetology Department, ORCID: 0000-0003-0011-0106; Tkach Serhiy Mykolayovych, Dr. Sci. (Medicine), Senior Research Fellow, ORCID: 0000-0001-5940-5510.

Personal contribution: Sokolova L.K., Tkach S.M. — analysis of literary sources and text writing, and preparation for publishing.

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 NAMS of Ukraine».

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

Article: received December 09, 2022; revised December 15, 2022; accepted December 16, 2022; published December 30, 2022.

ПЕРСПЕКТИВИ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ*Тронько М.Д., Болгов М.Ю., Омельчук О.В.*

Сучасний стан та перспективи розвитку пріоритетних напрямків ендокринної хірургії в Україні 3:195

Тронько М.Д., Гуда Б.Б.

Орфанні ендокринні захворювання: сучасні тенденції хірургічного лікування в Україні 4:287

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ*Біляєва К.С., Власенко М.В.*

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

Кравченко В.І., Лузанчук І.А., Андрусишина І.М., Болгов М.Ю.

Ретроспективний аналіз мікро- та макроелементного забезпечення в пацієнтів із латентним автоімунним тиреоїдитом серед мешканців північного регіону України 4:302

Остафійчук М.В., Коваленко А.Є., Зелінська Г.В., Таращенко Ю.М.

Хірургічне лікування радіоїодрезистентних метастазів високодиференційованої тиреоїдної карциноми у лімфатичні вузли шиї 2:114

Пушкар'єв В.В., Соколова Л.К., Фурманова О.В., Вишневська О.А., Червякова С.А., Бельчина Ю.Б., Ковзун О.І., Пушкар'єв В.М.

Рівні аполіпопротеїнів А1/В, окислених ліпопротеїнів низької щільності та субстрату рецептора інсуліну-1 у плазмі крові у хворих на COVID-19 та коморбідні захворювання, як можливі маркери важкості хвороби 2:106

Тронько М.Д., Караченцев Ю.І., Кваченюк А.М., Хижняк О.О., Гук М.О., Возняк О.М., Луценко Л.А.

Проблема акромегалії в Україні. Створення Всеукраїнського національного реєстру хворих на акромегалію та аналіз попередніх даних 2:96

Тронько М.Д., Кравченко В.І., Бондар Т.В.

Дослідження йодної забезпеченості населення України в межах проєкту «Вивчення Steps поширеності факторів ризику неінфекційних захворювань» Всесвітньої організації охорони здоров'я 3:203

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

Цитологічно підтверджений вузловий зоб у членів Українсько-Американського когортного дослідження: дескриптивний аналіз результатів обстеження за 1998-2015 роки 1:5

Чернишов С.В., Тимків А.В., Вовканич А.В., Комісаренко І.І.

Використання інтраопераційного моніторингу рівня паратиреоїдного гормону в мінімально інвазивній хірургії щитоподібної та паращитоподібних залоз 4:311

ОГЛЯДИ*Зінич Л.В., Корпачев В.В., Ховака В.В.*

Дистрес при цукровому діабеті 2:124

Лучицький В.Є., Лучицький Є.В., Зубкова Г.А., Рибальченко В.М., Складанна І.І.

Функція нирок у чоловіків із метаболічним синдромом 3:251

Сергієнко В.О., Сергієнко О.О.

Цукровий діабет, дисліпопротеїнемії та статини 1:29

*Соколова Л.К., Пушкар'єв В.М.*Профілактика та лікування цукрового діабету біоактивними препаратами квасолі звичайної (*Phaseolus vulgaris* L.) 4:341*Тронько М.Д., Пушкар'єв В.М., Ковзун О.І., Соколова Л.К., Пушкар'єв В.В.*

Генерування інсулін-продукуючих клітин зі стовбурових клітин. Перепрограмування соматичних клітин 1:43

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

Мезенхімальні стовбурові клітини – головний ресурс клітинної терапії. Використання для лікування цукрового діабету 3:214

*Тронько М.Д., Пушкар'єв В.М., Ковзун О.І., Соколова Л.К., Пушкар'єв В.В.*Основні транскрипційні фактори, які беруть участь у функціонуванні стовбурових клітин. Особливості їх активації та експресії в β -клітинах підшлункової залози (Частина 1) 4:325

Черська М.С., Онищук Л.В.

Особливості показників спекл-трекінг ехокардіографії в пацієнтів з ендокринними захворюваннями 3:236

Шупрович А.А., Трофименко О.М.

Значення поліморфізму генів фолатного циклу та їх епігенетичних модифікацій у патогенезі цукрового діабету 2-го типу і його ускладнень 3:243

Reznikov A.G.

Our half-century quest to understand the etiology and pathogenesis of developmental disturbances of neuroendocrine control of reproduction and endocrine stress response (mini-review) 4:319

ЛЕКЦІЇ

Коваленко А.Є., Остафійчук М.В.

Дисекції шиї при метастазах високо-диференційованого раку щитоподібної залози 1:67

Кравченко В.І.

Основні етапи становлення та вагомі досягнення відділу епідеміології ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» 3:257

Соколова Л.К.

Хронічна хвороба нирок у практиці ендокринолога: підходи до діагностики та лікування 1:57

Соколова Л.К., Ткач С.М.

Історія створення, минулі та сучасні основні напрямки досліджень та досягнення відділу діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» 4:359

Тронько М.Д., Ковзун О.І., Пушкарьов В.М., Левчук Н.І., Лукашеня О.С., Пушкарьов В.В.

Основні напрямки досліджень і досягнення відділу фундаментальних та прикладних проблем ендокринології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» 2:133

Reznikov A.G.

Antiandrogens, nanoparticles and bioactive peptides: experimental and clinical issues 1:79

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ

Кондратишин А.Р., Фік М.С., Наумова У.О., Наумова Л.В.

Показники контролю рівня глікемії: сучасний стан питання 2:147

ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ

Фурманова О.В., Вишневська О.А., Соколова Л.К., Попова В.В., Пушкарьов В.В., Черв'якова С.А., Пушкарьов В.М.

Надзвичайно низький рівень аполіпропротеїну А1 у хворого з тяжким перебігом COVID-19, гіперглікемією та ожирінням, що закінчився летально: опис клінічного випадку 3:271

Чернишов С.В., Тимків А.В.

Рідкісний випадок папілярної тиреоїдної карциноми в горбику Цуркенкандля: особливості оперативного лікування 2:153

АКТУАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ

Тронько М.Д., Ковзун О.І., Сологуб Н.В., Пастер І.П.

Результати роботи ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» за 2021 рік 2:158

Віктор Іванович Кравченко – до 80-річчя від дня народження 2:187

Пам'яті Вадима Валерійовича Корпачева 3:277

Авторський покажчик журналу «Ендокринологія» 2022;27(1-4):1-382

Андрусишина І.М.	4:302	Ковзун О.І.	1:43 2:106	Попова В.В.	3:271	Таращенко Ю.М.	2:114
Бельчина Ю.Б.	2:106		2:133	Пушкарьов В.В.	1:43	Терехова Г.М.	1:5
Біляєва К.С.	1:21		2:158		2:106	Тимків А.В.	2:153
Болгов М.Ю.	3:195 4:302		3:214 4:325		2:133 3:214		4:311
Бондар Т.В.	3:203	Комісаренко І.І.	4:311		3:271 4:325	Ткач С.М.	4:359
Вишневська О.А.	2:106 3:271	Кондратишин А.Р.	2:147	Пушкарьов В.М.	1:43	Тронько М.Д.	1:5
Власенко М.В.	1:21	Корпачев В.В.	2:124		2:106		1:43
Вовканович А.В.	4:311	Кравченко В.І.	3:203 3:257		2:133 3:214		2:96 2:133
Возняк О.М.	2:96	Левчук Н.І.	4:302		3:271		2:158
Гуда Б.Б.	4:287	Лузанчук І.А.	2:133	Резніков О.Г.	4:325		3:195
Гук М.О.	2:96	Лукашеня О.С.	2:133	Reznikov A.G.	4:341		3:203
Замотаєва Г.А.	1:5	Луценко Л.А.	2:96				3:214
Зелінська Г.В.	2:114	Лучицький В.Є.	3:251	Рибальченко В.М.	3:251	Трофименко О.М.	4:287
Зінич О.В.	2:124	Лучицький Є.В.	3:251	Сергієнко В.О.	1:29	Фік М.С.	4:325
Зубкова Г.А.	3:251	Наумова Л.В.	2:147	Сергієнко О.О.	1:29	Фурманова О.В.	3:243
Караченцев Ю.І.	2:96	Наумова У.О.	2:147	Складанна І.І.	3:251		2:147
Кваченюк А.М.	2:96	Омельчук О.В.	3:195	Соколова Л.К.	1:43	Хижняк О.О.	2:106
Коваленко А.Є.	1:67 2:114	Онищук Л.В.	3:236		1:57	Ховака В.В.	3:271
		Остафійчук М.В.	1:67 2:114		2:106	Черв'якова С.А.	2:96
					3:271		2:106
					3:271	Чернишов С.В.	3:271
					4:325		2:153
					4:341	Черська М.С.	4:311
					4:359		4:311
		Пастер І.П.	1:5 2:158	Сологуб Н.В.	2:158	Шупрович А.А.	3:236
				Страфун Л.С.	1:5		3:243

<https://medknyha.com.ua>

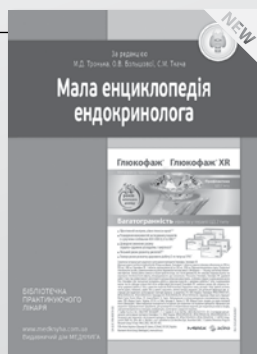
GO

За ред. М.Д. Тронька, О.В. Большової, С.М. Ткача

**Мала енциклопедія ендокринолога.
Основні нозології та
синдроми****Навчальний посібник**

У виданні представлені сучасні відомості, переважно прикладного характеру, щодо ендокринних захворювань як найбільш поширених (цукровий діабет, ожиріння, патологія щитоподібної залози), так і орфанних з урахуванням особливостей клінічного перебігу та лікування у віковому аспекті.

Матеріал містить новітні наукові дані, актуальні міжнародні рекомендації з діагностики та лікування захворювань залоз внутрішньої секреції з останніми досягненнями фармакології. Для швидкої орієнтації читачів у книзі використано енциклопедичну форму викладу. Для зручності сприйняття окремо виділені численні ендокринні синдроми. Практична направленість та стислість енциклопедичного видання обмежували поглиблене висвітлення теоретичних проблем ендокринних патологій.



І.П. Катеренчук

**Клінічна оцінка, діагностичне та
прогностичне значення результатів
лабораторних досліджень.
Частина 4.
Пульмонологія.****Навчальний посібник**

У навчальному посібнику наведено діагностичні значення й клінічне тлумачення лабораторних показників у пульмонологічній практиці, у т. ч. при діагностиці грипу, ГРВІ, коронавірусної інфекції (COVID-19), у сучасних умовах клініки та лікарями первинної медико-санітарної допомоги.

Посібник-довідник буде корисним не лише для студентів старших курсів і лікарів-інтернів, він також стане в пригоді сімейним лікарям, лікарям-інтерністам, практикуючим лікарям інших спеціальностей, а також усім тим, хто цікавиться питаннями визначення лабораторних показників на практиці.



Гематологічні захворювання в клінічній практиці. Родіонова І.О., Дзєман Н.А.	NEW
Практична психосоматика: тривога. Навчальний посібник. За заг. ред. О.О. Чабана, О.О. Хаустової.	NEW
Мала енциклопедія ендокринолога. Основні нозології та синдроми. За редакцією М.Д. Тронька, О.В. Большової, С.М. Ткача	NEW
Клінічна оцінка, діагностичне та прогностичне значення результатів лабораторних досліджень. Частина 4. Пульмонологія. Катеренчук І.П.	NEW
Нейростоматологія. Навчальний посібник для студентів стома-тологічних факультетів. За редакцією Гриб В.А.	NEW
Лабораторна діагностика, діагностичні тести в ендокринології. Власенко М.В., Біляєва К.С., Паламарчук А.В. та ін.	NEW
Практична психосоматика: депресія. За заг. ред. О.С. Чабана, О.О. Хаустової.	NEW
Довідник з клінічної ендокринології. За ред. Тронька М.Д., Большової О.В.	
Основи діагностики та лікування захворювань суглобів. Журавльова Л.В., Олійник М.О., Сікало Ю.К., Федоров В.О.	

Безкоштовна передплата на електронну версію журналу**ШАНОВНІ КОЛЕГИ!**

Для того, щоб оформити БЕЗКОШТОВНУ передплату на електронну версію будь-якого журналу

Видавничого дому «МЕДКНИГА», необхідно:

1. Надіслати свій e-mail на нашу електронну адресу med_peredplata@ukr.net
2. Вказати назву журналу, який би Ви хотіли отримувати:
 - «Практикуючий лікар»
 - «Ендокринологія»
 - «Журнал Неврології» ім. Б.М. Маньковського
 - «ТЕРАПЕВТИКА» імені професора М.М. Бережницького
3. Вказати Ваше прізвище, ім'я та спеціальність.
4. Вказати Ваш контактний номер телефону.



**ПРАКТИКУЮЧИЙ
ЛІКАР**

Ендокринологія
ENDOKRYNOLOGIA

Журнал
НЕВРОЛОГІЇ
ІМ. Б.М. МАНЬКОВСЬКОГО

ТЕРАПЕВТИКА



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
endoschool@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



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, симпозіумах з медичної тематики.