

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 28
№1
2023

РАЦІОНАЛЬНІ КРОКИ ДЛЯ КОМПЕНСАЦІЇ ЦД 2*



метформіну

500 мг

850 мг

1000 мг

КОМБІНАЦІЯ
МЕТФОРМІНУ ТА ГЛІМЕПІРИДУ

*Standards of Medical Care in Diabetes—2022

Глімерія-М - Р.П. МОЗ України № UA/19539/01/01 від 18.07.2022. Метафора - Р.П. МОЗ України № UA/18164/01/03 від 26.06.2020.

Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, а також для поширення в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики.

ГЛІМЕРІЯ-М® (GLIMERIYA-M) Склад: діючі речовини: метформін, глімепірид; 1 таблетка містить метформіну гідрохлориду 500 мг, глімепіриду 2 мг; Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою. Основні фізико-хімічні властивості: таблетки продовгуватої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті оболонкою білого або майже білого кольору. Фармакотерапевтична група. Антидіабетичні препарати. Комбінація пероральних гіпоглікемізуючих препаратів. Метформін і сульфонаміди. Код АТХ А10В D02. Клінічні характеристики. Показання. Як доповнення до дієти та фізичних вправ для хворих на інсулінонезалежний цукровий діабет (II типу); • якщо монотерапія глімепіридом або метформіном не забезпечує належного рівня глікемічного контролю; • у разі заміни комбінованої терапії глімепіридом та метформіном. Протипоказання. • Інсулінозалежний цукровий діабет I типу (наприклад, цукровий діабет з кетонемією в анамнезі), діабетична кетонемія, діабетична кома та прекома, гострий або хронічний метаболічний ацидоз. • Гіперчутливість до будь-якої з допоміжних речовин, що входять до складу лікарського засобу, або сульфонілсечовини, сульфаніламідів або бігуанідів. • Печінкова недостатність, тяжкі порушення функції печінки, перебування на гемодіалізі (дотепер немає досвіду застосування препарату у таких випадках). У разі тяжких розладів функції печінки та нирок для досягнення належного контролю над рівнем цукру в крові пацієнта необхідно перевести на інсулін. • Вагітність; вірогідна вагітність; період годування груддю. • Схильність до розвитку лактоацидозу, випадки лактоацидозу в анамнезі, ниркова недостатність або порушення функції нирок (про що свідчить, наприклад, показник креатиніну в плазмі крові 1,5 мг/дл у чоловіків та 1,4 мг/дл у жінок або порушення кліренсу креатиніну), що також може бути спричинено такими станами, як серцево-судинний колапс (шок), гострий інфаркт міокарда та септицемія. • Тяжка ниркова недостатність (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв). • Тяжкі інфекції. • Застійна серцева недостатність, що вимагає медикаментозного лікування, та нещодавно перенесений інфаркт міокарда, тяжка серцево-судинна недостатність або порушення дихання. Спосіб застосування та дози. Лікування рекомендується починати з найменшої ефективної дози та збільшувати дозу з урахуванням препаратів, які наразі отримує пацієнт, а також залежно від рівня глюкози в крові пацієнта. Початкова доза препарату у дослідженні становила 2 мг глімепіриду/500 мг метформіну, яка поступово збільшувалася до 8 мг глімепіриду/2000 мг метформіну, залежно від результатів контролю рівня цукру у крові. Хоча при монотерапії глімепіридом додаткові ефекти зазвичай були мінімальними, коли препарат застосовувався у дозах 4 мг на добу або вище, у деяких пацієнтів спостерігалося поліпшення метаболічного контролю при збільшенні дози до 6 мг (або 8 мг). Препарат застосовують виключно дорослим пацієнтам. Препарат слід застосовувати 1 або 2 рази на добу до або під час вживання їжі. Діти. Безпека та ефективність застосування препарату дітям не встановлені. Дослідження з вивчення лікування препаратом інсулінонезалежного діабету дорослого типу у молодих не проводилися. Термін придатності. 2 роки. Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці. Упаковка. По 10 таблеток у блистері; по 3 блистери у паці. Категорія відпуску. За рецептом. **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 дієтої 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 дієтої. Протипоказання. Підвищена чутливість до метформіну або до будь-якого іншого компонента лікарського засобу; будь-який тип гострого метаболічного ацидозу (наприклад, лактоацидоз, діабетичний кетозацидоз); 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. Побічні реакції. Найчастішими небажаними реакціями на початку лікування є нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту. Ці симптоми у більшості випадків минають самостійно. Термін придатності. 2 роки. Категорія відпуску. За рецептом. **Виробник.** АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД». Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. 04073, Україна, м. Київ, вул. Копилівська, 38. Web-сайт: www.vitamin.com.ua



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів

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

2023

TOM 28, № 1

VOLUME 28, No. 1

Науково-практичний медичний журнал
Scientific medical journal

Заснований у квітні 1996 р.
Founded in April 1996

Виходить 4 рази на рік
Frequency — 4 times a year

INDEX COPERNICUS
INTERNATIONAL



OAJI Open Academic
Journals Index
.net

ICJ JOURNALS
MASTER LIST



Загальнодержавна реферативна база даних «Україніка наукова»

УРЖ «Джерело»

Київ
Kyiv

© ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», 2023

© ТОВ «Видавничий дім Медкнига», 2023

Ендокринологія

2023 Том 28, № 1

DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-1

Засновник: Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка Національної академії медичних наук України»
Свідоцтво про державну реєстрацію КВ № 14099-3070 ПР від 17.06.2008
Наказом Міністерства освіти і науки України від 02.07.2020 р. № 886 журнал внесено до Переліку наукових фахових видань України (медичні науки)

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

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

ТРОНЬКО М.Д. [головний редактор]
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., Большова О.В., Власенко М.В., Гуда Б.Б., Караченцев Ю.І., Кравченко В.І., Лучицький Є.В., Попова В.В., Пушкарєв В.М., Резніков О.Г., Скрипник Н.В., Спринчук Н.А., Товкай О.А., Урбанович А.М., Халангот М.Д., Dagogo-Jack S. (Сполучені Штати Америки), Yamashita S. (Японія)

АДРЕСА РЕДАКЦІЇ:

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

Повнотекстову версію журналу представлено на сайті
<http://www.endokrynologia.com.ua> eISSN 2524-0439

Електронні копії опублікованих статей передаються до Національної бібліотеки ім. В.В. Вернадського для вільного доступу в режимі on-line

Затверджено до друку Вченою радою Державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка Національної академії медичних наук України» від 24.03.2023 (протокол № 2)

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 24.03.2023 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», 2023

© ТОВ «Видавничий дім Медкнига», 2023

ENDOKRYNOLOGIA

2023 Volume 28, No. 1

DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-1

Founder: State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»
Registration Certificate KB № 14099-3070 ПР from 17.06.2008
According to the Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine dated 02.07.2020 N 886, the journal is entered into the List of specific scientific publishings of Ukraine (medical sciences)
According to the Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine dated 24.09.2020 N 1188, the journal is entered into the List of specific scientific publishings of Ukraine (biological sciences)

EDITORIAL BOARD:

TRONKO M.D. [editor-in-chief]
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» (24 March, 2023, Protocol N 2)

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 24.03.2023. 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», 2023




© «Publishing house MEDKNYHA» LLC, 2023

Айгліп®

Vildagliptin

МИСТЕЦТВО ЦІНУВАТИ ЧАС



-  Глюкозозалежна регуляція вуглеводного обміну¹
-  Мінімальний ризик гіпоглікемії²
-  Протективний вплив на функцію β -клітин³



Витяг з Інструкції для медичного застосування препарату Айгліп®

Склад: діюча речовина: вільдагліптин; 1 таблетка містить вільдагліптину 50 мг. **Лікарська форма:** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Гіпоглікемічні синтетичні та інші засоби. Інгібітори дипептидилпептидази-4. **Показання.** Лікування дорослих пацієнтів з цукровим діабетом типу II. Як монотерапія, у складі подвійної пероральної терапії у комбінації з: метформіном, сульфонілсечовиною, тіазолідиндіоном, у складі потрійної пероральної терапії в комбінації з: сульфонілсечовиною та метформіном, у комбінації з інсуліном (з метформіном або без), коли дієта та фізичні вправи разом зі стабільною дозою інсуліну не забезпечують адекватного глікемічного контролю. **Противпоказання.** Відома гіперчутливість до вільдагліптину або до будь-якої допоміжної речовини. Застосування у період вагітності та годування груддю. Дітям та підліткам віком до 18 років застосування препарату Айгліп® не рекомендується. **Спосіб застосування та дози** рекомендована добова доза вільдагліптину становить 100 мг, яку розділяють на два прийоми: 50 мг вранці та 50 мг ввечері. **Побічні реакції.** Більшість побічних реакцій, що виникали при прийомі вільдагліптину, були легкими за характером та тимчасовими і не вимагали припинення лікування. Повний перелік побічних ефектів можна знайти в інструкції до медичного застосування препарату. **Особливості застосування.** Препарат не слід застосовувати для лікування пацієнтів з діабетом типу I або діабетичним кетоацидозом. Досвід застосування препарату для лікування пацієнтів з помірними або тяжкими порушеннями функції нирок, а також пацієнтів із ННТС на гемодіалізі обмежений. Порушення функції печінки Айгліп® не рекомендований для застосування пацієнтам із порушеннями функції печінки, у тому числі пацієнтам, у яких до лікування рівень АЛТ або АСТ більше ніж у 3 рази

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

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

1. El-Ouaghli A, Rehring E, Holst JJ, et al. The dipeptidyl peptidase 4 inhibitor vildagliptin does not accentuate glibenclamide-induced hypoglycemia but reduces glucose-induced glucagon-like peptide 1 and gastric inhibitory polypeptide secretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Nov;92(11):4165-71. doi: 10.1210/jc.2006-1932. 2. Fonseca V, Schweizer A, Albrecht D. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007; 50: 1148–1155. Garber A.J., Foley J.E., Banerji M.A. et al. Eff ects of vildagliptin on glucose control in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with a sulphonylurea. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:1047–1056. 3. *Eur J Pharmacol.* 2011 Jan 15;650(2-3):703-7. doi: 10.1016/j.ejphar.2010.10.062. Epub 2010 Nov 9. The DPP-4 inhibitor vildagliptin increases pancreatic beta cell mass in neonatal rats. *Duttaroy A1, Voelker F, Merriam K, Zhang X, Ren X, Subramanian K, Hughes TE, Burkey BF. UKP/ПІРОМО/01/2020/Айгліп/1/001*


Айглімет

vildagliptin+metformin

МИСТЕЦТВО ЦІНУВАТИ ЧАС



 **Вплив на декілька патофізіологічних механізмів***

 **Терапевтично оптимальна комбінація дозувань**

 **Надійний комплаєнс**



*Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Айглімет.

Витяг з інструкції для медичного застосування препарату АЙГЛІМЕТ®

Склад. Діючі речовини: вільдагліптин, метформіну гідрохлорид. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Протидіабетичні препарати. Комбінація пероральних гіпоглікемізуючих препаратів. Код АТХ А10В D08. **Показання.** Айглімет показаний для лікування пацієнтів із цукровим діабетом II типу: дорослих пацієнтів, у яких належний контроль рівня глюкози не може бути забезпечений пероральним прийомом метформіну як монопрепарату у максимальній переносимих дозах, або у пацієнтів, які вже отримували лікування комбінацією вільдагліптину та метформіну у вигляді окремих препаратів; у комбінації зі сульфонілсечовиною (трикомпонентна комбінована терапія) як додатковий до дієти та вправ засіб при лікуванні пацієнтів, стан яких не контролюється належним чином при застосуванні метформіну та сульфонілсечовини; для проведення трикомпонентної комбінованої терапії з інсуліном як додатковий до дієти та вправ засіб для покращення контролю рівня глюкози при лікуванні пацієнтів, у яких застосування стабільної дози інсуліну та метформіну як монотерапії не забезпечує належного контролю рівня глюкози. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до вільдагліптину, або метформіну гідрохлориду, або до будь-яких інших компонентів препарату. Діти. Айглімет не рекомендується застосовувати для лікування дітей та підлітків (віком до 18 років).

Побічні реакції. Більшість випадків були легкими та зникали при продовженні застосування вільдагліптину та метформіну, повний перелік побічних дій можна знайти в інструкції до медичного застосування препарату. **Особливості застосування.** Айглімет не замінює інсулін для інсулінозалежних пацієнтів. Препарат не слід застосовувати у пацієнтів з діабетом I типу. **Умови зберігання.** Даний лікарський засіб не потребує спеціальних умов зберігання. Упаковка. По 7 таблеток у блистері, по 4 блистери у пачці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р.П.** №UA/18279/01/01 (наказ МОЗ України від 04 вересня 2020 р. №2032), **Р.П.** №UA/18310/01/01 (наказ МОЗ УКРАЇНИ від 17 вересня 2020 р. №2119). **Виробник.** АТ «Фармак» (первинне та вторинне пакування, маркування, випуск серії з продукції in bulk фірми-виробника «Оман Фармасьютикал Продактс Компані ЛЛС», Оман).

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

УКР/ПРОМО/12/2020/АЙМ/Л/001

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



ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 5 Активність сигнального каскаду PI3K/Akt у плазмі та мононуклеарах периферичної крові у хворих на цукровий діабет 2-го типу
Тронько М.Д., Ковзун О.І., Левчук Н.І., Пушкар'єв В.В., Лукашеня О.С., Пушкар'єв В.М.
- 21 Ендокринні дизраптори — пренатальні чинники розладів репродуктивного здоров'я
Резніков О.Г., Сачинська О.В., Фалюш О.А., Лимарєва А.А., Перчик І.Г.
- 36 Механізм дії та особливості застосування холекальциферолу в дітей та підлітків на етапах розвитку цукрового діабету 1-го типу
Попова В.В., Гетьман Н.В., Лабанець Я.І., Куліковська Г.В., Фурманова О.В., Зак К.П.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 51 Динамічне спостереження вузлового зоба в членів Українсько-Американської тиреоїдної когорти: аналіз результатів 6 циклів стандартизованого скринінгу
Терехова Г.М., Страфун Л.С., Пастер І.П., Замотаєва Г.А., Тронько М.Д.

FUNDAMENTAL PAPERS

- 5 Activity of the PI3K/Akt signaling cascade in blood plasma peripheral mononuclear cells in patients with type 2 diabetes
Tronko M.D., Kovzun O.I., Levchuk N.I., Pushkarev V.V., Lukashenia O.S., Pushkarev V.M.
- 21 Endocrine disruptors — prenatal factors of reproductive health disorders
Reznikov O.G., Sachynska O.V., Faliush O.A., Lymaryeva A.A., Perchik I.G.
- 36 The mechanism of action and features of the use of cholecalciferol in children and adolescents at the stages of the development of type 1 diabetes
Popova V.V., Het'man N.V., Labanets Ya.I., Kulikovs'ka H.V., Furmanova O.V., Zak K.P.

ORIGINAL PAPERS

- 51 Dynamic monitoring of nodular goiter in members of the Ukrainian-American thyroid cohort: analysis of the results of 6 cycles of standardized screening
Terekhova H.M., Strafun L.S., Pasteur I.P., Zamotayeva H.A., Tronko M.D.

Зміст / Table of contents

- 67 Система гормон росту/інсуліноподібний чинник росту-1 та вміст вітаміну D у дітей із соматотропною недостатністю

Большова О.В., Кваченюк Д.А., Ризничук М.О.

- 75 Дослідження впливу L-триптофану на гістоморфологічні зміни щитоподібної залози щурів з аліментарним ожирінням

Янко Р.В.

- 67 Growth hormone/insulin-like growth factor-1 system and vitamin D content in children with growth hormone deficiency

Bolshova O.V., Kvachenyuk D.A., Ryznychuk M.O.

- 75 Study of the influence of L-tryptophan on histo-morphological changes in the rat thyroid gland with alimentary obesity

Yanko R.V.

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ

- 82 Синдром біологічно неактивного гормону росту — особливості діагностики та лікування

Спринчук Н.А., Большова О.В.

- 90 Перспективи використання безперервного моніторингу рівня глюкози у хворих з інсуліномою

Кондратишин А.Р., Фік М.С., Коваль А.-М.В., Наумова Л.В., Хоміцький С.Б.

DIAGNOSIS AND TREATMENT

- 82 Syndrome of biologically inactive growth hormone — features of diagnosis and treatment

Sprynchuk N.A., Bolshova O.V.

- 90 Prospects of using continuous glucose monitoring in patients with insulinoma

Kondratyshyn A.R., Fik M.S., Koval A.-M.V., Naumova L.V., Khomitskiy S.B.

Сахніл

КОМПЛЕКСНЕ РІШЕННЯ
ВІД ПРИРОДИ ДЛЯ
ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ!



2x2x6



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

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

Склад на 1 таблетку: порошок яшад бхасми (Yashad Bhasma) – 37,50 мг (mg), шуджи шаладжит (мумій) (Shilajit Shuddha) – 37,50 мг (mg), плоди момордики харантії (Momordica charantia) – 12,00 мг (mg), екстракти: насіння касії (Cassia auriculata) – 45,00 мг (mg), плодів ембліки лікарської (Emblīca officinalis) – 37,45 мг (mg), кореневища куркуми довгої (Curcuma longa) – 30,00 мг (mg), насіння джамболани (Eugenia jambolana) – 15,00 мг (mg), усієї рослини енікостемма літораль (Epicostemma littorale) – 11,00 мг (mg), листя джіннема сільвестра (Gymnema sylvestre) – 11,00 мг (mg), листя мелі азедарах (Melia azadirachta) – 11,00 мг (mg), сердцевина птерокарпуса сумчастого (Pterocarpus marsupium) – 8,00 мг (mg), стебел тіноспори серделистої (Tinospora cordifolia) – 8,00 мг (mg), усієї 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, кремній діоксид колоїдний, натрію крохмальгліколат, натрію кроскармелоза, кросповідон. 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 (вранці 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 гіпоглікемічні 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 посилитися ефект дієтичної добавки Сахніл на обмін глюкози. **Надзвичайно 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 блістері, по 1 блістеру у картонній упаковці з листком-вкладнем, по 5 упаковок у картонній коробці; по 20 таблеток у блістері, по 5 блістерів у картонній коробці з листком-вкладнем. Маса таблетки: 655 мг (mg). Термін придатності – 3 роки. **Виробник:** Чарак Фарма Pvt Лтд, Джаурасі Роуд, Пауті Вілладж, Самалкха, Діст. Паніпат – 132 101, Хар'яна, Індія/Charak Pharma Pvt. Ltd., Jaurasi Road, Pauti Village, Samalkha, Dist. Panipat – 132 101, Haryana, India. **Імпортер** (прийняття претензій від споживачів): ТОВ «КУСУМ ФАРМ», вул. Скрябіна, 54, Сумська область, м. Суми, 40020, Україна, тел.: +38 (0542) 77 46 10.

ШАНОВНІ КОЛЕГИ!!!

Компанія «МЕДІАМЕД» — організатор конференцій, виставок, форумів та конгресів — запрошує взяти участь у науково-практичних конференціях, що відбудуться весною 2023 року!

ФОРМАТ ПРОВЕДЕННЯ: ONLINE

V Науково-практична конференція з міжнародною участю «ПСИХОСОМАТИЧНА МЕДИЦИНА: НАУКА ТА ПРАКТИКА»

21-22 квітня



кафедра медичної психології,
психосоматичної медицини та психотерапії



КУРАТОРИ:



ЧАБАН
ОЛЕГ
СОЗОНТОВИЧ



ХАУСТОВА
ОЛЕНА
ОЛЕКСАНДРІВНА

РЕЄСТРАЦІЯ



Провайдер БПР № 1320

ON-LINE

Науково-практична конференція з міжнародною участю «ПСИХІЧНІ ТА ПСИХОЛОГІЧНІ РОЗЛАДИ ПІД ЧАС ВІЙНИ: ЛІКУВАННЯ ТА РЕАБІЛІТАЦІЯ»

24-25 травня



КУРАТОР



МАРУТА
НАТАЛІЯ
ОЛЕКСАНДРІВНА

РЕЄСТРАЦІЯ



Провайдер БПР № 1124

ON-LINE

МЕДІАМЕД

УЧАСТЬ ДЛЯ ЛІКАРІВ БЕЗКОШТОВНА

Реєстрація для слухачів обов'язкова за посиланням – mediamed.com.ua

Конференції компанії МЕДІАМЕД призначені тільки для фахівців сфери охорони здоров'я, осіб, які мають вищу або середню спеціальну медичну освіту

+38 098 080-72-66 E-mail: info@mediamed.com.ua www.mediamed.com.ua



MEDIAMEDCONFERENCES



@mediamedconferences

DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-1.5

Активність сигнального каскаду PI3K/Akt у плазмі та мононуклеарах периферичної крові у хворих на цукровий діабет 2-го типу¹

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

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

Резюме. У статті узагальнено та проаналізовано матеріал, присвячений біохімічним механізмам розвитку цукрового діабету 2-го типу (ЦД2), а також наведено власні дані досліджень щодо оцінки перспективності використання антидіабетичних препаратів та їх комбінацій (цукрознижувальна терапія, ЦЗТ) для лікування ЦД2. При ЦД2 в мононуклеарах периферичної крові (МНПК) спостерігалось фосфорилування Akt по T308, що свідчить про активацію кінази через шлях PI3K/PDK1, а не мішені рапаміцину ссавців (mammalian target of rapamycin, mTOR), mTORC2, тобто, про реципрокність, а не адитивність активації Akt. Активність Akt у плазмі крові хворих на діабет суттєво знижується. Стан фосфорилування кінази рибосомального білка S6 (ribosomal protein S6 kinase, p70S6K) і збагаченого проліном субстрату 40 кДа (proline-rich Akt substrate of 40 kDa, PRAS40) у МНПК свідчить про активність mTORC1 та її субстратів при ЦД2. Зниження рівня p70S6K у хворих, які отримували монотерапію метформіном (МФ), може свідчити про зниження фосфорилування субстрату інсулінового рецептора-1 (insulin receptor substrate-1, IRS-1), і як наслідок, інсулінорезистентності (ІР). Показано, що активації кінази, що регулюється позаклітинними сигналами (extracellular signal-regulated kinase, ERK1/2) у МНПК хворих на ЦД2 не спостерігається, тоді як у хворих на діабет 1-го типу (ЦД1) чи автоімунним тиреоїдитом вона суттєво зростала. Встановлено активацію ERK1/2 в плазмі крові хворих на ЦД2. Кількість 5'AMP-активованої протеїнкінази (5' AMP-activated protein kinase, AMPKa) та IRS-1 у плазмі крові пацієнтів, хворих на діабет також помітно підвищується. Рівень аполіпопротеїну А1 (apolipoprotein A1, ApoA1) у крові хворих на ЦД1 та ЦД2 був нижчим, а рівень ApoB та окислених ліпопротеїдів низької щільності — вищим, ніж у крові здорових людей. Кількість ендотеліну 1 (endothelin 1, ET-1) та натрійуретичного пептиду в крові хворих на ЦД2 перевищує його вміст у контрольних зразках. Монотерапія МФ приводить до зниження рівнів ET-1 та N-кінцевого прогормону натрійуретичного пептиду головного мозку

¹ Стаття підготовлена за результатами виконання науково-дослідної роботи «Вивчення активності сигнального каскаду PI3K/Akt у мононуклеарах периферичної крові у хворих на цукровий діабет 2-го типу» ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (№ державної реєстрації: 0120U100641).

Фундаментальні дослідження

(N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide, NT-proBNP) а також підвищення рівня глюкагоноподібного пептиду-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) у крові пацієнтів із ЦД2. У сироватці хворих на ЦД2 спостерігалось помітне збільшення мікроРНК-142 і зниження мікроРНК-126. При оцінці дії ЦЗТ було виявлено, що при монотерапії дапагліфлозином і комбінації дапагліфлозину з інсуліном і МФ кількість мікроРНК-126 зростає до контрольного рівня. Дослідження ефекту дапагліфлозину показали, що багаторазове введення препарату щирам з ІР призводить до вірогідного зниження активності ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) в сироватці крові тварин.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, сигнальний каскад PI3K/Akt, мононуклеари периферичної крові, антидіабетичні препарати.

ЦД2 є глобальною медико-соціальною проблемою не лише в Україні, але й в усьому світі, що зумовлено значною його поширеністю серед населення. Це хронічне ендокринне захворювання, основною ознакою якого є стійке підвищення рівня глюкози в крові, внаслідок зниження чутливості тканин організму до дії інсуліну та порушення його секреції підшлунковою залозою. Як відомо, спадковість, вік, ожиріння, артеріальна гіпертензія, стреси, гіподинамія і незбалансоване харчування з надмірним споживанням легкозасвоюваних вуглеводів є факторами ризику розвитку ЦД2 [1].

ЦД2 є захворюванням, що прогресує та потребує комплексного підходу його лікування. Основним завданням фармакологічної терапії, з одного боку, є досягнення контролю рівня глюкози в організмі, а з іншого — проведення профілактики й/або уповільнення розвитку мікро- та макросудинних ускладнень, які призводять до ранньої інвалідизації та передчасної смерті хворих. Сучасна терапевтична діабетологія володіє широким спектром медикаментозних засобів для лікування ЦД2. Проте, попри широкий їх вибір, підбір адекватної ЦЗТ та досягнення бажаного ступеня компенсації захворювання в осіб на ЦД2 становлять чималі труднощі. Наразі подолання ІР — головної патогенетичної причини розвитку захворювання залишається актуальною проблемою клінічної ендокринології. Тому з'ясування механізмів розвитку ІР надасть можливість оптимально підбирати фармакологічні препарати для лікування хворих на ЦД2 залежно від ступеня важкості його перебігу.

Аналіз даних літератури продемонстрував, що порушення метаболічної реакції клітин тканин на інсулін може бути пов'язано з

порушенням функціонування деяких компонентів внутрішньоклітинних сигнальних систем, активності ферментів, зміною рівня експресії транскрипційних чинників, мікроРНК тощо.

Протягом останніх років у відділі фундаментальних і прикладних проблем ендокринології розробляється нова діагностична система, що базується на дослідженні експресії та активності факторів інсулінового сигнального каскаду в МНПК та плазмі крові.

У статті узагальнено та проаналізовано матеріал, присвячений біохімічним механізмам розвитку ЦД2, а також наведено власні дані досліджень щодо оцінки перспективності використання антидіабетичних препаратів та їх комбінацій для лікування ЦД2 та його ускладнень залежно від ступеня тяжкості захворювання.

1. Роль внутрішньоклітинного сигнального шляху PI3K/Akt/mTOR/p70S6K у розвитку ЦД2.

Сигнальні системи клітини — це сукупність механізмів, що регулюють внутрішньоклітинні та міжклітинні процеси шляхом сприймання клітинами та їх реагування на зміни умов довкілля. Здатність клітин правильно розпізнати та відповісти на ці зміни є підґрунтям нормального розвитку, регенерації тканин та імунітету. Порушення в сигнальних системах можуть спричинити виникнення низки серйозних хронічних захворювань.

Виникнення і розвиток ІР пов'язують із порушеннями регуляції кількох важливих чинників: рецептора інсуліну, IRS, фосфоінозитид-3-кінази (phosphoinositide 3-kinase, PI3K), Akt, mTOR, p70S6K, що входять до складу PI3K/Akt/mTOR/p70S6K — сигнального

каскаду, який контролює метаболічні та ростові процеси в клітинах (рис.). Виявлено, що в результаті порушення функції зазначених

білків та їхніх комплексів при гіперінсулінемії, сигнальний каскад надмірно активується і кінцеві його ланки фосфорилують IRS, що

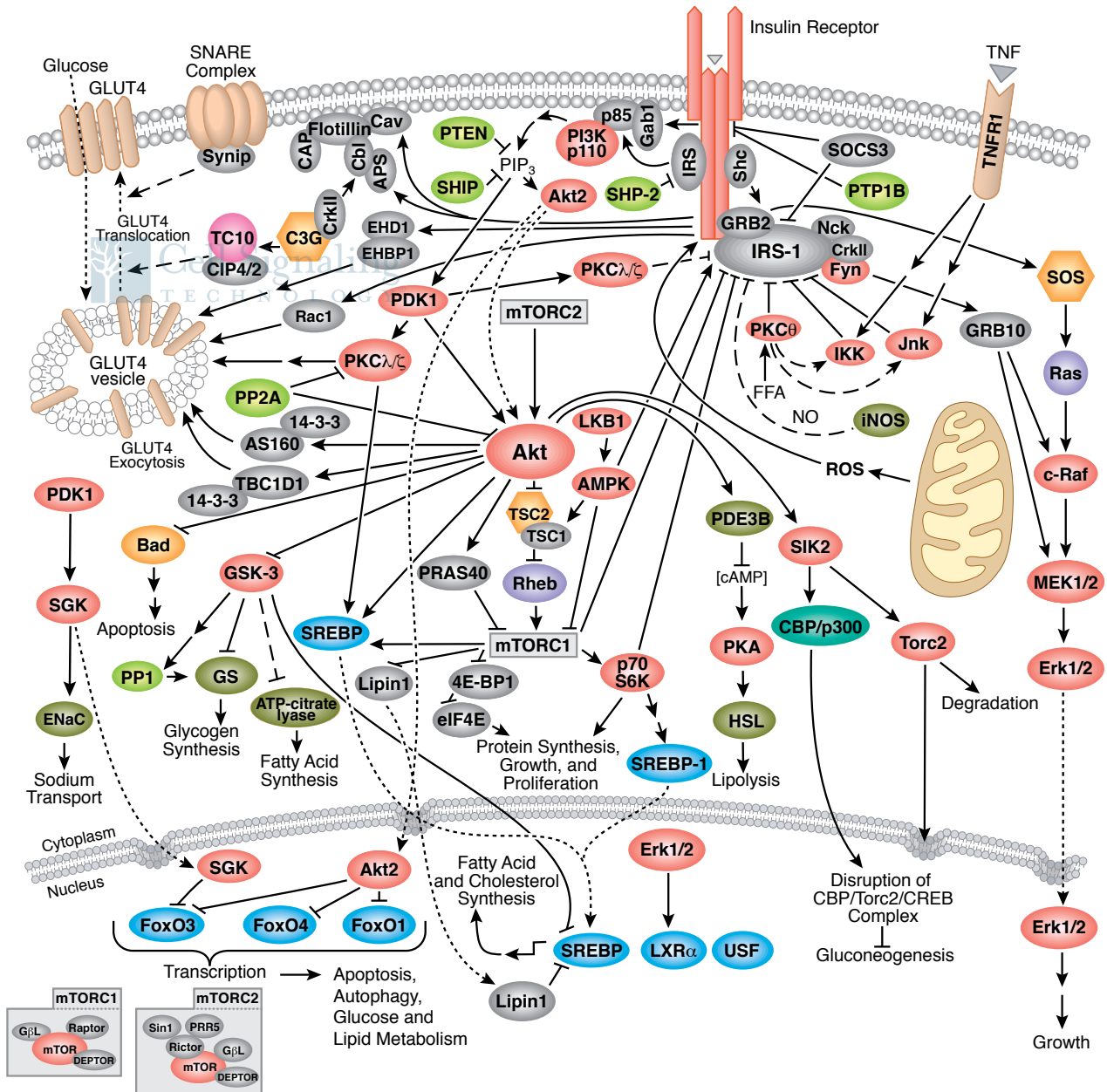


Рис. Схема внутрішньоклітинного перенесення сигналу інсуліну в клітинах-мішенях (<https://www.cellsignal.com/pathways>).

Примітка: ▼ — інсулін; IRS — субстрат інсулінового рецептора; Ras, c-Raf, MEK, ERK — GTP-аза та протеїнкінази, що передають проліферативні сигнали в клітині; p110 (каталітична) та p85 (регуляторна) субодиниці фосфоїнозитид-3-кінази (PI3K); PDK1 — фосфоїнозитидзалежна кіназа; Akt — протеїнкіназа B; PKC λ/ζ — атипові протеїнкінази C; GSK-3 β — кіназа глікогенсинтази-3 β ; PDE3 — фосфодіестераза-3; PKA — протеїнкіназа A; mTOR — мішень рапаміцину ссавців; p70S6K — рибосомальна S6 кіназа; PRAS40 — збагачений проліном субстрат 40 кДа; Bad — проапоптотичний фактор; FOXO — фактори транскрипції, що регулюють експресію генів ферментів глюконеогенезу; GLUT-4 — мембранний білковий переносник глюкози. Інші позначення в тексті.

Fig. Schema of intracellular insulin signal transduction in target cells (<https://www.cellsignal.com/pathways>).

Note: ▼ — insulin; IRS — insulin receptor substrate; Ras, c-Raf, MEK, ERK — GTPase and protein kinases that transmit proliferative signals in the cell; p110 (catalytic) and p85 (regulatory) subunits of phosphoinositide-3-kinase (PI3K); PDK1 — phosphoinositide-dependent kinase; Akt — protein kinase B; PKC λ/ζ — atypical protein kinases C; GSK-3 β — glycogen synthase kinase-3 β ; PDE3 — phosphodiesterase-3; PKA — protein kinase A; mTOR — mammalian target of rapamycin; p70S6K — ribosomal S6 kinase; PRAS40 — proline-enriched substrate of 40 kDa; Bad — proapoptotic factor; FOXO — transcription factors that regulate the expression of gluconeogenesis enzyme genes; GLUT-4 is a membrane protein transporter of glucose. Other designations in the text.

Фундаментальні дослідження

призводить до його інактивації та деградації у протеасомах і до порушення сигналіngu інсуліну. Це, своєю чергою, може ініціювати розвиток тяжких хронічних захворювань, зокрема, ожиріння та ЦД2. Каскад PI3K/Akt є основним і опосередковує наступні ефекти інсуліну в клітинах: стимуляцію синтезу білка та глікогену, а також ліпогенез *de novo* та інгібування гліоконеогенезу, ліполізу, автофагії та апоптозу [2-6].

PI3K складається з двох субодиниць: p110 (каталітична) та p85 (регуляторна). Як каталітична, так і регуляторна субодиниці PI3K мають кілька ізоформ p110 α , 110 β , p110 δ і p85 α /p55 α /p50 α , p85 β , p55 γ відповідно. Кілька дослідників показали, що в перенесенні сигналу інсуліну задіяна в основному p110 α . Мутації в гені PIK3R1, що кодує субодиниці p85 α /p55 α /p50 α призводять до тяжкої IP та SHORT синдрому [3-7].

Зв'язування регулятора з каталітичною субодиницею підвищує стабільність останньої та підтримує її в інгібованому стані. Цей стан змінюється при зв'язуванні регуляторної субодиниці зі специфічними мотивами фосфотирозину в IRS білках, що призводить до її активації [8]. Абляція p110 α і меншою мірою p110 β у мишей призводить до непереносності глюкози та IP [9].

Під впливом інсуліну PI3K індукує активацію каскаду серин/треонінових протеїнкіназ (AGC), що включає фосфоінозитид-залежну кіназу-1 (phosphoinositide-dependent protein kinase-1, PDK1), субстратом якої, своєю чергою, є ключова ефекторна кіназа даного каскаду — Akt, глюкокортикоїд-індукована протеїнкіназа та кілька ізоформ протеїнкінази C (protein kinase C, PKC), насамперед атипові протеїнкінази $\lambda/\zeta/\iota$ [10]. PDK-1 є основною висхідною кіназою, що відповідає за фосфорилування та активацію кіназ AGC, контрольованих PI3K [11]. PDK-1 фосфорилує та активує протеїнкінази AGC за залишками серину/треоніну, таких як Thr308 для Akt. Однак для повної активації потрібне фосфорилування залишку Ser473 Akt, яке здійснюється mTORC2 [12]. Активність Akt регулюється шляхом mTORC1-залежного фосфорилування та стабілізації Grb10 [13], який пригнічує взаємодію IRS із ключовим фосфотирозином IR; інгібуванням mTORC2

через S6K1-опосередковане фосфорилування Rictor та, опосередкованим фактором гіпоксії HIF1 α , посиленням транскрипції гена фосфатази та гомологу тензину (phosphatase and tensin homolog, PTEN) — фосфатази, що інгібує PI3K-каскад [12].

Мобілізація та активація PI3K залежить від зв'язування двох доменів гомології Src (Src homology 2, SH2) у регуляторних субодиницях із фосфорильованими по тирозину білками IRS [14]. Це призводить до активації каталітичної субодиниці, яка швидко фосфорилує фосфатидилінозитол-4,5-бісфосфат (phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate, PIP2), утворюючи другий ліпідний месенджер PIP3. Останній рекрутує Akt на плазматичну мембрану, де вона активується фосфорилуванням і трансдукує низхідний сигнал.

Сімейство білків Akt складається з трьох різних ізоформ, що кодуються різними генами [15]. Усі ізоформи містять плекстриновий домен (pleckstrin homology domain, PH), що дозволяє взаємодіяти з PIP3 і зв'язуватися з плазматичною мембраною. Основною ізоформою, що бере участь у передачі сигналу інсуліну, є Akt2, якою збагачені тканини-мішені гормону [2]. Відомо, що миші з нокаутом Akt2 стійкі до інсуліну та розвивають діабет, на відміну від мишей Akt1-/- та Akt3-/-.

Субстрати Akt:

1. Кіназа глікогенсинтази-3 β (Glycogen synthase kinase-3 beta, GSK-3 β), що регулює синтез глікогену та активується за відсутності ростових факторів; Rab — GTP-аза, що активує білок AS160/TBC1D4, який контролює транспорт глюкози. При мутаціях гена *TBC1D4* знижується інсулін-стимульоване поглинання глюкози в м'язах, що призводить до гіперглікемії після їди, порушеної толерантності до глюкози та IP [16].
2. Активованій RhebGTP-азою комплекс туберозного склерозу (tuberous sclerosis complex protein 1/2, TSC1/2), що регулює mTOR, яка контролює p70S6 кіназу та білковий синтез. Активація mTORC1 також може досягатися шляхом фосфорилування PRAS40 інгібітора mTORC1, що послаблює інгібування. Комплекс mTORC1 потім фосфорилує і пригнічує 4E-зв'язуючий білок 1 (4E-binding protein 1, 4E-BP1), активує рибосомні S6-кінази S6K1/2 і білок, що

зв'язує стеринний регуляторний елемент 1 (sterol regulatory element-binding protein 1, SREBP1), що призводить до регуляції мережі генів, які контролюють метаболізм і синтез білка в клітині [17].

3. Фактори транскрипції сімейства білків О боксу forkhead (forkhead box protein O, FOXO), що впливають на експресію генів ферментів глюконеогенезу, ліпогенезу, а також генів, які контролюють рівень проапоптотичного білка Bad та апоптоз [18] (рис.). Akt фосфорилує FOXO за кількома залишками серину/треоніну, які формують докінг-сайти для зв'язування білків сімейства 14-3-3. Ця взаємодія призводить до виключення FOXO з ядра, знижуючи його транскрипційну активність [19].
4. Akt-залежне фосфорилування коактиватора гама-рецептора, що активується проліфератором пероксисом 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 α , PGC-1 α) погіршує здатність останнього стимулювати глюконеогенез та окислення жирних кислот [20].
5. Фосфорилування фосфодіестерази 3В (Phosphodiesterase 3В, PDE3В) призводить до її активації та зниження рівня cAMP, який відіграє важливу роль в ефектах інсуліну щодо інгібування ліполізу в адипоцитах та секреції інсуліну β -клітинами [21].

Akt відіграє центральну роль в опосередкуванні багатьох інших ефектів інсуліну, регулюючи експресію та активність широкого спектра білків, включаючи ферменти, фактори транскрипції та білки, що регулюють клітинний цикл, апоптоз і виживання. Akt фосфорилує та інгібує Вах, Bad і каспазу-9, що сприяє виживанню клітин. Akt може фосфорилувати та активувати кіназу ІкВ (IkB kinase, IKK), що призводить до активації ядерного фактора κ В (nuclear factor κ В, NF- κ В). Akt активує ендотеліальну синтазу оксиду азоту (eNOS), яка каталізує утворення вазодилатора та антизапального фактора – оксиду азоту (NO), забезпечуючи потенційний зв'язок між IP та серцево-судинними захворюваннями [22].

Без інгібуючого фосфорилування з боку Akt: AS160/TBC1D4 лімітує поглинання глюкози; GSK-3 β пригнічує перетворення глюкози на глікоген; FOXO1 сприяє транскрипції генів глюконеогенезу в печінці; TSC2 блокує

стимуляцію синтезу білка інгібуючи mTOR/p70S6K.

Ras/MAPK каскад

Із ТК-рецепторами (тирозинкінази) пов'язаний адаптерний механізм, що включає суперсімейство малих GTP-зв'язуючих білків, найбільш відомим представником яких є Ras. Останній відомий також як онкоген, мутації якого зустрічаються в багатьох типах пухлин. Ця обставина показує, що Ras знаходиться в ключовій ділянці механізму, що передає з мембранних рецепторів сигнали критичної важливості для життєдіяльності клітини. Ras, своєю чергою, активується системою адаптерів Grb2 і SOS (son-of-sevenless) [23, 24]. Активовані рецептори та білки IRS мають місця стикування адаптерних молекул Grb2 і Shc, які містять домену SH2. Карбокситермінальний SH3-домен Grb2 зв'язується з білками, такими як Gab-1, тоді як амінокінцевий SH3-домен зв'язується з багатьма проліном областями білка SOS. SOS являє собою фактор обміну гуанінового нуклеотиду (Guanine nucleotide exchange factor, GEF) для Ras, що контролює перемикач зв'язаного з мембраною Ras із неактивної, пов'язаної з GDP форми (Ras-GDP) в активну GTP-пов'язану форму (Ras-GTP). Подальше перенесення сигналу інсуліну з Ras на внутрішньоклітинні процеси здійснює другий за значущістю каскад Raf/MEK/MAPK, який ініціює проліферативні процеси та активується незалежно від каскаду PI3K/Akt [5, 24].

Перша ланка каскаду – протеїнкіназа c-Raf (B-Raf, A-Raf) активується безпосередньо Ras-GTP, остання, мітоген-активована протеїнкіназа, що регулюється позаклітинними сигналами (extracellular signal-regulated kinase, ERK), яка транслокується в ядро, де її субстратами виступають фактори транскрипції (рис.). Цей каскад є стандартним шляхом перенесення проліферативного сигналу при стимуляції клітин інсуліном, так і ростовими факторами [5, 25].

Механізми IP

Головною особливістю ЦД2 є резистентність до інсуліну, стан, при якому клітини не можуть нормально реагувати на інсулін. Це відбувається, перш за все, на рівні чутливих до інсуліну тканин, таких як печінка, м'язи та жир, і може бути викликано множинними механізмами.

Фундаментальні дослідження

Генетичні причини ІР. Мутації в гені інсулінового рецептора були ідентифіковані в кількох рідкісних формах важкої ІР, включаючи лепречаунізм, синдром Рабсона-Менденхолла або синдром ІР типу А. Більшість із цих пацієнтів мають нонсенс або міссенс мутації в позаклітинному ліганд-зв'язувальному домені або внутрішньоклітинному ТК-домени рецептора, що веде до значного гальмування зв'язування з інсуліном, зміни кінетики зв'язування або зниження активності ТК. Відомі також дефекти промотора, що призводять до зменшення експресії мРНК рецептора [23].

Ліпотоксичність. Однією з особливостей метаболічного синдрому є ектопічне накопичення ліпідів, особливо жирних кислот (fatty acids, FA), які можуть викликати ІР через численні механізми. Посилений гідроліз циркулюючих тригліцеридів через надмірну експресію ліпопротеїнової ліпази в м'язах призводить до ІР, а зростання транспорту ліпідів у серці або печінці призводить до ліпотоксичної кардіоміопатії та неалкогольної жирової хвороби печінки. При ожирінні спостерігається підвищення кількості циркулюючих вільних жирних кислот (free fatty acids, FFA), що посилюють фосфорилування c-Jun N-кінцевої кінази (c-Jun N-terminal kinase, JNK), ІКК, РКС та IRS-1 (Ser307) [26]. Пальмітат відіграє особливу роль у підвищенні ІР, оскільки він індукує ER-стрес (ендоплазматичний ретикулум, endoplasmic reticulum), утворення цитокінів та активацію JNK. Крім того, пальмітат активує NF-κB, тоді як інгібування цього шляху знижує ліпід-індуковану ІР.

Запалення. Ожиріння характеризується розвитком стану хронічного низькорівневого запалення, що вважається ключовим фактором, який сприяє розвитку пов'язаної з ожирінням ІР [27]. Розростання жирової тканини відбувається у відповідь на калорійне навантаження та асоціюється з посиленням інфільтрації імунних клітин та подальшою прозапальною реакцією [28]. До цього сценарію долучено два особливо важливі типи клітин: адипоцити та макрофаги, причому обидва здатні секретувати прозапальні цитокіни та індукувати ІР. Підвищена секреція хемокіну MCP-1 адипоцитами стимулює накопичення макрофагів у жировій тканині та викликає ІР.

Гіперглікемія. Сама глюкоза в надфізіологічній концентрації здатна змінювати чутливість

до інсуліну в м'язах і жировій тканині, а також знижує секрецію інсуліну β-клітинами. Гіперглікемія, викликана зниженням транспорту глюкози в скелетні м'язи, порушує дію інсуліну в печінці і жировій тканині та індукує ІР через шляхи, пов'язані з окислювальним стресом. Кінцеві продукти неферментативного глікозилювання (advanced glycation end products, AGE) інгібують передачу сигналів інсуліну шляхом посилення фосфорилування IRS-1 по Ser-307 і формування метилглюксаль-IRS-1 адуктів. Гіперглікемія посилює потік через гексозамінові та поліольні шляхи, що активують JNK. Це сприяє ІР у жировій тканині, скелетних м'язах, печінці та підшлунковій залозі частково через O-GlcNAцилювання IRS. Крім того, гіперглікемія також призводить до O-GlcNAцилювання рецептора інсуліну, що порушує його димеризацію та активує фактор транскрипції FOXO1, посилюючи експресію генів глюконеогенезу [5].

Мітохондріальна дисфункція та утворення активних форм кисню (reactive oxygen species, ROS). Хоча низькі рівні ROS можуть посилювати дію інсуліну, висока концентрація ROS викликає окислювальний стрес. ROS — побічний продукт електронного транспортного ланцюга та основний наслідок мітохондріальної дисфункції. Підвищені рівні ROS спостерігаються при ожирінні, діабеті та можуть бути викликані збільшенням потоку метаболітів у мітохондрії, змінами мітохондріальних білків та зниженою експресією антиоксидантних ферментів. Окислювальний стрес призводить до активації стрес-кіназ, які індукують ІР шляхом фосфорилування серинових залишків IRS [5].

ER-стрес. Реакція стресу ER — UPR (відповідь на незгорнуті білки, unfolded protein response), є адаптивним процесом для забезпечення правильного складання, дозрівання та контролю якості білків у ER. Три основні фактори UPR (PERK, IRE1a та ATF6) активуються при ожирінні, щоб послабити реакцію на незгорнуті білки [29]. Миші з ожирінням демонстрували посилену активність PERK та IRE1a у жировій тканині та печінці, викликаючи активацію JNK, ІКК та розвиток ІР шляхом фосфорилування IRS-1 по Ser-307 [30].

2. Діагноз, прогноз та оцінка перспективності застосування цукрознижувальних

препаратів для лікування ЦД2 з використанням моделі МНПК.

Активність PI3K/Akt/mTOR/p70S6K при ЦД2. Вивчали активацію кінцевих ланок сигнального каскаду PI3K/Akt/mTOR/p70S6K у крові хворих на ЦД2. При проведенні дослідження як матеріал використовували плазму та МНПК, які отримували із крові пацієнтів. До складу МНПК в основному входять моноцити (до 30%) і лімфоцити (до 90%) — надзвичайно пластичні клітини, які беруть участь у процесах клітинного і гуморального імунітету, а також у розвитку діабету обох типів та атеросклерозу [3, 31, 32]. Надмірна або недостатня активація компонентів та субстратів PI3K/Akt/mTOR/p70S6K у цих клітинах крові може вказувати на необхідність додаткової корекції метаболічних процесів у хворих на ЦД2. Тому клітини крові є цінним інструментом для вивчення і розуміння основних механізмів розвитку цього захворювання.

Результати аналізу продемонстрували, що рівень інсуліноподібний фактор росту 1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1), а, особливо, інсуліну в плазмі хворих на діабет, був значно вищим порівняно з рівнем контрольної групи. Підвищений рівень інсуліну у хворих на ЦД підтверджує стан гіперінсулінемії, яка пов'язана з ожирінням, ІР та діабетом [33, 34].

Відомо, що рівень IGF-1 пов'язаний із вмістом інсуліну в крові, оскільки гіперінсулінемія підвищує біодоступність IGF-1 шляхом зменшення вмісту IGF-1-зв'язуючого глобуліну-1 [3]. Інсулін також збільшує експресію IGF-1 у печінці з подальшою активацією рецептора IGF-1 та стимуляцією росту клітин. Крім того, гіперінсулінемія активує рецептор гормону росту в печінці, що спричиняє підвищену секрецію гормону, і додатково стимулює синтез IGF-1 та проліферативні процеси [35].

Для оцінки взаємодії між рівнями інсуліну та IGF-1 зі станом активності кінцевих ланок внутрішньоклітинного сигнального каскаду PI3K/Akt/mTOR/p70S6K у клітинах крові хворих на ЦД2 було досліджено активацію серин-треонінових протеїнкіназ — Akt, p70S6K, а також комплексу mTORC1. У результаті проведених досліджень було виявлено активацію всіх складових компонентів вищезазначеного сигнального шляху [33, 34, 36, 37]. Проте активації Akt кіназою mTORC2

(фосфорилування по залишку Ser473) не спостерігалось. Отже, при діабеті максимальної активації цієї протеїнкінази не відбувається. Очевидно, основний шлях активації Akt пролягає через фосфорилування залишку Thr308 протеїнкіназою PDK1. Факт активації Akt підтверджується активацією низхідних кіназ p70S6K і mTORC1. Про активацію mTORC1 свідчить фосфорилування природного інгібітора mTORC1 — PRAS40 за залишком Thr246, яке знімає пригнічення mTORC1. PRAS40, зокрема, зв'язує компонент mTORC1 — Raptor, перешкоджаючи, таким чином, взаємодії кінази з її субстратами. Активована mTORC1 своєю чергою активує наступну кіназу p70S6K. Остання кіназа фосфорилує білки рибосом і стимулює білковий синтез. Проте при надлишку нутрієнтів у крові та, відповідно, інсуліну, цей каскад постійно активований, і mTORC1 з p70S6K фосфорилують ключовий адаптерний білок — IRS-1. Відбувається пригнічення каскаду за типом зворотного зв'язку. Таке фосфорилування не тільки його інактивує, але й зумовлює деградацію IRS-1 шляхом фосфорилування по Ser422. Таким чином, ланцюг передачі сигналу переривається не тільки на рівні регуляції, а й фізично — виникає ІР [3, 5].

Існують і інші шляхи пригнічення функції IRS. Наприклад через прозапальні цитокини (IL-1; -18; -8, TNF), які секретують лімфоцити та макрофаги, інфільтровані в метаболічні тканини й, у першу чергу, у жирову тканину. У цьому випадку активуються JNK та IKK2 які також фосфорилують IRS. Збільшення вмісту вільних жирних кислот (особливо насичених) у циркуляції також веде до ІР, через активацію PKC [3, 5].

Отже, причин для виникнення ІР може бути багато, але в кінцевому підсумку все зводиться до основного механізму — фосфорилування протеїнкіназами IRS.

Вплив ЦЗТ на внутрішньоклітинні сигнальні шляхи. Активність кінцевих ланок сигнального каскаду PI3K/Akt/mTOR/p70S6K у крові хворих на ЦД2 вивчали на тлі різних схем ЦЗТ. Порівняльний аналіз вмісту фосфор-p70S6K та фосфо-PRAS40 — у МНПК хворих на ЦД2 виявив суттєву різницю залежно від схеми ЦЗТ. Так, у хворих, які отримували монотерапію МФ виявлено достовірно нижчий вміст фосфо-p70S6K порівняно з показниками

Фундаментальні дослідження

хворих, які отримували інші схеми гіпоглікемічних препаратів, зокрема: комбіновану терапію МФ та похідними сульфонілсечовини (СС), комбіновану терапію МФ, похідними СС та інгібіторами дипептидилпептидази-4 (іДПП-4), комбіновану терапію МФ з інсуліном та монотерапію інсуліном. Слід зазначити, що за терапії МФ рівень фосфо-p70S6K наближався до контрольного. Вміст фосфо-PRAS40 також був нижчим при терапії МФ, що може свідчити про пригнічення активації mTORC1 шляхом активації МФ 5' AMP-активованої протеїнкінази (5' AMP-activated protein kinase, AMPK), яка пригнічує mTORC1 за кількома механізмами [38]. Проте, ці зміни спостерігали лише в пацієнтів, які отримували комбіновану терапію МФ і похідними СС, хоча тенденція до зростання кількості фосфо-PRAS40 спостерігалась і при інших комбінаціях. Отже, нами встановлене зниження активації mTORC1 і p70S6K у хворих, які отримували монотерапію МФ, може свідчити про зниження фосфорилування IRS-1, і як наслідок, IP.

Іншою, не менш важливою кіназою, яка сприяє розвитку IP, ожирінню та ЦД2 є ERK — ключовий фермент Ret/Ras/Raf/MEK/ERK-сигнального каскаду [39]. Результати досліджень щодо визначення активації кінази в МНПК хворих на ЦД2, які отримували різні гіпоглікемічні препарати (11 — МФ, 16 — інсулін, 3 — СС) не продемонстрували вірогідних змін. Водночас, у хворих на ЦД1 чи автоімунним тиреоїдитом активація ERK1/2 у МНПК суттєво зростала, у хворих на ЦД1 з автоімунним тиреоїдитом — знижувалася до контрольного рівня, що можна пояснити конкуренцією між двома автоімунними процесами за спільні сигнальні шляхи. Отже, результати проведеної роботи показали, що лише в пацієнтів з автоімунними захворюваннями (ЦД1 або автоімунний тиреоїдит) відбувається активація MAPK/ERK-каскаду [40]. У МНПК хворих на ЦД2, який характеризується інтенсивною інфільтрацією макрофагів і лімфоцитів у метаболічні тканини, активації проліферативних процесів не відбувається. Можливо поділ таких клітин відбувається після інфільтрації. Автоімунні процеси, характерні для хворих на ЦД1 або АІТ, спричиняють посилення активації ERK1/2, що напевно

пов'язано з посиленням проліферації лімфоцитів та секреції лімфоцитами та макрофагами прозапальних цитокінів [41]. Цікаво відмітити суттєве (майже у 2,5 раза) зниження кількості ERK у плазмі хворих на ЦД2.

Вплив ЦЗТ на активність AMPK. AMPK є гетеротримером, що складається з каталітичної субодиниці (α) і двох регуляторних субодиниць (β і γ). γ -субодиниця містить чотири потенційні сайти зв'язування аденінових нуклеотидів. Субодиниця α має 2 ізоформи $\alpha 1$ і $\alpha 2$. AMPK $\alpha 1$ і $\alpha 2$ кодуються різними генами та спільно експресуються в більшості тканин для регулювання енергетичного обміну [38].

При енергетичному стресі в клітині та збільшенні концентрації АМФ, АТФ замінюється в центрах обміну на АМФ, що призводить до алостеричної активації AMPK через фосфорилування 172 треоніну α -субодиниці комплексом кіназа печінки B1 (liver kinase B1, LKB1) у відповідь на зміни клітинної енергії, або кальцій/кальмодулін-залежна кіназа β (calcium/calmodulin-dependent protein kinase β , CAMKK β), яка активується внутрішньоклітинним Ca^{2+} [38].

AMPK контролює енергетичний баланс клітини. Шляхом прямого фосфорилування метаболічних ферментів і факторів транскрипції AMPK стимулює катаболічні процеси — поглинання глюкози, жирних кислот та їх перетворення шляхом мітохондріального окислення і гліколізу. Крім того, AMPK пригнічує анаболічні процеси — синтез глюкози, глікогену, білків та ліпідів у печінці. При цукровому ЦД2 та ожирінні її активність знижується, а активність протеїнкіназ mTORC1/p70S6K підвищується, що призводить до фосфорилування IRS-1 та IP [3]. Дія гіпоглікемічних препаратів, наприклад МФ, пов'язана з активацією AMPK [42].

Встановлено, що зі збільшенням кількості HbA1c у крові, рівень активованої AMPK у лейкоцитах поступово знижується. Активність AMPK у МНПК пацієнтів із тривалістю захворювання ~ 20 років у три рази нижче, ніж у діабетиків із 10-річним стажем. Таким чином, активність AMPK у МНПК може бути індикатором діабетичної компенсації в пацієнтів із діабетом [43, 44]. При аналізі активності AMPK у клітинах крові при комбінованому лікуванні хворих на ЦД2 було показано, що

препарати МФ збільшують активність АМРК у клітинах крові пацієнтів із ЦД2 більш, ніж у 3-6 разів порівняно з хворими до лікування. Інсулін і його аналог повністю пригнічують активність АМРК, індуковану МФ у МНПК пацієнтів із ЦД2, що може свідчити про зниження терапевтичного ефекту МФ. Гліклазид MR збільшує активність АМРК у МНПК. За присутності МФ і гліклазиду рівень фосфорилування АМРК знижується. Механізм активації АМРК гліклазидом MR, ймовірно, пов'язаний з ефектом останнього на Ерас2А. Дапагліфлозин підвищує активність АМРК і посилює ефект МФ у МНПК хворих ЦД2. Отже, активність АМРК у клітинах крові може слугувати одним із показників ефективності дії гіпоглікемічних препаратів [43-45].

Слід також зазначити, що кількість АМРК α в плазмі крові пацієнтів, хворих на діабет помітно, майже в 1,4 раза підвищується. Також зростає в плазмі кількість IRS-1 (більш ніж на 30%) [46, 47].

Дані щодо причини та значення появи АМРК α та IRS-1 у плазмі крові обмежені. Рівні АМРК α 1 у плазмі були знижені в пацієнтів із хворобою Альцгеймера [48]. Останні дані також вказують на нову роль АМРК у патогенезі серцево-судинних захворювань. Делеція АМРК α 2 збільшує атеросклероз в ApoE α -мишей, ймовірно, через посилений окислювальний стрес і стрес ER. Дефіцит АМРК α 1 порушує опосередковану автофагією диференціацію моноцитів і знижує виживаність моноцитів/макрофагів, що послаблює атеросклероз в ApoE α -мишей *in vivo* [48, 49].

Наші дані та результати інших авторів свідчать, що рівень IRS-1 у крові здорових людей досить низький. Однак при серйозних захворюваннях, таких як рак, він може зростати більш ніж удвічі. Він може бути потенційним біомаркером у діагностиці раку [50]. Поки що важко припустити, який механізм його появи в плазмі крові. Швидше за все його джерелом є клітини крові або пухлинні клітини у випадку раку. Фізіологічна роль IRS не обмежується метаболізмом глюкози та ростом. Відомо, що, крім участі в опосередкуванні дії факторів росту, IRS бере участь в інших сигнальних механізмах, які ще недостатньо вивчені. IRS-1 підтримує здоров'я судин, а IRS-1 і IRS-2 регулюють обмін кісток і диференціювання адипоцитів [51].

Вплив ЦЗТ на вміст мікроРНК. МікроРНК — невеликі (17-25 нуклеотидів) ендегенні некодуючі висококонсервативні РНК, які беруть участь у численних процесах регуляції експресії генів. Вони можуть зв'язуватися з 3'-ділянкою мРНК, що не транслюється, і регулювати клітинні функції, шляхом дестабілізації мРНК та пригнічення трансляційної активності.

Профілі їх експресії та функції були ретельно вивчені. Через зміну доступності мРНК і швидкості синтезу білка мікроРНК регулюють такі процеси, як клітинний ріст, проліферація, диференціювання та апоптоз. Останні дослідження показали асоціацію ендотеліальної мікроРНК-126 і мікроРНК-142 з ЦД2. Перехресні дослідження показали помітне зниження мікроРНК-126 у хворих ЦД2. Ці зміни мікроРНК-126 були специфічними для ЦД2 з точністю до 89,2% [52].

Ми перевірили кількість циркулюючих мікроРНК-126 і мікроРНК-142 в сироватці вибраної когорти пацієнтів, які отримували звичайні препарати для лікування ЦД2 [53, 54]. Результати проведених досліджень продемонстрували, що в сироватці хворих на ЦД2 спостерігалось помітне збільшення мікроРНК-142 і зниження мікроРНК-126. При оцінці дії ЦЗТ, було виявлено, що при монотерапії дапагліфлозином і в комбінації з дапагліфлозином лікування інсуліном і МФ збільшує кількість мікроРНК-126 до рівня здорових добровольців. При лікуванні МФ, похідними СС (гліклазид) окремо або в комбінації з МФ чи дапагліфлозином рівень мікроРНК-126 стає вищим, ніж у контрольній сироватці. Ефект дапагліфлозину збігався зі зниженням рівня ET-1 в плазмі крові, що може мати причинний зв'язок.

У випадку з мікроРНК-142 рівень цієї мікроРНК знижувався нижче контрольного в усіх варіантах лікування [53, 54]. Щодо молекулярних механізмів впливу дапагліфлозину та гліклазиду на експресію мікроРНК-126 — зараз відомо дуже мало. Є дані, що неацильований грелін індукував up-регуляцію мікроРНК-126, викликаючи посилення експресії сіртуїну 1 (Sirtuin 1, SIRT1) [55]. За нашими даними і дапагліфлозин, і гліклазид активують в МНПК АМРК — основний енергетичний сенсор клітини. Відомо, що АМРК тісно контактує в клітині з SIRT1, формуючи цикл

Фундаментальні дослідження

АМПК-SIRT1, який пов'язує енергію клітини з окислювально-відновним станом. Крім того, АМПК і сиртуїни діють на загальні транскрипційні активатори та коактиватори [3, 38].

Таким чином, використання мікроРНК як діагностичних маркерів може бути перспективним напрямком досліджень. МікроРНК, що циркулюють у крові, є цінними маркерами діабету, багатьох інших системних хвороб і потенційною мішенню для терапевтичних впливів.

3. Нові можливості цукрознижувальних препаратів щодо зниження ризику серцево-судинних захворювань у хворих на ЦД2.

Артеріальна гіпертензія (АГ) і порушення ліпідного обміну у хворих на ЦД2 належать до головних факторів ризику, що сприяють розвитку серцево-судинних ускладнень і, як наслідок, підвищення рівня інвалідизації та зменшення загальної тривалості життя.

На сьогодні експериментально доведено, що АГ і дисліпідемія тісно взаємозв'язані в прогресуванні розвитку ЦД2. Вирішальну роль у виникненні АГ при цій патології відіграє ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС) [56]. Як відомо, підвищений тиск спричиняє структурно-функціональні зміни артеріальної стінки судин і сприяє розвитку атеросклерозу [57]. Його виникнення при ЦД2 визначається порушенням ліпідного обміну зі збільшенням вмісту в крові загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїдів низької щільності та зменшенням ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) [58].

Наразі препаратами вибору для пацієнтів із ЦД2 і серцево-судинними захворюваннями атеросклеротичного генезу, крім інгібіторів АПФ, є застосування сполук, механізм дії яких пов'язаний із пригніченням натрій-глюкозних транспортерів. Одним із найбільш широко використовуваних препаратів, представників цієї фармакологічної групи, є дапагліфлозин. На відміну від пероральних протидіабетичних препаратів інших класів, дапагліфлозин, крім гіпоглікемічних ефектів, здатен призводити до зниження артеріального тиску і маси тіла [59].

Для з'ясування механізмів зниження АТ під впливом дапагліфлозину, визначали активність АПФ, рівень іонів натрію і калію в надниркових залозах та сироватці крові щурів за умов експериментального моделювання ІР.

Дослідження ефекту дапагліфлозину показали, що щоденне, багаторазове впродовж 8 днів введення препарату щурам з ІР призводить до вірогідного зниження активності АПФ в сироватці крові тварин. Активність АПФ, локалізованого в надниркових залозах щурів, також має тенденцію до зниження. Разом із тим, рівень досліджуваних електролітів крові, обмін яких пов'язаний зі змінами компонентів РААС, за умов дії дапагліфлозину залишається без змін. Таким чином, зниження активності циркулюючої форми сироваткового АПФ у щурів після багаторазового введення дапагліфлозину інсулінорезистентним тваринам може бути одним із механізмів, які забезпечують зниження артеріального тиску, що може позитивно впливати на функції нирок та кардіометаболізм [60].

Як відомо, підвищений рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності ЛПВЩ та ApoA1 у плазмі асоціюється зі зниженим ризиком розвитку серцево-судинних захворювань. Окрім потенційної кардіопротекторної функції, зазначені показники також мають протидіабетичні властивості. Встановлено, що рівень ApoA1 у крові хворих на ЦД був значно нижчим, а рівень аполіпопротеїну В (apolipoprotein B, ApoB) та окиснених ЛПНЩ – вищим, ніж у крові здорових людей [61, 62]. На рівень ApoA1 впливають супутні захворювання. Хронічний автоімунний тиреоїдит (ХАТ), хронічна ниркова недостатність (ХНН) та АГ призводять до вірогідного зниження рівня ApoA1 в крові. Метою роботи було провести порівняльний аналіз впливу антидіабетичних препаратів на рівень ApoA1. Встановлено, що лікування МФ, або у вигляді монотерапії, або в поєднанні з іншими препаратами (переважно інсуліном), суттєво не впливає на рівень ApoA1 порівняно зі середнім показником для всієї групи. У хворих, які отримували сульфонілсечовину, рівень ApoA1 значно нижчий від середнього рівня для групи та норми. Значний позитивний вплив на кількість ApoA1 у плазмі спостерігався у хворих, які отримували комбінацію препаратів з інгібіторами натрійзалежного котранспортера глюкози-2 та, особливо, інгібіторами дипептидилпептидази-4 [63-65].

Ендотеліальна дисфункція (ЕД) є однією з ключових патологічних подій у розвитку

хронічних судинних ускладнень діабету. Важливим ефектом ЕД є збільшення продукції та біологічної активності сильнодійного вазоконстриктора і прозапального пептиду ET-1. Згідно із сучасними рекомендаціями, МФ продовжує залишатися препаратом першої лінії для лікування ЦД2. Встановлено, що механізм дії МФ може бути пов'язаний із біохімічними процесами в шлунково-кишковому тракті. У зв'язку з цим метою роботи було провести визначення і зіставлення рівнів ET-1, NT-proBNP і GLP-1 у крові пацієнтів із ЦД2, які отримували МФ. Кількість ET-1 у крові хворих на ЦД2 значно перевищує його концентрацію в контрольних зразках. Монотерапія МФ приводить до зниження рівня ET-1 більше, ніж на 65%. Комбінована терапія МФ з інсуліном викликає ще більше зменшення кількості ET-1. Рівень GLP-1 у крові хворих на ЦД2 значно, більше ніж удвічі, знижений порівняно зі здоровими людьми. Після лікування МФ вміст GLP-1 збільшується до контрольного рівня. Кількість NT-proBNP у крові хворих на ЦД2 перевищує контрольні значення більше, ніж удвічі. Лікування МФ приводить до зниження рівня NT-proBNP більше, ніж на 40%. Таким чином, лікування МФ 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 МФ на серцево-судинну систему [66, 67].

Теоретичні розробки

У відділі триває робота по аналізу та узагальненню даних наукової літератури щодо нових напрямків та перспектив розвитку сучасної ендокринології.

Низку оглядів було присвячено використанню стовбурових клітин для лікування різноманітних ендокринних захворювань і, особливо, діабету, розробки підходів для відновлення структури та функції підшлункової залози. Показана перспективність використання мезенхімальних стовбурових клітин, як найменш імуногенних та таких, що характеризуються численними позитивними терапевтичними властивостями [68-72].

Окрема серія робіт присвячена тонким механізмам патогенезу діабету 1 та 2 типів, з акцентом на запальні процеси як у залозі, так і інших тканинах організму. Важливим напрямком

сучасної клінічної ендокринології є аналіз механізмів виникнення ускладнень діабету – когнітивних порушень, раку та, особливо, серцево-судинних захворювань [38, 73-79].

Не залишаються поза увагою і традиційні питання сучасної молекулярної ендокринології – рецепція і внутрішньоклітинні механізми дії інсуліну, механізми дії цукрознижувальних препаратів та їх взаємодії при комбінованому лікуванні [3-6, 38, 43, 45, 80].

Висновки

1. При діабеті спостерігалась активація Akt (Thr308) в МНПК, що свідчить про активність інсулінового каскаду та активацію основної ефекторної кінази через шлях PI3K. Активація mTORC1 та її субстратів при діабеті свідчить про активацію Akt шляхом її фосфорилування PDK1, а не mTORC2, тобто, про реципрокність, а не адитивність фосфорилування та активації цієї кінази. Активність Akt у плазмі крові хворих на діабет суттєво знижується.
2. Стан фосфорилування p70S6K та PRAS40 у МНПК свідчить про активність mTORC1 та її субстратів при діабеті, що може бути важливим для оцінки патологічного процесу та ефективності лікарських препаратів. У хворих із ЦД2 на монотерапії МФ виявлено нижчий вміст фосфо-PRAS40, а отже знижену активність mTORC1 у МНПК, порівняно з показником пацієнтів на комбінованій терапії МФ і похідними СС.
3. Зниження рівня p70S6K у хворих, які отримували монотерапію МФ, може свідчити про зниження фосфорилування IRS-1, і як наслідок, ІР.
4. Показано, що активації ERK1/2 у МНПК хворих на ЦД2 не спостерігається, тоді як у хворих на ЦД1 чи автоімунним тиреоїдитом вона суттєво зростала. Однак у хворих на ЦД1 з автоімунним тиреоїдитом активація ERK1/2 у МНПК знижувалася до контрольного рівня, що можна пояснити конкуренцією між двома автоімунними процесами за спільні сигнальні шляхи. Встановлено активацію ERK1/2 у плазмі крові хворих на ЦД2.
5. Показано, що рівень AroA1 у крові хворих на ЦД був значно нижчим, а рівень AroB

Фундаментальні дослідження

та окислених ЛПНЩ — вищим, ніж у крові здорових людей. Кількість ЕТ-1 у крові хворих на ЦД2 перевищує його концентрацію в контрольних зразках. Монотерапія МФ та комбінована терапія МФ з інсуліном приводить до зниження рівня ЕТ-1. Кількість NT-проВNP у крові хворих на ЦД перевищує контрольні значення. Лікування МФ приводить до зниження рівня NT-проВNP, а також підвищення рівня GLP-1 у крові пацієнтів із ЦД2.

6. У сироватці хворих на ЦД2 спостерігалось помітне збільшення мікроРНК-142 і зниження мікроРНК-126. При оцінці дії ЦЗТ, було виявлено, що при монотерапії дапагліфлозином і в комбінації з дапагліфлозином лікування інсуліном і МФ збільшує кількість мікроРНК-126 до контрольного рівня.
7. Кількість АМРК α та IRS-1 у плазмі крові пацієнті, хворих на діабет помітно підвищується.
8. Дослідження ефекту дапагліфлозину показали, що багаторазове введення препарату щурам з ІР призводить до вірогідного зниження активності АПФ в сироватці крові тварин, що може, своєю чергою, бути одним із механізмів, які забезпечують зниження артеріального тиску.

Список використаної літератури

1. Тронько МД, Большова ОВ, Соколова ЛК, Бельчіна ЮБ. Цукровий діабет 2-го типу: етіологія, патогенез, клініка, діагностика та лікування. Практикуючий лікар. 2021;10(4):35-44 (Tronko MD, Bolshova OV, Sokolova LK, Belchina YuB. Type 2 diabetes: etiology, pathogenesis, clinic, diagnosis and treatment. Practising doctor. 2021;10(4):35-44. Ukrainian).
2. Semple RK. EJE PRIZE 2016: How does insulin resistance arise, and how does it cause disease? Human genetic lessons. Eur J Endocrinol. 2016;174(5):R209-23. doi: 10.1530/EJE-15-1131.
3. Tronko ND, Pushkarev VM, Sokolova LK, Pushkarev VV, Kovzun EI. Molecular mechanisms of the pathogenesis of diabetes mellitus and its complications. K.: TOV «Vydavnychyy dim Medknyha», 2018. 264 p. Russian.
4. 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.
5. 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.
6. Tronko ND, Kovzun EI, Pushkarev VM. Reception and intracellular mechanisms of action of insulin. Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine. 2012; 18(4):430-7. Russian.
7. Chudasama KK, Winnay J, Johansson S, Claudi T, König R, Haldorsen I, et al. SHORT syndrome with partial lipodystrophy due to impaired phosphatidylinositol 3 kinase signaling. Am J Hum Genet. 2013;93(1):150-7. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.05.023.
8. Burke JE, Vadas O, Berndt A, Finegan T, Perisic O, Williams RL. Dynamics of the phosphoinositide 3-kinase p110 δ interaction with p85 α and membranes reveals aspects of regulation distinct from p110 α . Structure. 2011;19(8):1127-37. doi: 10.1016/j.str.2011.06.003.
9. Sopasakis VR, Liu P, Suzuki R, Kondo T, Winnay J, Tran TT, et al. Specific roles of the p110 α isoform of phosphatidylinositol 3-kinase in hepatic insulin signaling and metabolic regulation. Cell Metab. 2010;11(3):220-30. doi: 10.1016/j.cmet.2010.02.002.
10. Farese RV, Sajan MP. Metabolic functions of atypical protein kinase C: "good" and "bad" as defined by nutritional status. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2010;298(3):E385-94. doi: 10.1152/ajpendo.00608.2009.
11. Bayascas JR. PDK1: the major transducer of PI 3-kinase actions. Curr Top Microbiol Immunol. 2010;346:9-29. doi: 10.1007/82_2010_43.
12. Copps KD, White MF. Regulation of insulin sensitivity by serine/threonine phosphorylation of insulin receptor substrate proteins IRS1 and IRS2. Diabetologia. 2012;55(10):2565-82. doi: 10.1007/s00125-012-2644-8.
13. Hsu PP, Kang SA, Rameseder J, Zhang Y, Ottina KA, Lim D, et al. The mTOR-regulated phosphoproteome reveals a mechanism of mTORC1-mediated inhibition of growth factor signaling. Science. 2011;332(6035):1317-22. doi: 10.1126/science.1199498.
14. Lero MW, Shaw LM. Diversity of insulin and IGF signaling in breast cancer: Implications for therapy. Mol Cell Endocrinol. 2021 May 15;527:111213. doi: 10.1016/j.mce.2021.111213.
15. Schultze SM, Jensen J, Hemmings BA, Tschopp O, Niessen M. Promiscuous affairs of PKB/AKT isoforms in metabolism. Arch Physiol Biochem. 2011;117(2):70-7. doi: 10.3109/13813455.2010.539236.
16. Moltke I, Grarup N, Jørgensen ME, Bjerregaard P, Trebak JT, Fumagalli M, et al. A common Greenlandic TBC1D4 variant confers muscle insulin resistance and type 2 diabetes. Nature. 2014;512(7513):190-3. doi: 10.1038/nature13425.
17. Düvel K, Yecies JL, Menon S, Raman P, Lipovsky AI, Souza AL, et al. Activation of a metabolic gene regulatory network downstream of mTOR complex 1. Mol Cell. 2010;39(2):171-83. doi: 10.1016/j.molcel.2010.06.022.
18. Lee S, Dong HH. FoxO integration of insulin signaling with glucose and lipid metabolism. J Endocrinol. 2017;233(2):R67-79. doi: 10.1530/JOE-17-0002.
19. Tzivion G, Dobson M, Ramakrishnan G. FoxO transcription factors; Regulation by AKT and 14-3-3 proteins. Biochim Biophys Acta. 2011;1813(11):1938-45. doi: 10.1016/j.bbamcr.2011.06.002.
20. Li X, Monks B, Ge Q, Birnbaum MJ. Akt/PKB regulates hepatic metabolism by directly inhibiting PGC-1 α transcription coactivator. Nature. 2007;447(7147):1012-6. doi: 10.1038/nature05861.
21. Degerman E, Ahmad F, Chung YW, Guirguis E, Omar B, Stenson L, et al. From PDE3B to the regulation of energy homeostasis. Curr Opin Pharmacol. 2011;11(6):676-82. doi: 10.1016/j.coph.2011.09.015.
22. Yu Q, Gao F, Ma XL. Insulin says NO to cardiovascular disease. Cardiovasc Res. 2011;89(3):516-24. doi: 10.1093/cvr/cvq349.
23. Boucher J, Kleinridders A, Kahn CR. Insulin receptor signaling in normal and insulin-resistant states. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2014;6(1):a009191. doi: 10.1101/cshperspect.a009191.
24. Гуда ББ, Пушкар'єв ВВ, Ковзун ОІ, Пушкар'єв ВМ, Тронько МД. Токсичність МАРК у карциномах ЩЗ. Механізми пригнічення сигнального каскаду (огляд літератури та власних даних). Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука. 2019;(3):84-96 (Guda BB, Pushkarev VV, Kovzun OI, Pushkarev VM, Tronko MD. Toxicity of MARK in thyroid carcinomas. Mechanisms of suppression of signal cascade (review of literature and own data). Hospital Surgery. Journal named after L.Ya.Kovalchuk. 2019;(3):84-96. Ukrainian).
25. Gehart H, Kumpf S, Ittner A, Ricci R. MAPK signalling in cellular metabolism: stress or wellness? EMBO Rep. 2010;11(11):834-40. doi: 10.1038/embo.2010.160.
26. Schenk S, Saberi M, Olefsky JM. Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation. J Clin Invest. 2008 Sep;118(9):2992-3002. doi: 10.1172/JCI34260.
27. Osborn O, Olefsky JM. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. Nat Med. 2012;18(3):363-74. doi: 10.1038/nm.2627.

28. Sun K, Kusminski CM, Scherer PE. Adipose tissue remodeling and obesity. *J. Clin. Invest.* 2011;121:2094-101.
29. Pushkarev VV, Sokolova LK, Kovzun OI, Pushkarev VM, Tronko MD. The role of endoplasmic reticulum stress and NLRP3 inflammasomes in the development of atherosclerosis. *Cytology and Genetics.* 2021;55(4):331-9. doi: 10.3103/S0095452721040113.
30. Zhang J, Gao Z, Yin J, Quon MJ, Ye J. S6K directly phosphorylates IRS-1 on Ser-270 to promote insulin resistance in response to TNF-(alpha) signaling through IKK2. *J Biol Chem.* 2008;283(51):35375-82. doi: 10.1074/jbc.M806480200.
31. Subramanian V, Ferrante AWJr. Obesity, inflammation, and macrophages. Nestle Nutr Workshop Ser Paediatr Program. 2009;63:151-9. doi: 10.1159/000209979.
32. Sokolova LK, Pushkarev VM, Pushkarev VV, Tronko ND. Diabetes and atherosclerosis. Cellular mechanisms of pathogenesis. *Endokrynologia.* 2017;22(2):127-38.
33. Vatsuba TS, Sokolova LK, Pushkarev VV, Kovzun OI, Pushkarev VM, Tronko MD. The study of the activation of mTORC1 and its substrate p70S6K involved in type 2 diabetes mellitus and oncogenetic processes. *Eastern Ukrainian Medical Journal.* 2020;8(2):182-90. doi: 10.21272/eumj.2020;8(2):182-90.
34. Vatsuba TS, Sokolova LK, Pushkarev VM, 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. Akt phosphorylation reciprocity. *Ukr Biochem J.* 2020;92(6):54-9. doi: 10.15407/ubj92.06.113.
35. Alderete TL, Byrd-Williams CE, Toledo-Corral CM, Conti DV, Weigensberg MJ, Goran MI. Relationships between IGF-1 and IGFBP-1 and adiposity in obese African-American and Latino adolescents. *Obesity (Silver Spring).* 2011;19(5):933-8. doi: 10.1038/oby.2010.211.
36. Вацеба ТС, Соколова ЛК, Пушкарёв ВВ, Ковзун ОІ, Пушкарёв ВМ, Тронько МД. Фосфорилування PRAS40 у лейкоцитах хворих на рак та діабет. *Допов Нац акад наук Укр.* 2019;5:102-7 (Vatsuba TS, Sokolova LK, Pushkarev VV, Kovzun OI, Pushkarev VM, Tronko MD. Phosphorylation of PRAS40 in leukocytes of patients with cancer and diabetes. *Dopov Nac akad nauk Ukr.* 2019;5:102-7. Ukrainian). doi: 10.15407/dopovidi2019.05.102.
37. Vatsuba 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. doi: 10.30564/jer.v1i1.674.
38. 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). *Problems of Endocrine Pathology.* 2016;(3):77-90.
39. Ozaki KI, Awazu M, Tamiya M, Iwasaki Y, Harada A, Kugisaki S, et al. Targeting the ERK signaling pathway as a potential treatment for insulin resistance and type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2016;310(8):E643-51. doi: 10.1152/ajpendo.00445.2015.
40. Pushkarev VV, Sokolova LK, Kovzun OI, Cherviakov SA, Vatsuba 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.
41. Arthur JSC, Ley SC. Mitogen-activated protein kinases in innate immunity. *Nat Rev Immunol.* 2013;13:679-92. doi: 10.1038/nri3495.
42. Meng S, Cao J, He Q, Xiong L, Chang E, Radovick S, et al. Metformin activates AMP-activated protein kinase by promoting formation of the $\alpha\beta$ heterotrimeric complex. *J Biol Chem.* 2015;290(6):3793-802. doi: 10.1074/jbc.M114.604421.
43. Pushkarev VV, Sokolova LK, Pushkarev VM, Belchina YB, Vatsuba 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. *Problems of Endocrine Pathology.* 2019;(3):74-82. doi: 10.21856/j-PEP.2019.3.10.
44. Pushkarev VV, Sokolova LK, Pushkarev VM, Belchina YB, Vatsuba 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. *Mižnarodnij Endokrinologičnij Žurnal.* 2019;15(1):23-6. doi: 0.22141/2224-0721.15.1.2019.158688.
45. 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 Nac Akad Nauk Ukr.* 2018;(5):100-4. doi: 10.15407/dopovidi2018.05.100.
46. Tronko MD, Pushkarev VV, Sokolova LK, Cherviakov 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 Nac Akad Nauk Ukr.* 2021;(5):114-7. doi: 10.15407/dopovidi2021.05.114.
47. Tronko MD, Pushkarev VV, Sokolova LK, Cherviakov SA, Belchina YuB, Kovzun OI, et al. Effects of COVID-19 and diabetes mellitus on AMPK α 1 and IRS-1 amount in the blood plasma of patients. *Dopov Nac Akad Nauk Ukr.* 2022;(3):87-91. doi: 10.15407/dopovidi2022.03.087.
48. Wang X, Zimmermann HR, Lockhart SN, Craft S, Ma T. Decreased levels of blood AMPK α 1 but not AMPK α 2 isoform in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A pilot study. *J Alzheimers Dis.* 2020;76(1):217-24. doi: 10.3233/JAD-191189.
49. Zhang M, Zhu H, Ding Y, Liu Z, Cai Z, Zou MH. AMP-activated protein kinase α 1 promotes atherogenesis by increasing monocyte-to-macrophage differentiation. *J Biol Chem.* 2017;292(19):7888-903. doi: 10.1074/jbc.M117.779447.
50. Sun X, Chen Y, Tan J, Qi X. Serum IRS-1 acts as a novel biomarker for diagnosis in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol.* 2018;11(7):3685-90.
51. Hakuno F, Fukushima T, Yoneyama Y, Kamei H, Ozoe A, Yoshihara H, et al. The novel functions of high-molecular-mass complexes containing insulin receptor substrates in mediation and modulation of insulin-like activities: emerging concept of diverse functions by IRS-associated proteins. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2015;6:73. doi: 10.3389/fendo.2015.00073.
52. Ortega FJ, Mercader JM, Moreno-Navarrete JM, Rovira O, Guerra E, Esteve E, et al. Profiling of circulating microRNAs reveals common microRNAs linked to type 2 diabetes that change with insulin sensitization. *Diabetes Care.* 2014;37(5):1375-83. doi: 10.2337/dc13-1847.
53. Pushkarev VM, Sokolova L, Zhuravel O, Pushkarev VV, Belchina YB, Tronko M. Comparison of serum miRNAs expression of diabetic patients with healthy volunteers after type 2 diabetes drugs treatment. Abstracts of 52nd EASD Annual Meeting; 2016 Sep 12-16; Munich, Germany. *Diabetologia.* 2016 Aug;59 Suppl 1 (Suppl 1): p. S352. doi: 10.1007/s00125-016-4046-9.
54. Пушкарёв ВВ, Соколова ЛК, Ковзун ОІ, Бельчіна ЮБ, Вацеба ТС, Пушкарёв ВМ, та ін. Вміст мікроРНК-126 у сироватці крові хворих на діабет 2 типу при лікуванні деякими цукрознижувачими препаратами. *Проблеми ендокринної патології.* 2020;3:81-8 (Pushkarev VV, Sokolova LK, Kovzun OI, Belchina YB, Vatsuba TS, Pushkarev VM, et al. The miRNA-126 content in the blood serum of patients with type 2 diabetes after treatment with certain hypoglycemic drugs. *Problems of Endocrine Pathology.* 2020;3:81-8. doi: 10.21856/j-PEP.2020.3.10. Ukrainian).
55. Grieco GE, Brusco N, Licata G, Nigi L, Formichi C, Dotta F, et al. Targeting microRNAs as a therapeutic strategy to reduce oxidative stress in diabetes. *Int J Mol Sci.* 2019;20(24):6358. doi: 10.3390/ijms20246358.
56. Hsueh WA, Wyne K. Renin-Angiotensin-aldosterone system in diabetes and hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2011;13(4):224-37. doi: 10.1111/j.1751-7176.2011.00449.x.
57. Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: clinical insights and vascular mechanisms. *Can J Cardiol.* 2018;34(5):575-84. doi: 10.1016/j.cjca.2017.12.005.
58. Vergès B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? *Diabetologia.* 2015;58(5):886-99. doi: 10.1007/s00125-015-3525-8.
59. Brown RE, Gupta N, Aronson R. Effect of dapagliflozin on glycemic control, weight, and blood pressure in patients with type 2 diabetes attending a specialist endocrinology practice in Canada: a retrospective cohort analysis. *Diabetes Technol Ther.* 2017;19(11):685-91. doi: 10.1089/dia.2017.0134.
60. Калинська ЛМ, Левчук НІ, Лукашеня ОС, Ковзун ОІ. Вплив дапагліфлозину на активність ангіотензин-перетворюючого

Фундаментальні дослідження

- ферменту та рівень електролітів у надниркових залозах і крові інсулінорезистентних щурів. В: Караченцев ЮІ, Козаков ОВ, Микитюк МР, редактори. «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (Двадцять Данилевські читання): Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю; 4-5 березня 2021 р.; Харків, Україна. Харків: 2021. с. 29-30 (Kalynska LM, Levchuk NI, Lukashenia OS, Kovzun OI. Effect of dapagliflozin on angiotensin-converting enzyme activity and electrolyte level in adrenal glands and blood of insulin-resistant rats. In: Karachentsev YuI, Kozakov OV, Mykytyuk MR, editors. «Achievements and prospects of experimental and clinical endocrinology» (20 th Danylev's readings): Materials of the scientific and practical conference with international participation; 2021 Mar 4-5; Kharkiv, Ukraine. Kharkiv: 2021. p. 29-30. Ukrainian).
61. 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 Nac Akad Nauk Ukr.* 2021;(4):110-3. doi: 10.15407/dopovidi2021.04.110.
 62. 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 Nac Akad Nauk Ukr.* 2021;(6):126-30. doi: 10.15407/dopovidi2021.06.126.
 63. Соколова ЛК, Бельчіна ЮБ, Червякова СА, Пушкаръов ВВ, Фурманова ОВ, Ковзун ОІ, та ін. Вплив цукрознижуючих препаратів на рівень аполіпопротеїну А1 у пацієнтів із 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).
 64. Pushkarev VV, Sokolova LK, Chervyakova SA, Belchina YB, Kovzun OI, Pushkarev VM, et al. Plasma Apolipoproteins A1/B and OxLDL Levels in patients with Covid-19 as possible markers of the disease. *Cytology and Genetics.* 2021;55(6):519-23. doi: 10.3103/S0095452721060116.
 65. Пушкаръов ВВ, Соколова ЛК, Фурманова ОВ, Вишневська ОА, Червякова СА, Бельчіна ЮБ, та ін. Рівні аполіпопротеїнів А1/В, окислених ліпопротеїнів низької щільності та субстрату рецептора інсуліну-1 у плазмі крові хворих на COVID-19 і коморбідні захворювання, як можливі маркери важкості хвороби. *Ендокринологія.* 2022;27(2):106-13 (Pushkarev VV, Sokolova LK, Furmanova OV, Vishnevskaya OA, Chervyakova SA, Belchina YB, et al. Levels of apolipoproteins A1/B, oxidized low-density lipoproteins and insulin-1 receptor substrate in the blood plasma of patients with COVID-19 and comorbid diseases as possible severity markers. *Endokrynologia.* 2022;27(2):106-13. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2022.27-2.106.
 66. Sokolova LK, Belchina YuB, Pushkarev VV, Chervyakova SA, Vatsaba 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.
 67. Sokolova LK, Belchina YuB, Pushkarev VV, Chervyakova SA, Vatsaba 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.
 68. Тронько МД, Ковзун ОІ, Пушкаръов ВМ. Застосування стовбурових клітин в ендокринології: проблеми і перспективи. *Ендокринологія.* 2021;26(4):376-95 (Tronko MD, Kovzun OI, Pushkarev VM. Application of stem cells in endocrinology: problems and prospects. *Endokrynologia.* 2021;26(4):376-95. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2021.26-4.376.
 69. 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.
 70. 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.
 71. Тронько МД, Пушкаръов ВМ, Ковзун ОІ, Пушкаръов ВВ. Основні сигнальні системи, що беруть участь у функціонуванні стовбурових клітин (огляд літератури). *Журнал Національної академії медичних наук України.* 2022;28(1):327-54 (Tronko MD, Pushkarev VM, Kovzun OI, Pushkarev VV. The main signaling systems involved in the functioning of stem cells (review of literature data). *Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.* 2022;28(1):327-54. Ukrainian). doi: 10.37621/JNAMSU-2022-1-3.
 72. Тронько МД, Пушкаръов ВМ, Ковзун ОІ, Соколова ЛК, Пушкаръов 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):325-40 (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):325-40. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2022.27-4.325.
 73. Pushkarev VM, Sokolova LK, Pushkarev VV, Tronko ND. Biochemical mechanisms connecting diabetes and cancer. Effects of methormine. *Endokrynologia.* 2018;23(2):67-79. Russian.
 74. Pushkarev VV, Sokolova LK, Kovzun OI, Pushkarev VM, Tronko MD. The role of endoplasmic reticulum stress and NLRP3. Inflammasomes in the development of atherosclerosis. *Cytology and Genetics.* 2021;55(4):43-53. doi: 10.3103/S0095452721040113.
 75. Sokolova LK, Pushkarev VM, Pushkarev VV, Kovzun OI, Tronko MD. Diabetes mellitus and atherosclerosis. The role of inflammatory processes in pathogenesis (literature review). *Mižnarodnij Endokrinologičnij Žurnal.* 2017;13(7):486-98. Russian. doi: 10.22141/2224-0721.13.7.2017.115747.
 76. Соколова ЛК, Пушкаръов ВМ, Пушкаръов 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 MD. Mechanisms of the pathogenesis of atherosclerosis in patients with diabetes. The role of NF-κB (the literature review). *Problems of Endocrine Pathology.* 2017;2:64-76. Ukrainian). doi: 10.21856/j-PEP.2017.2.10.
 77. Соколова ЛК, Пушкаръов ВМ, Пушкаръов ВВ, Ковзун ОІ, Тронько МД. Цукровий діабет і когнітивні порушення. Роль метформіну в патогенезі і лікуванні когнітивної дисфункції. (огляд літератури) Проблеми ендокринної патології. 2018;2:75-92 (Sokolova LK, Pushkarev VM, Pushkarev VV, Kovzun OI, Tronko MD. Diabetes mellitus and cognitive dysfunction. The role of metformin in pathogenesis and treatment of cognitive dysfunction (literature review). *Problems of Endocrine Pathology.* 2018;2:75-92. doi: 10.21856/j-PEP.2018.2.10. Ukrainian).
 78. Tronko ND, Pushkarev VM, Sokolova LK, Pushkarev VV. Nuclear factor NF-κB involvement in transformation of chronic inflammation into type 2 diabetes (review of literature and own data). *Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.* 2017;23(1-2):23-39. Russian.
 79. Sokolova LK, Pushkarev VM, Kovzun EI, Pushkarev VV, Tronko ND. Diabetes and atherosclerosis: epigenetic mechanisms of pathogenesis. A review. *Ukrainian Journal of Cardiology.* 2017;6:104-17. Russian.
 80. Соколова ЛК, Пушкаръов 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 and markers. *Endokrynologia.* 2021;26(2):179-87. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2021.26-2.58.

Список скорочень

АПФ — ангіотензинперетворюючий фермент
ІР — інсулінорезистентність
МНПК — мононуклеари периферичної крові
МФ — метформін
ЦД — цукровий діабет
ЦД1 — цукровий діабет 1-го типу
ЦД2 — цукровий діабет 2-го типу
ЦЗТ — цукрознижувальна терапія
АМПК — 5' AMP-activated protein kinase (5'AMP-активована протеїнкіназа);
АроА1 — apolipoprotein A1 (аполіпопротеїн А1)
ERK — extracellular signal-regulated kinase (кіназа, що регулюється позаклітинними сигналами)
ЕТ-1 — endothelin 1 (ендотелін 1)
FOXO — forkhead box protein O (білок О боксу forkhead)
GLP-1 — glucagon-like peptide-1 (глюкагоноподібний пептид-1)
IGF-1 — insulin-like growth factor 1 (інсуліноподібний фактор росту 1)
IRS — insulin receptor substrate (субстрат інсулінового рецептора)
JNK — c-Jun N-terminal kinase (c-Jun N-кінцева кіназа)
mTOR — mammalian target of rapamycin (мішень рапамцину свавців)
NT-proBNP — N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (N-кінцевий прогормон натрійуретичного пептиду головного мозку)
p70S6K — ribosomal protein S6 kinase beta-1 (рибосомальний білок S6 кіназа бета-1)
PDK1 — phosphoinositide-dependent protein kinase-1 (фосфоінозитид-залежна кіназа-1)
PI3K — phosphoinositide 3-kinase (фосфоінозитид-3-кіназа)
PRAS40 — proline-rich Akt substrate of 40 kDa (збагачений проліном субстрат 40 кДа)
ROS — reactive oxygen species (активні форми кисню)

Activity of the PI3K/Akt signaling cascade in blood plasma peripheral mononuclear cells in patients with type 2 diabetes

M.D. Tronko, O.I. Kovzun, N.I. Levchuk, V.V. Pushkarev, O.S. Lukashenia, V.M. Pushkarev

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

Abstract. The article summarizes and analyzes the data on the biochemical mechanisms of T2D development, as well as own research data on the assessment of the prospective use of antidiabetic drugs and their combinations (GLT) for the treatment of T2D. In diabetes, phosphorylation of Akt at T308 was observed in PBMC, which indicates activation of the kinase through the PI3K/PDK1 pathway, and not mTORC2, i.e., reciprocity and not additivity of Akt activation. The activity of Akt in the blood plasma of patients with diabetes is significantly reduced. The state of phosphorylation of p70S6K and PRAS40 in PBMC indicates the activity of mTORC1 and its substrates in diabetes. A decrease in the level of p70S6K in patients who re-

ceived metformin (MF) monotherapy may indicate a decrease in IRS-1 phosphorylation, and as a result, insulin resistance (IR). It was shown that the activation of ERK1/2 was not observed in the PBMC of patients with T2D, while it significantly increased in patients with type 1 diabetes or autoimmune thyroiditis. Activation of ERK1/2 in the blood plasma of patients with T2D was established. The amount of AMPK α and IRS-1 in the blood plasma of patients with diabetes was also markedly increased. The level of ApoA1 in the blood of patients with diabetes was lower, and the level of ApoB and oxidized LDL was higher than in the blood of healthy people. The amount of ET-1 and natriuretic peptide in the blood of patients with T2D exceeds its content in control samples. MF monotherapy leads to a decrease in the level of ET-1 and NT-proBNP, as well as an increase in the level of GLP-1 in the blood of patients with T2D. In the serum of patients with T2D, a marked increase in miRNA-142 and a decrease in miRNA-126 was observed. When evaluating the effect of GLT, it was found that with dapagliflozin monotherapy and dapagliflozin combination with insulin and MF, the amount of miRNA-126 increases to the control level. Studies of the effect of dapagliflozin have shown that repeated administration of the drug to rats with IR leads to a probable decrease in the activity of ACE in the blood serum of animals.

Keywords: type 2 diabetes, PI3K/Akt signaling cascade, peripheral blood mononuclear cells, antidiabetic drugs.

Для цитування: Тронько МД, Ковзун ОІ, Левчук НІ, Пушкарьов ВВ, Лукашеня ОС, Пушкарьов ВМ. Активність сигнального каскаду PI3K/Akt у плазмі та мононуклеарах периферичної крові у хворих на цукровий діабет 2-го типу. Ендокринологія. 2023;28(1):5-20. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-1.5.

Адреса для листування: Левчук Наталія Іванівна, levnataly@meta.ua; 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, чл.-кор. НАН України, акад. НАМН України, завідувач відділу фундаментальних та прикладних проблем ендокринології, директор Інституту, ORCID: 0000-0001-7421-0981; Ковзун Олена Ігорівна, д-р біол. наук, проф., чл.-кор. НАМН України, заступник директора Інституту з наукових питань, ORCID: 0000-0001-8164-7671; Левчук Наталія Іванівна, канд. біол. наук, старш. наук. співроб., старший науковий співробітник відділу фундаментальних та прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0003-0482-5176; Пушкарьов Віктор Володимирович, канд. біол. наук, старший науковий співробітник відділу фундаментальних та прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0001-5940-5510; Лукашеня Оксана Сергіївна, канд. біол. наук, старший науковий співробітник відділу фундаментальних та прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0003-0088-4099; Пушкарьов Володимир Михайлович, д-р біол. наук, старш. наук. співроб., головний науковий співробітник відділу фундаментальних та прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0003-0347-7771.

Особистий внесок: Тронько М.Д. — керівництво роботою та редактування статті; Ковзун О.І., Левчук Н.І., Пушкарьов В.В., Лукашеня О.С. і Пушкарьов В.М. — аналіз літературних джерел, написання, оформлення, редактування статті та переклад резюме.

Фундаментальні дослідження

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування НАМН України за планом науково-дослідної роботи «Вивчення активності сигнального каскаду PI3K/Akt у плазмі та мононуклеарах периферичної крові у хворих на цукровий діабет 2-го типу» ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (№ державної реєстрації: 0120U100641).

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

Стаття: надійшла до редакції 01.02.2023 р.; перероблена 06.02.2023 р.; прийнята до друку 24.03.2023 р.; надрукована 30.03.2023 р.

For citation: Tronko MD, Kovzun OI, Levchuk NI, Pushkarev VV, Lukashenia OS, Pushkarev VM. Activity of the PI3K/Akt signaling cascade in blood plasma peripheral mononuclear cells in patients with type 2 diabetes. *Endokrynologia*. 2023;28(1): 5-20. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-1.5.

Correspondence address: Levchuk Nataliia Ivanivna, levnaty@meta.ua; State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Vyshgorodska Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Tronko Mykola Dmytrovych, Dr. Sci. (Medicine), 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; Kovzun Olena Igorivna, Dr. Sci. (Biology),

Prof., Cor. Member of the NAMS of Ukraine, Deputy Director of the Institute for Scientific Affairs, ORCID: 0000-0001-8164-7671; Levchuk Nataliia Ivanivna, Cand. Sci. (Biology), Senior Scientist, Senior Research Fellow of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, ORCID: 0000-0003-0482-5176; Pushkarev Viktor Volodymyrovych, Cand. Sci. (Biology), Senior Research Fellow of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, ORCID: 0000-0001-5940-5510; Lukashenia Oksana Serhiivna, Cand. Sci. (Biology), Senior Research Fellow of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, ORCID: 0000-0003-0088-4099; Pushkarev Volodymyr Mykhaylovych, Dr. Sci. (Biology), Senior Scientist, Chief Researcher of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, ORCID: 0000-0003-0347-7771.

Personal contribution: Tronko M.D. — work management and editing; Kovzun O.I., Levchuk N.I., Pushkarev V.V., Lukashenia O.S. and Pushkarev V.M. — analysis of literature sources, writing, design, editing of the article and abstract translation.

Funding: the article was prepared within the budget funding of the NAMS of Ukraine according to the plan of research work «Study of the PI3K/Akt signaling cascade activity in peripheral blood mononuclear cells (PBMC) in patients with type 2 diabetes (T2D)» of the SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine» (№ state registration: 0120U100641).

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

Article: received February 01, 2023; revised February 06, 2023; accepted March 24, 2023; published March 30, 2023.

DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-1.21

Ендокринні дизраптори — пренатальні чинники розладів репродуктивного здоров'я¹

О.Г. Резніков,
О.В. Сачинська,
О.А. Фалюш,
А.А. Лимарева,
І.Г. Перчик

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

Резюме. В оглядовій статті висвітлюється проблема потенційної небезпеки ендокринних дизрапторів (ЕД) — хімічних забруднювачів довкілля, які здатні порушувати гормональний гомеостаз — для внутрішньоутробного плоду. Чимало ЕД, які потрапляють до організму вагітної, долають плацентарний бар'єр і становлять загрозу для розвитку плоду. Систематизовані дані основної літератури, що стосується пренатальних ефектів ЕД щодо розладів програмування нейроендокринної системи репродукції та поведінки, а також їх віддалених наслідків у людини й тварин. Негативні наслідки пренатального впливу ЕД виявляються навіть на тлі відсутності тератогенних ознак у новонароджених особин, що відповідає загальній концепції функціональної тератології. Особливу увагу приділено ефектам низьких доз, бо для багатьох ЕД характерною є відсутність прямої залежності біологічних ефектів від дози експозиції. Порівняння зі станом гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикальної системи (ГГАС) у потомства щурів, яке розвивалось в умовах експозиції вагітної матері до ЕД, показує вибірковість та уразливість саме системи репродукції в аспекті функціональних розладів. Система репродукції самців значно більш уразлива, порівняно з самицями. Перш за все, це виявляється при аналізі гормонального профілю і статевої поведінки. В огляді наведено результати власних досліджень щодо пренатальних ефектів дибутилфталату (ДБФ), ібупрофену та бісфенолу А (БФА). Вперше виявлено послаблення копулятивної поведінки в дорослих самців щурів на тлі нормальних рівнів статевих гормонів і кортикостерону внаслідок експозиції вагітних матерів до терапевтичних доз ібупрофену в критичному періоді статевої диференціації мозку (СДМ). У процесі експериментального дослідження пренатальних ефектів ДБФ вперше отримано дані про формування гіперандрогенного стану і гіперсексуальної поведінки в чоловічого потомства з наступною прискореною віковою інволюцією репродуктивних функцій. Субтератогенні дози БФА спричиняли в чоловічого потомства різко послаблені копулятивну поведінку і лордозні реакції в присутності нормального самця, а в самиць — гіпоестрогенію та псевдокопулятивну чоловічу поведінку. Таким чином, епігенетичні порушення програми СДМ унаслідок пренатального впливу ЕД у дозах, що не викликають тератогенних ефектів, мають бути враховані при ви-

¹ Стаття підготовлена за результатами виконання науково-дослідної роботи «Експериментальне дослідження репродуктивних, адаптивних та поведінкових ефектів пренатальної дії ендокринних дизрапторів» ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (№ державної реєстрації: 0120U100711).

Фундаментальні дослідження

значенні потенційної небезпеки ЕД для репродуктивного здоров'я.

Ключові слова: Ендокринні дизраптори, дибутилфталат, бісфенол А, ібупрофен, пренатальна дія, репродуктивна система, статева поведінка, щури.

ЕД і репродуктивне здоров'я

Поміж безлічі забруднювачів довкілля, які спричиняють негативний вплив на стан здоров'я людини й тварин, помітне місце посідають так звані ЕД, тобто «руйнівники» гормонального гомеостазу. Зазвичай мішенями ЕД є ендокринні залози, гормональні рецептори або ланцюги сигнальної трансдукції рецепторів і геном клітини [1].

Хоча ЕД привернули увагу дослідників ще на початку 90-х років минулого століття, справжній бум почався після появи книги Колборна, Думаноскі та Майєра «Наше вкрадене майбутнє...» [2]. Асоціація численних хвороб і патологічних станів із впливом ЕД визнана незаперечним фактом. Експозиція вагітних до ЕД може бути причиною розладів репродуктивного здоров'я потомства [3]. Особливістю патогенного впливу багатьох ЕД є відсутність прямої залежності «доза-ефект», що ускладнює встановлення порогових токсичних доз і передбачуваність реакції організму [4, 5].

Нейроендокринна система репродукції особливо уразлива до пренатальної дії ЕД. Статеву приналежність особини має суттєве значення у характері патологічних наслідків раннього впливу ЕД, зокрема, як причини розладів центральної нервової системи [6].

ЕД реалізують свою шкідливу дію різними шляхами, причетними до гормональної регуляції [3, 7]. Важливу патогенетичну роль відіграють модифікація генів і порушення фундаментальних біохімічних процесів, які забезпечують базові функції клітини-мішені.

Найчастіше геномні та негеномні ефекти ЕД здійснюються через рецептори естрогенів і андрогенів, до яких чимало з ЕД мають певну спорідненість [8]. Зокрема, БФА є прямим агоністом рецепторів естрогенів. Негеномні ефекти реалізуються через мембранні рецептори гормонів: ЕД інтерферують з кіназними сигнальними каскадами клітини. Геномні ефекти зумовлені зв'язуванням ЕД з

гормон-реагуючими елементами ядерної ДНК або епігенетичною модифікацією будови генів.

Одним із найбільш універсальних шляхів шкідливої дії ЕД є оксидативний стрес. Він характеризується надмірним утворенням вільних радикалів, активних форм кисню, що призводить до ушкодження функції та структури клітинних мембран і органел [9]. Зокрема, такі екологічні чинники порушують кількісний і якісний склад сперми завдяки розладам метаболізму в тканинах сім'яників [10]. Оксидативний стрес є важливим елементом патогенезу розладів гаметогенезу і безпліддя [11].

Особливу увагу привертають ЕД як потенційні патогенні чинники, які за умови контакту з ними вагітної жінки можуть долати плацентарний бар'єр і негативно впливати на формування нервової та ендокринної систем плоду. Незрілі системи детоксикації плода не здатні метаболізувати ЕД і тому не захищають його від негативного впливу. Тестикулярний протектор є однією з головних мішеней ЕД, порушення якого призводить до тяжких репродуктивних наслідків — недостатньої продукції тестостерону, дезорганізації сперматогенезу, неплідності тощо [12]. Доведено асоціацію підвищеної частоти народження хлопчиків із мікропенісом, гіпоспадією, крипторхізмом із присутністю в організмі вагітної жінки та плоду пестицидів на Північному Сході Бразилії, де їх використовують дуже інтенсивно [13]. Схожі дані стосовно впливу ЕД на розвиток репродуктивної системи отримали в Єгипті [14].

ЕД здатні порушувати залежне від гормонів програмування нейроендокринної системи репродукції внутрішньоутробного плоду. Попри відсутність у багатьох випадках тератогенних ефектів, тобто анатомічних вад розвитку, віддаленими наслідками пренатального впливу ЕД можуть бути розлади гормонального балансу і статевої поведінки. Останнє зумовлено порушеннями СДМ, яка відбувається в людині в другому триместрі вагітності, а в гризунів

наприкінці вагітності та протягом короткого періоду життя після народження [15, 16]. Сучасна наука розглядає подібні форми патології як епігенетичні модифікації програми індивідуального розвитку через механізми зміненої транскрипції завдяки метилуванню цитозингуанінових послідовностей у молекулах ДНК та таких посттрансляційних модифікацій гістонів як метилування, фосфорилування, ацетилювання та убіквітинуювання [17-19].

Методичні аспекти дослідження пренатальних ефектів ЕД

Дослідження потенційної небезпеки ЕД для ендокринної системи, як і до інших фізіологічних систем, стикається з певними методичними труднощами. Вони зумовлені, по-перше, тим, що в реальному житті організми вагітної та плоду можуть зазнавати впливу не одного, а суміші ЕД, як то пестициди, хімічні пластифікатори, важкі метали тощо. Друга складність полягає у вже згаданій відсутності залежності біологічних ефектів ЕД від дози, через що низькі дози експозиції можуть спричинити тяжчі наслідки, ніж великі. Тому для досліджень ЕД використовують різні експериментальні моделі [20]. Ще один важливий фактор у вивченні ЕД полягає в тому, що навіть за відсутності очевидних тератогенних ефектів у новонароджених наслідки пренатальної експозиції до ЕД можуть виявлятися у віддалені періоди життя у вигляді функціональних розладів. Дослідження цих аспектів дії будь-яких пренатальних патогенних агентів отримали назву «функціональна тератологія» [16, 21]. Концепція функціональної тератології лягла в основу наших багаторічних експериментальних досліджень.

Дослідження проводились за прийнятою в нашому відділі стандартною схемою, яка полягає у введенні в шлунок щурів Вістар гіпотетичного патогенного агента в останній тиждень вагітності, тобто з 15 по 21 день, що відповідає найбільш чутливому (критичному) періоду формування нейроендокринної регуляції репродукції гризунів, і подальшому вивченні в самців і самиць термінів статевого дозрівання і стану репродуктивної та ГГАС у дорослих тварин. У тварин вимірювали аногенітальну відстань (АГВ), яка відображає баланс андрогенів та естрогенів під час внутрішньоутробного розвитку. Терміни статевого

дозрівання визначали в самців за опущенням гонад у мошонку, у самиць — за датою відкриття вагінального отвору. Ендокринний профіль оцінювали в статевозрілих щурів за рівнем статевих і адренкортикальних гормонів у плазмі крові. Реакцію ГГАС на стрес вивчали вимірюванням концентрації кортикостерону в плазмі крові після одноденної іммобілізації щурів порівняно з базальним рівнем в інтактних тварин. Після знеживлення тварин проводили морфологічне дослідження органів репродуктивної системи, а в деяких випадках — нейроендокринних структур гіпоталамуса. У вентральній простаті (ВП) і сім'яниках вимірювали кількість продуктів перекисного окислювання ліпідів, а в змивах епідидимісів — концентрацію сперматозоїдів.

Показники статевої поведінки за чоловічим типом у самців і самиць реєстрували в присутності рецептивної самиці, в якій за тиждень до цього видаляли яєчники, а потім викликали еструс послідовним введенням естрадіолу діацетату і прогестерону [22, 23]. Тестування проводили двічі з тижневим інтервалом, зважаючи на набуття тваринами сексуального досвіду. Поведінку самців за жіночим типом досліджували в присутності сексуально досвідченого самця, причому в них заздалегідь видаляли сім'яники, а перед тестуванням послідовно вводили естрадіолу діацетат і прогестерон. Такий експериментальний підхід давав змогу відповісти на питання про те, чи здатна нейроендокринна система самця активуватись, як у нормальних самиць, під впливом жіночих статевих гормонів, що є характерним для фемінізації мозку.

Поведінку самиць за жіночим типом характеризували кількістю лордозних реакцій на присутність чи наближення нормального самця, причому в них викликали еструс введенням жіночих статевих гормонів після оваріоектомії [24]. Для оцінки можливої маскулінізації мозку самиць як наслідку порушення його СДМ вивчали поведінку в присутності рецептивної самиці.

ДБФ

Ефіри фталевої кислоти (відомі як «фталати») використовуються як пластифікатори та добавки для виробів з полівінілхлориду, нітроцелюлози та бетону і містяться в багатьох споживчих товарах. Усі складні ефіри

Фундаментальні дослідження

ортофталевої кислоти, в яких аліфатичні бічні ланцюги мають довжину від трьох до восьми атомів вуглецю, або з циклічними бічними ланцюгами можуть знижувати рівень тестостерону і впливати на розвиток особини [25].

Основними фталатними забруднювачами навколишнього середовища є ді(2-етилгексил)фталат і ДБФ [26, 27]. Як ЕД фталати здійснюють помітний антиандроенний [28, 29] та слабкий естрогенний ефекти [30, 31]. Антиандроенна дія фталатів реалізується шляхом втручання в метаболізм чоловічих статевих гормонів [25].

Беручи до уваги гіпотезу про програмування ризиків для здоров'я протягом розвитку, основи якої були закладені ще в 90-х роках дослідженнями Barker et al. [32], особливу увагу заслуговують перинатальні ефекти фталатів. Пренатальні ефекти фталатів щодо редукції синтезу тестостерону добре схарактеризовані в плодів щурів. Гестаційний вплив фталатів, описаний у щурів, може призвести до так званого фталатного синдрому, який характеризується вадами розвитку чоловічих репродуктивних органів (придатка яєчка, сім'явивідної протоки, сім'яних пухирців, передміхурової залози та зовнішніх статевих органів), гіпоспадією та крипторхізмом, а також впливами на розвиток, такими як «розсмоктування» сосків (nipple-retention), зменшення АГВ. Серйозні вади розвитку репродуктивного тракту нащадків чоловічої статі спостерігаються при експозиції матерів до високих доз фталатів (≥ 500 мг/кг маси тіла для ДБФ), тоді як зміни АГВ та «розсмоктування» сосків також відмічені й при нижчих дозах [33, 34]. Механізми розвитку фталатного синдрому, що спостерігаються в щурів після гестаційного впливу фталату, зумовлені зниженням у плода продукції тестикулярних андрогенів, зниженням передачі сигналу білка INSL3, який виробляється клітинами Лейдига і залучений до процесу опущення яєчок у мошонку, та впливом на розвиток зародкових клітин гермінативного епітелію [35]. Визначення критичних періодів експозиції для розвитку фталатного синдрому показало, що гестаційний період є найбільш чутливим, особливо під час так званого «вікна маскулізації» [35, 36]. Гестаційна експозиція до нижчих доз фталатів (≤ 250 мг/кг маси тіла для ДБФ) зазвичай не спричиняє у нащадків

анатомічних вад розвитку, однак викликає інтерес із точки зору функціональної тератології, адже деякі розлади репродуктивної системи й поведінки можуть проявитись лише після настання статевої зрілості. У літературі зустрічаються дані про порушення статевої поведінки в щурів, експонованих до фталатів протягом внутрішньоутробного розвитку та під час лактації, які не корелювали з морфологічними аномаліями; вони свідчать про порушення СДМ [37].

Пренатальні ефекти фталатів на розвиток репродуктивної системи нащадків жіночої статі досліджені значно менше. Ray B. et al. показали, що інтраперитоніальне введення дізобутилфталату на 10-й, 12-й та 14-й дні вагітності в дозах 375, 750 та 1250 мкг/кг порушує морфологію яєчників у дорослих нащадків [38]. Натомість в іншій роботі не виявлено впливу експозиції щурів до ДБФ у дозах 10, 100 або 600 мг/кг під час гестації та лактації на статевий розвиток, масу яєчників і матки та естральну циклічність, проте показано підвищення рівнів естрадіолу та прогестерону в нащадків, матері яких отримували ДБФ у найнижчій дозі, що може вплинути на фертильність щурів потомства першої генерації [39]. Hunter D. et al. показали, що в гіпоталамусах статевозрілого потомства жіночої статі самиць щурів, яким через день вводили ДБФ у дозі 500 мг/кг з 14-го дня гестації до 6 постнатального дня, на 24-й постнатальний день змінювалась експресія генів, пов'язаних зі статевою поведінкою та регуляцією осі гіпоталамус-гіпофіз-гонади [40]. Водночас автори не спостерігали змін статевої поведінки самиць та експресії, пов'язаних із нею генів *Cyp19a1*, *Ayp*, *Oxt*, *Esr2*, що кодують ароматазу, вазопресин, окситоцин і естрогенні рецептори β відповідно. З іншого боку, зміни експресії генів ГАМК-системи в секс-диморфних ділянках гіпоталамуса щурів внаслідок перинатальної дії суміші дизрапторів, що містила ДБФ [41], дозволяє припустити порушення статевої поведінки в самиць.

У ссавців СДМ відбувається під контролем фетальних тестикулярних андрогенів. У щурів критичний період цього процесу відповідає останньому тижню вагітності (15-21-й день гестації) і триває до 5-го постнатального дня. Беручи до уваги антиандроенну

активність фталатів, один із ризиків може бути пов'язаний із відхиленнями в статевій поведінці нащадків, експонованих до фталатів у критичний період СДМ. Ми припустили, що такого роду поведінкові аномалії можуть виникнути навіть після впливу низької дози фталату, яка не викликає істотних уражень репродуктивного тракту.

Враховуючи результати експериментів на щурах, проведених Національною токсикологічною програмою США (no observed adverse effect level, NOAEL) доза для ДБФ при пероральному застосуванні протягом 12-20 днів вагітності становила 66 мг/кг/добу [42]. Щоб виявити віддалені функціональні зміни нейроендокринної системи в нащадків, за відсутності суттєвих тератогенних ефектів, ми обрали дозу ДБФ 100 мг/кг. Детально результати дослідження віддалених ефектів пренатального застосування ДБФ у самців покоління F1 викладено в наших публікаціях [43-47].

У нащадків чоловічої статі на 2-й постнатальний день спостерігали вірогідне транзиторне зменшення АГВ. Статеве дозрівання нащадків обох статей у дослідних групах прискорювалось у середньому на 5,2 дня.

Дослідження віддалених ефектів ДБФ на самцях-нащадках показало, що в 6-місячному віці маса органів статевої системи та морфологічна будова ВП і сперматогенного шару сім'яників не відрізнялись від таких у контрольних тварин. Натомість морфологічні ознаки клітин Лейдига в сім'яниках цих тварин свідчили про їх функціональне напруження. Такі морфологічні відмінності корелювали з концентрацією тестостерону в плазмі крові, яка удвічі перевищувала показник контролю. Відсутність кореляції між масою додаткових статевих залоз та рівнем тестостерону в плазмі крові пояснюється тим, що, на відміну від препубертатного віку, після набуття статевої зрілості андрогени залишаються необхідними для підтримання їх структури та секреторної функції, але не посилюють проліферацію клітин в органах. З високим рівнем тестостерону в 6-місячних тварин у нашому дослідженні корелював підвищений на 20% вміст сперматозоїдів в епідидімісах. Виявлено посилення оксидативного стресу в сім'яниках піддослідних тварин, про що свідчило значне підвищення концентрації

продуктів перекисного окислювання ліпідів — малонового діальдегіду у 2,2 раза та дієнових кон'югатів в 1,4 раза.

У пренатально експонованих до ДБФ самців спостерігали гіперактивну чоловічу статеву поведінку в присутності сприйнятливої самки — скорочувалась тривалість латентних періодів першої садки та інтромісії, а також постеякуляційного рефрактерного періоду; збільшувалась кількість садок з інтромісією та еякуляцій. Таким чином, відкрито феномен гіперандрогенізму та гіперсексуальності в самців як результат пренатального впливу низьких доз ДБФ у критичний період СДМ.

Натомість у 18-місячних нащадків дослідної групи порівняно з контролем відповідного віку спостерігали значне погіршення показників стану репродуктивної системи — вірогідно зменшувалась маса додаткових статевих залоз в 1,7-2,0 рази, епідидімісів — на 20%; кількість сперматозоїдів знижувалась на 40%. У ВП цих тварин збільшувалась кількість десквамованих та апоптотичних епітеліальних клітин, тканинних базофілів та лейкоцитів; у сім'яниках кількість мікролейдигом в інтерстиціальному просторі зростала в середньому до 4-7 в органі проти 1-4 у контрольних тварин. На противагу молодим, у постарілих дослідних самців вміст тестостерону в плазмі крові знижувався більш ніж удвічі порівняно з контролем свого віку. Концентрація малонового діальдегіду та дієнових кон'югатів зростала не лише в сім'яниках, а й у ВП. У цій групі тварин значно послаблювались мотиваційний і копулятивний та був відсутній еякуляційний компоненти чоловічої статевої поведінки.

Виявлена в нашій роботі гіперактивна сексуальна поведінка молодих самців-нащадків, які пренатально піддавалися низькій дозі ДБФ, була несподіваною, враховуючи протилежні результати інших авторів, які використовували вищі дози фталатів [48, 49]. Логічно пов'язувати ці зміни з підвищеним рівнем тестостерону в плазмі крові. Що стосується даних літератури з цього питання, то вони досить суперечливі. Результати вимірювання рівня тестостерону у дорослих самців, матерям яких вводили ДБФ у дозі 100 мг/кг маси тіла протягом останнього тижня вагітності та на початку післяпологового періоду, вказували як на відсутність змін [49], так і на зниження або

Фундаментальні дослідження

навіть підвищення рівня тестостерону [50, 51]. Дворазове підвищення рівня тестостерону в плазмі в нашому дослідженні узгоджується з аналогічними спостереженнями останнього автора та вказує на значну гіперандрогенізацію тварин. Імовірно, це є рушійною силою індукованої ДБФ гіперсексуальності та, можливо, передчасного статевого дозрівання, оскільки тестостерон є гормональним активатором гіпоталамічних нейроендокринних центрів. У результаті відбувається стимуляція статевого потягу до самки, що виявлено в молодих піддослідних самців. Загалом, дані про поведінку та андрогенний статус молодих тварин вказують на надмірну маскулінізацію нейроендокринної системи, яка гіпотетично може бути пов'язана з індукованою ДБФ гіперсекрецією тестостерону яєчками внутрішньоутробного плода протягом критичного періоду СДМ. Аргументом на користь цього припущення є інформація про пряму стимулюючу дію низьких концентрацій ДБФ та його метаболіту монобутилфталату на синтез тестостерону в культурі клітин Лейдіга MLTC-1 мишей [52, 53]. Проте у високих концентраціях обидві сполуки інгібували стероїдогенез. Натомість у роботі Clewell RA et al. [54] є підтвердження припущення про транзиторну гіперсекрецію тестостерону яєчками плода щура за умов застосування ДБФ. Введення ДБФ самицям щурів у дозі 100 мг/кг маси тіла з 12 по 19 добу вагітності спричиняло пригнічення секреції тестостерону яєчками плода з подальшим швидким (протягом 24 год) відновленням рівня гормону в плазмі крові, а надалі – його зростанням вище вихідного рівня внаслідок ефекту відскоку. Ймовірно, що такий сплеск тестостерону в критичний СДМ чоловічого мозку може бути причиною його гіпермаскулінізації.

Аналогічні нашим дані про прискорене репродуктивне старіння самців, пренатально експонованих до ДБФ отримані при застосуванні діетилгексилфталату [55]. За даними літератури, і експозиція до фталатів, і старіння посилюють у клітинах Лейдіга оксидативний стрес, що може негативно вплинути на стероїдогенез [7, 56, 57]. Ймовірно, у постарілих тварин групи ДБФ існує адитивний ефект, викликаний ДБФ та віковим посиленням окисного стресу, що проявляється в прискореному

старінні репродуктивної системи. Певним доказом на підтримку цієї гіпотези може бути робота, в якій продемонстровано захисні ефекти вітаміну Е, відомого своїми антиоксидантними властивостями, щодо ушкоджень репродуктивної системи самців, пренатально експонованих до різних доз ДБФ [58].

Згідно з результатами наших досліджень, не виявлено зміни маси органів репродуктивної системи, гістологічної будови яєчників, тривалості та регулярності естральних циклів у дорослих самиць, пренатально експонованих до ДБФ. Однак у яєчниках цих тварин спостерігали тенденцію до зменшення в півтора раза загальної кількості фолікулів. Також у дорослих самиць групи ДБФ концентрація естрадіолу виявилась вірогідно вищою ($0,10 \pm 0,01$ нмоль/л) порівняно з контрольними тваринами ($0,07 \pm 0,0$ нмоль/л). Таке збільшення вмісту естрадіолу в плазмі крові тварин дослідної групи при наявній тенденції до зменшення кількості антральних фолікулів, ймовірно, пояснюється екстраваріальною конверсією андрогенів в естрогени. Це певною мірою узгоджується з вірогідно більшою масою тіла цих тварин, порівняно з контролем, а жирова тканина, як відомо, містить ароматазу – фермент, що здійснює перетворення тестостерону на естрадіол.

Аналогічні зміни вмісту статевих гормонів спостерігали Li X et al [59]. Натомість інші дослідники не виявили змін вмісту статевих гормонів у дорослих самиць, що зазнали пренатального впливу ДБФ [60, 61]. Можливо, такі розбіжності пов'язані з тим, що проби для аналізу брались під час різних стадій естрального циклу. Дослідження статевої поведінки самиць показало, що введення ДБФ щурам протягом останнього тижня вагітності в нащадків жіночої статі призводить до маскулінізації статевої поведінки, проте не супроводжується її дефемінізацією. Наскільки нам відомо, лише в трьох дослідженнях вивчалась статева поведінка самиць, перинатально експонованих до ДБФ. У двох із них лордозний коефіцієнт дослідних самиць, які перебували в стадії еструсу, не відрізнявся від контрольної групи [40, 62]. Враховуючи велику варіабельність рівнів естрадіолу протягом естральних циклів, що може викликати різницю в рівнях рецетивності між самицями, ми досліджували

статеву поведінку за нормалізованих гормональних рівнів шляхом оваріоектомії та наступного введення естрадіолу і прогестерону і теж не виявили різниці кількості лордозів тварин контрольної та дослідної груп. Натомість Lee et al., які проводили спостереження у тварин у стадії проєструсу, повідомили про нижчий коефіцієнт лордозу в дослідних самцях [60].

Маскулінізація статевої поведінки самиць дослідної групи проявлялась у появі садок на рецептивну самицю. У жодній самиці контрольної групи такої поведінки не спостерігали.

Таким чином, пренатальна експозиція щурів до ДБФ протягом критичного періоду СДМ у дозі, яка не призводить до анатомічних вад розвитку, спричиняє негативний вплив на пренатальне програмування нейроендокринної системи репродукції у тварин обох статей. Проте в самців такі зміни більш виражені.

Ібупрофен

Завдяки протизапальним і анагетичним властивостям ібупрофен є одним із найбільш уживаних безрецептурних нестероїдних протизапальних засобів. Механізм його дії полягає в неселективному інгібуванні циклооксигенази, ключового ензиму в синтезі простагландинів, які є медіаторами запалення, болю, температурних реакцій. За чинною інструкцією з медичного застосування, у перші два триместри вагітності слід утримуватись від приймання ібупрофену, за винятком крайньої необхідності. Але за наявності головного болю, запалення суглобів або гарячки вагітні жінки приймають ібупрофен, навіть попри термін вагітності. У США ібупрофен приймає майже кожна п'ята вагітна жінка, що відбивається на розвитку і поведінці дитини. У норвезькій популяції його вживають 5,9% вагітних [63], а у Великій Британії цей відсоток сягає 28% [64].

У плодів людини ібупрофен може викликати серцеві, судинні та діафрагмальні дефекти тощо [65, 66]. Майже всі дослідники погоджуються, що приймання ібупрофену не створює великого ризику розвитку крипторхізму [67, 68], хоча в дослідженнях *in vitro* на клітинних культурах і на ксенографтах ібупрофен гальмував стероїдогенез у тестикулах і порушував сперматогенез [64]. Повідомлялось про зменшення секреції тестостерону та якісних і кількісних параметрів сім'яної рідини в дорослих

мишей, народжених від матерів, що отримували ібупрофен під час вагітності [69]. Що стосується віддалених репродуктивних, ендокринних і поведінкових ефектів пренатального впливу ібупрофену, то вони досліджені вкрай недостатньо.

Досі відома лише одна, крім нашої, дослідницька робота стосовно перинатальних ефектів ібупрофену [70]. Введення ібупрофену матерям щурів-самців протягом останнього тижня вагітності не впливало на чоловічу статеву поведінку, натомість самці демонстрували ознаки жіночої поведінки в присутності нормального самця, що може вказувати на порушення СДМ. У тварин зменшувались рівень тестостерону в крові, розміри ядер клітин Лейдіга, відсоток сперматозоїдів із нормальною морфологією.

Вихідною гіпотезою наших досліджень стало припущення, що за певних умов інгібування синтезу простагландинів ібупрофеном у чоловічого потомства можуть виникати розлади чоловічої статевої поведінки. Це припущення базувалось на відомих фактах участі простагландинів в андрогензалежній СДМ у самців під час критичного періоду цього процесу [71, 72]. Натомість питання про потенційну небезпеку пренатального впливу інгібіторів циклооксигенази щодо андрогензалежної СДМ у самців залишається відкритим. Dean et al. [73] повідомили про відсутність змін рівня тестостерону й ознак крипторхізму в самців мишей, народжених матерями, які отримували ібупрофен протягом 15,5-18,5 днів вагітності, що відповідає критичному періоду СДМ, але вони не досліджували статеву поведінку. На додачу до стану репродуктивної системи, нами досліджувалась також функція ГГАС, тому що цей аспект пренатального впливу ібупрофену залишався невідомим.

Згідно з отриманими результатами, введення ібупрофену самицям щурів Вістар протягом останнього тижня гестації в дозі 30 мг/кг маси тіла двічі на день (враховуючи швидке виведення з організму) частково порушує нейроендокринне програмування чоловічої копулятивної поведінки в нащадків чоловічої статі без змін у статевій поведінці жіночого типу [74, 75]. Статеве дозрівання самців у дослідній групі наставало дещо раніше порівняно з контрольною групою. Пренатальна

Фундаментальні дослідження

дія ібупрофену викликала неповну маскулінізацію копулятивної поведінки в дорослих нащадків. Про це свідчило різке зниження сексуальної мотивації та здатності самців спаровуватися з самками, що стосувалось усіх досліджуваних показників, які характеризують центральні та периферичні компоненти регуляції статевої поведінки. Тривалість латентних періодів першої садки та першої інтромісії в першій сесії тестування збільшувалася в 3-4 рази, у другій, тобто через тиждень, ці зміни були ще більш драматичними. У щурів не спостерігалось еякуляції, а кількість садок з інтромісією зменшувалася в 6,5 рази. Тривалість латентних періодів першої інтромісії збільшилася у 23 рази, латентний період першої інтромісії подовжився в 14 разів, кількість садок з інтромісією зменшилася. Усі ці зміни відбувалися на тлі нормальних базальних рівнів статевих стероїдів — тестостерону й естрадіолу в плазмі крові. Ібупрофен не вплинув на концентрацію сперматозоїдів у змивах епідидимісів, але збільшив концентрацію малонового діальдегіду в сім'яниках і ВП, що є ознаками порушення перекисного окислювання ліпідів. Базальні концентрації кортикостерону в плазмі крові статистично не відрізнялись у дослідній та контрольній групах, а реакція ГГАС на іммобілізаційний стрес також не змінювалась: рівень кортикостерону зростав у 3-6 разів.

Слід зауважити, що деякі дослідники спостерігали зменшення рівня тестостерону в дорослих тварин, пренатально експонованих до ібупрофену [69, 70]. Крім того, наші дані суперечать результатам дослідження Valin et al. [70], які повідомили про збереження чоловічої статевої поведінки та її фемінізацію в самців, що зазнали пренатального впливу ібупрофену в ті самі терміни внутрішньоутробного життя і в майже такій самій дозі (але раз на день), як і в наших експериментах. Натомість у нашому дослідженні піддослідні самці не демонстрували лордозні реакції в присутності нормального самця. Ймовірно, різні результати зумовлені різними схемами введення ібупрофену і різними добовими дозами.

Виявлена нами неповна маскулінізація статевої поведінки в умовах пренатального інгібування циклооксигенази ібупрофеном може бути пов'язана з гальмуванням синтезу простагландину E_2 , який є ймовірним медіатором

у ланцюжку програмувального сигналу тестостерону в мозку плоду. Є підстави вважати, що маскулінізація мозку плодів самців щурів відбувається завдяки кооперативній дії естрадіолу, який утворюється з тестикулярного тестостерону, та простагландину E_2 , синтез якого стимулюється естрадіолом у мікроглії преоптичної області гіпоталамуса плоду. З'ясувалось, що одну з ключових ролей у ранній андрогензалежній маскулінізації мозку і поведінки відіграють тучні клітини: вони стимулюють синтез простагландину E_2 в мікроглії, результатом чого є зміна нейроанатомічної архітекτονіки мозку самців щурів, зокрема, ріст дендритів [72, 76, 77].

Простагландини синтезуються в мембранах клітин з арахідонової кислоти за участю двох ферментів — циклооксигеназ 1 і 2, а також специфічної термінальної синтази. Одним з аргументів їхньої участі в програмуванні мозку в напрямку маскулінізації є той факт, що рівень обох ферментів у преоптичній області мозку новонароджених самців щурів є вищим за такий у самиць [78]. Крім того, рівень простагландину E_2 збільшується в сім разів під впливом перинатально застосованого естрадіолу завдяки індукції циклооксигеназ. Це призводить до дворазового збільшення щільності розподілу дендритів у преоптичній ділянці мозку самців щурів та рівня спінофіліну, специфічного білка дендритів [77]. Увагу дослідників привернули α -аміно-3-гідрокси-5-метил-4-ізоксазолпропіонова кислота та каїнат (агоністи глутаматних рецепторів каїнатного типу) як можливих посередників маскулінізуючої дії ER2 та ER4 в процесі СДМ. Вони взаємодіють із білками динамічних іонних каналів у нервовій системі та стимулюють індуковане простагландином E_2 утворення дендритних паростків. Перинатальне застосування агоністів глутаматних рецепторів у самиць щурів спричинило маскулінізацію мозку, що виявилось у появі чоловічої статевої поведінки. Отже, протеїнкіназа А є необхідною для стимуляції простагландином E_2 утворення спінофіліну в преоптичній ділянці незрілого мозку, і, відповідно, програмування чоловічої статевої поведінки. Цей процес відбувається за участю α -аміно-3-гідрокси-5-метил-4-ізоксазолпропіонової кислоти/каїнату і метаботропних глутаматних рецепторів типів I і II [79].

Не менш імовірним поясненням патогенної дії пренатально застосованого ібупрофену є гальмівний вплив даного лікарського засобу на ферменти біосинтезу стероїдів СYP11A1, СYP17A1 і HSD17B3 в тестикулах внутрішньоутробного плоду, що було продемонстровано в експериментах із культивуванням і експлантами тестикул плодів людини, починаючи з восьмого тижня вагітності, коли залоги починають утворювати тестостерон [64], а також в аналогічних експериментах *ex vivo* з тестикулами дорослих людей [80]. Також у цій роботі було показано, що за даними клінічних спостережень, ібупрофен може викликати в чоловіків стан компенсованого гіпогонадізму.

Наявність в організмі чоловічих плодів людини й тварин у критичному періоді СДМ тестостерону є імперативною умовою нормально го перебігу цього процесу. Отже, «створений» ібупрофеном дефіцит тестостерону дійсно може бути важливим механізмом розладів програмування чоловічої статевої поведінки.

Існують дані про негативний пренатальний вплив ібупрофену на формування статевої поведінки й репродуктивний потенціал самиць щурів. Введення ібупрофену в дозах від 10 до 60 мг/кг маси тіла з 15 дня вагітності та протягом лактаційного періоду негативно вплинуло на плідність дорослого жіночого потомства і гальмувало лордозні реакції, тобто жіночу статево поведінку [81].

Отримані нами результати вкупі з даними літератури відповідають загальній концепції функціональної тератології та налаштовують на більш обережне застосування ібупрофену в період вагітності, що має зменшити ризики репродуктивної, нейроендокринної й нейропсихологічної патології в потомства.

БФА

Значну увагу серед ЕД приділяють БФА. Крім помітної естрогенної активності, він виявляє певну спорідненість до рецепторів андрогенів, тиреоїдних гормонів, активатора пероксисом. За останні 20 років БФА став одним із найбільш досліджених ЕД, оскільки це одна з найпоширеніших хімічних речовин у світовому виробництві. БФА переважно використовується у виробництві пластмас і смол, які можна знайти в різноманітних споживчих і промислових товарах, таких як епоксидні смоли, полікарбонат, картон, стоматологічні

матеріали та медичні пристрої, алюмінієві банки, термоси (внутрішнє покриття).

БФА виявляють у материнській крові, амніотичній рідині та крові плода [82]. Підтверджено, що БФА може проникати через плаценту [83], а також його виявляють у молоці матері [84]. Повідомлялося, що БФА втручається в метаболізм і передачу сигналів ендогенних стероїдних гормонів, зокрема естрогенів, і численні дослідження на багатьох видах тварин показали, що БФА може порушувати СДМ і поведінку навіть у низьких дозах [6, 85-87].

Дослідження на тваринах свідчать про те, що перинатальне введення БФА самицям щурів знижує фертильність дорослих нащадків-самців покоління F1, зменшуючи кількість та рухливість сперматозоїдів, посилюючи апоптоз і пошкоджуючи ДНК гамет [88-89]. Продемонстровано зменшення АГВ у новонароджених самців та самиць щурів, які пренатально зазнали дії низьких доз БФА [90]. Ці дані відрізняються від результатів дослідження Ferguson SA et al. [91], у якому пренатальний вплив БФА у вищій дозі не призводив до змін АГВ, що вказує на вже згадувану вище відсутність залежності ефектів дизраптора від дози.

У дорослих мишей перинатальний вплив БФА зумовив зміни АГВ, затримку статевого розвитку, зниження концентрації сироваткового та внутрішньотестикулярного тестостерону, порушення розвитку ячок і сперматогенезу, зміну біохімічних властивостей сперматозоїдів, зменшення їх кількості та рухливості [92-95]. Також є повідомлення про зв'язок між пренатальним впливом БФА та раннім настанням статевого дозрівання в нащадків жіночої статі [96].

Пренатальний вплив БФА знижував рівень тестостерону в самців мишей і підвищував рівень естрадіолу в самиць, а також спричинив пошкодження сім'яників та яєчників [97].

Безпосередній вплив БФА на розвиток фолікулярного апарату яєчників плода не викликає сумнівів, оскільки зафіксований у численних дослідженнях [89]. Показано, що введення БФА під час вагітності та лактації призводить до зменшення кількості примордіальних фолікулів в яєчниках нащадків і збільшення кількості жовтих тіл. Це супроводжувалось зростанням рівня прогестерону в плазмі крові та

Фундаментальні дослідження

активності 3β -гідроксистероїддегідрогенази в гонадах, дисбалансом рецепторів андрогенів між різними типами фолікулів і збільшенням кількості рецепторів фолікулостимулюючого гормону [98]. Також перинатальний вплив БФА зменшив кількість первинних, преантральних і загальної кількості фолікулів на 21-й постнатальний день [99]. У дослідженні, проведеному на мишах, пренатальна експозиція до БФА зменшувала кількість примордіальних фолікулів на 4-й постнатальний день [100]. Проте інше дослідження показало, що пренатальний вплив БФА збільшив загальну кількість фолікулів у самиць щурів [101]. Будь-які відмінності у впливі БФА на конкретні популяції фолікулів, ймовірно, пов'язані з різними дозами та часом впливу, які використовувалися в різних дослідженнях на гризунах.

Репродуктивна поведінка обох статей є досить чутливою до пренатального впливу БФА. Проявами сексуальної дисфункції в самців щурів після перинатальної дії БФА були пролонгація латентного періоду контакту з самкою, порушення копулятивної поведінки у вигляді зменшення кількості інтромісій та еякуляцій [102]. В іншій роботі повідомлялось про пригнічення статевої поведінки в самців щурів та відсутність змін статевої поведінки в жіночого потомства [103]. Деякі дослідження демонструють збільшення кількості лордозів і сексуальної мотивації та підвищення коефіцієнта лордозу в дорослих самиць, які зазнали пренатальної експозиції до БФА [102, 104].

Розлади статевої поведінки, при пренатальному впливі БФА можна розцінювати як порушення СДМ. Нейроендокринним центром СДМ є медіально-преоптичне ядро гіпоталамуса [16]. Як уже згадувалось, критичний період СДМ у гризунів охоплює пізню вагітність і кілька днів після пологів. Повідомлялося, що в самців щурів, матері яких отримували БФА, збільшився розмір статево-диморфних ядер преоптичної ділянки гіпоталамуса, що може свідчити про надмірну маскулінізацію мозку, що розвивається [105]. Навпаки, за іншими даними, перинатальне введення БФА призводило до помітного зменшення розмірів цих ядер у самців [106], що може свідчити про порушення СДМ. В інших дослідженнях не було виявлено

жодних змін у розмірах цієї гіпоталамічної структури [107, 108].

Результати наших досліджень показують, що введення БФА самицям щурів Вістар у щоденній дозі 25 мкг/кг, яка у 200 разів менша за NOAEL, протягом 15-21 днів вагітності не спричиняє суттєвих анатомічних (тератогенних) ефектів розвитку, за винятком збільшення АГВ у самців та самиць нащадків F1 на 10-й постнатальний день порівняно з контролем. Пренатально застосований БФА не впливав на терміни статевого дозрівання в нащадків обох статей.

Дослідження рівня стероїдних гормонів плазми крові самців та самиць у віці 6 місяців не виявило порушень гормонального гомеостазису, за винятком концентрації естрадіолу в самиць, яка була вірогідно нижчою у тварин, що зазнали пренатальної дії БФА. Отримані нами результати відрізняються від даних Moustafa та Ahmed, які спостерігали підвищення вмісту естрадіолу, спричинене пренатальною дією БФА в щурів [109]. Водночас Mahalingam та ін. спостерігали аналогічні нашим зміни рівня статевих гормонів [110]. Дослідження, проведене в рамках Консорціума, що поєднує академічні та нормативні відомості про токсичність ВРА (Consortium Linking Academic and Regulatory Insights on ВРА Toxicity, CLARITY-ВРА), не виявило впливу перинатального введення БФА на рівень естрадіолу в самиць щурів різного віку [99].

У наших дослідженнях пренатальне застосування БФА не впливало на будову сперматогенного шару порівняно з контрольною групою тварин. Проте в дослідженні інших авторів, проведеному на лінії щурів Long-Evans, пренатальне застосування БФА спричиняло в 35-денних самців руйнування сперматогенного епітелію, що проявлялося дезорганізацією та атрофією статевих клітин у сім'яних каналцях [111]. Nass та ін. [112] у своїй роботі показали, що в самців віком 3 міс. значно зменшувалась кількість сперматозоїдів при найнижчій протестованій ними дозі. У цілому їх гістологічне дослідження сім'яників та ВП не виявило суттєвих відмінностей між контрольною та дослідними групами, що збігається з нашими даними. В яєчниках тварин, що зазнали експозиції до БФА, спостерігали дегенерацію фолікулярного епітелію у вторинних фолікулах.

Деякі автори також відзначають дегенеративні зміни фолікулярного епітелію, але внаслідок тривалішої дії та вищих доз БФА, коли порушення були більш виражені [109].

За нашими даними, у сім'яниках самців щурів, які зазнали пренатальної дії БФА, вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів — малонового діальдегіду та дієнових кон'югатів — вірогідно збільшувався порівняно з контрольною групою. У ВП вміст малонового діальдегіда був вірогідно вищим порівняно з контролем.

Введення БФА самкам щурів протягом останнього тижня вагітності майже повністю гальмує прояви копулятивних компонентів чоловічої статевої поведінки в дорослого чоловічого потомства. Важливо підкреслити, що пренатально застосований БФА зумовлює аномалії статевої поведінки в дорослих тварин на тлі нормального рівня тестостерону в плазмі крові [113]. Результати морфологічного та каріометричного досліджень демонструють зменшення функціональної активності нейронів медіально-преоптичного ядра гіпоталамуса в самців. Ці зміни корелюють із гальмуванням чоловічої статевої поведінки, тому що нейроендокринний центр її регуляції розташований саме в преоптичній ділянці гіпоталамуса гризунів.

На тлі відсутності змін жіночої статевої поведінки в дорослих самок нащадків, що зазнали пренатального впливу БФА, спостерігали прояви чоловічої статевої поведінки у вигляді садок і псевдокопулятивних рухів. Результати морфологічного дослідження медіально-преоптичного ядра збігаються з отриманими даними щодо маскулінізації статевої поведінки самиць внаслідок пренатального впливу БФА, з одночасним збереженням типової поведінки за жіночим типом. Оскільки маскулінізація мозку відбувається за безпосередньої участі естрогенних посередників [15], отримані результати стосовно зменшення функціональної активності нейронів медіально-преоптичного ядра в самців та маскулінізації мозку самиць, які зазнали пренатальної експозиції БФА, можуть пояснюватись його естрогенною активністю. Таким чином, є підстави вважати, що наднизькі дози БФА небезпечні для репродуктивного здоров'я нащадків, які пренатально піддавалися дії цього ЕД.

Висновок

Дані літератури та результати власних досліджень свідчать про епігенетичні порушення програми СДМ унаслідок пренатального впливу ДБФ, ібупрофену, БФА та інших ЕД у дозах, що не викликають тератогенних ефектів і, отже, мають бути враховані при визначенні потенційної небезпеки ЕД для репродуктивного здоров'я.

Список використаної літератури

1. Reznikov AG. Reproductive targets of endocrine disruptors. *Reprod Endocrinol.* 2014;17:14-21. doi: 10.18370/2309-4117.2014.17.14-21. Russian.
2. Colborn T, Dumanoski D, Myers JP. Our stolen future: are we threatening our fertility, intelligence, and survival?—A scientific detective story. New York: EP Dutton, 1996. 306 p.
3. Marques-Pinto A, Carvalho D. Human infertility: are endocrine disruptors to blame? *Endocr Connect.* 2013 Sep 17;2(3):R15-29. doi: 10.1530/EC-13-0036.
4. Welshons WV, Nagel SC, Saal FS. Large effects from small exposures. III. Endocrine mechanisms mediating effects of bisphenol A at levels of human exposure. *Endocrinology.* 2006 Jun;147(6 Suppl):S56-69. doi: 10.1210/en.2005-1159.
5. Prins GS, Patisaul HB, Belcher SM, Vandenberg LN. CLARITY-BPA academic laboratory studies identify consistent low-dose Bisphenol A effects on multiple organ systems. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2019 Aug;125(Suppl 3):14-31. doi: 10.1111/bcpt.13125
6. Rebuli ME, Patisaul HB. Assessment of sex specific endocrine disrupting effects in the prenatal and pre-pubertal rodent brain. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2016 Jun;160:148-59. doi: 10.1016/j.jsbmb.2015.08.021.
7. Sidorkiewicz I, Zaręba K, Wołczyński S, Czerniecki J. Endocrine-disrupting chemicals—Mechanisms of action on male reproductive system. *Toxicol Ind Health.* 2017 Jul;33(7):601-9. doi: 10.1177/0748233717695160.
8. Lee HR, Jeung EB, Cho MH, Kim TH, Leung PC, Choi KC. Molecular mechanism(s) of endocrine-disrupting chemicals and their potent oestrogenicity in diverse cells and tissues that express oestrogen receptors. *J Cell Mol Med.* 2013 Jan;17(1):1-11. doi: 10.1111/j.1582-4934.2012.01649.x.
9. Барабой ВА, Резніков ОГ. Фізіологія, біохімія і психологія стресу. К.: Інтерсервіс; 2013. 314 с. (Baraboy VA, Reznikov OG. Physiology, biochemistry and psychology of stress. K Interservice, 2013. 314 p. Ukrainian.)
10. Tsebrzhinsky OI, Pochernyaeva VF, Dmitrenko NA. Prooxidant-antioxidant system of testicles and sperm. *Poltava, 2008.* 101 p. Russian.
11. Aitken RJ, Bromfield EG, Gibb Z. Oxidative stress and reproductive function: The impact of oxidative stress on reproduction: a focus on gametogenesis and fertilization. *Reproduction.* 2022 Oct 26;164(6):F79-94. doi: 10.1530/REP-22-0126.
12. Wan HT, Mruk DD, Wong CK, Cheng CY. Targeting testis-specific proteins to inhibit spermatogenesis: lesson from endocrine disrupting chemicals. *Expert Opin Ther Targets.* 2013 Jul;17(7):839-55. doi: 10.1517/14728222.2013.791679.
13. Gaspari L, Sampaio DR, Paris F, Audran F, Orsini M, Neto BJ, et al. High prevalence of micropenis in 2710 male newborns from an intensive-use pesticide area of Northeastern Brazil. *Int J Androl.* 2012 Jun;35(3):253-64. doi: 10.1111/j.1365-2605.2011.01241.x.
14. Kholly ME, Hamza RT, Saleh M, Elsedfy H. Penile length and genital anomalies in Egyptian male newborns: epidemiology and influence of endocrine disruptors. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2013;26(5-6):509-13. doi: 10.1515/jpem-2012-0350.
15. Reznikov AG. Hormone-neurotransmitter imprinting in the neuroendocrine control of reproduction. New York: Harwood Academic Publishers; 1994. 90 p.
16. Резніков О.Г. Перинатальне програмування розладів ендокринних

Фундаментальні дослідження

- функції і поведінки. К.: Наукова думка; 2019. 271 с. (Reznikov AG. Perinatal programming of disorders of endocrine functions and behavior. Kyiv: Naukova dumka, 2019. 271 p. Ukrainian).
17. Perera F, Herbstman J. Prenatal environmental exposures, epigenetics, and disease. *Reprod Toxicol.* 2011 Apr;31(3):363-73. doi: 10.1016/j.reprotox.2010.12.055.
 18. Doshi T, Mehta SS, Dighe V, Balasinar N, Vanage G. Hypermethylation of estrogen receptor promoter region in adult testis of rats exposed neonatally to bisphenol A. *Toxicology.* 2011 Nov 18;289(2-3):74-82. doi: 10.1016/j.tox.2011.07.011.
 19. Vaiserman A. Early-life exposure to endocrine disrupting chemicals and later-life health outcomes: an epigenetic bridge? *Aging and Disease.* 2014 Jan 28;5(6):419-29. doi: 10.14336/AD.2014.0500419.
 20. Boizet-Bonhoure B, Déjardin S, Rossitto M, Poulat F, Philibert P. Using Experimental models to decipher the effects of acetaminophen and NSAIDs on reproductive development and health. *Front Toxicol.* 2022 Mar 8;4:835360. doi: 10.3389/ftox.2022.835360
 21. Reznikov AG. Developmental neuroendocrinology of reproduction and adaptation: lessons from animal research. *Fiziol Zh.* 2021;67(3):54-74. doi: 10.15407/fz67.03.054.
 22. Holson RR, Gough B, Sullivan P, Badger T, Sheehan DM. Prenatal dexamethasone or stress but not ACTH or corticosterone alter sexual behavior in male rats. *Neurotoxicol Teratol.* 1995 Jul-Aug;17(4):393-401. doi: 10.1016/0892-0362(94)00074-n.
 23. Hull EM, Dominguez JM. Sexual behavior in male rodents. *Horm Behav.* 2007 Jun;52(1):45-55. doi: 10.1016/j.yhbeh.2007.03.030.
 24. Canchola E, Rodríguez-Medina M, Dueñas-Tentori H, Mercado E, Rosado A. Ca²⁺/calmodulin system: participation in the progesterone-induced facilitation of lordosis behavior in the ovariectomized estrogen-primed rat. *Pharmacol Biochem Behav.* 1996 Jun;54(2):403-7. doi: 10.1016/0091-3057(95)02086-1.
 25. Li H, Spade DJ. Reproductive toxicology: environmental exposures, fetal testis development and function: phthalates and beyond. *Reproduction.* 2021 Oct 5;162(5):F147-67. doi: 10.1530/REP-20-0592.
 26. Gao DW, Wen ZD. Phthalate esters in the environment: A critical review of their occurrence, biodegradation, and removal during wastewater treatment processes. *Sci Total Environ.* 2016 Jan 15;541:986-1001. doi: 10.1016/j.scitotenv.2015.09.148.
 27. Szweczyńska M, Dobrzyńska E, Pośniak M. Determination of phthalates in particulate matter and gaseous phase emitted in indoor air of offices. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2021 Nov;28(42):59319-27. doi: 10.1007/s11356-020-10195-3.
 28. Doyle TJ, Bowman JL, Windell VL, McLean DJ, Kim KH. Transgenerational effects of di-(2-ethylhexyl) phthalate on testicular germ cell associations and spermatogonial stem cells in mice. *Biol Reprod.* 2013 May 2;88(5):112. doi: 10.1095/biolreprod.112.106104.
 29. Martino-Andrade AJ, Liu F, Sathyanarayana S, Barrett ES, Redmon JB, Nguyen RH, et al. Timing of prenatal phthalate exposure in relation to genital endpoints in male newborns. *Andrology.* 2016 Jul;4(4):585-93. doi: 10.1111/andr.12180.
 30. Filipiak E, Walczak-Jędrzejowska R, Krupiński M, Oszukowska E, Marchlewska K, Dągoński J, et al. Di(n-butyl) phthalate has no effect on the rat prepubertal testis despite its estrogenic activity *in vitro*. *Folia Histochem Cytobiol.* 2011;49(4):685-9. doi: 10.5603/fhc.2011.0092.
 31. Chen X, Xu S, Tan T, Lee ST, Cheng SH, Lee FW, et al. Toxicity and estrogenic endocrine disrupting activity of phthalates and their mixtures. *Int J Environ Res Public Health.* 2014 Mar 14;11(3):3156-68. doi: 10.3390/ijerph110303156.
 32. Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA, Robinson JS. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet.* 1993 Apr 10;341(8850):938-41. doi: 10.1016/0140-6736(93)91224-a.
 33. Fisher JS, Macpherson S, Marchetti N, Sharpe RM. Human 'testicular dysgenesis syndrome': a possible model using in-utero exposure of the rat to dibutyl phthalate. *Hum Reprod.* 2003 Jul;18(7):1383-94. doi: 10.1093/humrep/deg273.
 34. Foster PM. Disruption of reproductive development in male rat offspring following *in utero* exposure to phthalate esters. *Int J Androl.* 2006 Feb;29(1):140-7. doi: 10.1111/j.1365-2605.2005.00563.x.
 35. Blessinger TD, Euling SY, Wang L, Hogan KA, Cai C, Klinefelter G, et al. Ordinal dose-response modeling approach for the phthalate syndrome. *Environ Int.* 2020 Jan;134:105287. doi: 10.1016/j.envint.2019.105287.
 36. Driesche S, Kilcoyne KR, Wagner I, Rebouret D, Boyle A, Mitchell R, et al. Experimentally induced testicular dysgenesis syndrome originates in the masculinization programming window. *JCI Insight.* 2017 Mar 23;2(6):e91204. doi: 10.1172/jci.insight.91204.
 37. Moore RW, Rudy TA, Lin TM, Ko K, Peterson RE. Abnormalities of sexual development in male rats with *in utero* and lactational exposure to the antiandrogenic plasticizer Di(2-ethylhexyl) phthalate. *Environ Health Perspect.* 2001 Mar;109(3):229-37. doi: 10.1289/ehp.01109229.
 38. Ray B, D'Souza AS, Kumar V, Pugazhandhi B, D'Souza MR, Nayak D, et al. Ovarian development in Wistar rat treated prenatally with single dose diisobutyl phthalate. *Bratisl Lek Listy.* 2012;113(10):577-82. doi: 10.4149/blil_2012_129.
 39. Xie Z, Wang J, Fen Dai F, Jin X, Kele Wu K, Chen Q, et al. Effects of maternal exposure to di-n-butyl phthalate during pregnancy and breastfeeding on ovarian development and function of F1 female rats. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2016 Apr;43:38-43. doi: 10.1016/j.etap.2016.01.022.
 40. Hunter D, Heng K, Mann N, Anand-Ivell R, Ivell R. Maternal exposure to dibutyl phthalate (DBP) or diethylstilbestrol (DES) leads to long-term changes in hypothalamic gene expression and sexual behavior. *Int. J. Mol. Sci.* 2021 Apr 17;22(8):4163. doi: 10.3390/ijms22084163.
 41. Lichtensteiger W, Bassetti-Gaille C, Faass O, Axelstad M, Boberg J, Christiansen S, et al. Differential gene expression patterns in developing sexually dimorphic rat brain regions exposed to antiandrogenic, estrogenic, or complex endocrine disruptor mixtures: glutamatergic synapses as target. *Endocrinology.* 2015 Apr;156(4):1477-93. doi: 10.1210/en.2014-1504.
 42. 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.
 43. Резніков ОГ, Сачинська ОВ, Лимарева АА, Фалюш ОА, Перчик ІГ. Гіперсексуальна поведінка та гіперандрогенізм у самців щурів F₁, спричинені введенням дибутилфталату вагітним самцями. *Фізіол журн.* 2017;63(5):13-20 (Reznikov AG, Sachynska OV, Limareva AA, Falyush OA, Perchik IG. Hypersexual behavior and hyperandrogenism in F₁ male rats caused by dibutylphthalate treatment of pregnant mothers. *Fiziol Zh.* 2017;63(5):13-20. Ukrainian). doi: <https://doi.org/10.15407/fz63.05.013>.
 44. Резніков ОГ, Сачинська ОВ, Лимарева АА. Вікова динаміка змін статевої поведінки й андрогенного статусу в самців щурів, спричинених пренатальною експозицією до низьких доз дибутилфталату. *Журнал Національної академії медичних наук України.* 2019;25(3):260-7 (Reznikov AG, Sachynska OV, Lymareva AA. Age dynamics of changes in sexual behavior and androgen status of male rats caused by prenatal exposure to low dose dibutylphthalate. *Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.* 2019;25(3):260-7. Ukrainian).
 45. 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):173-81. doi: 10.1007/s43188-020-00050-5.
 46. Резніков ОГ, Лимарева АА. Зміни перекисного окислення ліпідів у репродуктивних органах самців щурів внаслідок трансплацентарної дії хімічних ендокринних дизрапторів. *Журнал Національної академії медичних наук України.* 2021;27(1):12-7 (Reznikov AG, Lymareva AA. Changes in lipid peroxidation in the reproductive organs of male rats due to the transplacental action of chemical endocrine disruptors. *Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.* 2021;27(1):12-7. Ukrainian). doi: 10.37621/JNAMSU-2021-1-8.
 47. Полякова ЛІ, Резніков ОГ. Гістологічні та каріометричні зміни медіально-преоптичного ядра гіпоталамуса самців щурів, експонованих до низьких доз дибутилфталату під час внутрішньоутробного розвитку. *Ендокринологія.* 2021.26(1):49-58 (Polyakova LI, Reznikov AG. Histological and karyometric changes of the medial-preoptic nucleus of the male rat hypothalamus exposed to low doses of dibutylphthalate during fetal development. *Endokrynologia.* 2021.26(1):49-58. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2021.26-1.92.
 48. Foster PM, Cattley RC, Mylchreest E. Effects of di-n-butyl phthalate (DBP) on male reproductive development in the rat: implications for human risk assessment. *Food Chem Toxicol.* 2000;38(1 Suppl):S97-9. doi: 10.1016/s0278-6915(99)00128-3.

49. Scarano WR, Toledo FC, Guerra MT, Pinheiro PF, Domeniconi RF, Felisbino SL, et al. Functional and morphological reproductive aspects in male rats exposed to di-n-butyl phthalate (DBP) *in utero* and during lactation. *J Toxicol Environ Health A*. 2010;73(13-14):972-84. doi: 10.1080/15287391003751760.
50. Drake AJ, Driesche S, Scott HM, Hutchison GR, Seckl JR, Sharpe RM. Glucocorticoids amplify dibutyl phthalate-induced disruption of testosterone production and male reproductive development. *Endocrinology*. 2009 Nov;150(11):5055-64. doi: 10.1210/en.2009-0700.
51. Motohashi M, Wempe MF, Mutou T, Okayama Y, Kansaku N, Takahashi H, et al. In utero-exposed di(n-butyl) phthalate induce dose dependent, age-related changes of morphology and testosterone-biosynthesis enzymes/associated proteins of Leydig cell mitochondria in rats. *J Toxicol Sci*. 2016 Apr;41(2):195-206. doi: 10.2131/jts.41.195.
52. Wang Y, Song L, Hong X, Cui L, Zhang Z, Xiao H, et al. Low concentrations mono-butyl phthalate stimulates steroidogenesis by facilitating steroidogenic acute regulatory protein expression in mouse Leydig tumor cells (MLTC-1). *Chem Biol Interact*. 2006 Dec 1;164(1-2):15-24. doi: 10.1016/j.cb.2006.08.022.
53. Chen X, Zhou QH, Leng L, Chen X, Sun ZR, Tang NJ. Effects of di(n-butyl) and monobutyl phthalate on steroidogenesis pathways in the murine Leydig tumor cell line MLTC-1. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2013 Sep;36(2):332-8. doi: 10.1016/j.etap.2013.04.013.
54. Clewell RA, Kremer JJ, Williams CC, Campbell JL, Sochaski MA, Andersen ME, et al. Kinetics of selected di-n-butyl phthalate metabolites and fetal testosterone following repeated and single administration in pregnant rats. *Toxicology*. 2009 Jan 8;255(1-2):80-90. doi: 10.1016/j.tox.2008.10.010.
55. Barakat R, Lin PP, Rattan S, Brehm E, Canisso IF, Abosalum ME, et al. Prenatal exposure to DEHP induces premature reproductive senescence in male mice. *Toxicol Sci*. 2017 Mar 1;156(1):96-108. doi: 10.1093/toxsci/kfw248.
56. Aly HA, Hassan MH, El-Beshbishy HA, Alahdal AM, Osman AM. Dibutyl phthalate induces oxidative stress and impairs spermatogenesis in adult rats. *Toxicol Ind Health*. 2016 Aug;32(8):1467-77. doi: 10.1177/0748233714566877.
57. Wang Y, Chen F, Ye L, Zirkin B, Chen H. Steroidogenesis in Leydig cells: effects of aging and environmental factors. *Reproduction*. 2017 Oct;154(4):R111-R122. doi: 10.1530/REP-17-0064.
58. Heidari T, Batavani RA, Malekinejad H, Hobbenaghi R. Evaluation of di-n-butyl phthalate reproductive toxicity in pregnant rats and their offspring and assessment of vitamin E administration in reducing toxicity. *Vet Res Forum*. 2022 Jun;13(2):201-8. doi: 10.30466/vrf.2020.118147.2806.
59. Li X, Jiang L, Cheng L, Chen H. Dibutyl phthalate-induced neurotoxicity in the brain of immature and mature rat offspring. *Brain Dev*. 2014 Sep;36(8):653-60. doi: 10.1016/j.braindev.2013.09.002.
60. Lee HC, Yamanouchi K, Nishihara M. Effects of perinatal exposure to phthalate/adipate esters on hypothalamic gene expression and sexual behavior in rats. *J Reprod Dev*. 2006 Jun;52(3):343-52. doi: 10.1262/jrd.17096.
61. Zhang J, Zhou K, Cheng R, Yang M, Shen X, Luo X, et al. Maternal perinatal exposure to dibutyl phthalate promotes ovarian dysfunction in adult female offspring via downregulation of TGF- β 2 and TGF- β 3. *Reprod Sci*. 2022 Aug;29(8):2401-13. doi: 10.1007/s43032-021-00785-y.
62. Guerra MT, Scarano WR, Toledo FC, Franci JAA, Kempinas WDG. Reproductive development and function of female rats exposed to di-n-butyl-phthalate (DBP) *in utero* and during lactation. *Reprod Toxicol*. 2010 Jan;29(1):99-105. doi: 10.1016/j.reprotox.2009.10.005.
63. Nezvalová-Henriksen K, Spigset O, Nordeng H. Effects of ibuprofen, diclofenac, naproxen, and piroxicam on the course of pregnancy and pregnancy outcome: a prospective cohort study. *BJOG*. 2013 Jul;120(8):948-59. doi: 10.1111/1471-0528.12192.
64. 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.
65. Burdan F, Starosławska E, Szumiło J, Dworżańska A, Dworżański W, Kubiatowski T, et al. Developmental toxicity of the over-the-counter analgetics and antipyretics. *Pol Merkur Lekarski*. 2012 Jun;32(192):410-3. Polish.
66. Burdan F, Starosławska E, Szumiło J. Prenatal tolerability of acetaminophen and other over-the-counter non-selective cyclooxygenase inhibitors. *Pharmacol Rep*. 2012;64(3):521-7. doi: 10.1016/s1734-1140(12)70847-2.
67. Jensen MS, Rebordosa C, Thulstrup AM, Toft G, Sørensen HT, Bonde JP, et al. Maternal use of acetaminophen, ibuprofen, and acetylsalicylic acid during pregnancy and risk of cryptorchidism. *Epidemiology*. 2010 Nov;21(6):779-85. doi: 10.1097/EDE.0b013e3181f20bed.
68. Gurney J, Richiardi L, McGlynn KA, Signal V, Sarfati D. Analgesia use during pregnancy and risk of cryptorchidism: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2017 May 1;32(5):1118-29. doi: 10.1093/humrep/dex047.
69. Rossitto M, Marchive C, Pruvost A, Sellem E, Ghetta A, Badiou S, et al. Intergenerational effects on mouse sperm quality after *in utero* exposure to acetaminophen and ibuprofen. *FASEB J*. 2019 Jan;33(1):339-57. doi: 10.1096/fj.201800488RRR.
70. Balin PDS, Jorge BC, Leite ARR, Borges CS, Oba E, Silva EJR, et al. Maternal exposure to ibuprofen can affect the programming of the hypothalamus of the male offspring. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2020 Mar;111:104576. doi: 10.1016/j.yrtph.2020.104576.
71. Van Ryzin JW, Yu SJ, Perez-Pouchoulen M, McCarthy MM. Temporary depletion of microglia during the early postnatal period induces lasting sex-dependent and sex-independent effects on behavior in rats. *eNeuro*. 2016 Dec 8;3(6):ENEURO.0297-16.2016. doi: 10.1523/ENEURO.0297-16.2016.
72. Lenz KM, Pickett LA, Wright CL, Davis KT, Joshi A, McCarthy MM. Mast cells in the developing brain determine adult sexual behavior. *J Neurosci*. 2018 Sep 12;38(37):8044-59. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1176-18.2018.
73. Dean A, Mungall W, McKinnell C, Sharpe RM. Prostaglandins, masculinization and its disorders: effects of fetal exposure of the rat to the cyclooxygenase inhibitor- indomethacin. *PLoS One*. 2013 May 3;8(5):e62556. doi: 10.1371/journal.pone.0062556.
74. Reznikov AG., Sachynska OV, Lymareva AA, Faliush OA, Perchuk IG. Endocrine and behavioral effects in male rats after birth with their pregnant mother taking ibuprofen. *Fiziol Zh*. 2022;68(6):3-11. doi: 10.15407/fz68.06.003.
75. 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):319-24. doi: 10.31793/1680-1466.2022.27-4.319.
76. Amateau SK, McCarthy MM. A novel mechanism of dendritic spine plasticity involving estradiol induction of prostaglandin-E2. *J Neurosci*. 2002 Oct 1;22:8586-96. doi: 10.1523/JNEUROSCI.122-19-08586.2002.
77. Amateau SK, McCarthy MM. Induction of PGE2 by estradiol mediates developmental masculinization of sex behavior. *Nat Neurosci*. 2004 Jun;7(6):643-50. doi: 10.1038/nn1254.
78. Wright CL, Burks SR, McCarthy MM. Identification of prostaglandin E2 receptors mediating perinatal masculinization of adult sex behavior and neuroanatomical correlates. *Dev Neurobiol*. 2008 Oct;68(12):1406-19. doi: 10.1002/dneu.20665.
79. Wright CL, McCarthy MM. Prostaglandin E2-induced masculinization of brain and behavior requires protein kinase A, AMPA/kainate, and metabotropic glutamate receptor signaling. *J Neurosci*. 2009 Oct 21;29(42):13274-82. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3603-09.2009.
80. Kristensen DM, Desdoits-Lethimonier C, Mackey AL, Dalgaard MD, Masi F, Munkbøl CH, et al. Ibuprofen alters human testicular physiology to produce a state of compensated hypogonadism. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018 Jan 23;115(4):E715-24. doi: 10.1073/pnas.1715035115.
81. Jorge BC, Balin PS, Carneiro GB, Belletti R, Reis ACC, Stein J, et al. Ibuprofen compromises sexual behavior and fertility in female rats exposed during the perinatal period. *Toxicol Environ Chem*. 2020 Oct 1;102(9):490-505. doi: 10.1080/02772248.2020.1824257.
82. Vandenberg LN, Chahoud I, Padmanabhan V, Paumgartten FJR, Schoenfelder G. Biomonitoring studies should be used by regulatory agencies to assess human exposure levels and safety of bisphenol A. *Environ Health Perspect*. 2010 Aug;118(8):1051-4. doi: 10.1289/ehp.0901717.
83. Corbel T, Gayraud V, Puel S, Lacroix MZ, Berrebi A, Gil S, et al. Bidirectional placental transfer of bisphenol A and its main metabolite, bisphenol A-glucuronide, in the isolated perfused human placenta. *Reprod Toxicol*. 2014 Aug;47:51-8. doi: 10.1016/j.reprotox.2014.06.001.
84. Mendonca K, Hauser R, Calafat AM, Arbuckle TE, Duty SM. Bisphenol A concentrations in maternal breast milk and infant urine.

Фундаментальні дослідження

- Int Arch Occup Environ Health. 2014 Jan;87(1):13-20. doi: 10.1007/s00420-012-0834-9.
85. Wolstenholme JT, Rissman EF, Connelly JJ. The role of Bisphenol A in shaping the brain, epigenome and behavior. *Horm Behav.* 2011 Mar;59(3):296-305. doi: 10.1016/j.yhbeh.2010.10.001.
 86. Patisaul HB, Sullivan AW, Radford ME, Walker DM, Adewale HB, Winnik B, et al. Anxiogenic effects of developmental bisphenol A exposure are associated with gene expression changes in the juvenile rat amygdala and mitigated by soy. *Plos One.* 2012;7(9):e43890. doi: 10.1371/journal.pone.0043890.
 87. Jasarevic E, Williams SA, Vandas GM, Ellersieck MR, Liao C, Kannan K, et al. Sex and dose-dependent effects of developmental exposure to bisphenol A on anxiety and spatial learning in deer mice (*Peromyscus maniculatus bairdii*) offspring. *Horm Behav.* 2013 Jan;63(1):180-9. doi: 10.1016/j.yhbeh.2012.09.009.
 88. Salian S, Doshi T, Vanage G. Perinatal exposure of rats to bisphenol A affects the fertility of male offspring. *Life Sci.* 2009 Nov 18;85(21-22):742-52. doi: 10.1016/j.lfs.2009.10.004.
 89. Peretz J, Vrooman L, Rieke WA, Hunt PA, Ehrlich S, Hauser R, et al. Bisphenol A and reproductive health: update of experimental and human evidence, 2007–2013. *Environ Health Perspect.* 2014 Aug;122(8):775-86. doi: 10.1289/ehp.1307728.
 90. Christiansen S, Axelstad M, Boberg J, Vinggaard AM, Pedersen GA, Hass U. Low-dose effects of bisphenol A on early sexual development in male and female rats. *Reproduction.* 2014 Mar 2;147(4):477-87. doi: 10.1530/REP-13-0377.
 91. Ferguson SA, Law CD Jr, Abshire JS. Developmental treatment with bisphenol A or ethinyl estradiol causes few alterations on early preweaning measures. *Toxicol Sci.* 2011 Nov;124(1):149-60. doi: 10.1093/toxsci/kfr201.
 92. Hong J, Chen F, Wang X, Bai Y, Zhou R, Li Y, et al. Exposure of preimplantation embryos to low-dose bisphenol A impairs testes development and suppresses histone acetylation of StAR promoter to reduce production of testosterone in mice. *Mol Cell Endocrinol.* 2016 May 15;427:101-11. doi: 10.1016/j.mce.2016.03.009.
 93. Pagotto R, Santamaria CG, Harreguy MB, Abud J, Zenclussen ML, Kass L, et al. Perinatal exposure to bisphenol A disturbs the early differentiation of male germ cells. *Reprod Toxicol.* 2020 Dec;98:117-24. doi: 10.1016/j.reprotox.2020.09.004.
 94. Karmakar PC, Ahn JS, Kim YH, Jung SE, Kim BJ, Lee HS, et al. Gestational exposure to bisphenol A affects testicular morphology, germ cell associations, and functions of spermatogonial stem cells in male offspring. *Int J Mol Sci.* 2020 Nov 17;21(22):8644. doi: 10.3390/ijms21228644.
 95. Rahman MdS, Pang WK, Ryu DY, Park YJ, Ryu BY, Pang MG. Multigenerational impacts of gestational bisphenol A exposure on the sperm function and fertility of male mice. *J Hazard Mater.* 2021 Aug 15;416:125791. doi: 10.1016/j.jhazmat.2021.125791.
 96. Wang G, Xu G, Zhang C, Han A, Zhang G, Chen L, et al. Gestational bisphenol A exposure advances puberty onset in female offspring: Critical time window identification. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2023 Jan 1;249:114387. doi: 10.1016/j.ecoenv.2022.114387.
 97. Ma S, Shi W, Wang X, Song P, Zhong X. Bisphenol A exposure during pregnancy alters the mortality and levels of reproductive hormones and genes in offspring mice. *Biomed Res Int.* 2017;2017:3585809. doi: 10.1155/2017/3585809.
 98. Santamaria C, Durando M, Muñoz de Toro M, Luque EH, Rodriguez HA. Ovarian dysfunctions in adult female rat offspring born to mothers perinatally exposed to low doses of bisphenol A. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2016 Apr;158:220-30. doi: 10.1016/j.jsbmb.2015.11.016.
 99. Patel S, Brehm E, Gao L, Rattan S, Ziv-Gal A, Flaws JA. Bisphenol A exposure, ovarian follicle numbers, and female sex steroid hormone levels: results from a CLARITY-BPA study. *Endocrinology.* 2017 Jun 1;158(6):1727-38. doi: 10.1210/en.2016-1887.
 100. Wang W, Hafner KS, Flaws JA. In utero bisphenol A exposure disrupts germ cell nest breakdown and reduces fertility with age in the mouse. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2014 Apr 15;276(2):157-64. doi: 10.1016/j.taap.2014.02.009.
 101. Gámez JM, Penalba R, Cardoso N, Bernasconi PS, Carbone S, Pozzo O, et al. Exposure to a low dose of bisphenol A impairs pituitary-ovarian axis in prepubertal rats: effects on early folliculogenesis. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2015 Jan;39(1):9-15. doi: 10.1016/j.etap.2014.10.015.
 102. Farabollini F, Porrini S, Seta DD, Bianchi F, Dessi-Fulgneri F. Effects of perinatal exposure to bisphenol A on sociosexual behavior of female and male rats. *Environ Health Perspect.* 2002 Jun;110 Suppl 3 (Suppl 3): 409-14. doi: 10.1289/ehp.02110s3409.
 103. Jones BA, Shimell JJ, Watson NV. Pre- and postnatal bisphenol A treatment results in persistent deficits in the sexual behavior of male rats, but not female rats, in adulthood. *Horm Behav.* 2011 Feb;59(2):246-51. doi: 10.1016/j.yhbeh.2010.12.006.
 104. Naule L, Picot M, Martini MC, Parmentier C, Hardin-Pouzet H, Keller M, et al. Neuroendocrine and behavioral effects of maternal exposure to oral bisphenol A in female mice. *J Endocrinol.* 2014 Feb 10;220(3):375-88. doi: 10.1530/JOE-13-0607.
 105. He Z, Paule MG, Ferguson SA. Low oral doses of bisphenol A increase volume of the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area in male, but not female, rats at postnatal day 21. *Neurotoxicol Teratol.* 2012 May-Jun;34(3):331-7. doi: 10.1016/j.ntt.2012.03.004.
 106. McCaffrey KA, Jones B, Mabrey N, Weiss B, Swan SH, Patisaul HB. Sex specific impact of perinatal bisphenol A (BPA) exposure over a range of orally administered doses on rat hypothalamic sexual differentiation. *Neurotoxicology.* 2013 May;36:55-62. doi: 10.1016/j.neuro.2013.03.001.
 107. Takagi H, Shibutani M, Masutomi N, Uneyama C, Takahashi N, Mitsumori K, et al. Lack of maternal dietary exposure effects of bisphenol A and nonylphenol during the critical period for brain sexual differentiation on the reproductive/endocrine systems in later life. *Arch Toxicol.* 2004 Feb;78(2):97-105. doi: 10.1007/s00204-003-0517-0.
 108. Arambula SE, Fuchs J, Cao J, Patisauland HB. Effects of perinatal bisphenol A exposure on the volume of sexually-dimorphic nuclei of juvenile rats: A CLARITY-BPA consortium study. *Neurotoxicology.* 2017 Dec;63:33-42. doi: 10.1016/j.neuro.2017.09.002.
 109. Moustafa GG, Ahmed AAM. Impact of prenatal and postnatal exposure to bisphenol A on female rats in a two generational study: Genotoxic and immunohistochemical implications. *Toxicol Rep.* 2016 Aug 28;3:685-95. doi: 10.1016/j.toxrep.2016.08.008.
 110. Mahalingam S, Ther L, Gao L, Wang W, Ziv-Gal A, Flaws JA. The effects of *in utero* bisphenol A exposure on ovarian follicle numbers and steroidogenesis in the F1 and F2 generations of mice. *Reprod Toxicol.* 2017 Dec;74:150-7. doi: 10.1016/j.reprotox.2017.09.013.
 111. Abdel-Maksoud FM, Ali FAZ, Akingbemi BT. Prenatal exposures to bisphenol A and di (2-ethylhexyl) phthalate disrupted seminiferous tubular development in growing male rats. *Reprod Toxicol.* 2019 Jul;88:85-90. doi: 10.1016/j.reprotox.2019.07.017.
 112. Hass U, Christiansen S, Boberg J, Rasmussen MG, Mandrup K, Axelstad M. Low-dose effect of developmental bisphenol A exposure on sperm count and behaviour in rat. *Andrology.* 2016 Jul;4(4):594-607. doi: 10.1111/andr.12176.
 113. 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;52(5):388-96. doi: 10.1007/s11062-021-09895-4.

Список скорочень:

АГВ – аногенітальна відстань

БФА – бисфенол А

ВП – вентральна простата

ГПАС – гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикальна система

ДБФ – дибутилфталат

ЕД – ендокринні дизраптори

СДМ – статева диференціація мозку

Endocrine disruptors – prenatal factors of reproductive health disorders

O.G. Reznikov, O.V. Sachynska, O.A. Faliush,

A.A. Lymaryeva, I.G. Perchuk

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

Abstract. The review article highlights the problem of the potential

danger of endocrine disruptors (EDs), chemical environmental pollutants which are capable of disrupting hormonal homeostasis, for the fetus. Many EDs that enter the body of a pregnant woman cross the placental barrier and pose a threat to the development of the fetus. The data of the main literature concerning the prenatal effects of EDs on the programming disorders of the neuroendocrine system of reproduction and behavior and their long-term consequences in humans and animals are systematized. Negative consequences of prenatal exposure to EDs are revealed even against the background of the absence of teratogenic abnormalities in newborns, which corresponds to the general concept of functional teratology. Special attention is paid to the effects of low doses, because EDs is characterized by the absence of a direct dependence of biological effects on the exposure dose. A comparison with the state of the hypothalamic-pituitary-adrenal system in rat offspring, which developed under conditions of exposure of the pregnant mother to EDs, shows the selectivity and vulnerability of the reproductive system in terms of functional disorders. The reproductive system of males is much more vulnerable compared to that of females. First of all, this is revealed when analyzing the hormonal profile and sexual behavior. The review presents the results of our own studies on the prenatal effects of dibutyl phthalate (DBP), ibuprofen and bisphenol A. Weakening of copulatory behavior in adult male rats against the background of normal levels of sex hormones and corticosterone due to the exposure of pregnant mothers to low doses of ibuprofen during the critical period of sexual differentiation of the brain was revealed for the first time. During the experimental study of the prenatal effects of dibutyl phthalate, data on the formation of a hyperandrogenic state and hypersexual behavior in male offspring with the subsequent accelerated age-related involution of reproductive functions were obtained for the first time. Subteratogenic doses of bisphenol A caused in male offspring sharply weakened copulatory behavior and lordosis reactions in the presence of a normal male, and in females — hypoestrogenia and pseudocopulatory male behavior. Thus, epigenetic disturbances of the sexual differentiation of the brain program due to prenatal exposure to EDs at doses that do not cause teratogenic effects should be taken into account when determining the potential danger of EDs for reproductive health.

Keywords: endocrine disruptors, dibutyl phthalate, bisphenol A, ibuprofen, prenatal effect, reproductive system, sexual behavior, rat

Для цитування: Резніков ОГ, Сачинська ОВ, Фалюш ОА, Лимарева АА, Перчик ІГ. Ендокринні дизраптори — пренатальні чинники розладів репродуктивного здоров'я. Ендокринологія. 2023;28(1):21-35. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-1.21.

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 авторів: 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; Сачинська Ольга Володимирівна — канд. біол. наук, пров. наук. співроб. відділу ендокринології репродукції та адаптації, ORCID: 0000-0002-1767-4912; Фалюш Оксана Анатоліївна — канд.

біол. наук, старш. наук. співроб. відділу ендокринології репродукції та адаптації, ORCID: 0000-0003-4349-8665; Лимарева Анна Анатоліївна — старш. наук. співроб. відділу ендокринології репродукції та адаптації, ORCID: 0000-0002-6963-5157; Перчик Інна Григорівна — мол. наук. співроб. відділу ендокринології репродукції та адаптації, ORCID: 0000-0002-4667-2879.

Особистий внесок: Резніков О.Г. — інформаційне забезпечення, розробка структури статті, написання вступу та розділу «Ібупрофен»; Сачинська О.В. — написання розділу «Дибутілфталат»; Фалюш О.А. — написання розділу «Бісфенол А»; Лимарева А.А. — написання розділу «Ібупрофен»; Перчик І.Г. — інформаційне забезпечення та оформлення списку використаної літератури.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування НАМН України за планом науково-дослідної роботи «Експериментальне дослідження репродуктивних, адаптивних та поведінкових ефектів пренатальної дії ендокринних дизрапторів» ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (№ державної реєстрації: 0120U100711).

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

Стаття: надійшла до редакції 30.01.2023 р.; перероблена 13.02.2023 р.; прийнята до друку 24.03.2023 р.; надрукована 30.03.2023 р.

For citation: Reznikov OG, Sachynska OV, Faliush OA, Lymaryeva AA, Perchik IG. Endocrine disruptors — prenatal factors of reproductive health disorders. *Endokrynologia*. 2023;28(1):21-35. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-1.21.

Correspondence address: Reznikov Aleksander Grigorievich, reznikov39@gmail.com, 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: A.G. Reznikov — Dr. Sci. (Medicine), Prof., Cor. Member of the NAS of Ukraine, Full Member of the NAMS of Ukraine, Head of the Department of Endocrinology of Reproduction and Adaptation, ORCID: 0000-0002-0018-399X; O.V. Sachynska — Cand. Sci. (Biology), Leading Researcher of the Department of Endocrinology of Reproduction and Adaptation, ORCID: 0000-0002-1767-4912; O.A. Faliush — Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher of the Department of Endocrinology of Reproduction and Adaptation, ORCID: 0000-0003-4349-8665; A.A. Lymaryeva — Senior Researcher of the Department of Endocrinology of Reproduction and Adaptation, ORCID: 0000-0002-6963-5157; I.G. Perchik — Researcher of the Department of Endocrinology of Reproduction and Adaptation, ORCID: 0000-0002-4667-2879.

Personal contribution: Reznikov O.G. — information support, development of the article structure, writing the introduction and section «Ibuprofen»; Sachynska O.V. — writing the section «Dibutyl phthalate»; Faliush O.A. — writing the section «Bisphenol A»; Lymaryeva A.A. — writing the section «Ibuprofen»; Perchik I.G. — information support and preparation of the «References».

Funding: the article was prepared within the budget funding of the NAMS of Ukraine according to the plan of research work «Experimental study of reproductive, adaptive and behavioral effects of prenatal action of endocrine disruptors» of the SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine» (№ state registration: 0120U100711).

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

Article: received January 30, 2023; revised February 13, 2023; accepted March 24, 2023; published March 30, 2023.

Механізм дії та особливості застосування холекальциферолу в дітей та підлітків на етапах розвитку цукрового діабету 1-го типу¹

В.В. Попова,
Н.В. Гетьман,
Я.І. Лабанець,
Г.В. Куліковська,
О.В. Фурманова,
К.П. Зак

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

Резюме. У статті узагальнено та проаналізовано матеріал, присвячений проспективним довгостроковим клініко-імунологічним дослідженням. Створено Реєстр ДААт-позитивних дітей із прогнозованим розвитком цукрового діабету 1-го типу (ЦД1). Численними клінічними дослідженнями на сьогодні встановлено, що вітамін D₃ бере активну участь у модулюванні функцій імунної системи при розвитку ЦД1. Проте, механізм цієї дії наразі достеменно не вивчений. **Мета** — виявлення імунологічних механізмів патогенезу ЦД1, починаючи з латентного доклінічного періоду та на подальших етапах перебігу захворювання за допомогою імунологічних маркерів, що предиктують розвиток ЦД1, до яких належать діабетасоційовані автоантитіла (ДААт) до острівців Лангерганса (insulin autoantibodies, IAA), антитіла до декарбоксилази глутамінової кислоти (Glutamic acid decarboxylase antibodies, GADA), автоантитіла до протеїну тирозинфосфатази (autoantibodies to protein tyrosine phosphatase isoforms IA-2, IA-2A) та транспортер цинку T-8 (Zinc transporter 8, ZnT8), а також аналіз проспективних клініко-імунологічних даних у дітей, позитивних за наявності ДААт із доклінічним періодом розвитку ЦД1 та в дітей із прогнозованим дебютом цукрового діабету (ЦД) з пероральним прийманням вітаміну D₃ порівняно з аналогічними групами дітей без приймання вітаміну D₃. **Матеріал і методи:** загальноклінічні, лабораторні, статистичні, дослідження продукції ДААт, лейкоцитарного складу крові, імунофенотипу лімфоцитів і цитокінів у периферичній крові. Об'єкт дослідження: стан імунітету в дітей у доклінічний та клінічний періоди розвитку цукрового ЦД1 із різними прогнозованими термінами дебюту захворювання. **Результати.** Виконані дослідження є продовженням багаторічної проспективної Програми «Імунітет у доклінічний період розвитку ЦД1», на базі якої створено Реєстр маркерпозитивних дітей із прогнозованим розвитком ЦД1. У результаті виконаних досліджень встанов-

¹ Стаття підготовлена за результатами виконання науково-дослідної роботи «Клініко-імунологічне дослідження механізму дії та особливостей застосування холекальциферолу в дітей та підлітків на етапах розвитку цукрового діабету 1-го типу» ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (№ державної реєстрації: 0120U100643).
© В.В. Попова, Н.В. Гетьман, Я.І. Лабанець, Г.В. Куліковська, О.В. Фурманова, К.П. Зак

лено, що в 179 (53,5%) із 334 (48,0%) ДААТ-позитивних нормоглікемічних дітей впродовж 20 років спостереження дебютував ЦД1. Встановлено, що в осіб зі швидшою клінічною маніфестацією ЦД1 і тривалістю доклінічної стадії розвитку захворювання менш як 3 роки виявляють превалювання значень підвищених титрів IA-2A, GADA та ZnT8 як на ранній, так і на фінальній стадіях доклінічного періоду розвитку ЦД1 порівняно з аналогічними показниками в пацієнтів із тривалістю доклінічної стадії ЦД1 від 3 років до 5 років і в пацієнтів із вперше виявленим ЦД1, в яких латентна стадія розвитку захворювання тривала понад 5 років. Продовжували вивчення адаптованого та вродженого імунітету на латентній доклінічній стадії розвитку ЦД1. Впроваджено в клініку розроблений алгоритм доклінічної діагностики та розвитку ЦД1 у здорових нормоглікемічних дітей за допомогою визначення різних видів ДААТ (GADA, IA-2A та ZnT8). У клінічних дослідженнях наразі встановлено, що вітамін D₃ бере активну участь у модулюванні функцій імунної системи за розвитку ЦД1 та має протективний ефект щодо ризику розвитку ЦД1. Проаналізовано вплив вживання вітаміну D₃ в дозі 1000 Од/добу на прогнозованих ранніх доклінічних стадіях розвитку ЦД1 і в дозі 2000 Од/добу на пізніх стадіях доклінічного періоду формування ЦД1 на значення титрів і рівні цитокінів у групі ДААТ+ дітей відповідно до зведеного алгоритму прогнозування термінів дебюту ЦД1 у ДААТ+ дітей. Встановлено, що гальмування автоімунної агресії шляхом застосування вітаміну D₃ на етапах розвитку ЦД1 може слугувати патогенетично-протекторним терапевтичним чинником щодо подальшого формування захворювання.

Ключові слова: цукровий діабет 1-го типу, предіабет, імунітет, лейкоцитарний склад крові, діабетосоційовані автоантитіла, цитокіни, вітамін D₃.

У 2021 році минуло 100 років із моменту відкриття інсуліну. У 2022 році виповнилося 100 років із того часу, як перший пацієнт отримав інсулін. Революційне відкриття Frederick Grant Banting і Charles Herbert Best інсуліну в 1921 році дало мільйонам людей із ЦД1 другий шанс на життя та ознаменувало нову еру для пацієнтів, які живуть із ЦД1, коли ін'єкції інсуліну ефективно запобігали смерті від тяжкої інсулінової недостатності. За наступні 100 років ЦД1 перетворився з колись неминучого смертного вироку на керований хронічний стан. За ці 100 років, що минули, значно розширилися знання та розуміння патогенезу ЦД1, що відкриває перспективи для терапії, яка втручається в патогенез захворювання для запобігання, зворотного розвитку або затримки прогресування втрати β-клітин.

Паралельно значно розширилися знання та розуміння патогенезу ЦД1, що відкриває перспективи для терапії, яка втручається в патогенез захворювання для запобігання, реверсу або затримки прогресування втрати β-клітин. Нині досягнення в патофізіології та лікуванні ЦД1 здійснили революцію в клінічній діабетології. Глибоке знання патогенезу ЦД1 має вирішальне значення для розуміння того, як потенційні терапевтичні превентивні заходи можуть заблокувати розвиток ЦД1 [1].

Глибоке знання патогенезу ЦД1 має вирішальне значення розуміння того, як прецизійна медицина може застосовуватися за ЦД1. Етіологічна основа інсулінодефіцитного типу захворювання не була ідентифікована як автоімунна за походженням до того часу, коли Willy Gepts повідомив про наявність імунологічних інфільтратів у підшлунковій залозі у вперше діагностованих дітей із ЦД, що було підкріплено ідентифікацією автоантитіл до острівцевих клітин Gian Franco Bottazzo в 1974 році. Імунологічні інфільтрати, ідентифіковані Willy Gepts у 1965 році в підшлунковій залозі в дітей із вперше діагностованим ЦД були визнані як патогномічні гістологічні ознаки захворювання та як етіологічна основа інсулінодефіцитного типу захворювання, яка є автоімунною за своїм походженням [1-3].

Ці відкриття лягли в основу сучасного розуміння патофізіології ЦД1. Наукова спільнота швидко прийняла цей зсув парадигми, що призвело до величезного прогресу в розумінні етіології ЦД1 протягом кількох років. Дослідження близнюків у дітей та молодих людей наприкінці 1960-х та на початку 1970-х років показали близько 50% конкордантності ЦД в монозиготних парах (імовірно ЦД1) порівняно з >90% конкордантністю ЦД в тих, у кого діагностовано в старшому віці [4-6].

Фундаментальні дослідження

На додаток до цих знахідок описи критичної ролі генів HLA-презентації антигену в умовах трансплантації призвели до асоціації цих генів з автоімунними захворюваннями [7]. Ідентифікація асоціацій HLA в поєднанні з відкриттям автоантитіл острівцевих клітин встановила, що ці гени передають тенденцію до розвитку ЦД1, але не саме захворювання [7]. Ці висновки були узагальнені G. Eisenbarth у 1986 році в широко поширеній моделі G. Eisenbarth, яка окреслила, що генетично схильні особи стикаються з гіпотетичною тригерною подією, яка починає процес автоімунного поступального руйнування β -клітин, що призводить до дефіциту інсуліну [8].

Сьогодні ЦД1 є однією із найгостріших медико-соціальних проблем, що належить до першочергових пріоритетів національних програм охорони здоров'я практично всіх країн світу. Актуальність проблеми зумовлена прогресивною драматичною поширеністю захворюваності на ЦД, що має характер пандемії. Глобальна кількість хворих на ЦД у 2022 році у світі, згідно з даними IDF, досягла понад 450 млн випадків, а за прогнозом вона може збільшитися до 643 млн у 2030 р. та до 783 млн у 2045 р. Хоч кількість хворих на ЦД становить до 10% від загальної кількості хворих, тенденція до різкого зростання частоти захворюваності на ЦД1, особливо в дитячому віці, невпинно прогресує. Статистичні дослідження, які були виконані останніми роками в різних країнах, свідчать про збільшення захворюваності на ЦД1 серед дітей та підлітків [9-18].

Згідно з епідеміологічними дослідженнями, виконаними за Програмою EURODIAB (The EURODIAB Prospective Complications Study), в якій брали участь 23 наукові центри з 19 країн Європи, вірогідно було встановлено, що останні два десятиріччя захворюваність на ЦД1 серед дітей Європи віком до 15 років щорічно зростає в середньому на 3,5% [19]. Останні десятиріччя подібне збільшення частоти захворюваності на ЦД1 майже у 2 рази спостерігається серед дітей віком від 0 до 14 років також у США, де кількість хворих на ЦД1 досягла 1%, тобто 1/300 всієї загальної популяції дітей країни та 1/20 таких, що мають родичів, хворих на ЦД1 1 лінії, (батьки, матері, сибси) та в половини однойцевих близнюків [20, 21].

Кількість хворих на ЦД в Україні також прогресивно зростає. У 2020 році, порівняно з 2000 роком, захворюваність на ЦД, згідно з офіційними даними, зросла у 2 рази, тобто від 131,6 на 100 тис. населення до 272,0 на 100 тис. населення, та складає наразі 1 млн 380 тисяч. Серед них ЦД1 складає близько 8% від усіх хворих, тобто кількість хворих на ЦД1 в Україні складає приблизно 109 тисяч. Водночас серед дітей віком до 14 років захворюваність на ЦД1 зросла від 9,3 на 100 тис, у 2002 р. до 16,4 на 100 тис дитячого населення у 2020 році. У 2020 році зареєстровано 9387 нових випадків захворювання на ЦД1 у дітей віком від 0 до 14 років [22].

Різке підвищення захворюваності на ЦД1 та його тяжкі макро- та мікросудинні ускладнення (діабетичні ретинопатії, нефропатії, нейропатії) як результат значних імунних і метаболічних порушень, призводить до величезних соціальних проблем, у зв'язку з інвалідизацією великої кількості людей молодого та працездатного віку й значного збільшення смертності. У зв'язку з цим, суспільство несе колосальні витрати на лікування ЦД1 та його тяжких ускладнень [23-25]. Так, у 2012 р. тільки на забезпечення хворих інсуліном та іншими цукрознижувальними препаратами у світі було витрачено 48 млрд доларів, а у 2022 р. ця цифра збільшилась майже утричі [12].

Попри поширеність на нашій планеті епідемії ЦД, яка супроводжується тяжкими соціальними наслідками, природа цього захворювання залишається недостатньо вивченою і наше уявлення про неї знаходиться переважно на рівні гіпотез. У зв'язку з цим одним із найактуальніших питань сьогодення як у галузі ендокринології, так і всієї медицини, залишається вивчення етіопатогенезу ЦД, без чого неможлива розробка науково обґрунтованих методів його профілактики та лікування, а також вдосконалення методів імунної інтервенційної терапії цього захворювання. Це також гальмує розробку вірогідних методів передбачення та профілактики можливості розвитку ЦД ще в практично «здорових» людей.

Як відомо, наразі найпоширенішою є гіпотеза вперше запропонована відомим американським вченим G. Eisenbarth у 1986 році, що ЦД1 є автоімунним захворюванням, при якому в результаті взаємодії генетичної схильності

та чинників довкілля відбувається поступова селективна імунозумовлена деструкція панкреатичних β -клітин антигенпрезентуючими Т-лімфоцитами, що призводить до зменшення їхньої маси та зниження продукції інсуліну аж до повного припинення його надходження в циркуляцію [26-30].

Модель G. Eisenbarth продовжує інформувати про стратегії профілактики захворювань, а останнім часом і про підходи до точної медицини. Модель була оновлена R.A. Insel та його колегами у 2015 році [31] на основі знакового метааналізу кількох когорт, який показав, що >80% дітей, в яких виробляються два або більше острівцевих автоантитіл, прогресують до ЦД1 до року [32]. Острівцеві автоантитіла можуть допомогти в класифікації, і нещодавні рекомендації Американської діабетичної асоціації (American Diabetes Association, ADA) та Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету (European Association for the Study of Diabetes, EASD) рекомендують тестування острівцевих автоантитіл під час діагностики в усіх дорослих із клінічною підозрою на ЦД1 [33].

Нещодавно також було показано, що оцінки генетичного ризику ЦД1 допомагають розрізнити ЦД1, цукровий діабет 2-го типу та інші форми ЦД в дослідницьких умовах [34, 35]. Нещодавня робота показала, що ці клінічні ознаки та біомаркери найбільше відрізняють тип ЦД, коли їх об'єднати та змодельовати як безперервні змінні в діагностичних моделях [33-37].

Зараз визнано, що існують три чіткі стадії ЦД1, які передують клінічній діагностиці: стадія 1 – коли острівцевий автоімунний стан вимірюється за наявністю кількох автоантитіл; стадія 2 – коли спостерігається вимірна дисглікемія; і стадія 3 – коли порушення рівня глюкози відповідають критеріям клінічної діагностики ЦД. На кожному з цих трьох етапів з'явилося розширення дедалі точніших підходів, що охоплюють прогнозування, профілактику, діагностику та лікування ЦД1.

Індивідуалізоване прогнозування дає можливість ранньої діагностики та профілактики прогресування ЦД 2 стадії, а для тих, у кого встановлено ЦД 3 стадії, існує безліч підходів, які можна адаптувати для оптимізації догляду за людиною, із багатьма точнішими підходами,

методами та лікуванням на горизонті. Специфічні автоантитіла до острівців є більш специфічним показником розвитку автоімунітету, а наявність острівцевих автоантитіл є основою нещодавно переглянутої парадигми визначення стадії ЦД1 [24].

Комбінований аналіз великих скринінгових досліджень може дозволити цілеспрямоване вимірювання острівцевих автоантитіл у ключові моменти часу в дитинстві, щоб забезпечити максимальну чутливість і специфічність для виявлення майбутніх випадків ЦД1, можливо, шляхом інтеграції скринінгу з іншими відвідуваннями лікаря в ранньому віці [38, 39].

Основні біомаркери, які зараз використовуються для прогнозування майбутнього розвитку ЦД1, включають генетику, кількість, типи та титри автоантитіл і вік, в якому вони з'являються, дисглікемію та рівні С-пептиду. Ці маркери можна використовувати окремо, але вони забезпечують більшу прогностичну силу, якщо використовувати їх у комбінації [40].

У майбутньому зростальна доступність генетичної інформації в поєднанні з доведеною здатністю скринінгу автоантитіл для виявлення ЦД1 на ранній стадії може призвести до ери точного прогнозування, коли ми зможемо передбачити ЦД1 та перехопити до і запобігти або відстрочити початок хвороби. Існує чітке вікно для запобігання початку ЦД1 на 2 стадії, коли очевидні сероконверсія та дисглікемія, але в іншому пацієнти безсимптомні. Застосування терапії в межах профілактичного вікна може забезпечити довгострокову профілактику подальшої втрати маси та функції β -клітин, змінюючи типову траєкторію зниження маси та функції β -клітин, що призводить до розвитку ЦД1 [41].

Визначення етіопатогенезу ЦД1 як складного автоімунного захворювання, як це підсумовано моделлю G. Eisenbarth майже 40 років тому, відкрило можливість кращого прогнозування, діагностики та, потенційно в майбутньому, профілактики ЦД1.

Прошло вже майже 30 років від того часу, коли G. Eisenbarth вперше запропонував свою модель патогенезу ЦД1 в людини [8]. За цей час, особливо впродовж останнього десятиріччя, було опубліковано низку нових оригінальних досліджень патогенезу ЦД1 в людини, що

Фундаментальні дослідження

дозволило внести значні зміни та корекцію в цю модель [29, 42-44]. Так, було встановлено, що розвиток ЦД1 супроводжується інфільтрацією підшлункової залози як клітинами адаптивного імунітету, (CD4⁺-, CD8⁺T-клітини), так і клітинами природного імунітету (моноцитами/макрофагами, дендритними клітинами та особливо нейтрофілами). Причому запальний процес виявляється не тільки в ендокринних острівцях Лангерганса (ОЛ), але й в екзокринній частині панкреатичної залози. Була також зруйнована теперішня догма, що при тривалому перебігу ЦД1 в людини всі β-клітини в підшлунковій залозі пацієнтів остаточно загублені. Проте при гістологічних дослідженнях підшлункової залози пацієнтів, які хворіють майже 50 років, були виявлені резидуальні β-клітини, навіть здатні секретувати інсулін, що має дуже велике значення для вибору імунної терапії в цей період розвитку захворювання [43, 45, 46].

ЦД1 в людини може виникнути в будь-якому віці, але найбільша ймовірність його розвитку спостерігається в пацієнтів до 30 років, головним чином у дітей та підлітків віком до 15 років. Багаторічне проспективне вивчення цієї проблеми на величезному клінічному матеріалі показало, що пік сероконверсії та експресії аутоантитіл до ОЛ та виникнення ЦД1 найчастіше спостерігається в молодшому дитячому віці та в пубертаті [47-49].

Однак етіологія ЦД1 в людини, попри велику кількість публікацій, залишається нез'ясованою. Більшість авторів [50-52] висловлюють думку про поліетіологічну природу цього захворювання, тобто, що тригерами апоптозу β-клітини, крім генетичної схильності, можуть бути різні чинники довкілля. У генетично схильної людини раптовий тригер призводить до дисфункції β-клітин або аномальної активації імунної системи. Зрештою це призводить до руйнування β-клітин. Дисфункція β-клітин також може викликати (здорову) імунну відповідь для очищення дисфункціональних β-клітин. Подібним чином руйнування β-клітин імунною системою спричинить стрес для інших β-клітин, що призведе до подальшого апоптозу β-клітин [53].

У генетично схильної особи невизначені фактори провокують розвиток ЦД1 через індукцію β-клітинного стресу, що призводить до

компенсаторних реакцій, які зрештою є шкідливими для β-клітин, і через активацію відповідних імунних реакцій на β-клітини (стадія 0). Підшлункові β-клітини руйнуються, порочне коло розвивається в результаті вивільнення (нео)антигенів і цитокінів/хемокінів (стадії 1-2), що посилює аутоімунні відповіді та сприяє (повному) руйнуванню функціональних β-клітин підшлункової залози (стадія 3). Постійна взаємодія між β-клітинами та імунною системою може відрізнятись в окремих осіб із групи ризику, що призводить до гетерогенності захворювання [54].

Останніми роками особлива увага в етіології ЦД1 надається вірусам і «кишковій мікробіоті». Під терміном «кишкова мікробіота» розуміють комплекс мікробної асоціації в організмі, що здатний впливати на здоров'я людини завдяки дії на живлення, попередження колонізації патогенами господаря, а також на розвиток і підтримку імунної системи [55-58].

У дослідженнях, що присвячені ролі довкілля (пренатального, перинатального й подальшого періодів) в етіології ЦД1 встановлено, що у виникненні ЦД1 потенційну роль можуть відігравати такі чинники, як стать батьків, маса тіла новонародженого (понад 4 кг), тяжкі пологи (кесарів розтин), постнатальний ріст, вірусні інфекції, кишкова мікробіота та токсини [59].

Велику роль у з'ясуванні патогенезу ЦД1 відіграло відкриття цитокінів та хемокінів — низькомолекулярних білкових і поліпептидних гормональних або гормоноподібних імуномодуляторів, які мають ключове значення в регуляції багатьох фізіологічних і патологічних процесів, зокрема й у механізмах деструкції β-клітин та підтримці гомеостазу інсуліну в організмі [60-63].

Проте, багато чого в механізмах патогенезу ЦД1, особливо на самих ранніх етапах його розвитку, після дії тригерів довгий час залишалось у людини маловідомим. Це було зумовлено тим, що не існувало прижиттєвих, нетравматичних доступних методів виявлення аутоімунного процесу в ОЛ ще здорової людини в прихований, латентний доклінічний період виникнення захворювання, який триває певний час — від кількох місяців до кількох років [64].

Револьюційним етапом у вивченні аутоімунного процесу в підшлунковій залозі в

латентний, прихований період розвитку ЦД1 в людини стало нещодавнє відкриття методів прижиттєвого, нетравматичного визначення автоантитіл до антигенів ОЛ — ДААт (IAA, GADA, IA-2A та ZnT8), які мають високу чутливість і специфічність. Як відомо, до останнього часу автоімунний процес в ОЛ досліджували переважно на автопсії у хворих на ЦД. Завдяки відкриттю ДААт стало можливим як передбачення виникнення ЦД1 ще в здорових людей задовго до встановлення клінічно діагностованого ЦД1, так і вивчення імунних механізмів, що передують його виникненню [65, 66]. Антитіла до острівцевих автоантитіл розвиваються після ініціації острівцевого автоімунітету й використовуються як прогностичні та діагностичні маркери. Профілактика ЦД1 класифікується залежно від часу їх виникнення щодо клінічного дебюту ЦД1 на первинну профілактику (до розвитку автоімунітету до острівцевих автоантигенів), вторинну профілактику (після розвитку острівцевого автоімунітету) та третинну профілактику [67].

Поява стандартизованих методів визначення ДААт у людини стимулювала також створення тривалих багаторічних проспективних міжнародних і національних Програм із вивчення та можливого їхнього використання для діагностики в клінічній ендокринології. До них, у першу чергу, належать такі довгострокові масштабні авторитетні Програми, очолювані відомими вченими, що включають десятки тисяч обстежених, як міжнародні BABYDIAB, URUDIAB, European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT), The Antibody Standardization Program (DASP)), так і національні — у США (The Diabetes Autoimmunity in the Young Study (DAISY), The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY)), Фінляндії (Type 1 Diabetes Prediction and Prevention, DIPP), Швеції (All Babies of Southeast Sweden, ABIS), Бельгії (Background diabetic retinopathy, BDR), Італії (Non-Insulin Requiring Autoimmune Diabetes, NIRAD) та інших країнах світу. Завдання цих Програм полягає також у виявленні частоти ДААт-позитивних осіб серед населення різних країн, національностей, етнічних і вікових груп, а також відсоток та час виникнення й конверсії ДААт

в осіб з уже клінічно діагностованим ЦД1. Виконання таких довгострокових проспективних міжнародних Програм показало, що в дітей із генетичним ризиком позитивних за наявності ДААт (IAA, GADA, IA-2A та ZnT8) клінічно діагностований ЦД1 розвивається майже в 90% випадків [38, 68-70].

До недавнього часу такої Програми в Україні не існувало. У 1998 році в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комисаренка НАМН України» була створена Програма «Імунітет в доклінічну стадію розвитку ЦД1» [71]. Згідно з планом цієї Програми проводиться багаторічне проспективне визначення кількості осіб, позитивних до ДААт, серед нормоглікемічних дітей з обтяженою спадковістю щодо ЦД1 в низці регіонів нашої країни, а також дослідження уродженого та адаптивного імунітету в прихований період, який передуює клінічній маніфестації захворювання, тобто одержання інформації про найбільш ранній етап ЦД1 в людини.

Основною метою Програми стало:

1. За допомогою використання стандартизованих методів визначення різних видів ДААт (IAA, GADA, IA-2A, ZnT8) встановити кількість позитивних щодо ДААт нормоглікемічних дітей з обтяженою спадковістю до ЦД1 в Україні та відсоток тих із них, у яких у майбутньому відбудеться клінічний дебют захворювання. У зв'язку з цим одночасно підтвердити або спростувати можливість використання тесту на визначення ДААт як вірогідного методу найбільш раннього передбачення виникнення ЦД1 ще в здорових дітей та можливість його використання в клінічній діабетології нашої країни.
2. Вивчити стан уродженого та адаптивного імунітету організму в латентний, прихований період, який передуює клінічній маніфестації ЦД1, тобто одержання недоступної раніше інформації про найбільш ранній етап патогенезу цього захворювання в людини, що необхідно для розробки науково обґрунтованих методів профілактики та завчасного передбачення розвитку захворювання.

Згідно з цим, у звітний період було продовжено подальше виконання Програми, яке включало щорічне проспективне дослідження частоти зустрічаємості випадків

Фундаментальні дослідження

ДААт-позитивних дітей та підлітків (віком від 7 до 15 років) серед населення України з обтяженою спадковістю, які вже внесені до реєстру та контрольної групи дітей. Одночасно з цим, у частини таких дітей було визначено низку показників імунітету в доклінічний період, який передуює виникненню ЦД1 в майбутньому.

Результати власних досліджень

Науково-дослідна робота «Клініко-імунологічне дослідження механізму дії та особливостей застосування холекальциферолу в дітей та підлітків на етапах розвитку цукрового діабету 1-го типу» є проспективним довгостроковим клініко-імунологічним дослідженням.

Створено Реєстр ДААт-позитивних дітей із прогнозованим розвитком ЦД1. Мета роботи — аналіз проспективних клініко-імунологічних показників у дітей, позитивних за наявності ДААт+ із доклінічним періодом розвитку ЦД1 до 10 років (14 дітей) та в дітей із прогнозованим дебютом ЦД (13 дітей) із пероральним прийманням вітаміну D₃ порівняно з аналогічними групами дітей без приймання вітаміну D₃. Було продовжено подальше вивчення продукції ДААт, а саме GADA, автоантитіл до протеїну тирозинфосфатази (IA-2A) і автоантитіл до транспортера цинку як нового, інформативнішого маркера фінальної стадії деструкції β-клітин.

На ранній стадії розвитку ЦД1 відмічалось лише підвищення титрів GADA та IA-2A, антитіла до транспортера цинку не визначалися. На пізній доклінічній стадії розвитку ЦД1 рівень антитіл до транспортера цинку був підвищений лише в дітей молодшого віку — 21,04 Од/мл. У дітей же старшого віку в цей хронологічний період розвитку ЦД1 превалювали антитіла до тирозинфосфатази, які домінували й у подальші хронологічні періоди розвитку ЦД1. У групі дітей із дебютом підвищення титрів зберігало аналогічну тенденцію за віковими групами: до 10-річного віку домінували автоантитіла до транспортера цинку, після 10 років — автоантитіла до протеїну тирозинфосфатази, що дозволило внести корективи в алгоритм доклінічної діагностики ЦД1 більше ніж 5 років як для уточнення отриманих раніше даних щодо прогностичної значущості комбінації поєднано підвищених титрів IA-2A і GADA на різних

етапах розвитку ЦД1, так і дослідження нових предикторних можливостей нового виду антитіл, який визначався в групі дітей молодшого віку до 10 років, і вищий його титр предиктує вкрай лабільний та агресивний перебіг ЦД [72].

Таким чином, отримані нами дані надають нові можливості для гальмування прогресії ЦД1, відкриваючи терапевтичне вікно застосування різних видів імуномодуляторів, зокрема вітаміну D₃, у ДААт+ дітей на ранній стадії з доклінічним періодом розвитку ЦД1 понад 5 років, на стадії, коли ще не існують постпрандіальна та препрандіальна дисглікемії й секреція С-пептиду як базального, так і стимульованого перебуває в межах норми.

Було продовжено дослідження про- та протизапальних цитокінів IL-1β, IL-4, IL-6, IFNγ, фактор некрозу пухлин α, IL-8, IL-10 та цитокіну IL-17 у кореляції з предикторними значеннями підвищених титрів автоантитіл IA-2A, GADA та ZnT8 у ДААт+ дітей із тривалістю доклінічної стадії розвитку ЦД1, понад 5 років та в дітей із дебютом ЦД1. Було також уточнено раніше отримані нові дані про вміст IL-17 та IL-6, що дозволить глибше вивчити роль цих прозапальних цитокінів у патогенезі як доклінічних, так і подальших клінічних стадій ЦД1 [73].

Було розгорнуто розпочаті раніше пілотні дослідження впливу вітаміну D₃ як ефективного імуномодулятора на значення титрів ДААт та рівні цитокінів, а також як можливого патогенетичного протекторного фактора щодо ризику розвитку ЦД1 у групах ДААт+ дітей із тривалістю доклінічної стадії розвитку ЦД1 понад 5 років. Також було продовжено нещодавно ініційоване дослідження впливу вітаміну D₃ на імунофенотип лімфоцитів у різні хронологічні періоди еволюції захворювання, що співзвучно з останніми даними дослідження із застосування вітаміну D₃ у пацієнтів із ЦД1, в якому були встановлені ефекти: підвищення рівня Treg-клітин, зниження рівня автоантитіл GADA, глікованого гемоглобіну та уповільнення зменшення С-пептиду [74, 75].

Продовжено дослідження впливу вітаміну D₃ на вуглеводний обмін та С-пептид. Згідно з рекомендаціями ADA 2022 року, було застосовано перорально вітамін D₃ в добовій дозі 1000 МО/добу на ранній стадії та 2000 МО/

добу — на пізній стадії та в дебюті ЦД1, що відповідає терапевтичній тактиці щодо корекції недостатності та дефіциту вітаміну D₃. У групах дітей на ранніх доклінічних стадіях було виявлено відносну недостатність вітаміну D₃, у групах дітей на прогнозованих пізніх доклінічних стадіях ЦД1 та в групах дітей із дебютом із різною тривалістю доклінічного періоду розвитку захворювання — дефіцит вітаміну D₃. Через шість місяців застосування вітаміну D₃, рівні 25-гідроксихолекальциферолу в крові пацієнтів були нормалізовані. Вірогідне зниження підвищених титрів IA-2A, GADA та ZnT8 через 6 місяців після перорального застосування вітаміну D₃ спостерігалось в групі ДААт+ дітей на пізній стадії з предиктованим дебютом понад 5 років — зазначалося вірогідне зниження рівнів IA-2A, GADA та ZnT8 щодо групи ДААт+ дітей без приймання вітаміну D₃. Виявлений ефект зниження титрів спостерігався і в групі ДААт+ дітей із прогнозованим дебютом ЦД1, що співзвучно з даними останніх закордонних публікацій. Таким чином, виявлений нами вплив перорального використання вітаміну D₃ на рівень титрів ДААт дозволяє застосовувати вітамін D₃ на всіх етапах доклінічної еволюції захворювання з метою можливого запобігання дебюту ЦД1.

При аналізі впливу застосування вітаміну D₃ у дозі 1000 Од/добу на прогнозовано ранніх доклінічних стадіях розвитку ЦД1 та в дозі 2000 Од/добу на пізніх стадіях доклінічного періоду формування ЦД1 на рівні цитокінів у ДААт+ пацієнтів у преклінічному періоді, відзначалося зниження рівнів прозапальних цитокінів IL-1 β , TNF α , IL-17, IL-6 та підвищення рівня протекторного цитокіну IL-10, а також підвищення абсолютної кількості CD3, CD4+, CD56+ щодо групи ДААт+ дітей без приймання холекальциферолу з аналогічними групами ДАА дітей із дебютом ЦД1 та здоровими дітьми. Дані виконаних нами досліджень підтверджують патогенетичну роль холекальциферолу в пригніченні автоімунної агресії та можливої превенції розвитку ЦД1 шляхом застосування вітаміну D₃ на етапах розвитку ЦД1 і, очевидно, можуть слугувати патогенетично-протекторним терапевтичним фактором щодо подальшого формування захворювання та створення алгоритмів для curaції пацієнтів на різних стадіях прогресії ЦД1.

Продовжено було нещодавно ініційоване дослідження впливу вітаміну D₃ на імунофенотип лімфоцитів у різні хронологічні періоди еволюції захворювання. Пролонговані були дослідження впливу вітаміну D₃ на вуглеводний обмін та інсулінсекреторну функцію β -клітин. Як клінічні критерії були використані С-пептид, базальна та постпрандіальна глікемія у 2-годинному тесті з навантаженням глюкозою для ідентифікації виду дисглікемії, а також глікозилований гемоглобін. Згідно з рекомендаціями ADA 2022 року використовували перорально вітамін D₃ в добовій дозі 1000 Од/добу на ранній стадії та 2000 Од/добу на пізній стадії та в дебюті ЦД1, що відповідає терапевтичній тактиці щодо корекції недостатності та дефіциту вітаміну D₃. Виконані дослідження підтверджують патогенетичну роль холекальциферолу в пригніченні автоімунної агресії та можливої превенції розвитку ЦД1.

Було продовжено дослідження протизапального та імуномодулюючого ефекту терапії метформіном у хворих на ЦД 2-го типу з різною масою тіла, а також поглиблене дослідження імунологічного фенотипу, рівня цитокінів у кореляції з метаболічними показниками та індексом маси тіла (ІМТ). У попередніх дослідженнях було показано, що через 3 місяці після застосування метформіну в більшості хворих на ЦД2 відбувається зниження лейкоцитів, індексу запалення співвідношення нейтрофілів до лейкоцитів (СНЛ), абсолютної кількості моноцитів та CD4+Т-клітин, особливо в пацієнтів з ІМТ вищим ніж 30 кг/м². Одночасно спостерігається виражене зниження рівня прозапальних цитокінів та особливо IL-1 β та фактора некрозу пухлин α , що корелювало з вірогідним зниженням рівня глікозилизованого гемоглобіну [73]. Таким чином, дослідження підтверджують гіпотезу, що ефект метформіну при ЦД2 полягає в його імуномовленій протизапальній дії.

Згідно з сучасними уявленнями, ЦД2 є хронічним низькоградієнтним запаленням. Майже у 80% хворих на ЦД2 супроводжується ожирінням. Однак такі важливі біомаркери запалення як лейкоцитарний склад крові та індекс запалення СНЛ у хворих із вперше виявленим ЦД2 з різним ступенем ожиріння залишаються маловивченими.

Фундаментальні дослідження

Обстежено 108 хворих із вперше виявленим ЦД2 та 72 нормоглікемічних осіб із різним ІМТ. Встановлено, що для хворих на ЦД2 характерне вірогідне збільшення загальної кількості лейкоцитів, абсолютної кількості нейтрофілів і моноцитів, а також індексу СНЛ. При поділі загальної групи хворих на ЦД2 на чотири підгрупи залежно від величини ІМТ було виявлено, що лейкоцитоз, нейтрофіліоз, моноцитоз та індекс СНЛ у хворих на ЦД2 корелював з величиною ІМТ. При ІМТ $\leq 25,5$ кг/м² кількість лейкоцитів у хворих на ЦД2 порівняно з такими в здорових осіб була вірогідно підвищена на 11,5%, нейтрофілів на 20,7%, моноцитів на 11,1% та індексу ГНЛ на 19,4%. При ІМТ 25,9 – 29,9 кг/м² кількість лейкоцитів була підвищена на 19,2%, нейтрофілів на 27,6%, моноцитів на 38,8% та індексу СНЛ на 29,7%. При ІМТ 30,0-34,9 кг/м² кількість лейкоцитів була підвищеною на 48,1%, нейтрофілів – на 58,6%, моноцитів – на 105% та індексу ГНЛ – на 32,6%, а при ІМТ >35 кг/м² лейкоцити збільшилися на 67,3%, нейтрофіли – на 93%, моноцити – на 97% та індекс СНЛ – на 54,9%. У здорових осіб спостерігали подібні зміни величини лейкоцитарного складу в залежності від ІМТ, але менш виражені.

Таким чином, було встановлено, що рівень лейкоцитозу, нейтрофіліозу, моноцитозу та індексу СНЛ у хворих на ЦД2 багато в чому залежить від величини їх маси тіла. При ожирінні відбувається посилення запального процесу шляхом підсумовування факторів, специфічних для патогенезу ЦД2 та надмірної маси тіла, що необхідно враховувати при виборі терапії у хворих на ЦД2, ускладненим ожирінням [76, 77].

Висновки

1. Виконані дослідження підтверджують попередні наші дані про високу діагностичну цінність панкреатичних ДААт для передбачення ризику виникнення ЦД1 в людини.
2. Проспективними спостереженнями при виконанні Програми встановлено, що з 48,0% ДААт+ нормоглікемічних дітей з обтяженою спадковістю в 53,5% із них у терміни від 6 місяців до 20 років ($30,9 \pm 3,2$) місяців розвивається ЦД1, тоді як у ДААт дітей ЦД1 маніфестує лише в 0,8% дітей, що співзвучно з даними міжнародних багаточентрових Програм.
3. Одночасне визначення двох видів ДААт (GADA і ІА-2А) є надійним предиктором передбачення розвитку ЦД1 ще в практично здорових дітей і може бути рекомендовано для широкого застосування в нашій країні.
4. Максимальна сероконверсія титрів ІА-2А і GADA протягом перших 3 років доклінічної стадії ЦД1 у ДААт+ дітей дозволяє досить точно прогнозувати швидкість дебюту ЦД1 та тяжкість його перебігу.
5. В осіб із прискороною клінічною маніфестацією ЦД1 і тривалістю доклінічної стадії розвитку цього захворювання менш як 3 роки виявляється більш значуще підвищення титрів ІА-2А і GADA як на ранній, так і на фінальній стадіях доклінічного періоду розвитку ЦД1, порівняно з аналогічними показниками в пацієнтів із тривалістю доклінічної стадії ЦД1 від 3 до 5 років та в пацієнтів із вперше виявленим ЦД1, у яких латентна стадія розвитку захворювання тривала понад 5 років.
6. Визначено вірогідне превалювання підвищення титрів ДААт ZnT8 порівняно з вмістом автоантитіл ІА-2А і GADA на різних стадіях доклінічного періоду розвитку ЦД1 з прогнозованим терміном тривалості захворювання до 5 років.
7. Визначено вірогідне превалювання підвищення титрів ДААт ZnT8 порівняно з вмістом автоантитіл ІА-2А і GADA на пізній стадії доклінічного періоду розвитку ЦД1 з прогнозованим терміном тривалості захворювання від 5 до 10 років. Проте на ранній стадії розвитку ЦД1 відзначалось лише підвищення титрів GADA та ІА-2А, антитіла до транспортера цинку не визначалися, що розширює алгоритм доклінічної діагностики ЦД1 та відкриває нові можливості для застосування імуномодуляторів, зокрема вітаміну D₃.
8. На пізній доклінічній стадії розвитку ЦД1 з прогнозованим терміном тривалості захворювання від 5 до 10 років рівень антитіл до транспортера цинку був підвищеним лише в дітей молодшого віку – 21,04 Од/мл. У дітей же старшого віку в цей хронологічний період розвитку ЦД1 превалювали

антитіла до тирозинфосфатази, які домінували й у подальші хронологічні періоди розвитку ЦД1. У групі дітей із дебютом підвищення титрів зберігало аналогічну тенденцію за віковими групами: до 10-річного віку домінували автоантитіла до транспортера цинку, після 10 років – автоантитіла до протеїну тирозинфосфатази, що дозволило внести корективи до алгоритму доклінічної діагностики ЦД1 для уточнення отриманих раніше даних щодо прогностичної значущості комбінації поєднано підвищених титрів IA-2A і GADA на різних етапах розвитку ЦД1, так і дослідження нових предикторних можливостей нового виду антитіл, який визначався в групі дітей молодшого віку до 10 років і вищий його титр предиктує вкрай лабільний та агресивний перебіг ЦД.

9. При аналізі часу маніфестації ЦД1 в пацієнтів із наявністю підвищених титрів ДААт встановлено, що в 44,69% із них клінічний дебют ЦД1 відбувся протягом 3 років із моменту першого визначення підвищених титрів ДААт, у 24,58% виникнення захворювання було діагностовано в терміни від 3 до 5 років після включення пацієнтів у групу ДААт+ дітей, у 16,20% вперше виявлений ЦД1 діагностували через 5 років після первинної детекції одночасно підвищених титрів двох із трьох видів досліджуваних ДААт у крові пацієнтів та в 14,55% дітей ЦД1 дебютував через 10 років після встановлення ДААт-позитивного статусу.
10. У латентний період розвитку ЦД1 в ДААт+ дітей спостерігається підвищення рівня абсолютної кількості моноцитів, зниження абсолютної кількості лімфоцитів внаслідок зменшення абсолютного числа CD3+T-, CD4+T-, CD8+T-лімфоцитів та CD56+/VGL-клітин, а також підвищення рівня прозапального цитокіну ІЛ-6 та зниження рівня антизапального протидіабетичного цитокіну адипонектину.
11. Ранній доклінічний період розвитку ЦД1 в дітей із наявністю підвищених титрів ДААт характеризувався наявністю дисглікемії у вигляді підвищеної глікемії через 2 години після виконання тесту толерантності до глюкози й нерізким зниженням секреції стимульованого С-пептиду. У пізньому доклінічному періоді в ДААт+ дітей додатково розвивалася дисглікемія у вигляді порушеної глікемії натще, а також спостерігалось зниження як базальної, так і стимульованої секреції С-пептиду, що свідчило про поступово наростаєльне зниження потенційних секреторних можливостей β-клітин ОЛ у доклінічний період розвитку ЦД1.
12. Встановлено протективний ефект вітаміну D₃ щодо ризику розвитку ЦД1: при аналізі впливу вживання вітаміну D₃ в дозі 1000 Од/добу на прогнозованих ранніх доклінічних стадіях розвитку ЦД1 і в дозі 2000 Од/добу на пізніх стадіях доклінічного періоду формування ЦД1 на значення титрів ДААт у групі ДААт+ дітей із прогнозованою мінімальною тривалістю доклінічної стадії ЦД1 до 3 років відповідно до зведеного алгоритму прогнозування термінів дебюту ЦД1 в ДААт+ дітей, було визначено вірогідне превалювання зниження рівнів ДААт. При аналізі впливу вживання вітаміну D₃ в дозі 2000 Од/добу на значення титрів у групі ДААт+ дітей із вперше виявленим ЦД1, було визначено найбільше превалювання зниження титрів ДААт як тандемної комбінації IA-2A і GADA в ДААт+ пацієнтів із дебютом ЦД1 та тривалістю доклінічної стадії розвитку захворювання до 3 років. Також було визначено вірогідне превалювання зниження титрів ДААт ZnT8 порівняно з вмістом автоантитіл IA-2A і GADA на цій же стадії доклінічного періоду розвитку ЦД1.
13. При аналізі впливу вживання вітаміну D₃ в дозі 1000 Од/добу на прогнозованих ранніх доклінічних стадіях розвитку ЦД1 і в дозі 2000 Од/добу на пізніх стадіях доклінічного періоду формування ЦД1 на рівні цитокінів у групі ДААт+ дітей із різними прогнозованими тривалостями доклінічної стадії ЦД1 відповідно до зведеного алгоритму прогнозування термінів дебюту ЦД1 в ДААт+ дітей, було визначено вірогідне превалювання зниження рівнів прозапальних цитокінів TNFα та ІЛ-1β та значуще підвищення протекторного антидіабетичного цитокіну ІЛ-10. Аналогічне вірогідне превалювання зниження рівнів прозапальних цитокінів TNFα, ІЛ-1β,

Фундаментальні дослідження

IL-17 та значуще підвищення протекторного антидіабетичного цитокіну IL-10 відмічалось на пізній стадії доклінічного періоду формування ЦД1 в групі ДААт+ дітей із прогнозованою мінімальною тривалістю доклінічної стадії ЦД1 до 3 років. При аналізі впливу вживання вітаміну D₃ в дозі 2000 Од/добу на титри цитокінів у групі ДААт+ дітей із вперше виявленим ЦД1, було визначено найбільше превалювання зниження рівнів прозапальних цитокінів TNF α та IL-1 β і значуще підвищення протекторного антидіабетичного цитокіну IL-10 у ДААт+ пацієнтів із дебютом ЦД1 та тривалістю доклінічної стадії розвитку захворювання до 3 років. Як і в групі ДААт+ дітей із прогнозованою тривалістю доклінічного періоду розвитку ЦД1 до 3 років на пізній стадії відмічалось зниження рівня цитокінів IL-1 β більше ніж у 5 разів, а TNF α — у десятки разів відносно групи ДААт+ дітей перед прийманням вітаміну D₃ (p<0,05, p<0,001). Аналогічне вірогідне превалювання зниження рівнів прозапальних цитокінів TNF α , IL-1 β , IL-17 та значуще підвищення протекторного антидіабетичного цитокіну IL-10 відмічалось на пізній стадії доклінічного періоду формування ЦД1 в групі ДААт+ дітей із прогнозованим дебютом ЦД1 до 3 років.

14. Виявлений ефект зниження титрів ДААт і рівнів прозапальних цитокінів TNF α та IL-1 β й значуще підвищення протекторного антидіабетичного цитокіну IL-10 спостерігався і в інших групах ДААт+ дітей із клінічним дебютом ЦД1 з різними термінами тривалості доклінічних стадій розвитку ЦД1, що свідчить про патогенетичну роль холекальциферолу в процесах пригнічення автоімунної агресії та можливу участь у превенції розвитку ЦД1.
15. На основі виконаних клініко-фундаментальних досліджень, а саме, на підставі вивчення клініко-імунологічних аспектів патогенезу ЦД1, чинників природного та набутого імунітету, моніторингу процесів автоімунної деструкції інсулінпродукуючих β -клітин, проспективного стану гормональних, метаболічних показників, характеру вуглеводного обміну та встановленого протективного ефекту вітаміну D₃ щодо

ризиків розвитку ЦД1 було розроблено алгоритм доклінічної діагностики ЦД1 і схему вживання вітаміну D₃ на різних стадіях прогресування захворювання та було теоретично узагальнено й надано розв'язання науково-практичної проблеми ендокринології — встановлення імунологічних механізмів розвитку ЦД1 на різних стадіях його формування в осіб молодого віку, зокрема в різні терміни після клінічного дебюту захворювання, а також удосконалені підходи до алгоритму доклінічної діагностики захворювання, що дозволить чіткіше окреслити групу маркерпозитивних дітей із обтяженою спадковістю та прогнозованим ризиком розвитку ЦД1, що, своєю чергою, дасть змогу рекомендувати нові схеми діагностики, профілактики та терапії як самого захворювання, так і його ускладнень.

Список використаної літератури

1. Powers AC. Type 1 diabetes mellitus: much progress, many opportunities. *J Clin Invest.* 2021 Apr 15;131(8):e142242. doi: 10.1172/JCI142242.
2. Gepts W. Pathologic anatomy of the pancreas in juvenile diabetes mellitus. *Diabetes.* 1965 Oct;14(10):619-33. doi: 10.2337/diab.14.10.619.
3. Bottazzo GF, Florin-Christensen A, Doniach D. Islet-cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies. *Lancet.* 1974 Nov 30;2(7892):1279-83. doi: 10.1016/s0140-6736(74)90140-8.
4. Tattersall RB, Pyke DA. Diabetes in identical twins. *Lancet.* 1972 Nov 25;2(7787):1120-5. doi: 10.1016/s0140-6736(72)92720-1.
5. Gottlieb MS, Root HF. Diabetes mellitus in twins. *Diabetes.* 1968 Nov;17(11):693-704. doi: 10.2337/diab.17.11.693.
6. Sims EK, Carr ALJ, Oram RA, DiMeglio LA, Evans-Molina C. 100 years of insulin: celebrating the past, present and future of diabetes therapy. *Nat Med.* 2021 Jul;27(7):1154-1164. doi: 10.1038/s41591-021-01418-2.
7. Gale EA. The discovery of type 1 diabetes. *Diabetes.* 2001 Feb;50(2):217-26. doi: 10.2337/diabetes.50.2.217.
8. Eisenbarth GS. Type I diabetes mellitus. A chronic autoimmune disease. *N Engl J Med* 1986; 314:1360-8. doi: 10.1056/NEJM198605223142106.
9. Тронько МД. Досягнення та перспективи розвитку сучасної ендокринології в Україні (до 25-річчя НАМН України). *Ендокринологія.* 2019; 23(1):5–15. (Tron'ko MD. Achievements and prospects of the development of modern endocrinology in Ukraine (to the 25th anniversary of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine). *Endokrynolohiya.* 2019; 23(1):5–15. Ukrainian).
10. Zak KP, Tron'ko ND, Popova VV, Butenko AK. *Diabetes. Immunity. Cytokines.* 2015. Kyiv: Knyha-plyus. 485 p. Russian.
11. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, Malanda B. *IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045.* *Diabetes Res Clin Pract.* 2018 Apr;138:271-81. doi: 10.1016/j.diabres.2018.02.023.
12. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. *IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045.* *Diabetes Res Clin Pract.* 2022 Jan;183:109119. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119.

13. Vipin VP, Zaidi G, Watson K, G Colman P, Prakash S, Agrawal S, et al. High prevalence of idiopathic (islet antibody-negative) type 1 diabetes among Indian children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2021 Feb;22(1):47-51. doi: 10.1111/pedi.13066. Erratum in: *Pediatr Diabetes*. 2022 Jun;23(4):527.
14. Sandy JL, Besançon S, Sidibé AT, Minkailou M, Togo A, Ogle GD. Rapid increases in observed incidence and prevalence of type 1 diabetes in children and youth in Mali, 2007-2016. *Pediatr Diabetes*. 2021 Jun;22(4):545-51. doi: 10.1111/pedi.13191.
15. Chae HW, Seo GH, Song K, Choi HS, Suh J, Kwon A, et al. Incidence and prevalence of type 1 diabetes mellitus among Korean children and adolescents between 2007 and 2017: An epidemiologic study based on a national database. *Diabetes Metab J*. 2020 Dec;44(6):866-74. doi: 10.4093/dmj.2020.0212.
16. Stahl-Pehe A, Kamrath C, Prinz N, Kapellen T, Menzel U, Kordonouri O, et al. Prevalence of type 1 and type 2 diabetes in children and adolescents in Germany from 2002 to 2020: A study based on electronic health record data from the DPV registry. *J Diabetes*. 2022 Dec;14(12):840-50. doi: 10.1111/1753-0407.13339.
17. Maffei C, Mancioppi V, Piona C, Avossa F, Fedeli U, Marigliano M. Type 1 diabetes prevalence and incidence rates in the pediatric population of Veneto Region (Italy) in 2015-2020. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021 Sep;179:109020. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109020.
18. Abela AG, Fava S. Why is the incidence of type 1 diabetes increasing? *Curr Diabetes Rev*. 2021;17(8):e030521193110. doi: 10.2174/1573399817666210503133747.
19. Svensson J, Ibfelt EH, Carstensen B, Neu A, Cinek O, Skrivarhaug T, et al. Age-period-cohort modelling of type 1 diabetes incidence rates among children included in the EURODIAB 25-year follow-up study. *Acta Diabetol*. 2022 Oct 7. doi: 10.1007/s00592-022-01977-x.
20. Shapiro MR, Thirawatananond P, Peters L, Sharp RC, Ogundare S, Posgai AL, et al. De-coding genetic risk variants in type 1 diabetes. *Immunol Cell Biol*. 2021 May;99(5):496-508. doi: 10.1111/imcb.12438.
21. Lawrence JM, Divers J, Isom S, Saydah S, Imperatore G, Pihoker C, et al. Trends in prevalence of type 1 and type 2 diabetes in children and adolescents in the US, 2001-2017. *JAMA*. 2021 Aug 24;326(8):717-27. doi: 10.1001/jama.2021.11165.
22. Зелінська НБ, Погадаєва НЛ, Лантух ЛО, Чорна НВ, Шульга НВ. Цукровий діабет 1 типу в дітей: сучасні рішення. Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя» 2020 березень;6 (475) (Zelins'ka NB, Pohadayeva NL, Lantukh LO, Chorna NV, Shul'ha NV. Type 1 diabetes in children: modern solutions. *Medychna hazeta «Zdorov'ya Ukrainy 21 storichchya»* 2020 March;6 (475). Ukrainian).
23. Wong B, Deng Y, Rascati KL. Healthcare utilization, costs, and adverse events of real-time continuous glucose monitoring versus traditional blood glucose monitoring among US adults with type 1 diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2022 Nov;16(6):1393-400. doi: 10.1177/19322968211031519.
24. Perkins BA, Lovblom LE, Lanctôt SO, Lamb K, Cherney DZI. Discoveries from the study of longstanding type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2021 Jun;64(6):1189-200. doi: 10.1007/s00125-021-05403-9.
25. Crossen S, Xing G, Hoch JS. Changing costs of type 1 diabetes care among US children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2020 Jun;21(4):644-8. doi: 10.1111/pedi.12996.
26. Fichna M, Żurawek M, Bogusz-Górna K, Małeckci PP, Niechciał E, Sidoruk A, et al. STAT4 sequence variant and elevated gene expression are associated with type 1 diabetes in Polish children. *Cent Eur J Immunol*. 2020;45(1):22-8. doi: 10.5114/ceji.2019.92492.
27. Primavera M, Giannini C, Chiarelli F. Prediction and prevention of type 1 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Jun 2;11:248. doi: 10.3389/fendo.2020.00248.
28. Dayan CM, Besser REJ, Oram RA, Hagopian W, Vatish M, Bendor-Samuel O, et al. Preventing type 1 diabetes in childhood. *Science*. 2021 Jul 30;373(6554):506-10. doi: 10.1126/science.abi4742.
29. Norris JM, Johnson RK, Stene LC. Type 1 diabetes-early life origins and changing epidemiology. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 Mar;8(3):226-38. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30412-7.
30. Vallianou NG, Stratigou T, Geladari E, Tessier CM, Mantzoros CS, Dalamaga M. Diabetes type 1: Can it be treated as an autoimmune disorder? *Rev Endocr Metab Disord*. 2021 Dec;22(4):859-76. doi: 10.1007/s11154-021-09642-4.
31. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, Chiang JL, Dabelea D, Gottlieb PA, et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2015 Oct;38(10):1964-74. doi: 10.2337/dc15-1419.
32. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, Simell T, Lempainen J, Steck A, et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA*. 2013 Jun 19;309(23):2473-9. doi: 10.1001/jama.2013.6285.
33. Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A, Hirsch IB, Kirkman MS, Klupa T, et al. The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2021 Dec;64(12):2609-2652. doi: 10.1007/s00125-021-05568-3. Erratum in: *Diabetologia*. 2022 Jan;65(1):255.
34. Oram RA, Patel K, Hill A, Shields B, McDonald TJ, Jones A, et al. A type 1 diabetes genetic risk score can aid discrimination between type 1 and type 2 diabetes in young adults. *Diabetes Care*. 2016 Mar;39(3):337-44. doi: 10.2337/dc15-1111.
35. Patel KA, Oram RA, Flanagan SE, De Franco E, Colclough K, Shepherd M, et al. Type 1 diabetes genetic risk score: A novel tool to discriminate monogenic and type 1 diabetes. *Diabetes*. 2016 Jul;65(7):2094-2099. doi: 10.2337/db15-1690.
36. Shields BM, Peters JL, Cooper C, Lowe J, Knight BA, Powell RJ, et al. Can clinical features be used to differentiate type 1 from type 2 diabetes? A systematic review of the literature. *BMJ Open*. 2015 Nov 2;5(11):e009088. doi: 10.1136/bmjopen-2015-009088.
37. Lynam A, McDonald T, Hill A, Dennis J, Oram R, Pearson E, et al. Development and validation of multivariable clinical diagnostic models to identify type 1 diabetes requiring rapid insulin therapy in adults aged 18-50 years. *BMJ Open*. 2019 Sep 26;9(9):e031586. doi: 10.1136/bmjopen-2019-031586.
38. Ghalwash M, Dunne JL, Lundgren M, Rewers M, Ziegler AG, Anand V, et al. Two-age islet-autoantibody screening for childhood type 1 diabetes: a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022 Aug;10(8):589-96. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00141-3.
39. Ziegler AG, Kick K, Bonifacio E, Haupt F, Hippich M, Dinstheimer D, et al. Yield of a public health screening of children for islet autoantibodies in Bavaria, Germany. *JAMA*. 2020 Jan 28;323(4):339-51. doi: 10.1001/jama.2019.21565.
40. Ferrat LA, Vehik K, Sharp SA, Lernmark E, Rewers MJ, She JX, et al. A combined risk score enhances prediction of type 1 diabetes among susceptible children. *Nat Med*. 2020 Aug;26(8):1247-1255. doi: 10.1038/s41591-020-0930-4.
41. Brawerman G, Thompson PJ. Beta cell therapies for preventing type 1 diabetes: From bench to bedside. *Biomolecules*. 2020 Dec 16;10(12):1681. doi: 10.3390/biom10121681.
42. Wong FS, Tree TI. Historical and new insights into pathogenesis of type 1 diabetes (2). *Clin Exp Immunol*. 2021 May;204(2):165-6. doi: 10.1111/cei.13597.
43. Martinov T, Fife BT. Type 1 diabetes pathogenesis and the role of inhibitory receptors in islet tolerance. *Ann N Y Acad Sci*. 2020 Feb;1461(1):73-103. doi: 10.1111/nyas.14106.
44. Taylor GS, Shaw A, Scragg JH, Smith K, Campbell MD, McDonald TJ, et al. Type 1 diabetes patients with different residual beta-cell function but similar age, HBA1c, and cardiorespiratory fitness have differing exercise-induced anagenic cell mobilisation. *Front Endocrinol*. 2022;797438. doi: 10.3389/fendo.2022.797438.
45. Richardson SJ, Pugliese A. 100 YEARS OF INSULIN: Pancreas pathology in type 1 diabetes: an evolving story. *J Endocrinol*. 2021 Dec 9;252(2):R41-R57. doi: 10.1530/JOE-21-0358.
46. Roep BO, Thomaidou S, van Tienhoven R, Zaldumbide A. Type 1 diabetes mellitus as a disease of the β -cell (do not blame the immune system?). *Nat Rev Endocrinol*. 2021 Mar;17(3):150-61. doi: 10.1038/s41574-020-00443-4.
47. Vera F, Jofré P, Rodríguez D, Lagos R, Quiroga T, Grassi B, Pollak F. Marcadores inmunológicos de diabetes tipo 1: análisis de 4.164 perfiles en un centro de salud de Chile [Analysis of 4,164 type 1 diabetes antibody profiles in a Chilean health centre]. *Rev Med Chil*. 2021 Mar;149(3):330-8. Spanish. doi: 10.4067/s0034-98872021000300330.

Фундаментальні дослідження

48. Gu Y, Merriman C, Guo Z, Jia X, Wenzlau J, Li H, et al. Novel autoantibodies to the β -cell surface epitopes of ZnT8 in patients progressing to type-1 diabetes. *J Autoimmun.* 2021 Aug;122:102677. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102677.
49. Bauer W, Gyenesei A, Krętownski A. The multifactorial progression from the islet autoimmunity to type 1 diabetes in children. *Int J Mol Sci.* 2021 Jul 13;22(14):7493. doi: 10.3390/ijms22147493.
50. Sharp SA, Rich SS, Wood AR, Jones SE, Beaumont RN, Harrison JW, et al. Development and standardization of an improved type 1 diabetes genetic risk score for use in newborn screening and incident diagnosis. *Diabetes Care.* 2019 Feb;42(2):200-7. doi: 10.2337/dc18-1785.
51. de Boer P, Pirozzi NM, Wolters AHG, Kuipers J, Kusmartseva I, Atkinson MA, et al. Large-scale electron microscopy database for human type 1 diabetes. *Nat Commun.* 2020 May 18;11(1):2475. doi: 10.1038/s41467-020-16287-5.
52. So M, Speake C, Steck AK, Lundgren M, Colman PG, Palmer JP, et al. Advances in type 1 diabetes prediction using islet autoantibodies: Beyond a simple count. *Endocr Rev.* 2021 Sep 28;42(5):584-604. doi: 10.1210/edrv/bnab013.
53. Mathieu C, Martens PJ. Arresting type 1 diabetes: are we there yet? Obstacles and opportunities. *Metab Target Organ Damage.* 2022;2:15. <http://dx.doi.org/10.20517/mtd.2022.16>.
54. Pieter-Jan Martens, Chantal Mathieu. Arresting or curing type 1 diabetes: An elusive goal, but closing the gap. *J Endocrinol.* 2021 May; 249(2):T1-T11. doi:10.1530/JOE-20-0552.
55. Pang H, Lin J, Luo S, Huang G, Li X, Xie Z, Zhou Z. The missing heritability in type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2022 Oct;24(10):1901-11. doi: 10.1111/dom.14777.
56. Deligne C, You S, Mallone R. Personalized Immunotherapies for Type 1 Diabetes: Who, What, When, and How? *J Pers Med.* 2022 Mar 29;12(4):542. doi: 10.3390/jpm12040542.
57. Elliott RB, Crossley JR, Berryman CC, James AG. Partial preservation of pancreatic beta-cell function in children with diabetes. *Lancet.* 1981 Jul 4;2(8236):1-4. doi: 10.1016/s0140-6736(81)90249-x.
58. Silverstein J, Maclaren N, Riley W, Spillar R, Radjenovic D, Johnson S. Immunosuppression with azathioprine and prednisone in recent-onset insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1988 Sep 8;319(10):599-604. doi: 10.1056/NEJM198809083191002.
59. Eisenbarth GS, Srikanta S, Jackson R, Rabinow S, Dolinar R, Aoki T, Morris MA. Anti-thymocyte globulin and prednisone immunotherapy of recent onset type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res.* 1985 Nov;2(6):271-6.
60. Bougnères PF, Landais P, Boisson C, Carel JC, Frament N, Boitard C, et al. Limited duration of remission of insulin dependency in children with recent overt type 1 diabetes treated with low-dose cyclosporin. *Diabetes.* 1990 Oct;39(10):1264-72. doi: 10.2337/diab.39.10.1264.
61. Herold KC, Bundy BN, Long SA, Bluestone JA, DiMeglio LA, Dufort MJ, et al. An anti-CD3 antibody, teplizumab, in relatives at risk for type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2019 Aug 15;381(7):603-613. doi: 10.1056/NEJMoa1902226. Erratum in: *N Engl J Med.* 2020 Feb 6;382(6):586.
62. Ovalle F, Grimes T, Xu G, Patel AJ, Grayson TB, Thielen LA, et al. Verapamil and beta cell function in adults with recent-onset type 1 diabetes. *Nat Med.* 2018 Aug;24(8):1108-12. doi: 10.1038/s41591-018-0089-4.
63. Xu G, Chen J, Jing G, Shalev A. Preventing β -cell loss and diabetes with calcium channel blockers. *Diabetes.* 2012 Apr;61(4):848-56. doi: 10.2337/db11-0955.
64. Kucuksezer UC, Aktas Cetin E, Esen F, Tahrali I, Akdeniz N, Gelmez MY, Deniz G. The role of natural killer cells in autoimmune diseases. *Front Immunol.* 2021 Feb 25;12:622306. doi: 10.3389/fimmu.2021.622306.
65. Van Aelst S, Gillard P, Weets I, Dillaerts D, Billen J, Mathieu C, Bossuyt X. Pancreas islet cell-specific antibody detection by ELISA. *J Appl Lab Med.* 2022 Jan 5;7(1):66-74. doi: 10.1093/jalm/jfab141.
66. Nieto J, Castillo B, Astudillo M, Tosur M, Balasubramanyam A, Pietropaolo M, Redondo MJ. Islet autoantibody types mark differential clinical characteristics at diagnosis of pediatric type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2021 Sep;22(6):882-8. doi: 10.1111/pedi.13238.
67. Kawasaki E. Combined intervention for the tertiary prevention of type 1 diabetes. *J Diabetes Investig.* 2016 May;7(3):300-2. doi: 10.1111/jdi.12404.
68. Salami F, Tamura R, You L, Lernmark E, Larsson HE, Lundgren M, et al. HbA1c as a time predictive biomarker for an additional islet autoantibody and type 1 diabetes in seroconverted TEDDY children. *Pediatr Diabetes.* 2022 Dec;23(8):1586-93. doi: 10.1111/pedi.13413.
69. Toppari J, Hagopian W, Akolkar B, Ziegler AG, Krischer JP; TEDDY Study Group. Hierarchical order of distinct autoantibody spreading and progression to type 1 diabetes in the TEDDY study. *Diabetes Care.* 2020 Sep;43(9):2066-73. doi: 10.2337/dc19-2547.
70. Carr ALJ, Inshaw JRJ, Flaxman CS, Leete P, Wyatt RC, Russell LA, et al. Circulating C-peptide levels in living children and young people and pancreatic β -cell loss in pancreas donors across type 1 diabetes disease duration. *Diabetes.* 2022 Jul 1;71(7):1591-6. doi: 10.2337/db22-0097.
71. Тронько МД. Аналіз, пріоритети, шляхи вирішення Державної програми «Цукровий діабет» в Україні на 2009-2013 роки. *Ендокринологія.* 2010; 15 (додаток): 7. (Tron'ko MD. Analysis, priorities, solutions of the State Program «Diabetes» in Ukraine for 2009-2013. *Endokrynolohiya.* 2010; 15 (dodatok): 7).
72. Тронько МД, Маньковський БМ, Попова ВВ, Зак КІП. Концентрація діабетасоційованих автоантитіл до острівцевих автоантігенів (IA-2A, GADA, IAA), рівні базальної й постпрандіальної глікемії та секреторний стан базального й стимульованого С-пептиду в доклінічному періоді розвитку ЦД 1 типу в дітей та підлітків як імунологічні, метаболічні та гормональні предиктори клінічного дебюту захворювання. *Журнал НАМН України.* 2019;25(3):285-95 (Tron'ko MD, Man'kov's'kyu BM, Popova VV, Zak KP. The concentration of diabetes-associated autoantibodies to islet autoantigens (IA-2A, GADA, IAA), the levels of basal and postprandial glycemia, and the secretory state of basal and stimulated C-peptide in the preclinical period of the development of type 1 diabetes in children and adolescents as immunological, metabolic, and hormonal predictors of clinical debut disease. *Zhurnal NAMN Ukrainy.* 2019;25(3):285-95. Ukrainian).
73. Zak KP, Furmanova OV, Popova VV, Sayenko YaA. The content of pro-inflammatory cytokines IL-1 β , IL-6, IL-17A and TNF α in the blood of patients with type 2 diabetes after therapy with metformin. *Ukr Biochem J.* 2020 Nov-Dec; 92(6): 105-12. <https://doi.org/10.15407/ubj92.06.105>.
74. Фурманова ОВ, Куліковська АВ, Попова ВВ, Зак КІП, Тронько МД. Імунофенотип лімфоцитів крові у хворих на цукровий діабет 2-го типу з нормальною масою тіла та ожирінням. *Міжнародний ендокринологічний журнал.* 2021; 17 (2), 108-15 (Furmanova OV, Kulikov's'ka AV, Popova VV, Zak KP, Tron'ko MD. Immunophenotype of blood lymphocytes in patients with type 2 diabetes with normal body weight and obesity. *Mizhnarodnyy endokrynolohichnyy zhurnal.* 2021; 17 (2), 108-15. Ukrainian). doi: 10.22141/2224-0721.17.2.2021.230564.
75. Infante M, Ricordi C, Sanchez J, Clare-Salzler MJ, Padilla N, Fuenmayor V, et al. Influence of vitamin D on islet autoimmunity and beta-cell function in type 1 diabetes. *Nutrients.* 2019 Sep 11;11(9):2185. doi: 10.3390/nu11092185.
76. Furmanova OV, Zak KP, Popova VV, Tron'ko ND. Leukocyte composition and index of the ratio of neutrophils and lymphocytes in the blood in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus depending on the amount of overweight/obesity. *Mizhnarodnyy endokrynolohichnyy zhurnal.* 2020;16(7):526-33. Russian. doi: 10.22141/2224-0721.16.7.2020.219006.
77. Zak KP, Popova VV, Orlenko VL, Furmanova OV, Tron'ko ND. Cytokines in the blood of patients with type 2 diabetes mellitus depending on the amount of overweight/obesity (analysis of literature and own research). *Mizhnarodnyy endokrynolohichnyy zhurnal.* 2021;17(7):534-51. Russian. doi: 10.22141/2224-0721.17.7.2021.244969.

Список скорочень

ДААг — діабетасоційовані автоантитіла

ІМТ — індекс маси тіла

ОЛ — острівці Лангерганса

CHL — співвідношення нейтрофілів до лейкоцитів

ЦД — цукровий діабет

ЦД1 — цукровий діабет 1-го типу

GADA — автоантитіла до декарбоксілази глютамінової кислоти

IAA — автоантитіла до інсуліну

IA-2A — автоантитіла до антигену острівців-2

ZnT8 — транспортер цинку T-8

The mechanism of action and features of the use of cholecalciferol in children and adolescents at the stages of the development of type 1 diabetes

V.V. Popova, N.V. Het'man, Ya.I. Labanets,

H.V. Kulikov's'ka, O.V. Furmanova, K.P. Zak

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

Abstract. The article summarizes and analyzes the material on prospective long-term clinical and immunological studies. The Register of DAA-positive children with the predicted development of type 1 diabetes has been created. Numerous clinical studies to date have established that vitamin D₃ is actively involved in modulating the functions of the immune system in the development of type 1 diabetes (T1D). However, the mechanism of this action is not yet fully understood. **The aim** — to identify the immunological mechanisms of T1D pathogenesis, starting from the latent pre-clinical period and at subsequent stages of the disease course, using immunological markers that predict the development of T1D, which include diabetes associated autoantibodies (DAA) to the islets of Langerhans (IAA, GADA, ZnT8), and as well as the analysis of prospective clinical and immunological data in children positive for DAA presence with preclinical period of T1D development and in children with a predicted onset of diabetes with oral intake of vitamin D₃ compared to similar groups of children without vitamin D₃. **Material and methods:** general clinical, laboratory, statistical, studies of the production of diabetes-associated autoantibodies, blood leukocyte composition, lymphocyte immunophenotype and cytokines in peripheral blood. Object of study: the state of immunity in children in the preclinical and clinical periods of the development of T1D with different predicted terms of the onset of the disease. **Results.** The performed studies are a continuation of the long-term prospective Program «Immunity in the preclinical period of T1D development», on the basis of which the Register of marker-positive children with predicted development of T1D was created. As a result of the studies, it was found that in 179 (53.5%) out of 334 (48.0%) DAA-positive normoglycemic children, T1D debuted within 20 years of observation. It has been established that in individuals with the earliest clinical manifestation of T1D and the duration of the preclinical stage of the development of the disease for less than 3 years, the prevalence of elevated titers of IA-2A, GADA and ZnT8 both at the early and final stages of the pre-clinical period of T1D development is revealed compared to simi-

lar indicators in patients with the duration of the preclinical stage of disease from 3 years to 5 years and in patients with newly diagnosed T1D, in whom the latent stage of the disease development lasted more than 5 years. The study of adapted and innate immunity at the latent stage of preclinical development of T1D was continued. An algorithm for preclinical diagnosis and development of T1D in healthy normoglycemic children has been introduced into the clinic by determining various types of DAA (GADA, IA-2A and ZnT8). In clinical studies, it has been established that vitamin D₃ is actively involved in modulating the functions of the immune system in the development of T1D and has a protective effect on the risk of its developing. The influence of vitamin D₃ consumption at a dose of 1000 IU/day at the predicted early preclinical stages of T1D development and at a dose of 2000 IU/day at the late stages of the preclinical period of T1D formation on the titers and cytokine levels in the DAA+ group of children was analyzed in accordance with the combined algorithm for predicting the timing of the T1D debut in DAA+ children. It has been established that the inhibition of autoimmune aggression by the use of vitamin D₃ at the stages of development of T1D can serve as a pathogenetic and protective therapeutic factor in the further development of the disease.

Keywords: type 1 diabetes, prediabetes, immunity, blood leukocyte composition, diabetes-associated autoantibodies, cytokines, vitamin D₃.

Для цитування: Попова ВВ, Гетьман НВ, Лабанець ЯІ, Куліковська ГВ, Фурманова ОВ, Зак КП. Механізм дії та особливості застосування холекальциферолу в дітей та підлітків на етапах розвитку цукрового діабету 1-го типу. *Ендокринологія*. 2023;28(1):36-50. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-1.36.

Адреса для листування: Попова Вікторія Василівна, porovavv27@gmail.com; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Попова Вікторія Василівна, д-р мед. наук, завідувач відділу профілактичної діабетології, ORCID: 0000-0002-4116-0671; Гетьман Наталія Владиславівна, аспірантка відділу профілактичної діабетології, ORCID: 0009-0003-2861-0791; Лабанець Яна Ігорівна, аспірантка відділу профілактичної діабетології, ORCID: 0009-0002-0729-4200; Куліковська Ганна Володимирівна, молодш. наук співроб. відділу профілактичної діабетології, ORCID: 0009-0001-1060-0574; Фурманова Ольга Валентинівна, наук. співроб. відділу профілактичної діабетології, головний лікар клініки, ORCID 0000-0002-9414-7761; Зак Костянтин Петрович, д-р мед. наук, проф., ORCID: 0000-0002-8199-833X.

Особистий внесок: Попова В.В. — керівництво роботою, редагування статті та переклад реферату; Куліковська Г.В., Гетьман Н.В., Лабанець Я.І., Фурманова О.В. — аналіз літературних джерел, написання, оформлення; Зак К.П. — обговорення отриманих результатів і редагування статті.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування НАМН України за планом науково-дослідної роботи «Клініко-імунологічне дослідження механізму дії та особливостей застосування холекальциферолу в дітей та підлітків на етапах розвитку цукрового діабету 1-го типу» ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (№ державної реєстрації: 0120U100643).

Фундаментальні дослідження

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

Стаття: надійшла до редакції 07.03.2023 р.; перероблена 15.03.2023 р.; прийнята до друку 24.03.2023 р.; надрукована 30.03.2023 р.

For citation: Popova VV, Het'man NV, Labanets YaI, Kulikovs'ka HV, Furmanova OV, Zak KP. The mechanism of action and features of the use of cholecalciferol in children and adolescents at the stages of the development of type 1 diabetes. *Endokrynologia*. 2023;28(1):36-50. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-1.36.

Correspondence address: Popova Victoria Vasylivna, popovavv27@gmail.com; State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Vyshgorodska Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Popova Viktoria Vasylivna, Dr Sci. (Medicine), Sciences, Head of the Department of Preventive Diabetology, ORCID: 0000-0002-4116-0671; Het'man Nataliya Vladyslavivna, Postgraduate Student of the Department of Preventive Diabetology, ORCID: 0009-0003-2861-0791; Labanets Yana Ihorivna, Postgraduate Student of the Department of Preventive Diabetology, ORCID: 0009-0002-0729-4200; Kulikovs'ka

Hanna Volodymyrivna, Junior Researcher of the Department of Preventive Diabetology, ORCID: 0009-0001-1060-0574; Furmanova Olga Valentynivna, Researcher of the Department of Preventive Diabetology, Chief Physician of the Clinic, ORCID: 0000-0002-9414-7761; Zak Kostyantyn Petrovych, Dr. Sci. (Medicine), Prof., ORCID: 0000-0002-8199-833X.

Personal contribution: Popova V.V. — work management, analysis of literature sources, writing, design, editing of the article and abstract translation; Kulikovs'ka H.V., Het'man N.V., Labanets Ya.I., Furmanova O.V. — analysis of literary sources, writing, design; Zak K.P. — discussion of the obtained results, editing of the article.

Funding: the article was prepared within the budget funding of the NAMS of Ukraine according to the plan of research work «Clinical and immunological study of the mechanism of action and features of the use of cholecalciferol in children and adolescents at the stages of the development of type 1 diabetes» of the SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine» (№ state registration: 0120U100643).

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

Article: received March 07, 2023; revised February March 15, 2023; accepted March 24, 2023; published March 30, 2023.

DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-1.51

Динамічне спостереження вузлового зоба в членів Українсько-Американської тиреоїдної когорти: аналіз результатів 6 циклів стандартизованого скринінгу

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

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

Резюме. Протягом останніх десятиріч дослідженнями, проведеними в різних країнах світу, було обґрунтовано і впроваджено протоколи діагностики, лікування і тактики ведення вузлової патології щитоподібної залози (ЩЗ). Невизначеними залишаються питання особливостей спостереження та тактики ведення хворих на вузловий зоб із наявним фактором опромінення в анамнезі, який може відігравати істотну роль в ініціації та розвитку тиреоїдного вузла. **Мета** — ретроспективний аналіз результатів довготривалого спостереження вузлового зоба в осіб, які зазнали радіаційного опромінення внаслідок аварії на Чорнобильській атомній електростанції (ЧАЕС). **Матеріал і методи.** Серед 13 243 осіб з областей радіаційного контролю, які протягом 1998-2000 рр. пройшли перший цикл епідеміологічного когортного обстеження ЩЗ в рамках спільного Українсько-Американського проєкту «Науковий проєкт дослідження раку та інших захворювань щитоподібної залози в Україні в результаті аварії на Чорнобильській АЕС» (Проєкт), була відібрана група з 366 осіб із виявленою вузловою патологією ЩЗ розміром >5 мм. Вік суб'єктів на момент аварії на ЧАЕС становив 0-18 років (середній вік: $8,98 \pm 0,23$ року), на момент виявлення вузлової патології — 13-31 рік (середній вік: $22,74 \pm 0,23$ року); серед них було 265 жінок та 101 чоловік. Розподіл за дозою опромінення ЩЗ був наступним: 197 осіб (53,8% від загальної кількості) — <0,3 Гр, 95 осіб (26,0%) — від 0,3 до 1,0 Гр і 74 особи (20,2%) — >1,0 Гр. Скринінгове обстеження згідно з протоколом, які проводили кожні 2-3 роки з 1998 по 2015 рр., пройшли: 2-й цикл — 346, 3-й — 330, 4-й — 300, 5-й — 204 і 6-й — 300 осіб. За наявності показань проводили тонкоголкуву аспіраційну пункційну біопсію (ТАПБ) вузлів ЩЗ, за необхідності — хірургічне лікування. Виконано аналіз ультразвукових характеристик вузлових утворень ЩЗ (кількість, розмір, локалізація та тип) і результатів лабораторних досліджень рівнів тиреотропного гормону (ТТГ),

Оригінальні дослідження

вільного тироксину (BT_4), антитіл до тиреопероксидази (АТПО), антитіл до тиреоглобуліну (АТТГ) та тиреоглобуліну (ТГ). **Результати.** Гормональні дослідження показали, що на момент виявлення вузлового зоба в переважній більшості осіб (90%) рівень ТТГ був у межах референтних значень; у 99 осіб (82%) рівень АТПО не перевищував показники норми; у 58 осіб (16%) виявлено підвищення рівня АТПО; у 287 осіб (78%) базальний рівень ТГ був у межах норми. Надалі суттєвих змін гормонального стану суб'єктів не спостерігалось. За даними ультразвукового дослідження (УЗД) під час першого циклу обстеження розподіл вузлів ЩЗ за типом був таким: у 39 осіб виявляли кістозні вузли, у 140 — солідні, в інших — комбіновані. У клініці ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (Інститут) було прооперовано 88 пацієнтів: 59 жінок і 29 чоловіків. Гістологічні діагнози розподілилися наступним чином: 24 випадки — фолікулярна аденома (ФА), 2 випадки — фолікулярна карцинома (ФК), 44 випадки — папілярна карцинома (ПК), 5 випадків — одновузловий нетоксичний зоб (ОНЗ), 5 випадків — багатовузловий нетоксичний зоб (БНЗ), 3 випадки — змішаний нетоксичний зоб (ЗНЗ), 2 випадки — метастатичне ураження ЩЗ, 1 випадок — рецидивний зоб після видалення ПК та 1 випадок — автоімунний тиреоїдит. **Висновки.** 1. Регулярне скринінгове обстеження членів Українсько-Американської тиреоїдної когорти за програмою 1-го скринінгу виявило вогнищеві утворення ЩЗ у 366 осіб, що становить 2,8% від усіх обстежених. 2. Динамічне спостереження членів когорти з вогнищевими утвореннями показало, що відбувалася активна трансформація вузлового зоба в багатовузловий. 3. За результатами ультразвукового та цитологічного дослідження в осіб із вогнищевими утвореннями на 1-му скринінгу було скеровано на хірургічне лікування і прооперовано 43 випадки карцином ЩЗ (ПК — 41 і ФК — 2), 22 випадки ФА й 11 випадків вузлового нетоксичного зоба. На 2-4-му циклах скринінгу було прооперовано ще 4 додаткових випадки карцином ЩЗ, 2 випадки ФА і 2 випадки вузлових нетоксичних зобів. 4. Проведення регулярних циклів скринінгового обстеження осіб, що зазнали впливу радіаційного опромінення в дитячому та підлітковому віці, із вогнищевими утвореннями ЩЗ сприяє своєчасному виявленню доброякісних та злоякісних пухлин ЩЗ.

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

Аварія на ЧАЕС в Україні у квітні 1986 року призвела до викиду в атмосферу великої кількості радіонуклідів (в основному ^{131}I , а також ^{133}I і ^{137}Cs) [1]. Радіоактивний йод накопичується в ЩЗ людини при споживанні забрудненого молока та інших харчових продуктів. Найпомітнішим медичним наслідком аварії стало значне зростання захворюваності на рак ЩЗ серед дітей та підлітків, починаючи з 4-5 років після аварії [2], що, як було доведено, у значній мірі є результатом дії радіоактивних ізотопів йоду, насамперед, ^{131}I [3]. Свою роль майже напевно відіграють також інші фактори, такі як дефіцит стабільного йоду у воді та харчових продуктах, що призводить до збільшення поглинання радіоактивного йоду ЩЗ, а, вірогідно, й ефект посиленого скринінгу [4].

Різні дослідження показали, що, крім раку ЩЗ, ФА є частим результатом впливу зовнішнього іонізуючого випромінювання в дитячому віці [5]. Показано значний зв'язок дозоефект між опроміненням ^{131}I та виникненням вузлів ЩЗ в жінок [6].

Було проведено кілька ретроспективних когортних досліджень для з'ясування питання, чи збільшується ризик розвитку тиреоїдної патології в осіб, які в дитячому віці зазнали дії атмосферних викидів ^{131}I у Хенфорді і Неваді [7, 8]. Їх висновки дуже суперечливі.

Аварія на ЧАЕС представляє безпрецедентну можливість дослідження зв'язку між впливом радіонуклідів йоду та певним спектром захворювань ЩЗ. Хоча було проведено кілька аналітичних епідеміологічних досліджень раку ЩЗ після цієї аварії [4, 9], тільки поодинокі роботи оцінювали вузлову патологію [10].

Проект було створено для оцінки ризику раку та інших захворювань ЩЗ в групі осіб віком до 18 років, які зазнали впливу на організм факторів аварії на ЧАЕС. Когорта складається з людей, які зазнали впливу радіоактивних опадів у віці до 18 років та мешкають у Житомирській, Київській та Чернігівській областях України. Індивідуальні дози для ЩЗ були оцінені на основі прямих вимірювань

радіоактивності, зроблених протягом тижнів після аварії, та дозиметричних інтерв'ю, проведених під час циклів скринінгу. Скринінгові обстеження проводилися з періодичністю 1 раз на 2 роки та включали пальпацію, ультразвукові дослідження ЩЗ, а за наявності показань — проведення ТАПБ утворень ЩЗ та за результатами цитологічного дослідження (карцинома або підозра на неї, фолікулярна неоплазія або підозра) скерування на хірургічне лікування. Також проводився аналіз рівнів у крові ТТГ, АТТГ і АТПО, а також екскреції йоду з сечею.

У статті представлено дескриптивний аналіз даних, отриманих під час шести циклів скринінгу з 1998 по 2015 рік. Це проспективне дослідження надає точніші оцінки ризику, ніж попередні дослідження «випадок-контроль», завдяки трьом основним перевагам дослідження: наявність індивідуальних оцінок дози, які були засновані на прямих вимірюваннях радіоактивності ЩЗ, зроблених для кожного суб'єкта дослідження невдовзі після аварії, відсутність потенційного відкликання або упередженості інтерв'юера при дозиметричному інтерв'ю, а також скринінг усіх суб'єктів, незалежно від дози опромінення ЩЗ.

Раніше ми опублікували результати дескриптивного аналізу результатів обстеження членів цієї когорти з цитологічно підтвердженим вузловим зобом, який показав, що: а) серед переважної більшості пацієнтів із цитологічно підтвердженим одновузловим зобом спостерігалася його трансформація в багатовузловий, а в 40% осіб первинний вузол збільшився на >50%; б) серед 11 пацієнтів із цитологічно підтвердженим вузловим зобом, прооперованих у процесі спостереження не було виявлено злоякісних пухлин ЩЗ, однак у частини з них у позавузловій тканині ЩЗ було виявлено вузлову трансформацію та гіперпластичні зміни (за даними післяопераційного гістологічного дослідження) [11].

Метою роботи було проаналізувати еволюцію вузлового зоба в осіб, які отримали радіаційне опромінення у віці до 18 років, за його ультразвуковими характеристиками (кількість, розмір, локалізація та тип) та результатами лабораторних досліджень рівнів ТТГ, ВТ₄, АТПО, АТТГ і ТГ протягом 17 років спостереження.

Матеріал і методи

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

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

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

Безпосередньо сама процедура обстеження суб'єктів когорти включала пальпацію та ультразвукове обстеження ЩЗ спеціалістом з ультразвукової діагностики, пальпацію ЩЗ та клінічне обстеження лікарем-ендокринологом, а також взяття крові для визначення рівнів ТТГ, ВТ₄ (тільки в суб'єктів з аномальним рівнем ТТГ), АТПО, АТТГ і ТГ.

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

Під час УЗД визначали об'єм ЩЗ за формулою $V=0,479 \times \text{довжина} \times \text{ширина} \times$

Оригінальні дослідження

товщина (см³) [12], а також розміри долей і перешийку, ехогенність та ехоструктуру залози. При виявленні в ЩЗ вузла чи фокальних вогнищ ураження вказували їх лінійні розміри, форму, контури, ехогенність, ехоструктуру, наявність кальцифікатів та код локалізації утворення. За наявності характеризували інші анатомічні відхилення, зокрема лімфатичні вузли.

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

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

За підозрілих чи «злоякісних» результатів цитологічного дослідження ЩЗ, появи симптомів компресії, швидкого росту утворення учасників Проєкту скеровували на хірургічне лікування в клініці Інституту. Морфологічно встановлений діагноз для пацієнтів, що пройшли хірургічне лікування, отримували подальшу верифікацію експертами Чорнобильського банку тканин (Chernobyl Tissue Bank) [13].

Визначення рівнів ТТГ, ВТ₄, АТПО, АТТГ і ТГ виконували методом радіоімунного аналізу з використанням стандартних наборів фірми «BRAHMS Diagnostica GmbH» (Німеччина) на люменометрі «AutoLumat LB 953» («Berthold Technologies GmbH & Co. KG», Німеччина). Референтні значення для ТТГ становили 0,3-4,0 мМОд/мл, для ВТ₄ — 10-25 пмоль/л, для АТПО — <60 МОд/мл, для АТТГ — <60 МОд/мл і для ТГ — 2-70 нг/мл.

Всі суб'єкти когорти, яким на момент аварії було 10 або більше років, або батьки тих осіб, які на момент аварії були молодші 10 років, проходили дозиметричне опитування для встановлення місця перебування та пересування, способу життя, характеру харчування

та можливої йодної профілактики в після-аварійний період із метою реконструкції дози опромінення ЩЗ.

Критерії включення:

- вік на момент аварії на ЧАЕС (на 26.04.1986 року) від 0 до 18 років;
- наявність одного вузлового утворення розмірами ≥ 5 мм із присутніми у формі характеристиками УЗД (лінійні розміри, форма, контур, ехоструктура та ехогенність);
- інформативна ТАПБ ЩЗ і наявність цитологічного дослідження;
- наявність дозової оцінки опромінення ЩЗ відповідно до системи реконструкції дози опромінення ЩЗ TD-10 [14].

Критерії виключення:

- операція на ЩЗ в анамнезі;
- нетиреоїдна онкопатологія, опромінення верхньої половини тулуба з лікувальною та/або діагностичною метою в анамнезі.

Кінцевою точкою спостереження було оперативне втручання на ЩЗ або останнє УЗД ЩЗ за наявності всіх показників, необхідних для аналізу.

При проведенні статистичного аналізу використовували пакет програм MedStat [15]. Для оцінки адекватного методу статистичного аналізу в кожному випадку порівняння низки даних використовували критерій Шапіро-Уїлка. Якщо розподіл даних не відрізнявся від нормального, використовували двобічний t-критерій Стьюдента та порівнювали середні арифметичні. Якщо в одному чи обох низках розподіл даних відрізнявся від нормального, використовували W-критерій Вілкоксона. Для подання результатів вимірювання кількісних показників розраховували їх середнє арифметичне значення та середню квадратичну похибку середнього арифметичного ($M \pm m$). В усіх випадках вірогідними вважали відмінності при рівні $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Під час першого циклу скринінгу в 366 осіб було виявлено вузлові утворення ЩЗ за даними УЗД. Ці особи склали групу спостереження, основні характеристики якої наведені в **табл. 1**.

Таблиця 1. Загальна характеристика пацієнтів із вузловим зобом
Table 1. General characteristics of patients with nodular goiter

Показники Indicators	Кількість, % Number, %
Кількість осіб, n Number of persons, n	366
Стать Sex	
чоловіча male	101 (27,6%)
жіноча female	265 (72,4%)
Вік на момент аварії на ЧАЕС, роки Age at the time of the Chernobyl accident, years	
діапазон range	0-18
≤4	66 (18,0%)
5-9	124 (33,9%)
10-14	141 (38,5%)
≥15	35 (9,6%)
M±m	8,98±0,23
Me	9
Вік на момент виявлення вузла, роки Age at the time of node detection, years	
діапазон range	13-31
12-14	11 (3,0%)
15-18	61 (16,7%)
>18	294 (80,3%)
M±m	22,74±0,23
Me	23
Місце проживання на момент аварії на ЧАЕС Residential areas at the time of Chernobyl accident	
Житомирська область Zhytomyr oblast	101 (27,6%)
Київська область Kyiv oblast	67 (18,3%)
Чернігівська область Chernihiv oblast	198 (54,1%)
Тип місця проживання на момент аварії на ЧАЕС Type of residential areas at the time of Chernobyl accident	
сільський rural	222 (60,7%)
міський urban	144 (39,3%)
Доза опромінення ЩЗ, Гр Thyroid radiation dose, Gy	
<0,3	197 (53,8%)
0,3-1,0	95 (26,0%)
>1,0	74 (20,2%)
M±m	0,91±0,12
Me	0,26

Переважна більшість суб'єктів були особами жіночої статі, а найбільш численними були групи у віці 5-9 і 10-14 років на момент аварії на ЧАЕС, а також із дозою опромінення ЩЗ <0,3 Гр (табл. 1). Більша частина обстежених проживали в північних районах Чернігівської області та були жителями сільської місцевості.

При аналізі структури ЩЗ за даними УЗД найбільшу групу становили особи, в яких виявили тільки один вузол ЩЗ (301 особа), у наступні цикли скринінгу в частини з них діагностували багатовузловий зоб (табл. 2). Привертає до себе увагу факт зникнення вузлів ЩЗ в процесі спостереження під час 1-6-го циклів скринінгу. Так, після 2-го циклу скринінгу число осіб, у яких утворення в ЩЗ зникло становило 111, а після 6-го циклу таких осіб було 104 (відносно сталий показник – приблизно 1/3 осіб).

Одночасно аналізували зміни максимального розміру вузла (табл. 2). Протягом усіх циклів скринінгу в більшості пацієнтів (212 осіб або приблизно 2/3 обстежених) цей показник становив 10-19 мм, а на момент шостого циклу скринінгу кількість осіб із такими розмірами вузла знизилася у 2,6 раза (83 пацієнти). Водночас кількість пацієнтів із максимальним розміром вузла 5-9 мм становила на 1-му циклі скринінгу біля 1/3 обстежених (103 особи) та надалі, на 6-му циклі скринінгу зменшилася у 2,4 раза (43 особи). Значну групу становили члени когорти з вузлами ЩЗ максимального діаметру 20-29 мм, їх число було відносно сталим під час 1-6-го циклів скринінгу та становило 36 осіб (9,8%). Таким чином, значна група обстежених із вузловими утвореннями ЩЗ складалася з осіб, що для верифікації змін у ЩЗ підлягала направленню на процедуру ТАПБ.

Під час першого циклу обстеження розподіл вузлів ЩЗ за типом був наступний: у 39 осіб виявляли кістозні вузли, у 140 – солідні, в інших – комбіновані. Надалі до 6-го скринінгу частка кістозних вузлів зменшувалася.

Протягом перших чотирьох циклів обстеження всім суб'єктам проводили комплексні гормональні дослідження, надалі – виключно пацієнтам із підозрою на дисфункцію ЩЗ, що було зумовлено фінансовими обставинами (табл. 3).

Оригінальні дослідження

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

Показники Indicators	Скринінг Screening					
	1	2	3	4	5	6
Кількість осіб, n Number of persons, n	366	346	330	300	204	300
Кількість вузлів у однієї особи Number of the nodes in one persons						
0	-	111	108	95	26	104
1	301	171	141	110	77	79
2	40	40	40	43	34	31
3	14	13	21	20	13	27
4	11	11	20	32	54	59
прооперовані після скринінгу persons operated after screening	75	19	6	9	-	-
M±m (n)	1,18±0,02 (366)	2,95±0,15 (346) ^{a1}	3,21±0,15 (330) ^{a1, b2}	3,22±0,15 (300) ^{a1, b2}	2,26±0,13 (204) ^{a1, b2}	3,47±0,15 (300) ^{a1, b1, c2, d2, e3}
Me	1	1	2	2	2	2
Розміри найбільших утворень, мм Size of the largest formations, mm						
≤4	-	7	11	9	9	9
5-9	103	74	78	65	52	43
10-19	212	121	93	87	65	83
20-29	36	27	31	26	31	36
30-39	9	5	8	14	18	8
40-49	1	1	-	4	-	5
≥50	3	-	1	-	3	2
M±m (n)	13,53±0,38 (366)	12,96±0,44 (235)	13,05±0,51 (222) ^{b1}	14,03±0,59 (205) ^{b1, c1}	15,77±0,77 (178) ^{a1, b1, c1, d1}	16,60±0,74 (196) ^{a1, b1, c1, d1, e3}
Me	12	11	11	11	12	14
Тип вузла* Node type						
кістозний cystic	-	1 (39) 2 (5) 3 (1)	1 (21) 2 (7) 3 (2) 4 (1)	1 (23) 2 (2) 3 (2) 4 (2)	1 (5) 2 (3) 3 (0) 4 (1)	1 (4) 2 (4) 3 (1)
солідний solid	-	1 (140) 2 (24) 3 (8) 4 (4)	1 (131) 2 (27) 3 (10) 4 (10) 5 (1)	1 (105) 2 (29) 3 (14) 4 (20)	1 (77) 2 (37) 3 (13) 4 (31) 5 (2) 6 (3) 7 (1)	1 (77) 2 (38) 3 (25) 4 (36) 5 (0) 6 (3) 7 (1)

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

Note: * — the number of nodes (the number of persons) are specified; significant difference compared to indicators of first (^a), second (^b), third (^c), fourth (^d) and fifth (^e) screenings; ¹ — p<0.001, ² — p<0.01, ³ — p<0.05.

Так, протягом усіх циклів скринінгу нормальний рівень ТТГ спостерігали у 88-95% обстежених (табл. 3). Якщо кількість пацієнтів із вищим рівнем ТТГ (4,1-10,0 мМОд/л) знижувалася, то кількість осіб із нижчим рівнем ТТГ (0,01-0,29 мМОд/л) поступово зростала (при

аналізі індивідуальних показників виявилось 3 особи зі значною супресією рівня ТТГ — до значення 0 мМОд/л). Привертає увагу також факт збільшення кількості осіб із рівнем ТТГ >10,0 мМОд/л — із 3 на 1-му циклі скринінгу до 7 на 6-му циклі скринінгу.

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

Показники Indicators	Скринінг Screening				Показники Indicators	Скринінг Screening			
	1	2	3	4		1	2	3	4
Кількість осіб, n Number of persons, n	366	346	330	300	дані відсутні no data available	6	5	2	2
Рівень ТТГ, мМОд/л Thyroid stimulating hormone level, mIU/L					M±m (n)	214,02± ±51,18 (360)	229,60± ±60,72 (341) ^{a2}	189,77± ±47,36 (328)	210,48± ±53,50 (300) ^{a2}
0	-	1	4	3	Me	15,00	20,00	21,15	20,85
0,01-0,29	7	34	30	33	Рівень АТТГ, МОд/мл Anti-thyroglobulin autoantibodies level, IU/mL				
0,3-4,0*	329	291	273	249	<60*	82	302	296	105
4,1-10,0	21	12	11	8	60-180	4	25	21	9
>10	3	3	10	7	181-1000	1	12	7	2
дані відсутні no data available	6	5	2	-	>1000	1	1	2	-
M±m (n)	2,04± ±0,12 (360)	1,71± ±0,20 (341) ^{a1}	3,08± ±0,87 (328) ^{a1}	2,42± ±0,41 (300) ^{a1}	дані відсутні no data available	279	6	4	184
Me	1,60	1,10	1,10	1,20	M±m (n)	50,30± ±30,32 (88)	53,64± ±17,43 (340) ^{a1}	49,35± ±16,46 (326) ^{b1}	29,16± ±6,07 (116) ^{b3}
Рівень ВТ ₄ , пмоль/л Free thyroxine level, pmol/L					Me	11,00	23,00	16,00	15,45
<10	3	2	8	3	Рівень ТГ, нг/мл Thyroglobulin level, ng/mL				
10-25*	34	37	32	35	<2	11	35	44	-
>25	-	9	15	13	2-70*	287	260	228	-
дані відсутні no data available	330	299	276	250	>70	51	19	11	-
M±m (n)	15,35± ±0,48 (37)	18,86± ±1,01 (48)	19,46± ±1,22 (55) ^{a3}	20,00± ±0,89 (51)	дані відсутні no data available	17	32	47	-
Me	15,4	18,25	19,90	19,80	M±m (n)	44,52± ±3,34 (349)	26,49± ±2,60 (314) ^{a1}	19,29± ±1,43 (283) ^{a1, b3}	-
Рівень АТПО, МОд/мл Thyroid peroxidase autoantibodies level, IU/mL					Me	27,20	14,90	12,00	-
<60*	302	296	286	258					
60-120	22	9	8	12					
121-500	15	14	12	9					
501-1000	3	5	9	8					
>1000	18	17	13	13					

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

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

Впродовж чотирьох циклів скринінгу рівень ВТ₄ у 9,3% обстежених був в межах норми (10-25 пмоль/л). У незначній частини членів когорти з вузлами ЩЗ (від 2,5 до 4,1%) визначалися підвищені (>25 пмоль/л) рівні ВТ₄. Знижені рівні ВТ₄ (<25 пмоль/л) протягом чотирьох циклів скринінгу були виявлені в 0,5-2,2% обстежених (табл. 3).

Нормальний рівень АТПО (<60 МОд/мл) було зареєстровано в 70,5-82,5% осіб; в інших обстежених було виявлено підвищення титрів

АТПО в кожному з діапазонів (табл. 3). Також спостерігалось значне порушення стандартного нормального розподілу (розподілу Гаусса-Кузьміна).

Попри підвищені титри АТПО в пацієнтів на момент першого циклу обстеження, у них не було достатньо критеріїв для встановлення діагнозу «автоімунний тиреоїдит» згідно з діагностичним алгоритмом, прийнятим у рамках Проєкту.

Оригінальні дослідження

Таблиця 4. Загальна характеристика прооперованих членів когорти з вузловим зобом
Table 4. General characteristics of the operated cohort members with nodular goiter

##	Стать Sex	Вік на момент аварії на ЧАЕС, роки Age at the time of the Chernobyl accident, years	Вік на момент виявлення вузла, роки Age by the time of detection of the node, years	Вік на момент оперативного лікування, роки Age by the time of surgical treatment, years	Кількість утворень на момент операції Number of formations by the time of operation	Діаметр найбільшого вогнищевого утворення, мм Diameter of the largest focal formation, mm	Післяопераційне патогістологічне заключення Postoperative histopathological conclusion	##	Стать Sex	Вік на момент аварії на ЧАЕС, роки Age at the time of the Chernobyl accident, years	Вік на момент виявлення вузла, роки Age by the time of detection of the node, years	Вік на момент оперативного лікування, роки Age by the time of surgical treatment, years	Кількість утворень на момент операції Number of formations by the time of operation	Діаметр найбільшого вогнищевого утворення, мм Diameter of the largest focal formation, mm	Післяопераційне патогістологічне заключення Postoperative histopathological conclusion	
I скринінг / I screening																
1	Ч/М	12	26	26	2	18	ФА / FA	29	Ч/М	1	15	15	1	10	БНЗ I ст. / MNG I	
2	Ч/М	13	26	26	1	16	ФА / FA	30	Ж/Ф	9	22	23	1	18	ЗНЗ II ст. / MG II	
3	Ч/М	9	22	23	1	12	ФА / FA	31	Ч/М	13	25	26	2	13	БНЗ III-V ст. / MNG III-V	
4	Ч/М	8	22	25	1	19	ФА / FA	32	Ч/М	15	29	33	1	15	ЗНЗ I ст. / MG I	
5	Ж/Ф	10	23	23	1	15	ФА / FA	33	Ж/Ф	5	19	25	1	12	БНЗ III-V ст. / MNG III-V	
6	Ж/Ф	3	17	22	1	16	ФА / FA	34	Ч/М	8	21	23	1	13	ОНЗ III-V ст. / SNG III-V	
7	Ж/Ф	10	22	27	1	18	ФА / FA	35	Ж/Ф	12	26	26	1	13	ОНЗ III-V ст. / SNG III-V	
8	Ж/Ф	15	28	32	1	7	ФА / FA	36	Ж/Ф	10	20	22	1	9	ПК / PC	
9	Ж/Ф	4	16	17	1	17	ФА / FA	37	Ж/Ф	12	26	27	1	26	ПК / PC	
10	Ж/Ф	9	23	24	1	17	ФА / FA	38	Ч/М	12	26	26	1	16	ПК / PC	
11	Ж/Ф	13	26	29	1	24	ФА / FA	39	Ч/М	12	25	30	1	7	ПК / PC	
12	Ж/Ф	5	19	19	1	31	ФА / FA	40	Ж/Ф	14	27	27	2	24	ПК / PC	
13	Ч/М	8	20	24	2	14	ФА / FA	41	Ч/М	11	23	24	1	12	ПК / PC	
14	Ж/Ф	6	20	23	2	10	ФА / FA	42	Ж/Ф	12	25	25	2	20	ПК / PC	
15	Ж/Ф	12	25	27	1	6	ФА / FA	43	Ч/М	11	24	24	1	11	ПК / PC	
16	Ж/Ф	5	18	18	1	20	ФА / FA	44	Ч/М	8	22	23	1	6	ПК / PC	
17	Ж/Ф	9	23	24	1	22	ФА / FA	45	Ж/Ф	15	28	30	2	11	ПК / PC	
18	Ж/Ф	15	29	30	1	16	ФА / FA	46	Ж/Ф	5	19	19	1	22	ПК / PC	
19	Ч/М	6	20	21	1	10	ФА / FA	47	Ж/Ф	8	21	21	2	9	ПК / PC	
20	Ж/Ф	7	20	20	1	14	ФА / FA	48	Ч/М	9	21	21	2	17	ПК / PC	
21	Ж/Ф	10	22	24	1	68	ФА / FA	49	Ж/Ф	2	15	15	1	14	ПК / PC	
22	Ч/М	4	30	31	2	32	ФА / FA	50	Ж/Ф	3	15	16	1	15	ПК / PC	
23	Ж/Ф	17	31	31	1	12	ФК / FC	51	Ж/Ф	7	21	22	1	12	ПК / PC	
24	Ж/Ф	7	21	23	1	15	ФК / FC	52	Ж/Ф	13	27	28	1	14	ПК / PC	
25	Ж/Ф	6	20	26	1	19	ОНЗ I ст. / SNG I	53	Ч/М	14	28	29	1	10	ПК / PC	
26	Ж/Ф	8	21	21	1	10	ОНЗ I ст. / SNG I									
27	Ж/Ф	10	22	22	1	11	ОНЗ III-V ст. / SNG III-V									
28	Ж/Ф	15	29	29	1	13	ЗНЗ II ст. / MG II									

Продовження таблиці 4.

##	Стать Sex	Вік на момент аварії на ЧАЕС, роки Age at the time of the Chernobyl accident, years	Вік на момент виявлення вузла, роки Age by the time of detection of the node, years	Вік на момент оперативного лікування, роки Age by the time of surgical treatment, years	Кількість утворень на момент операції Number of formations by the time of operation	Діаметр найбільшого вогнищевого утворення, мм Diameter of the largest focal formation, mm	Післяопераційне патогістологічне заключення Postoperative histopathological conclusion
54	Ч / М	13	27	28	1	10	ПК / РС
55	Ж / F	9	23	24	2	18	ПК / РС
56	Ч / М	17	30	30	1	14	ПК / РС
57	Ж / F	9	23	25	1	18	ПК / РС
58	Ж / F	10	23	26	1	7	ПК / РС
59	Ж / F	2	16	17	1	12	ПК / РС
60	Ж / F	3	16	16	1	16	ПК / РС
61	Ж / F	15	29	30	1	18	ПК / РС
62	Ж / F	2	15	16	1	10	ПК / РС
63	Ж / F	5	19	20	1	19	ПК / РС
64	Ж / F	15	29	30	1	11	ПК / РС
65	Ж / F	10	23	26	1	19	ПК / РС
66	Ж / F	9	22	22	2	13	ПК / РС
67	Ж / F	1	16	17	1	12	ПК / РС
68	Ж / F	6	20	21	1	18	ПК / РС
69	Ж / F	2	14	14	1	15	ПК / РС
70	Ч / М	3	17	18	1	9	ПК / РС
71	Ч / М	12	26	26	1	51	ПК / РС
72	Ч / М	7	21	21	1	27	ПК / РС
73	Ж / F	6	19	20	2	9	ПК / РС
74	Ж / F	11	23	24	1	30	ПК / РС
75	Ж / F	12	26	28	1	15	ПК / РС
76	Ч / М	17	31	32	1	43	ПК / РС
II скринінг / II screening							
77	Ч / М	14	28	31	1	11	Рецидивний зоб після видалення ПК Recurrent goiter after removal of the PC
78	Ж / F	6	20	27	2	6	ПК / РС
III скринінг / III screening							
79	Ч / М	14	28	35	1	9	ПК / РС
80	Ж / F	6	20	35	2	21	Метастатичне ураження ЩЗ Metastatic thyroid lesions
81	Ч / М	14	28	35	2	15	Метастатичне ураження ЩЗ Metastatic thyroid lesions
IV скринінг / IV screening							
82	Ж / F	10	23	29	1	15	Автоімунний тиреоїдит Autoimmune thyroiditis
83	Ж / F	5	19	23	1	12	БНЗ III-V ст. / MNG III-V
84	Ж / F	8	21	24	1	12	ПК / РС
85	Ж / F	6	20	25	1	19	ФА / FA
86	Ч / М	13	26	34	1	5	ФА / FA
87	Ч / М	13	25	26	2	13	БНЗ III-V ст. / MNG III-V
	Ж / F	4	18	21	1	12	ФК / FC

Примітка: ФА — фолікулярна аденома, ФК — фолікулярна карцинома, ПК — папілярна карцинома, ОНЗ — одновузловий нетоксичний зоб, БНЗ — багатовузловий нетоксичний зоб, ЗНЗ — змішаний нетоксичний зоб.

Note: FA — follicular adenoma, FC — follicular carcinoma, PC — papillary carcinoma, SNG — single-node non-toxic goiter, MNG — multi-node non-toxic goiter, MG — mixed non-toxic goiter.

Оригінальні дослідження

При аналізі рівня АТТГ референтне значення (<60 Од/мл) було зареєстровано в більшості обстежених (22,4-82,5%), а перевищення рівня в 1000 Од/мл зафіксовано в одного пацієнта на 1-му та 2-му циклах скринінгу і у двох на 3-му циклі (табл. 3), при цьому, діагностичних критеріїв автоімунного тиреоїдиту не спостерігалось.

В клініці Інституту було прооперовано 88 пацієнтів: 59 жінок і 29 чоловіків віком від 14 до 35 років (середній вік: $24,60 \pm 0,56$ року, $n=81$), яким на момент аварії на ЧАЕС було від 1 до 17 років (середній вік: $9,16 \pm 0,44$ року, $n=88$) (табл. 4). Гістологічні діагнози розподілилися наступним чином: 24 випадки — ФА,

3 — ФК, 44 — ПК, 13 членів когорти мали гістологічний висновок — вузловий зоб, 2 члени когорти прооперовані з приводу наявної залишкової тканини ЩЗ після видалення карциноми, 1 випадок — рецидивний зоб після хірургічного лікування ПК та 1 випадок — автоімунний тиреоїдит.

Під час 1-го циклу скринінгу в 46 осіб було виявлено злоякісні новоутворення ЩЗ (табл. 5). Для 45 з них (1 член когорти з наявним багато-вузловим зобом відмовився від ТАПБ) було проведено ТАПБ утворень і за результатами цитологічного дослідження було виявлено зміни, які відповідали показанням для хірургічного лікування. Зокрема:

Таблиця 5. Загальна характеристика пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями ЩЗ

Table 5. General characteristics of patients with malignant neoplasm of thyroid

Показники Indicators	Кількість, % Number, %	Показники Indicators	Кількість, % Number, %
Кількість осіб, n Number of persons, n	46	Діагноз згідно результатів передопераційного цитологічного дослідження утворень ЩЗ Diagnosis according to the results of preoperative cytology examination of thyroid formation	
Стать Sex		папілярна карцинома papillary carcinoma	26 (57,8%)
чоловіча male	15 (32,6%)	підозра на папілярну карциному suspicion on papillary carcinoma	10 (22,2%)
жіноча female	31 (67,4%)	іолікулярна неоплазія або підозра follicular neoplasia or suspicion	9 (20,0%)
Вік на момент аварії на ЧАЕС, роки Age at the time of the Chernobyl accident, years		дослідження не проводилося no research has been done	1 (2,2%)
діапазон range	0-18	Діагноз згідно результатів післяопераційного патоморфологічного дослідження утворень ЩЗ Diagnosis according to the results of postoperative pathomorphological research of thyroid formation	
≤4	9 (19,6%)	папілярна карцинома papillary carcinoma	44 (95,6%)
5-9	14 (30,4%)	рапілярна карцинома papillary carcinoma	2 (4,4%)
10-14	17 (37,0%)	фолікулярна карцинома follicular carcinoma	
≥15	6 (13,0%)	Категорії пухлин Categories of tumors	
M±m	$8,6 \pm 0,6$	pT	
Me	9	T ₁	9 (19,6%)
Місце проживання на момент аварії на ЧАЕС Residential areas at the time of Chernobyl accident		T ₂	17 (36,9%)
Житомирська область Zhytomyr oblast	16 (34,8%)	T ₃	0 (0,0%)
Київська область Kyiv oblast	12 (26,1%)	T ₄	20 (43,5%)
Чернігівська область Chernihiv oblast	18 (39,1%)	N	
Тип місця проживання на момент аварії на ЧАЕС Type of residential areas at the time of Chernobyl accident		N ₀	30 (65,2%)
сільський rural	43 (93,5%)	N ₁ , N ₂	16 (34,8%)
міський urban	3 (6,5%)	M	
		M ₀	38 (82,6%)
		M ₁	3 (6,5%)
		M _x	5 (10,9%)

у 26 цитологічні ознаки карциноми ЩЗ, у 10 — підозра на карциному, у 9 — фолікулярна неоплазія, або підозра на неї. Усі вони були скеровані на хірургічне лікування, яке було здійснено під час 1-го циклу скринінгу і патогістологічне післяопераційне дослідження засвідчило наявність у 2 осіб ФК, у 42 — ПК ЩЗ.

Серед них було 15 чоловіків та 31 жінка. За місцем проживання 18 із них мешкали в Чернігівській області, 16 — проживали в Житомирській області, 12 осіб були мешканцями м. Києва (у 1986 р. були відселені з м. Прип'ять). Вік осіб на момент аварії, прооперованих із приводу карциноми ЩЗ, коливався від 3 до 18 років. Більшість із них (12 осіб) на момент аварії на ЧАЕС мали вік у межах від 12 до 15 років. За розміром первинної пухлини категорії pT_1 (мікрокарцинома) відповідало 9, категорії pT_2 — відповідало 17, pT_4 — 20 осіб. У 20 прооперованих на момент операції метастази в лімфовузлах шиї не виявлялися. 16 прооперованих із приводу карциноми мали метастази в лімфовузлах шиї. У переважній більшості прооперованих віддалені метастази не виявлялися (категорія M_0). За результатами сканування усього тіла прооперованих хворих із ^{131}I у 3 осіб було виявлено віддалені метастази й надалі вони отримали курс лікування радіоактивним йодом. 5 особам із мікрокарциномами ЩЗ післяопераційне сканування усього тіла з радіоактивним йодом не проводилося.

Таким чином, ми дослідили клініко-епідеміологічні особливості вузлових утворень ЩЗ, виявлених під час 1-го циклу скринінгового обстеження суб'єктів Проекту, які на момент аварії на ЧАЕС були у віці до 18 років і зазнали впливу радіаційного опромінення.

Серед факторів, що асоціюються з вузловою трансформацією ЩЗ, розглядаються вік, стать, генетичні, гормональні та репродуктивні чинники, ендокринні дизраптори, ожиріння та метаболічний синдром, попередні захворювання ЩЗ, злоякісні нетиреоїдні захворювання, дефіцит йоду та селену, опромінення в анамнезі, паління, вживання алкоголю тощо [16, 17].

Клінічні спостереження переконливо демонструють, що вузлові утворення ЩЗ більш поширені серед жінок, однак у чоловіків вони частіше виявляються злоякісними [18]. За нашими даними також спостерігалась значно

більша частка вузлової патології серед осіб жіночої статі.

Поширеність утворень ЩЗ лінійно збільшується з віком, тоді як ризик їх злоякісності зменшується, що можливо пояснюється зменшенням проліферативної активності клітин із часом [19]. У проведеному дослідженні із віком також спостерігалось лінійне збільшення кількості вузлових утворень.

Вплив радіаційного опромінення на організм є значущим фактором ризику виникнення як злоякісних, так і доброякісних утворень ЩЗ, що зумовлено її радіочутливістю. Чим молодший вік людини на момент опромінення, тим більший ризик розвитку пухлин ЩЗ [19, 20]. Найбільш досліджений зв'язок радіаційного опромінення та злоякісних новоутворень ЩЗ, тоді як аналогічних даних для доброякісних утворів ЩЗ в науковій літературі зустрічається значно менше. Дослідження членів когорти з вузловими утвореннями (виявленими й прооперованими під час 1-го циклу скринінгу) засвідчило наявність у частини з них карцином (46 осіб), ФА та вузлових зобів. Слід зазначити, що в частини членів когорти з вузловими утвореннями <1 см, виявленими під час 1-го циклу скринінгу, у наступних циклах скринінгових обстеженнях спостерігалось поступове збільшення їх розмірів і після проведення ТАПБ за цитологічними ознаками були отримані дані, які відповідали критеріям направлення цих осіб на хірургічне лікування. Так, після 2-го циклу скринінгу було прооперовано 2 членів когорти (із вузловими утвореннями, виявленими під час 1-го циклу скринінгу), у яких за патоморфологічним діагнозом встановлено ПК. Після проведення 4-го циклу скринінгу осіб із виявленими вузловими утвореннями було здійснено їх ТАПБ, отримано цитологічні ознаки, що відповідали скеруванню на хірургічне лікування, після чого операційне патоморфологічне дослідження засвідчило наявність у 2 членів когорти ФА, у 2 — карцином ЩЗ та у 2 — вузлових зобів. Таким чином, проведення довготривалого когортного спостереження осіб, що зазнали радіаційного опромінення в дитячому та підлітковому віці дозволяє виявляти додаткові випадки доброякісних та злоякісних пухлин.

У радіаційних дослідженнях доброякісних вузлів ЩЗ (цей термін є надзвичайно

Оригінальні дослідження

загальним і включає як неоплазії (аденоми), так і не неопластичні вузли), близько 80% з яких становлять ФА та не неопластичні вузли (колоїдні та гіперпластичні), часто об'єднані в одну групу [21].

Викид в атмосферу радіоактивного йоду, цезію тощо в наслідок аварії на ЧАЕС призвів до забруднення значних територій і до зростання кількості випадків раку та, меншою мірою, ФА ЩЗ серед осіб, що зазнали радіаційного впливу в дитячому і підлітковому віці [22]. Хоча населенням забруднених внаслідок аварії на ЧАЕС територій було отримано низькі та середні дози опромінення [23], але, на думку більшості експертів, не існує безпечної порогової дози радіаційного опромінення для індукції пухлинного процесу [24]. За результатами кроссекційного дослідження вплив радіоїоду в дитячому віці асоціюється з підвищеним ризиком розвитку неопластичних вузлів будь-якого розміру (рак, ФА) та не неопластичних вузлів ≥ 1 см [25].

Вельми цікавими є дані дослідження, в якому брали участь 160 осіб із вузлами ЩЗ (аденоматозний зоб за даними ТАПБ ЩЗ) і 160 осіб без вузлів ЩЗ віком від 0 до 10 років на момент аварії на ЧАЕС, і які весь час проживали в Житомирській області навколо АЕС як під час аварії, так і під час обстежень [26]. Було показано, що серед учасників із вузлами ЩЗ їх кількість і розмір були значно збільшені при другому циклі скринінгу протягом 2009-2010 років порівняно з першим циклом скринінгу протягом 1991-2000 років ($p < 0,001$). В учасників без вузлів ЩЗ їх не було виявлено і при подальшому дослідженні. Поширеність аномалій ЩЗ, особливо вузлів, які можуть бути злякисними (злякисні або підозрілі за даними ТАПБ ЩЗ), становила 7,5% у групі з вузлами ЩЗ і 0% у групі без вузлів ЩЗ ($p < 0,001$).

З клінічної точки зору найбільш важливим є потенційний ризик злякисності пухлинних утворень. На сьогодні виявлена асоціація більшого розміру вузла та підвищеного ризику малігнізації з фолікулярних клітин або клітин Гюртля, але не продемонстровано переконливих даних щодо зв'язку розміру вузла з ризиком розвитку ПК ЩЗ [27-29]. Згідно з рекомендаціями Американської тиреоїдної асоціації (American Thyroid Association)

2015 року щодо ведення пацієнтів із вузлами ЩЗ і високодиференційованим раком ЩЗ ростом вузла вважається збільшення його розмірів принаймні у 2 вимірах на 20% з мінімальним збільшенням у 2 мм або збільшення об'єму вузла $>50\%$. За умови прогресивного збільшення розмірів вузла категорії Bethesda II рекомендується проведення повторної ТАПБ або резекції ЩЗ [2]. Швидке збільшення вузла також є фактором, що насторожує, і часто характерне для злякисних утворень [30].

Варто зазначити, що дослідження з цього приводу різняться за методологією та надають суперечливі дані. У низці робіт не було виявлено вірогідної асоціації між збільшенням розміру вузлів та їх злякисністю [31-33].

Цікавим є ретроспективний аналіз даних 4296 пацієнтів, які були опромінені з метою лікування різної незлякисної патології у віці до 16 років, 1059 осіб було прооперовано з приводу підозрілих утворень у ЩЗ (загалом 2649 вузлів: 358 пацієнтів мали злякисні вузли ЩЗ і 930 осіб – доброякісні): ймовірність злякисності вузла не залежала від його розміру, більша частота злякисності спостерігалася в пацієнтів із множинними вузлами, ніж у пацієнтів зі солітарним вузлом (30,7% і 18,7% відповідно), при ТАПБ найбільшого вузла в 42% пацієнтів було пропущено мікропапілярні карциноми, при ТАПБ двох найбільших вузлів – у 17%, більше ніж половина пацієнтів мали мультифокальні раки та ураження обох долей ЩЗ [34].

Фактори, що сприяють підвищенню рівня ТТГ, як основного фактора мітозу, можуть стимулювати вузлоутворення [35], але більшість осіб знаходилися в еутиреоїдному стані протягом 4-х циклів обстеження.

За результатами дослідження рівнів ТГ і ТТГ як маркерів тиреоїдних новоутворень у когорті пацієнтів з опроміненням області шиї в дитячому віці (764 осіб, 25 років спостереження), вихідні рівні ТТГ не асоціювались із ризиком розвитку будь-яких вузлів ЩЗ, а рівні ТГ були вищі в осіб із вузлами ЩЗ і асоціювались із підвищеним ризиком вузлоутворення, але не було різниці в їх рівнях у пацієнтів із доброякісними та злякисними утворами [36].

Раніше ми показали, що середні рівні ТГ були вищими серед суб'єктів Проєкту з порушеннями структури або функції ЩЗ [37]. Відсоток

зміни рівня ТГ був більшим серед жінок, курців та осіб старшого віку ($p < 0,001$), а рівень ТГ був вищим при збільшенні об'єму ЩЗ та підвищенні рівня ТГ ($p < 0,001$). Рівень ТГ був зворотним чином пов'язаний із рівнем споживання йодованої солі, а шанси на підвищення рівня ТГ мали вигляд U-подібної кривої з підвищеним вмістом ТГ при низьких і високих концентраціях йоду в сечі. Водночас не було виявлено значних зв'язків між дозою опромінення ЩЗ ^{131}I і рівнем ТГ. Було зроблено висновок про можливість використання рівня ТГ як показника стану йодного забезпечення населення та неспецифічного біомаркера структурних і/або функціональних аномалій ЩЗ при проведенні епідеміологічних досліджень.

Аналогічний результат було отримано в схожому дослідженні, де було показано, що рівень ТГ був значно вищим за результатами U-тесту Манна-Уїтні в групі з вузлами ЩЗ порівняно з групою без вузлів ЩЗ (15,1 мг/л [6,9-30,4] проти 8,2 мг/л [4,7-17,4]; $p < 0,001$) [25]. Також була показана значна кореляція між рівнем ТГ сироватки та розміром вузла ЩЗ за співвідношенням Спірмена ($k = 0,30$, $p < 0,001$). Разом із тим була відсутня кореляція між розміром вузла ЩЗ та віком.

Ці результати свідчать, що вузли ЩЗ у дитинстві не є суттєвим фактором ризику злоякісності, але є прогностичним фактором, який пов'язаний зі збільшенням кількості та розмірів вузлів у осіб, які живуть навколо ЧАЕС [25].

Дещо інші результати клінічного обстеження жителів Хіросіми та Нагасакі, котрі були молодшими за 20 років під час атомних бомбардувань, які показали, що концентрації сироваткового ТТГ і ТГ через 30 років після експозиції вірогідно не відрізнялися між жителями, опроміненими в дозі 100 рад і більше, та неопроміненими особами [38].

Не дивлячись на радіаційне опромінення суб'єктів когорти у віці до 18 років, тривале спостереження не виявило злоякісної трансформації первинного доброякісного вузла, але дозволило діагностувати в більш пізні терміни додаткові випадки ФА та ФК ЩЗ у членів когорти з вузловими утвореннями невизначеної цитологічної структури (особи, що не мали при першому циклі скринінгового обстеження показів до проведення ТАПБ утворень ЩЗ).

Отримані дані ще раз підкреслюють важливість оцінки всіх наявних вузлів ЩЗ в осіб з опроміненням в анамнезі (не обмежуючись оцінкою найбільшого з них), а також необхідність подальшого спостереження за ними з огляду на підвищені ризики вузлоутворення в майбутньому.

Висновки

1. Регулярне скринінгове обстеження членів Українсько-Американської тиреоїдної когорти за програмою 1-го скринінгу виявило вогнищеві утворення ЩЗ в 366 осіб, що становить 2,8% від усіх обстежених.
2. Динамічне спостереження членів когорти з вогнищевими утвореннями показало, що відбувалася активна трансформація вузлового зоба в багатовузловий.
3. За результатами ультразвукового та цитологічного дослідження осіб із вогнищевими утвореннями під час 1-го циклу скринінгу було скеровано на хірургічне лікування і прооперовано 43 випадки карцином ЩЗ (ПК – 41 і ФК – 2), 22 випадки ФА й 11 випадків вузлового нетоксичного зоба. На 2-4-му циклах скринінгу було прооперовано ще 4 додаткових випадки карцином ЩЗ, 2 випадки ФА і 2 випадки вузлових нетоксичних зобів.
4. Проведення регулярних скринінгових обстежень осіб, що зазнали впливу радіаційного опромінення в дитячому та підлітковому віці, із вогнищевими утвореннями ЩЗ сприяє своєчасному виявленню доброякісних і злоякісних пухлин ЩЗ.

Список використаної літератури:

1. United Nations. Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. UNSCEAR 2000 Report, volume II. Effects of ionizing radiation. Available from: http://www.unscear.org/unscear/publications/2000_2.html [Accessed 11th May 2022].
2. Likhtarev IA, Sobolev BG, Kairo IA, Tronko ND, Bogdanova TI, Oleinic VA, et al. Thyroid cancer in the Ukraine. *Nature*. 1995 Jun 1;375(6530):365. doi: 10.1038/375365a0.
3. Stezhko VA, Buglova EE, Danilova LI, Drozd VM, Krysenko NA, Lesnikova NR, et al. A cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chernobyl accident: objectives, design and methods. *Radiat Res*. 2004 Apr;161(4):481-92. doi: 10.1667/3148.
4. Cardis E, Kesminiene A, Ivanov V, Malakhova I, Shibata Y, Khrouch V, et al. Risk of thyroid cancer after exposure to ^{131}I in childhood. *J Natl Cancer Inst*. 2005 May 18;97(10):724-32. doi: 10.1093/jnci/dji129.
5. Imaizumi M, Usa T, Tominaga T, Neriishi K, Akahoshi M, Nakashima E, et al. Radiation dose-response relationships for

Оригінальні дослідження

- thyroid nodules and autoimmune thyroid diseases in Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors 55-58 years after radiation exposure. *JAMA*. 2006 Mar 1;295(9):1011-22. doi: 10.1001/jama.295.9.1011.
6. Hall P, Fürst CJ, Mattsson A, Holm LE, Boice JD Jr, Inskip PD. Thyroid nodularity after diagnostic administration of iodine-131. *Radiat Res*. 1996 Dec;146(6):673-82.
 7. Davis S, Kopecky KJ, Hamilton TE, Onstad L; Hanford Thyroid Disease Study Team. Thyroid neoplasia, autoimmune thyroiditis, and hypothyroidism in persons exposed to iodine 131 from the hanford nuclear site. *JAMA*. 2004 Dec 1;292(21):2600-13. doi: 10.1001/jama.292.21.2600.
 8. Lyon JL, Alder SC, Stone MB, Scholl A, Reading JC, Holubkov R, et al. Thyroid disease associated with exposure to the Nevada nuclear weapons test site radiation: a reevaluation based on corrected dosimetry and examination data. *Epidemiology*. 2006 Nov;17(6):604-14. doi: 10.1097/01.ede.0000240540.79983.7f.
 9. Tronko MD, Howe GR, Bogdanova TI, Bouville AC, Epstein OV, Brill AB, et al. A cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the chernobyl accident: thyroid cancer in Ukraine detected during first screening. *J Natl Cancer Inst*. 2006 Jul 5;98(13):897-903. doi: 10.1093/jnci/djj244.
 10. Cahoon EK, Nadyrov EA, Polyanskaya ON, Yauseyenko VV, Veyalkin IV, Yeudachkova TI, et al. Risk of thyroid nodules in residents of Belarus exposed to Chernobyl fallout as children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 Jul 1;102(7):2207-17. doi: 10.1210/jc.2016-3842.
 11. Тронько МД, Страфун ЛС, Терехова ГМ, Замотаєва ГА, Пастер ІП. Цитологічно підтверджений вузловий зоб у членів Українсько-Американського когортного дослідження: дескриптивний аналіз результатів обстеження протягом 1998-2015 років. *Ендокринологія*. 2021;27(1):5-20. (Tronko MD, Strafun LS, Terekhova HM, Zamotayeva HA, Pasteur IP. Cytologically confirmed node goiter in members of the Ukrainian-American cohort research: descriptive analysis of survey results for 1998-2015. *Endokrynologia*. 2021;27(1):5-20. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2021.27-1.5.
 12. Brunn J, Block U, Ruf G, Bos I, Kunze WP, Scriba PC. Volumetrie 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.
 13. Thomas GA, Williams ED, Becker DV, Bogdanova TI, Demidchik EP, Lushnikov E, et al. Chernobyl tumor bank. *Thyroid*. 2000 Dec;10(12):1126-7. doi: 10.1089/thy.2000.10.1126a.
 14. Likhtarov I, Kovgan L, Masiuk S, Talerko M, Chepurny M, Ivanova O, et al. Thyroid cancer study among Ukrainian children exposed to radiation after the Chernobyl accident: improved estimates of the thyroid doses to the cohort members. *Health Phys*. 2014 Mar;106(3):370-96. doi: 10.1097/HP.0b013e31829f3096.
 15. Lyakh Yue, Guryanov VG. Analysis of the results of biomedical research and clinical trials in a specialized statistical package MEDSTAT. *Bulletin of Hygiene and Epidemiology*. 2004;8(1):155-67. Russian.
 16. Lavin N. *Manual of Endocrinology and Metabolism (Lippincott Manual Series)*. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2019. 2040 p.
 17. Ross DS. Overview of thyroid nodule formation. Wolters Kluwer: UpToDate; 2021 Jun 15. Available from: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-thyroid-nodule-formation?search=nodular%20goiter&source=search_result&selectedTitle=3-150&usage_type=default&display_rank=3 [Accessed 11th January 2022].
 18. Schneider AB, Tuttle RM. Radiation-induced thyroid cancer. Wolters Kluwer: UpToDate; 2021 Oct 04. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/radiation-induced-thyroid-disease> [Accessed 11th January 2022].
 19. Lee CI, Elmore JG. Radiation-related risks of imaging. Wolters Kluwer: UpToDate; 2021 Oct 12. Available from: https://www.uptodate.com/contents/radiation-related-risks-of-imaging?sectionName=Pediatrics&search=pathogenesis%20Thyroid%20Nodule&topicRef=7059&anchor=H244757&source=see_link#H244757 [Accessed 11th January 2022].
 20. Ron E, Brenner A. Non-malignant thyroid diseases after a wide range of radiation exposures. *Radiat Res*. 2010 Dec;174(6):877-88. doi: 10.1667/RR1953.1.
 21. Zablotska LB, Bogdanova TI, Ron E, Epstein OV, Robbins J, Likhtarev IA, et al. A cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chernobyl accident: dose-response analysis of thyroid follicular adenomas detected during first screening in Ukraine (1998-2000). *Am J Epidemiol*. 2008 Feb 1;167(3):305-12. doi: 10.1093/aje/kwm301.
 22. Возіанов ОФ, Бебешко ВГ, Базика ДА, редактори. Медичні наслідки аварії на Чорнобильській атомній електростанції. Київ: ДІА, 2007. 800 с. (Vozianov OF, Bebesheko VH, Bazika DA, editors. Medical consequences of the Chernobyl accident. Kyiv: DIA, 2007. 800 p. Ukrainian).
 23. Sinnott B, Ron E, Schneider AB. Exposing the thyroid to radiation: a review of its current extent, risks, and implications. *Endocr Rev*. 2010 Oct;31(5):756-73. doi: 10.1210/er.2010-0003.
 24. Cahoon EK, Nadyrov EA, Polyanskaya ON, Yauseyenko VV, Veyalkin IV, Yeudachkova TI, et al. Risk of thyroid nodules in residents of Belarus exposed to Chernobyl fallout as children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 Jul 1;102(7):2207-17. doi: 10.1210/jc.2016-3842.
 25. Hayashida N, Sekitani Y, Takahashi J, Kozlovsky AA, Gutevych OK, Saiko AS, et al. Prognosis of thyroid nodules in individuals living in the Zhitomir region of Ukraine. *PLoS One*. 2012;7(11):e50648. doi: 10.1371/journal.pone.0050648.
 26. Sippel RS, Elaraj DM, Khanafshar E, Zarnegar R, Kebebew E, Duh QY, et al. Tumor size predicts malignant potential in Hürthle cell neoplasms of the thyroid. *World J Surg*. 2008 May;32(5):702-7. doi: 10.1007/s00268-007-9416-5.
 27. Albuja-Cruz MB, Goldfarb M, Gondek SS, Allan BJ, Lew JI. Reliability of fine-needle aspiration for thyroid nodules greater than or equal to 4 cm. *J Surg Res*. 2013 May 1;181(1):6-10. doi: 10.1016/j.jss.2012.06.030.
 28. Kamran SC, Marqusee E, Kim MI, Frates MC, Ritner J, Peters H, et al. Thyroid nodule size and prediction of cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Feb;98(2):564-70. doi: 10.1210/jc.2012-2968.
 29. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2016 Jan;26(1):1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020.
 30. Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedüs L, et al. AACE/ACE/AME task force on thyroid nodules. American Association of clinical endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules – 2016 update. *Endocr Pract*. 2016 May;22(5):622-39. doi: 10.4158/EP161208.GL.
 31. Shrestha M, Crothers BA, Burch HB. The impact of thyroid nodule size on the risk of malignancy and accuracy of fine-needle aspiration: a 10-year study from a single institution. *Thyroid*. 2012 Dec;22(12):1251-6. doi: 10.1089/thy.2012.0265.
 32. Cavallo A, Johnson DN, White MG, Siddiqui S, Antic T, Mathew M, et al. Thyroid nodule size at ultrasound as a predictor of malignancy and final pathologic size. *Thyroid*. 2017 May;27(5):641-50. doi: 10.1089/thy.2016.0336.
 33. Kihara M, Miyauchi A, Hirokawa M, Masuoka H, Higashiyama T, Onoda N, et al. Long-term outcomes of cytologically benign thyroid tumors: a retrospective analysis of 3,102 patients at a single institution. *Endocr J*. 2021 Dec 28;68(12):1373-81. doi: 10.1507/endocrj.EJ21-0252.
 34. Mihailescu DV, Schneider AB. Size, number, and distribution of thyroid nodules and the risk of malignancy in radiation-exposed patients who underwent surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Jun;93(6):2188-93. doi: 10.1210/jc.2008-0055.
 35. Yildirim Simsir I, Cetinkalp S, Kabalak T. Review of factors contributing to nodular goiter and thyroid carcinoma. *Med Princ Pract*. 2020;29(1):1-5. doi: 10.1159/000503575.
 36. Shulan JM, Vydro L, Schneider AB, Mihailescu DV. Role of biomarkers in predicting the occurrence of thyroid neoplasms in radiation-exposed children. *Endocr Relat Cancer*. 2018 Apr;25(4):481-91. doi: 10.1530/ERC-17-0408.
 37. Peters KO, Tronko M, Hatch M, Oliynyk V, Terekhova G,

Pfeiffer RM, et al. Factors associated with serum thyroglobulin in a Ukrainian cohort exposed to iodine-131 from the accident at the Chernobyl Nuclear Plant. *Environ Res.* 2017 Jul;156:801-9. doi: 10.1016/j.envres.2017.04.014.

38. Morimoto I, Yoshimoto Y, Sato K, Hamilton NB, Kawamoto S, Izumi M, et al. Serum TSH, thyroglobulin, and thyroidal disorders in atomic bomb survivors exposed in youth: 30-year follow-up study. *J Nucl Med.* 1987 Jul;28(7):1115-22.

Список скорочень:

АТПО — антитіла до тиреопероксидази

АТТГ — антитіла до тиреоглобуліну

БНЗ — багатовузловий нетоксичний зоб

ВТ₄ — вільний тироксин

ЗНЗ — змішаний нетоксичний зоб

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

ОНЗ — одновузловий нетоксичний зоб

ПК — папілярна карцинома

Проект — Українсько-Американський проект «Науковий проект дослідження раку та інших захворювань щитоподібної залози в Україні в результаті аварії на Чорнобильській АЕС»

ТАПБ — тонкогolkова аспіраційна пункційна біопсія

ТГ — тиреоглобулін

ТТГ — тиреотропний гормон

УЗД — ультразвукова діагностика

ФА — фолікулярна аденома

ФК — фолікулярна карцинома

ЧАЕС — Чорнобильська атомна електростанція

ЩЗ — щитоподібна залоза

Подяка

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

Dynamic monitoring of nodular goiter in members of the Ukrainian-American thyroid cohort: analysis of the results of 6 cycles of standardized screening

H.M. Terekhova, L.S. Strafun, I.P. Pasteur,

H.A. Zamotayeva, M.D. Tronko

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

Abstract. In recent decades, studies conducted in different countries of the world have substantiated and implemented protocols for the diagnosis, treatment, and management tactics of nodular pathology of the thyroid gland (TG). At the same time, uncertainties remain questions about the features of observation and tactics of managing patients with nodular goiter with a history of radiation exposure, which can play a significant role in the initiation and development of the thyroid node. **The aim** — retrospective analysis of long-term follow-up of nodular goiter in individuals exposed to radiation as a result of the accident at the Chernobyl nuclear power plant. **Material and methods:** among 13,243 people from the areas of radiation control, who, during 1998-2000, underwent the first cycle of the epidemiological cohort examination of the TG within the framework of the joint Ukrainian-American project, «Scientific project for the study of cancer and other diseases of the thyroid gland in Ukraine as a result of the accident at the Chornobyl nuclear power plant»), a group of 366 individuals with identified nodular pathology of the thyroid gland >5 mm in diameter was selected. The age of the subjects at the time of the Chornobyl accident was 0-18 (average age: 8.98±0.23 years) by the time nodal pathology was detected — 13-31 years (mean age: 22.74±0.23 years); among them were 265 women and 101 men. The distribution of thyroid radiation dose was as follows: 197 people (53.8% of the total number) — <0.3 Gy, 95 people (26.0%) — from 0.3 to 1.0 Gy and 74 people (20, 2%) — >1.0 Gy. Screening examinations according to the protocol, which were carried out every 2-3 years from 1998 to 2015, passed: 2nd cycle — 346, 3rd — 330, 4th — 300, 5th — 204 and 6th — 300 people. In the presence of indications, fine-needle aspiration puncture biopsy (FNA) of thyroid nodules was performed, and if necessary, surgical treatment. An analysis of the ultrasound characteristics of thyroid nodules (number, size, localization and type) and the results of laboratory studies of the levels of thyroid-stimulating hormone, free thyroxine, antibodies to thyroperoxidase, antibodies to thyroglobulin was performed. **The results.** Hormonal studies showed that by the time of detection of nodular goiter in the vast majority of people (90%) thyroid-stimulating hormone level was within the reference values; in 99 people (82%) the level of antibodies to thyroperoxidase did not exceed the norm; 58 people (16%) showed an increase in antibodies to thyroperoxidase; 287 people (78%) had a basal TG level within the normal range. In the future, no significant changes in the hormonal status of the subjects were observed. According to the ultrasound examination, during the first examination cycle, the distribution of thyroid nodules by type was as follows: cystic nodules were detected in 39 people, solid nodules — in 140, and combined ones — in others. 88 patients were operated on in the clinic of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»: 59 women and 29 men. Histological diagnoses were distributed as follows: 24 cases — follicular adenoma, 2 cases — follicular carcinoma, 44 cases — papillary carcinoma, 5 cases — single nodular non-toxic goiter, 5 cases —

Оригінальні дослідження

multi-nodular non-toxic goiter, 3 cases — mixed non-toxic goiter, 2 cases — metastatic lesion of TG, 1 case — recurrent goiter after removal of papillary carcinoma and 1 case — autoimmune thyroiditis.

Conclusions: 1. Regular screening examination of members of the Ukrainian-American thyroid cohort under the 1st screening program revealed focal thyroid formations in 366 people, which is 2.8% of all those examined. 2. Dynamic observation of the cohort members with focal formations showed that there was an active transformation of the nodular goiter into a multinodular one. 3. Based on the results of ultrasound and cytological examination, patients with focal formations at the 1st screening were referred for surgical treatment and 43 cases of thyroid carcinomas (papillary — 41 and follicular — 2), 22 cases of follicular adenoma and 11 cases of nodular non-toxic goiter were operated on. 4. Carrying out regular cycles of screening examinations of persons exposed to radiation exposure in childhood and adolescence, with focal formations of the thyroid gland, contributes to the timely detection of benign and malignant tumors of the thyroid gland.

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

Для цитування: Терехова ГМ, Страфун ЛС, Пастер ІП, Замотаєва ГА, Тронько МД. Динамічне спостереження вузлового зоба в членів Українсько-Американської тиреоїдної когорти: аналіз результатів 6 циклів стандартизованого скринінгу. *Ендокринологія*. 2023;28(1):51-66. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-1.51.

Адреса для листування: Терехова Галина Миколаївна; thyroid@ukr.net; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

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

Особистий внесок: Терехова Г.М. — розробка концепції статті, відбір хворих для аналізу, редагування статті, написання висновків; Страфун Л.С. — відбір хворих для аналізу, аналіз літератури,

обробка даних, написання статті; Пастер І.П. — статистичний аналіз результатів, редагування статті; Замотаєва Г.А. — аналіз даних, редагування статті; Тронько М.Д. — організація обстеження хворих, редагування висновків.

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 02.06.2022 р.; перероблена 14.03.2023 р.; прийнята до друку 24.03.2023 р.; надрукована 30.03.2023 р.

For citation: Terekhova HM, Strafun LS, Pasteur IP, Zamotayeva HA, Tronko MD. Dynamic monitoring of nodular goiter in members of the Ukrainian-American thyroid cohort: analysis of the results of 6 cycles of standardized screening. *Endokrynologia*. 2023;28(1):51-66. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-1.51.

Correspondence address: Terekhova Halyna Mykolaiivna, thyroid@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: Terekhova Halyna Mykolaiivna, Cand. Sci. (Medicine), Senior Research Fellow, Head of the Department of General Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0002-3195-446X; Strafun Lesya Serhiivna, Junior Researcher of the Department of General Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0001-9573-0265; Pasteur Ihor Petrovych, Cand. Sci. (Medicine), Senior Research Fellow, Chief Researcher of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, ORCID: 0000-0002-8199-833X; Zamotayeva Halyna Anatoliyivna, Cand. Sci. (Biology), Senior Research Fellow, Chief Researcher of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, ORCID: 0000-0002-2298-0105; Tronko Mykola Dmytrovych, Dr. Sci. (Medicine), Prof., 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.

Personal contribution: Terekhova H.M. — development of the concept of the article, selection of patients for analysis, editing the article, writing conclusions; Strafun L.S. — selection of patients for analysis, literature analysis, data processing, writing of the article; Pasteur I.P. — statistical analysis of results, editing the article; Zamotayeva H.A. — data analysis, editing the article; Tronko M.D. — organization of patient's examination, editing of conclusions.

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 June 02, 2022; revised March 14, 2023; accepted March 24, 2023; published March 30, 2023.

DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-1.67

Система гормон росту/ інсуліноподібний чинник росту-1 та вміст вітаміну D у дітей із соматотропною недостатністю

О.В. Большова¹,
Д.А. Кваченюк¹,
М.О. Ризничук²

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

²Буковинський державний медичний університет

Резюме. У значної частини пацієнтів із низькорослістю встановлено наявність порушень у системі гормон росту (ГР)/ростові фактори. У першу чергу це стосується такого захворювання як соматотропна недостатність (СН), за якого відбувається різке зниження рівнів ГР, інсуліноподібного чинника росту-1 (ІПЧР-1) і білка, що його зв'язує. Не можна виключити, що дефіцит вітаміну D (віт. D) може впливати на зростання дитини на різних етапах розвитку. Практично не вивчена роль віт. D у патогенезі різних форм патології росту та фізичного розвитку. **Мета** — вивчити стан системи ГР/ІПЧР-1 та вміст віт. D у дітей із СН. **Матеріал і методи.** Обстежено 66 дітей (44 хлопчика, 66,70%) із СН препубертатного віку. Ізольована СН (ІСН) встановлена в 54 дітей (81,82%), повна форма СН — у 32 дітей (59,26%), часткова форма СН — у 22 дітей (40,74%). Множинна гіпофізарна недостатність (МГН) діагностована у 12 дітей (18,18%). Рівні ГР та ІПЧР-1 досліджували методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням наборів до системи «Immulate 2000 XPI Immunoassay System» («Siemens», Німеччина). Рівень 25 гідроксिवітаміну D (25(OH)D) у сироватці крові визначали імунохемилюмінесцентним методом на мікрочастинках («Abbott», США). Оцінювання результатів здійснювали відповідно до рекомендацій Міжнародного товариства ендокринологів (International Society of Endocrinologists): ≤ 50 нмоль/л — дефіцит віт. D; 50-75 нмоль/л — недостатність віт. D; >75 нмоль/л — норма, >100 нмоль/л — гіпервітаміноз D. **Результати.** У всіх обстежених спостерігали суттєве відставання в рості: SDS зросту (height-standard deviation score, H-SDS) становив мінус $2,34 \pm 0,10$. Пік викиду ГР у дітей із МГН був вірогідно меншим ніж у дітей із ІСН ($p < 0,05$), однак обидва показники свідчили про наявність значного дефіциту ГР. У пацієнтів із МГН середній рівень ІПЧР-1 становив $63,71 \pm 17,58$ нг/мл і вірогідно відрізнявся від такого при ІСН ($p < 0,05$). У 71,21% обстежених мав місце гіповітаміноз D ($63,70 \pm 3,98$ нмоль/л), що відповідало ступеню недостатності цього вітаміну. Гіповітаміноз D мали 83,33% дітей із МГН та 68,49% з ІСН. На тлі дефіциту віт. D у пацієнтів із МГН спостерігали вірогідно нижчі показники ІПЧР-1 ніж у пацієнтів з ізольованим дефіцитом ГР ($p < 0,05$). **Висновки.** Встановлено, що в дітей, які страждають на СН, у більшості випадків (71,21%) мав місце гіповітаміноз D; дефіцит віт. D спостерігався в 37,88%, недостатність віт. D — у 33,3% пацієнтів. Гіповітаміноз D спостерігався частіше в пацієнтів із МГН (83,33%) ніж у пацієнтів з ізольованим дефіцитом ГР (68,49%) внаслідок більшої частки осіб із

Оригінальні дослідження

дефіцитом віт. D (58,33%). У дітей із СН наявний дефіцит віт. D асоціювався з найнижчими показниками ІПЧР-1, що підтверджує тісний взаємозв'язок віт. D та ІПЧР-1. При МГН на тлі значного дефіциту віт. D спостерігався вірогідно ($p < 0,05$) менший пік стимульованого викиду ГР та вірогідно нижчий вміст ІПЧР-1. Проведення діагностики та лікування СН вимагає попередньої оцінки та моніторингу вмісту 25(OH)D у сироватці крові пацієнтів для отримання коректного уявлення про стан системи ГР/ІПЧР-1.

Ключові слова: діти, соматотропна недостатність, вітамін D, гормон росту, інсуліноподібний чинник росту-1.

Затримка росту залишається однією з провідних проблем сучасної ендокринології. Важливою причиною затримки росту та фізичного розвитку дитини є СН, що виникає внаслідок порушення секреції ГР гіпофізом, порушення гіпоталамічної регуляції секреції ГР гіпоталамусом, дефекту біосинтезу ГР, зниження чутливості периферичних тканин до ГР (зниження продукції ростових факторів). Відрізняють ізольований дефіцит ГР та множинний дефіцит гормонів аденогіпофіза, при якому дефіцит ГР супроводжується недостатністю інших тропних гормонів гіпофіза. Лінійне зростання дитини доволі складний процес, який регулюється багатьма факторами — пренатальними, харчовими, гормональними, екологічними, генетичними [1]. У значній частини пацієнтів із низькорослістю встановлено наявність порушень у системі ГР/ростові фактори, у першу чергу це стосується такого захворювання як СН, за якого відбувається різке зниження ГР, ІПЧР-1 і білка, що його зв'язує. Не можна виключити, що дефіцит віт. D може впливати на зростання дитини на різних етапах розвитку [2, 3]. Практично не вивчена роль віт. D в патогенезі різних форм патології росту та фізичного розвитку, не досліджений вплив віт. D на функціонування системи ГР/ростові фактори в дітей та підлітків із дефіцитом ГР [4].

Мета роботи — вивчити стан системи ГР/ІПЧР-1 та вмісту віт. D у дітей із СН.

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 2006-2008 рр. Всі пацієнти та їх батьки підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Обстежено 66 дітей (44 хлопчика, 66,70%) із СН препубертатного віку ($10,30 \pm 0,50$ року), які перебували на обстеженні у відділі дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». У дослідженні брали участь пацієнти, які ніколи не отримували лікування рекомбінантним ГР, препаратами кальцію та вітаміну D упродовж 6 місяців.

Були враховані: стать та вік пацієнта, антропометричні дані, рівень віт. D у крові (виключені літні місяці набору хворих), кістковий вік, базальний та піковий рівні ГР на тлі стимуляційних тестів (клонідин, інсулін), рівні ІПЧР-1. Всі пацієнти перебували в стані еугіреозу.

Для вивчення показників фізичного розвитку використовували антропометричні методи (вимірювання росту за допомогою стадіометра «Harpender stadiometer» («Holtain Ltd», Велика Британія) та маси тіла — за допомогою електронних ваг «Tanita BC-587» («Tanita», Японія). Масу тіла хворих оцінювали за нормованими відхиленнями та співвідносили з ростовими показниками. H-SDS враховували за допомогою перцентильних кривих

зросту тіла, отриманих на основі даних антропометричних обстежень здорових дітей різного віку та статі [5]. Для визначення кісткового віку використовували атлас W.W. Greulich і S.P. Pyle [6]. Усі обстежені пацієнти мали 1-у стадію статевого розвитку за шкалою Tanner.

Діагностика СН ґрунтувалась на дослідженні фонового значення і піку викиду ГР на тлі фармакологічної стимуляції (проби з клонідином та інсуліном). Клінічними показаннями до проведення стимуляційних проб були: зниження швидкості лінійного росту (у середньому менше ніж на 4 см/рік) та відставання в рості $\geq 2\text{SDS}$ від нормального значення росту для відповідного віку та статі, затримка кісткового віку ≥ 2 роки. За норму стимульованої секреції ГР при стандартних тестах вважали рівні ≥ 10 нг/мл [7]. Рівні ГР і ІПЧР-1 досліджували методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням наборів до системи «Immulate 2000 XPr Immunoassay System» («Siemens», Німеччина).

Рівень 25(OH)D у сироватці крові визначали імунохемилюмінесцентним методом на мікрочастинках («Abbott», США). Оцінювання результатів здійснювали відповідно до рекомендацій Міжнародного товариства ендокринологів (International Society of Endocrinologists): ≤ 50 нмоль/л — дефіцит віт. D; 50-75 нмоль/л — недостатність віт. D; >75 нмоль/л — норма, >100 нмоль/л — гіпервітаміноз [8, 9].

Статистичну обробку даних проводили за допомогою пакету програм Microsoft Excel. Дані дослідження представлені у вигляді середніх значень та стандартної похибки ($M \pm m$). Статистичну вірогідність оцінювали за параметричним t-критерієм Стьюдента. Різницю вважали вірогідною при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

ІСН (група 1) встановлена в 54 дітей (81,82%, 37 хлопчиків/17 дівчат), більшість із них мали повну форму СН (32 дитини, 59,26%) (група 1А), часткову форму мали 22 дитини (40,74%, група 1Б); МГН була визначена у 12 дітей (18,18%, 7 хлопчиків, 5 дівчат) (група 2), серед них 3 пацієнти мали пангіпопітуїтаризм (дефіцит ГР, тиреотропного гормону, адренкортикотропного гормону,

лютеїнізуючого та фолікулостимулюючого гормонів гіпофіза), 6 дітей — дефіцит ГР та тиреотропного гормону гіпофіза, 2 дитини — дефіцит ГР, тиреотропного гормону та адренкортикотропного гормону, 1 дитина — дефіцит ГР та гонадотропних гормонів гіпофіза.

У всіх обстежених спостерігали суттєве відставання в рості (H-SDS мінус $2,34 \pm 0,10$). Коефіцієнт стандартного відхилення росту в дітей з ІСН становив мінус $2,26 \pm 0,10$, у дітей із МГН — мінус $2,81 \pm 0,31$ ($p > 0,05$). H-SDS у хлопчиків і дівчат при ІСН (мінус $2,19 \pm 0,14$ та мінус $2,41 \pm 0,14$ відповідно) та при МГН (мінус $2,33 \pm 0,24$ та мінус $3,40 \pm 0,53$ відповідно) вірогідно не відрізнявся ($p > 0,05$) (табл. 1).

Таблиця 1. Ауксологічні, гормональні показники, вміст 25(OH) D у сироватці крові дітей з ізольованим дефіцитом ГР (група 1) і МГН (група 2).

Table 1. Auxological, hormonal parameters, 25-hydroxyvitamin D content in blood serum of children with isolated growth hormone deficiency (group 1) and multiple pituitary hormone deficiency (group 2).

Показники Indicators	Група 1 Group 1 (n=54)	Група 2 Group 2 (n=12)	Обидві групи Both groups (n=66)
Коефіцієнт стандартного відхилення росту Height standard deviation score	$-2,26 \pm 0,10$	$-2,81 \pm 0,31$	$-2,34 \pm 0,10$
Маса тіла (кг) Body weight, kg	$26,68 \pm 1,46$	$33,71 \pm 6,68$	$27,96 \pm 1,66$
ГР (базальний рівень) (нг/мл) Growth hormone (basal), ng/mL	$1,38 \pm 0,31$	$1,08 \pm 0,62$	$1,33 \pm 0,28$
ГР (клонідиновий тест) (нг/мл) Growth hormone (clonidine test), ng/mL	$5,97 \pm 0,35^*$	$2,02 \pm 1,04^*$	$5,35 \pm 0,38$
ГР (інсуліновий тест) (нг/мл) Growth hormone (insulin test), ng/mL	$4,19 \pm 0,37$	-	$4,09 \pm 0,37$
ІПЧР-1 (нг/мл) Insulin-like growth factor-1, ng/mL	$109,98 \pm 10,64^*$	$63,71 \pm 17,58^*$	$101,44 \pm 9,44$
Кістковий вік (роки) Bone age, years	$8,04 \pm 0,53$	$8,49 \pm 1,71$	$8,13 \pm 0,52$
25(OH)D (нмоль/л) 25-hydroxyvitamin D, nmol/L	$64,49 \pm 4,29$	$60,12 \pm 11,14$	$63,7 \pm 3,98$

Примітка: * — вірогідна різниця порівняно з аналогічним показником групи 1 ($p < 0,05$).

Note: * — significant difference compared with the similar indicator of group 1 ($p < 0.05$).

Оригінальні дослідження

Маса тіла дітей із СН у цілому по групі становила $27,96 \pm 1,66$ кг. Маса тіла в пацієнтів груп 1 та 2 вірогідно не відрізнялась і становила при ІСН $26,68 \pm 1,46$ кг, при МГН $33,71 \pm 6,38$ кг ($p > 0,05$), однак хлопчики з ІСН мали вірогідно більшу масу тіла, ніж дівчата ($29,30 \pm 1,83$ кг і $20,96 \pm 1,78$ кг, відповідно; $p < 0,05$). При МГН маса тіла в хлопчиків і дівчат вірогідно не відрізнялась ($39,39 \pm 9,09$ кг та $25,76 \pm 10,40$ кг, відповідно; $p > 0,05$). Кістковий вік у середньому становив $8,13 \pm 0,52$ роки та вірогідно не відрізнявся залежно від форми захворювання та статі ($p > 0,05$).

Базальні ($1,33 \pm 0,28$ нг/мл) та пікові значення викиду ГР (клонідиновий тест $5,35 \pm 0,38$ нг/мл; інсуліновий тест $4,10 \pm 0,37$ нг/мл), а також вміст ІПЧР-1 ($101,44 \pm 9,44$ нг/мл) у всіх пацієнтів із СН були різко зниженими.

Таблиця 2. Ауксологічні, гормональні показники, вміст 25(ОН) D у сироватці крові дітей з ізольованим дефіцитом ГР (група 1) і МГН (група 2) залежно від статі пацієнтів (хлопці/дівчата).

Table 2. Auxological, hormonal indicators, 25-hydroxyvitamin D content in the blood serum of children with isolated growth hormone deficiency (group 1) and multiple pituitary hormone deficiency (group 2) depending on the gender of the patients (boys/girls).

Показники Indicators	Група 1 Group 1	Група 2 Group 2
Коефіцієнт стандартного відхилення росту Height standard deviation score	$-2,19 \pm 0,14 / -2,41 \pm 0,14$	$-2,33 \pm 0,24 / -3,40 \pm 0,53$
Маса тіла (кг) Body weight, kg	$29,30 \pm 1,83 / 20,96 \pm 1,78^*$	$39,39 \pm 9,09 / 25,76 \pm 10,40$
ГР (базальний рівень) (нг/мл) Growth hormone (basal), ng/mL	$1,65 \pm 0,42 / 0,78 \pm 0,39$	$0,11 \pm 0,04 / 2,22 \pm 1,28$
ГР (клонідиновий тест) (нг/мл) Growth hormone (clonidine test), ng/mL	$6,27 \pm 0,42 / 5,39 \pm 0,62$	$1,19 \pm 0,797 / 3,06 \pm 2,38$
ГР (інсуліновий тест) (нг/мл) Growth hormone (insulin test), ng/mL	$4,26 \pm 0,45 / 4,08 \pm 0,69$	- / -
ІПЧР-1 (нг/мл) Insulin-like growth factor-1, ng/mL	$121,97 \pm 14,83 / 84,59 \pm 8,55^*$	$63,19 \pm 25,79 / 64,45 \pm 28,98$
Кістковий вік (роки) Bone age, years	$8,59 \pm 0,67 / 6,89 \pm 0,82$	$9,49 \pm 2,11 / 7,08 \pm 3,49$
25(ОН)D, (нмоль/л) 25-hydroxyvitamin D, nmol/L	$64,36 \pm 5,68 / 64,77 \pm 6,16$	$44,91 \pm 4,99 / 81,39 \pm 25,28$

Примітка: * — вірогідна різниця порівняно з аналогічним показником у хлопців цієї ж групи ($p < 0,05$).

Note: * — significant difference compared with the similar indicator among boys of the same group ($p < 0.05$).

Пік викиду ГР (клонідиновий тест) у дітей групи 2 був вірогідно меншим, ніж у дітей з ІСН ($2,02 \pm 1,04$ нг/мл і $5,97 \pm 0,35$ нг/мл, відповідно; $p < 0,05$), однак обидва показники свідчили про наявність значного дефіциту ГР.

Стимульований викид ГР (клонідиновий тест) у пацієнтів групи 1Б був вірогідно вищим, ніж в осіб із повною ІСН ($7,42 \pm 0,41$ нг/мл і $4,85 \pm 0,42$ нг/мл, відповідно; $p < 0,05$). Проведення інсулінового тесту показало різке зниження піка ГР у дітей із частковою і повною ІСН, однак вірогідно не відрізнялися ($4,88 \pm 0,70$ нг/мл і $3,77 \pm 0,41$ нг/мл, відповідно; $p > 0,05$). Суттєвих статевих відмінностей не встановлено (табл. 2).

Рівні ІПЧР-1 у пацієнтів із частковою і повною ІСН були знижені відносно реферативних значень та становили $115,69 \pm 15,17$ нг/мл і $105,93 \pm 15,00$ нг/мл відповідно; у середньому в пацієнтів групи 1 рівень ІПЧР-1 становив $109,98 \pm 10,64$ нг/мл. Хлопчики з ІСН мали вірогідно вищий показник ІПЧР-1 ніж дівчата

Таблиця 3. Ауксологічні, гормональні показники, вміст 25(ОН)D у сироватці крові дітей із повною (група 1А) і частковою (група 1Б) формами ІСН.

Table 3. Auxological, hormonal indicators, the content of 25-hydroxyvitamin D in the blood serum of children with full (group 1A) and partial (group 1B) forms of isolated growth hormone deficiency.

Показники Indicators	Група 1А Group 1A (n=32)	Група 1Б Group 1B (n=22)
Коефіцієнт стандартного відхилення росту Height standard deviation score	$-2,39 \pm 0,15$	$-2,06 \pm 0,14$
Маса тіла (кг) Body weight, kg	$26,69 \pm 2,09$	$26,66 \pm 1,98$
ГР (базальний рівень) (нг/мл) Growth hormone (basal), ng/mL	$1,42 \pm 0,43$	$1,32 \pm 0,48$
ГР (клонідиновий тест) (нг/мл) Growth hormone (clonidine test), ng/mL	$4,85 \pm 0,42^*$	$7,42 \pm 0,41^*$
ГР (інсуліновий тест) (нг/мл) Growth hormone (insulin test), ng/mL	$3,77 \pm 0,41$	$4,88 \pm 0,7$
ІПЧР-1 (нг/мл) Insulin-like growth factor-1, ng/mL	$105,93 \pm 15$	$115,69 \pm 15,17$
Кістковий вік (роки) Bone age, years	$7,95 \pm 0,71$	$8,18 \pm 0,81$
25(ОН)D (нмоль/л) 25-hydroxyvitamin D, nmol/L	$68,37 \pm 4,68$	$58,85 \pm 8,21$

Примітка: * — вірогідна різниця порівняно з аналогічним показником групи 1А ($p < 0,05$).

Note: * — significant difference compared with the similar indicator of group 1A ($p < 0.05$).

(121,97±11,83 нг/мл і 84,59±8,55 нг/мл відповідно; $p < 0,05$). У пацієнтів із МГН середній рівень ІПЧР-1 становив 63,71±17,58 нг/мл і вірогідно відрізнявся від такого при ІСН ($p < 0,05$) (табл. 3).

Визначення вмісту 25(ОН)D у сироватці крові дітей із СН показало наявність гіповітамінозу віт. D як при ІСН (64,49±4,29 нмоль/л), так і при МГН (60,12±11,14 нмоль/л); вміст 25(ОН)D становив у середньому 63,70±3,98 нмоль/л, що відповідало ступеню недостатності цього вітаміну. Важливо зазначити, що дефіцит або недостатність віт. D спостерігали в переважній більшості пацієнтів із СН — відповідно в 37,88% (25 осіб) та 33,3% (22 особи), таким чином у 47 дітей із 66 обстежених (71,21%) мав місце гіповітаміноз D (табл. 4).

Встановлено наявність дефіциту або недостатності віт. D у більшості пацієнтів групи 2 (58,33% та 25,00% відповідно), нормальний або підвищений рівень 25(ОН)D спостерігали у двох дітей. При ІСН гіповітаміноз D був присутнім у 68,49% дітей, нормальний вміст віт. D спостерігали в 1/3 дітей (табл. 4). Таким чином, гіповітаміноз D мали 83,33% дітей із МГН та 68,49% дітей з ІСН, із перевагою в бік дефіциту в пацієнтів із МГН.

Цікаво відмітити, що діти груп 1 і 2, які мали саме дефіцит віт. D, мали найнижчі показники вмісту 25(ОН)D у сироватці крові. На тлі дефіциту віт. D у пацієнтів із МГН спостерігали вірогідно нижчі показники ІПЧР-1 ($p < 0,05$) ніж у пацієнтів з ізольованим дефіцитом ГР.

Таблиця 4. Розподіл пацієнтів з ІСН (група 1) і МГН (група 2) залежно від вмісту вітаміну D.

Table 4. Distribution of patients with isolated growth hormone deficiency (group 1) and multiple pituitary hormone deficiency (group 2) depending on vitamin D content.

Вміст вітаміну D Vitamin D content	Група 1 Group 1 (n=54)	Група 2 Group 2 (n=12)	Обидві групи Both groups (n=66)
Дефіцит (<50 нмоль/л) Deficiency, <50 nmol/L	18 (33,30%)	7 (58,33%)	25 (37,88%)
Недостатній (50-75 нмоль/л) Insufficient, 50-75 nmol/L	19 (35,19%)	3 (25,00%)	22 (33,30%)
Нормальний (>75 нмоль/л) Normal, >75 nmol/L	16 (29,63%)	1 (8,33%)	17 (25,76%)
Підвищений (>150 нмоль/л) Elevated, >150 nmol/L	1 (1,85%)	1 (8,33%)	2 (3,03%)

Все більше доказів свідчить про можливу взаємодію між віт. D та ІПЧР-1 [10-12]. Показано, що віт. D підвищує рівень ІПЧР-1 у дорослих із дефіцитом ГР [13]. Виявлена позитивна кореляція між концентраціями 25(ОН)D та ІПЧР-1 [14]. Однак, взаємодія між віт. D і системою ГР/ІПЧР-1 дуже складна і на сьогодні не повністю вивчена. Лінійний ріст після лікування харчової недостатності віт. D, вірогідно, опосередковується через активацію осі ГР/ІПЧР-1, і це свідчить про важливу роль віт. D як зв'язку між хрящовими клітинами пластини росту, що проліферують, і секрецією ГР та ІПЧР-1 [15]. Рівні віт. D зазвичай нижчі в пацієнтів із дефіцитом ГР, ніж у контрольній групі, із різною частотою недостатності або дефіциту, і цей стан може погіршити вже відомий серцево-судинний та метаболічний ризик дефіциту ГР, але Durá-Travé T. et al. (2020) не виявили суттєвих відмінностей у дефіциті віт. D серед контрольної групи (12,50%) і групи з дефіцитом ГР (15,30%), однак пацієнти з дефіцитом віт. D показали нижчу швидкість росту ($p < 0,05$) при проведенні лікування рекомбінантним ГР [16].

Отримані нами результати показали, що більшість пацієнтів із СН (71,21%) мали гіповітаміноз D, що збігається з даними інших дослідників [17-19] — дефіцит віт. D встановлено в 37,88%, недостатність — у 33,30% дітей. Ми вперше провели порівняння вмісту показників 25(ОН)D при ІСН (повній і частковій) та МГН, та не виявили вірогідної різниці в пацієнтів цих груп; вміст 25(ОН)D відповідав у середньому ступеню недостатності віт. D. Однак, якщо при МГН гіповітаміноз був присутнім у 83,33% пацієнтів із перевагою в бік дефіциту (58,33%), то в пацієнтів з ІСН гіповітаміноз D мав місце в 68,49% осіб із практично рівним розподілом між дефіцитом/недостатністю/нормальним вмістом віт. D (табл. 4).

Встановлено, що пацієнти з МГН мали дефіцит віт. D (38,06±3,15 нмоль/л) на тлі, вірогідно, нижчого вмісту ІПЧР-1 (38,77±8,15 нг/мл) порівняно з вмістом ІПЧР-1 при повній та частковій формах ІСН ($p < 0,05$) (табл. 5).

У цілому, у дітей всіх груп наявний дефіцит віт. D асоціювався з найнижчими показниками ІПЧР-1, що підтверджує тісний взаємозв'язок віт. D і ІПЧР-1 та узгоджується з основними поглядами на взаємозв'язок віт. D із ГР та його

Оригінальні дослідження

Таблиця 5. Рівні 25(OH)D та ІПЧР-1 у сироватці крові дітей із повною (група 1А) і частковою (група 1Б) формами ІСН (група 1) і МГН (група 2) та дефіцитом вітаміну D.

Table 5. Levels of 25-hydroxycalciferol and insulin-like growth factor-1 in blood serum of children with full (group 1A) and partial (group 1B) forms of isolated growth hormone deficiency (group 1) and multiple pituitary hormone deficiency (group 2) and vitamin D deficiency.

Групи Groups	25(OH)D (нмоль/л) 25-hydroxycalciferol, nmol/L	ІПЧР-1 (нг/мл) Insulin-like growth factor-1, ng/mL
1 (n=17)	33,91±2,59	83,20±10,82*
1A (n=7)	34,80±4,67	77,22±10,27*
1B (n=10)	33,29±3,37	76,79±11,836*
2 (n=7)	38,06±3,15	38,77±8,15

Примітка: * — вірогідна різниця порівняно з аналогічним показником групи 2 ($p < 0,05$).

Note: * — significant difference compared with the similar indicator of group 2 ($p < 0,05$).

вплив на розвиток дитини [20, 21]. Також це свідчить про збереженість взаємозв'язку віт. D та ІПЧР-1 при СН, оскільки раніше було встановлено, що здорові особи з важким дефіцитом 25(OH)D також мають нижчі значення ІПЧР-1, ніж особи з легким або відсутнім дефіцитом 25(OH)D [22].

Вірогідної різниці між вмістом 25(OH)D у сироватці крові хлопчиків та дівчат з ІСН або МГН не було визначено.

Ciresi A. et al. [18] встановили позитивну кореляцію між віт. D та базальним рівнем ГР при СН у дітей, однак у нашому дослідженні ми не знайшли асоціації між базальним рівнем ГР та вмістом 25(OH)D залежно від форми захворювання та в цілому по групі — низькі показники базального рівня ГР спостерігалися на тлі як гіповітамінозу D, так і при нормальному або підвищеному вмісті 25(OH)D у сироватці крові. Водночас, ми спостерігали вірогідно ($p < 0,05$) менший пік стимульованого викиду ГР при проведенні клонідинового тесту в пацієнтів із МГН — більшість таких пацієнтів цієї групи мали саме дефіцит віт. D на тлі вірогідно нижчого вмісту ІПЧР-1. Можна припустити ширшу участь віт. D та його рецепторів у патогенезі МГН.

Проведені дослідження свідчать про наявність тісного патогенетичного зв'язку між віт. D та вісью ГР/ростові фактори. Встановлено, що в дітей, які страждають на СН у більшості випадків є гіповітаміноз D, що потрібно враховувати при лікуванні та моніторингу

пацієнтів із СН. Необхідні подальші поглиблені дослідження для розуміння взаємозв'язку віт. D та порушеннями росту в дитячому віці. Взаємодія між віт. D, ГР і ростовими факторами, безумовно, має велике значення та заслугове подальшого дослідження.

Висновки

1. Встановлено, що в дітей, які страждають на СН, у більшості випадків (71,21%) мав місце гіповітаміноз D; дефіцит віт. D спостерігався в 37,88%, недостатність віт. D — у 33,33% пацієнтів.
2. Гіповітаміноз D спостерігався частіше в пацієнтів із МГН (83,33%) ніж у пацієнтів з ізольованим дефіцитом ГР (68,49%) внаслідок більшої частки осіб із дефіцитом віт. D (58,33%).
3. У дітей із СН наявний дефіцит віт. D асоціювався з найнижчими показниками ІПЧР-1, що підтверджує тісний взаємозв'язок віт. D та ІПЧР-1. Більшість пацієнтів із МГН мали дефіцит віт. D (58,33%).
4. При МГН на тлі значного дефіциту віт. D спостерігався вірогідно ($p < 0,05$) менший пік стимульованого викиду ГР та вірогідно нижчий вміст ІПЧР-1.
5. Проведення діагностики та лікування СН вимагає попередньої оцінки та моніторингу вмісту 25(OH)D у сироватці крові пацієнтів.

Список використаної літератури

1. Collett-Solberg PF, Ambler G, Backeljauw PF, Bidlingmaier M, Biller BMK, Boguszewski MCS, et al. Diagnosis, genetics, and therapy of short stature in children: a Growth Hormone Research Society international perspective. *Horm Res Paediatr.* 2019;92(1):1-14. doi: 10.1159/000502231.
2. Wang H, Xiao Y, Zhang L, Gao Q. Maternal early pregnancy vitamin D status in relation to low birth weight and small-for-gestational-age offspring. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018 Jan;175:146-50. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.09.010.
3. Ciresi A, Giordano C. Vitamin D across growth hormone (GH) disorders: From GH deficiency to GH excess. *Growth Horm IGF Res.* 2017 Apr;33:35-42. doi: 10.1016/j.ghir.2017.02.002.
4. Gannagé-Yared MH, Chahine E, Farah V, Ibrahim T, Asmar N, Halaby G. Serum Insulin-like growth factor 1 in Lebanese schoolchildren and its relation to vitamin D and ferritin levels. *Endocr Pract.* 2017 Apr 2;23(4):391-8. doi: 10.4158/EP161623.OR.
5. World Health Organization. WHO child growth standards: head circumference-for-age, arm circumference-for-age, triceps skinfold-for-age and subscapular skinfold-for-age: methods and development. Geneva: WHO Press; 2017. 217 p.
6. Greulich WW, Pyle SI. Radiological atlas of skeletal development of the hand and wrist. USA: Pyle Stanford University Press; 1959. 272 p.
7. Ranke MB. Diagnosis of growth hormone deficiency and growth hormone stimulation tests. In: *Diagnostics of endocrine function in*

- children and adolescents. Ranke MB, ed. Basel: Karger; 2003. pp. 107-28. doi: 10.1159/000073547.
8. Ströhle A. Die aktuellen Empfehlungen des US-amerikanischen Institute of Medicine (IOM) für die Vitamin-D-Zufuhr. Eine kritische Würdigung [The updated recommendations of the US Institute of Medicine (IOM) on the intake of vitamin D. A critical appraisal]. *Med Monatsschr Pharm.* 2011 Aug;34(8):291-8. German.
 9. Grant WB, ed. Vitamin D – minimum, maximum, optimum. Conference; 2012 Oct 19-20; Warsaw, Poland.
 10. Trummer C, Schwetz V, Pandis M, Grübler MR, Verheyen N, Gaksch M, et al. Effects of vitamin D supplementation on IGF-1 and calcitriol: a randomized-controlled trial. *Nutrients.* 2017 Jun 17;9(6):623. doi: 10.3390/nu9060623.
 11. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Apr;97(4):1153-8. doi: 10.1210/jc.2011-2601.
 12. Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc.* 2013 Jul;88(7):720-55. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.05.011.
 13. Ameri P, Giusti A, Boschetti M, Bovio M, Teti C, Leoncini G, et al. Vitamin D increases circulating IGF1 in adults: potential implication for the treatment of GH deficiency. *Eur J Endocrinol.* 2013 Oct 21;169(6):767-72. doi: 10.1530/EJE-13-0510.
 14. Witkowska-Sędek E, Kucharska A, Rumińska M, Pyrzak B. Relationship between 25(OH)D and IGF-I in children and adolescents with growth hormone deficiency. *Adv Exp Med Biol.* 2016;912:43-9. doi: 10.1007/5584_2016_212.
 15. Soliman AT, Al Khalaf F, Alhemaidi N, Al Ali M, Al Zyoud M, Yakoot K. Linear growth in relation to the circulating concentrations of insulin-like growth factor I, parathyroid hormone, and 25-hydroxy vitamin D in children with nutritional rickets before and after treatment: endocrine adaptation to vitamin D deficiency. *Metabolism.* 2008 Jan;57(1):95-102. doi: 10.1016/j.metabol.2007.08.011.
 16. Durá-Travé T, Gallinas-Victoriano F, Moreno-González P, Urrutavizcaya-Martinez M, Berrade-Zubiri S, Chueca-Guindulain MJ. Vitamin D status and response to growth hormone treatment in prepubertal children with growth hormone deficiency. *J Endocrinol Invest.* 2020 Oct;43(10):1485-92. doi: 10.1007/s40618-020-01227-3.
 17. Savanelli MC, Scarano E, Muscogiuri G, Barrea L, Vuolo L, Rubino M, et al. Cardiovascular risk in adult hypopituitary patients with growth hormone deficiency: is there a role for vitamin D? *Endocrine.* 2016 Apr;52(1):111-9. doi: 10.1007/s12020-015-0779-3.
 18. Cirelli A, Giordano C. Vitamin D across growth hormone (GH) disorders: From GH deficiency to GH excess. *Growth Horm IGF Res.* 2017 Apr;33:35-42. doi: 10.1016/j.ghir.2017.02.002.
 19. Delecroix C, Brauner R, Souberbielle JC. Vitamin D in children with growth hormone deficiency due to pituitary stalk interruption syndrome. *BMC Pediatr.* 2018 Jan 24;18(1):11. doi: 10.1186/s12887-018-0992-3.
 20. Pludowski P, Grant WB, Konstantynowicz J, Holick MF. Editorial: classic and pleiotropic actions of vitamin D. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019 May 29;10:341. doi: 10.3389/fendo.2019.00341.
 21. Cediél G, Pacheco-Acosta J, CastiUo-Durdn C. Vitamin D deficiency in pediatric clinical practice. *Arch Argent Pediatr.* 2018 Feb 1;116(1):e75-e81. English, Spanish. doi: 10.5546/aap.2018.eng.e75.
 22. Bogazzi F, Rossi G, Lombardi M, Tomisti L, Sardella C, Manetti L, et al. Vitamin D status may contribute to serum insulin-like growth factor I concentrations in healthy subjects. *J Endocrinol Invest.* 2011 Sep;34(8):e200-3. doi: 10.3275/7228.

Список скорочень

віт. D — вітамін D

ГР — гормон росту

ІПЧР-1 — інсуліноподібний чинник росту-1

ІСН — ізольована соматотропна недостатність

МГН — множинна гіпофізарна недостатність

СН — соматотропна недостатність

Н-SDS — коефіцієнт стандартного відхилення росту

25(OH)D — 25-гідроксिवітамін D

Growth hormone/insulin-like growth factor-1 system and vitamin d content in children with growth hormone deficiency

O.V. Bolshova¹, D.A. Kvachenyuk¹, M.O. Ryznychuk²

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

²Bukovinian State Medical University

Abstract. In a significant number of patients with short stature, the presence of disorders in the growth hormone/growth factor system has been established. First of all, this concerns such a disease as growth hormone deficiency (GHD), in which there is a sharp decrease in the levels of growth hormone (GH), insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and its binding protein. It cannot be ruled out that vitamin D deficiency can affect the growth of a child at different stages of development. The role of vitamin D in the pathogenesis of various forms of pathology of growth and physical development has not been studied. **The aim** — to study the state of the GH/IGF-1 system and the vitamin D content in children with GHD. **Material and methods.** 66 prepubertal children (44 boys, 66.7%) with GHD were examined. Isolated GHD was established in 54 children (81.82%), 32 children (59.26%) had the full form of GHD, 22 children (40.74%) — the partial form of GHD. Multiple pituitary hormone deficiency (MPHD) was diagnosed in 12 children (18.18%). The levels of GH and IGF-1 were studied by the method of solid-phase immunoassay analysis using «Immulate 2000 XPI Immunoassay System» («Siemens», Germany). The level of 25-hydroxyvitamin D in blood serum was determined with immunochemiluminescence method on microparticles («Abbott», USA). An evaluation of the results was carried out according to the recommendations of the International Society of Endocrinologists: ≤50 nmol/L — vit. D deficiency; 50-75 nmol/L — vit. D insufficiency; >75 nmol/L — the norm, >100 nmol/L — hypervitaminosis D. **Results.** All the examinees had a significant growth retardation: height-standard deviation score was minus 2.34±0.10. Peak of GH response to provocative testing in children with MPHD was significantly lower than in children with an isolated form of GHD (p<0.05), however both indicators showed the presence of a significant deficit of GH. In patients with MPHD, the average level of IGF-1 was 63.71±17.58 ng/mL which significantly differed from that in the isolated form of GHD (p<0.05). 71.21% of the examined had hypovitaminosis D (63.70±3.98 nmol/L), which corresponded to the degree of this vitamin insufficiency. 83.33% of children with MPHD and 68.49% with isolated form of GHD had hypovitaminosis D. Against the background of vitamin D deficiency, patients with MPHD had significantly lower level of IGF-1 than those with isolated GHD

Оригінальні дослідження

($p < 0.05$). **Conclusions.** It was found that in most cases (71.21%) children with GHD had hypovitaminosis D; vitamin D deficiency was observed in 37.88%, vitamin D insufficiency — in 33.3% of patients. Hypovitaminosis D was observed more often in patients with MPH (83.33%) than in those with isolated GHD (68.49%) due to a greater proportion of people with vitamin D deficiency (58.33%). Existing deficiency of vitamin D in children with GHD was associated with the lowest indicators of IGF-1, which confirms the close relationship between vitamin D and IGF-1. With MPH against the background of severe vitamin D deficiency, a significantly ($p < 0.05$) smaller peak of GH response to provocative testing and a significantly lower IGF-1 content were observed. Diagnosis and therapy of GHD require a preliminary evaluation and monitoring of 25-hydroxyvitamin D content in the blood serum of patients in order to obtain a correct picture of the state of the GH/IGF-1 system.

Keywords: children, growth hormone deficiency, vitamin D, growth hormone, insulin-like growth factor-1.

Для цитування: Большова ОВ, Кваченюк ДА, Ризничук МО. Система гормон росту/ інсуліноподібний чинник росту-1 та вміст вітаміну D у дітей із соматотропною недостатністю. *Ендокринологія*. 2023;28(1):67-74. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-1.67.

Адреса для листування: Большова Олена Василівна; evbolshova@gmail.com; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Большова Олена Василівна, д-р мед. наук, проф., завідувачка відділу дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0003-1999-6031; Кваченюк Дмитро Андрійович, лікар ендокринолог відділення дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0002-4670-2716; Ризничук Мар'яна Олександрівна, канд. мед. наук, доц., доцент кафедри педіатрії та медичної генетики Буковинського державного медичного університету, ORCID: 0000-0002-3632-2138.

Особистий внесок: Большова О.В. — концепція роботи, аналіз літератури, аналіз отриманих результатів; Кваченюк Д.А. — аналіз літератури, проведення статистичної обробки отриманих

результатів, написання та оформлення статті; Ризничук М.О. — аналіз літератури, аналіз отриманих результатів і клінічне обстеження пацієнтів.

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 05.01.2023 р.; перероблена 11.01.2023 р.; прийнята до друку 24.03.2023 р.; надрукована 30.03.2023 р.

For citation: Bolshova OV, Kvachenyuk DA, Ryznychuk MO. Growth hormone/insulin-like growth factor-1 system and vitamin D content in children with growth hormone deficiency. *Endokrynologia*. 2023;28(1):67-71. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-1.67.

Correspondence address: Bolshova Olena Vasylivna; evbolshova@gmail.com; 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: Bolshova Olena Vasylivna, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Head of the Department of Pediatric Endocrinology, SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», ORCID: 0000-0003-1999-6031; Kvachenyuk Dmytro Andriyovych, Pediatric Endocrinologist of the Department of Pediatric Endocrinology, SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», ORCID: 0000-0002-4670-2716; Ryznychuk Mariana Oleksandrivna, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor of the Department of Pediatrics and Medical Genetics, Bukovinian State Medical University, ORCID: 0000-0002-3632-2138.

Personal contribution: Bolshova O.V. — idea of the work, analysis of literary sources, analysis of the obtained results, consultation when editing an article; Kvachenyuk D.A. — analysis of literary sources, statistical processing of research results, writing and design of the article; Ryznychuk M.O. — analysis of literary sources, analysis of obtained results and clinical examination of patients.

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

Declaration of ethics: the authors declare no conflict of interest or financial obligations.

Article: received January 05, 2023; revised January 11, 2023; accepted March 24, 2023; published March 30, 2023.

DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-1.75

Дослідження впливу L-триптофану на гістоморфологічні зміни щитоподібної залози щурів з аліментарним ожирінням

Р.В. Янко

Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України

Резюме. Аліментарне ожиріння (АО) супроводжується порушенням усіх видів обміну речовин, зниженням функції більшості органів, зокрема щитоподібної залози (ЩЗ). У зв'язку з цим зростає актуальність дослідження і розробки нових ефективних методів профілактики порушень функції ЩЗ при АО. Одним із таких методів може бути використання незамінної амінокислоти триптофану. **Мета** — дослідити вплив L-триптофану на гістоморфологічні зміни ЩЗ щурів з аліментарно-індукованим ожирінням. **Матеріал і методи.** Дослідження проведено на самцях щурів лінії Wistar, віком 6 місяців. Контрольні тварини (група 1) були на стандартному раціоні. Дослідні щури групи 2 протягом 12 тижнів знаходилися на раціоні з надлишковим вмістом жирів (45%) та вуглеводів (31%). Дослідні тварини групи 3, крім висококалорійного раціону, додатково отримували L-триптофан у дозі 80 мг/кг маси тіла. З тканини ЩЗ виготовляли гістологічні препарати. Морфометрію здійснювали за допомогою комп'ютерної програми «ImageJ». **Результати.** Виявлено, що перебування щурів на висококалорійному раціоні призводило до появи виражених гістоморфологічних ознак гіпофункції ЩЗ. У залозі відбувалися інтенсивні процеси резорбції колоїду та зменшення його площі. Часто візуалізувалися спустошені фолікули. Тиреоцити набували призматичної форми. Спостерігалася гіперплазія ЩЗ, що призводила до збільшення її розмірів. У ЩЗ щурів групи 3 виявили меншу масу залози, більші розміри фолікулів, колоїду, фолікулярного епітелію, менший фолікулярно-колоїдний індекс та стереологічний індекс резорбції, меншу кількість строми в залозі порівняно з тваринами, які отримували лише висококалорійний раціон. Також виявлено, що L-триптофан знижував інтенсивність накопичення вісцерального жиру. **Висновок.** Введення щурам L-триптофану має протекторні властивості на ЩЗ і сприяє зменшенню ступеня розвитку АО. Отримані дані мають практичний інтерес при використанні триптофану та його похідних для профілактики розвитку порушень функціонування ЩЗ при АО.

Ключові слова: аліментарне ожиріння, щитоподібна залоза, триптофан.

Останнім часом поширеність АО збільшується стрімкими темпами, досягаючи масштабів пандемії. Причинами АО, насамперед, є

особливості способу життя та неправильного харчування, переважно надмірна калорійність їжі. Це призвело до різкого збільшення кількості досліджень, присвячених можливому

Оригінальні дослідження

взаємозв'язку між ожирінням та іншими захворюваннями різних органів та систем організму [1, 2]. АО супроводжується порушенням усіх видів обміну речовин, зниженням функції більшості органів, зокрема ЩЗ [3].

Попри уявлення про те, що в патогенезі ожиріння істотна роль належить зниженій функції ЩЗ, у літературі дотепер немає однозначної думки про характер функціональної активності цього органу при АО [4]. Також відчувається особливий недолік у дослідженнях щодо вивчення структурних змін ЩЗ в людей або тварин з ожирінням. Зв'язок між АО та функцією ЩЗ складний. Переїдання, що призводить до збільшення маси тіла та розвитку ожиріння, мабуть, активує гіпоталамо-гіпофізарно-щитоподібну вісь, що призводить до змін функціонального стану залози [5]. Передбачається, що ожиріння, запальний стан та ліпотоксичність можуть призвести до дисфункції ЩЗ [6]. У зв'язку з цим зростає актуальність дослідження і розробки нових ефективних методів профілактики порушень функції ЩЗ при АО. Одним із таких методів може бути використання незамінної амінокислоти триптофану.

Відомо, що триптофан бере участь у регуляції енергетичного обміну, споживання їжі та здійснює прямий вплив на жирову тканину [7]. Є відомості про те, що триптофан стимулює секрецію тиреоїдних гормонів та змінює морфофункціональні ознаки залози в бік активації [8]. Проте, літературних даних щодо його безпосереднього ефекту на морфофункціональні зміни ЩЗ при АО не знайдено. Все це вимагає більш детального вивчення ролі та механізмів впливу триптофану на ЩЗ з наявними ознаками АО.

Мета роботи: дослідити вплив L-триптофану на гістоморфологічні зміни ЩЗ щурів з АО.

Матеріал і методи

Для експерименту було відібрано 36 щурів самців лінії Wistar у віці 3 міс, масою 250 ± 10 г. АО у тварин моделювали шляхом їх утримання на висококалорійному раціоні (ВР). Було сформовано 3 групи щурів: група 1 — контроль, група 2 — тварини, які знаходилися на ВР, і група 3 — щури, які водночас отримували ВР і L-триптофан («Ajinomoto Eurolysine S.A.S»,

Франція) у дозі 80 мг/кг маси тіла. Дослідні щури протягом 12 тижнів отримували раціон із надлишковим вмістом жирів (45%) і вуглеводів (31%). Кожен щур з'їдав 6 г спеціально приготовленого гранульованого корму (70% стандартного комбікорму з додаванням 30% свинячого смальцю), 6,8 г свинячого сала, 3,6 г білих сухарів і 3,6 г соняшникового насіння, що сумарно становило 116 ккал. Дослідні тварини отримували корм *ad libitum* під щоденним контролем повноти його поїдання, а через день замість води — 10%-ний розчин фруктози. Контрольні тварини були на стандартному раціоні та щодня з'їдали по 20 г збалансованого комбікорму, калорійність якого становила 66 ккал [9].

Щурів виводили з експерименту шляхом декапітації під ефірним наркозом. Роботу зі щурами проводили відповідно до принципів Гельсінської декларації 1975 року та її перегляду 1983 року, а також відповідно до «Правил виконання робіт із використанням експериментальних тварин», затвердженими МОЗ України.

Наявність АО в щурів визначали за масою вісцерального жиру та його співвідношенням до маси тіла (індекс вісцерального ожиріння (ВО)). Вісцеральний жир механічно видаляли з черевної порожнини та гравіметричним методом визначали його вагу.

Для морфологічних та морфометричних досліджень ЩЗ відбирали зразки її тканини, з яких виготовляли гістологічні препарати за стандартною методикою: фіксували в рідині Буена, зневоднювали в спиртах зростальної концентрації та діоксані. Отримані зразки заливали в парафін. Парафінові зрізи завтовшки 6 мкм виготовляли на санному мікромомі. Забарвлення отриманих зрізів здійснювали за Ван-Гізоном [10]. Із використанням цифрової камери мікропрепаратів фотографували на мікроскопі «Eclipse E100» («Nikon», Японія). Морфометрію на цифрових зображеннях мікропрепаратів здійснювали за допомогою програми «ImageJ».

На гістологічних зрізах ЩЗ вимірювали площу поперечного перерізу фолікулів, колоїду та фолікулярного епітелію; зовнішній та внутрішній діаметри фолікулів; висоту фолікулярного епітелію. Підраховували середню кількість тиреоцитів у фолікулах. Визначали фолікулярно-колоїдний індекс (відношення площі фолікулярного епітелію до площі колоїду), стереологічний індекс резорбції ($4/h$, де h — середня довжина

хорд відрізків ліній, що припадають на колоїд) та індекс накопичення колоїду (відношення середнього внутрішнього діаметра до подвійної висоти епітелію). Використовуючи метод накладання точкових морфометричних сіток визначали відносну площу сполучної та паренхіматозної тканини залози та обчислювали стромально-паренхіматозний індекс (відношення відносної площі строми до відносної площі паренхіми залози). Вимірювали ширину прошарків міжчасткової, міжчасточкової та міжфолікулярної сполучної тканини [11, 12].

Отримані дані обробляли методами варіаційної статистики за допомогою програмного забезпечення Statistica 6.0 for Windows («StatSoft», США) та Excel 2010 («Microsoft», США). Нормальність розподілу цифрових масивів перевіряли використовуючи W-критерій Шапіро-Вілка. При нормальності розподілу для оцінки коефіцієнта відмінностей вірогідності різниці між контрольною та піддослідною групою використовували t-критерій Стьюдента. Відмінності вважали вірогідними при $p < 0,05$. Також було використано однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA).

Результати та обговорення

Виявлено, що середня маса вісцерального жиру та індекс ВО в щурів групи 2 були вірогідно більшими на 145% і 122% відповідно порівняно з контролем. Зміни цих показників

свідчать про наявність вираженого ВО у дослідних щурів. У тварин групи 3 маса вісцерального жиру та індекс ВО були вірогідно меншими на 38 і 23% відповідно порівняно зі щурами групи 2 (табл. 1). Тобто, введення тваринам L-триптофану знижує масу вісцерального жиру, пригнічуючи, тим самим, розвиток ВО.

У щурів групи 2 виявлено збільшення маси ЩЗ на 71% порівняно з контролем, що свідчить про її гіперплазію. Як відомо, однією з головних причин розвитку гіперплазії ЩЗ є недостатня гормональна секреція, що призводить до активної стимуляції залози з подальшим

Таблиця 1. Маса вісцерального жиру та ЩЗ ($M \pm m$, $n=12$)
Table 1. Weight of visceral fat and thyroid gland ($M \pm m$, $n=12$)

Показники Parameters	Група 1 Group 1	Група 2 Group 2	Група 3 Group 3
Маса вісцерального жиру, г Weight of visceral fat, g	19,0±1,4	46,6±2,6*	28,7±1,3*^
Індекс ВО Index of visceral obesity	0,046± ±0,005	0,102± ±0,010*	0,079± ±0,006*^
Маса ЩЗ, г Weight of thyroid gland, g	0,024± ±0,003	0,041± ±0,006*	0,026± ±0,001^

Примітка: * — $p < 0,05$ вірогідна різниця з групою 1, ^ — $p < 0,05$ вірогідна різниця з групою 2.

Note: * — $p < 0.05$ significant difference with group 1, ^ — $p < 0.05$ significant difference with group 2.

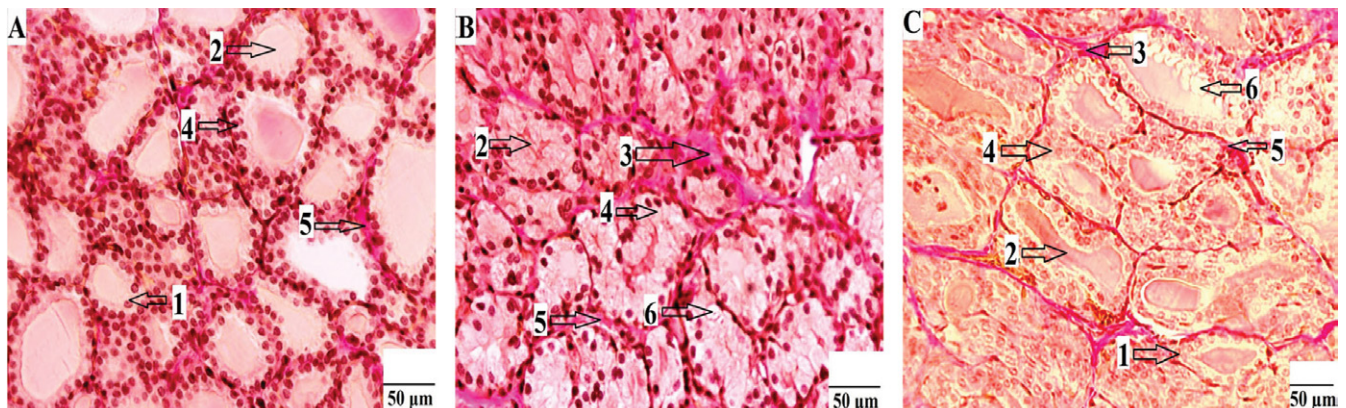


Рис. Мікрофотографія зрізу ЩЗ контрольної тварини (А), після впливу висококалорійного раціону (В) та щура, який отримував висококалорійний раціон та L-триптофан (С). Забарвлення по Ван-Гізоні. $\times 400$

Примітка: 1 — фолікул; 2 — колоїд; 3 — міжчасточкова сполучна тканина; 4 — фолікулярний епітелій; 5 — міжфолікулярна сполучна тканина; 6 — резорбційна вакуоля.

Fig. Photomicrograph of a thyroid section of a control animal (A), after exposure to a high-calorie diet (B) and a rat that received a high-calorie diet and L-tryptophan (C). Van Gieson's stain. $\times 400$

Note: 1 — follicle; 2 — colloid; 3 — interlobular connective tissue; 4 — follicular epithelium; 5 — interfollicular connective tissue; 6 — resorption vacuole.

Оригінальні дослідження

збільшенням її розмірів [13]. Маса ЩЗ у тварин групи 3 не відрізнялася від контролю та була меншою на 37% порівняно зі щурами групи 2 (табл. 1).

ЩЗ щурів групи 1 складалася з фолікулів округлої та овальної форми. На периферії фолікули були більшими, порівняно з центральною частиною залози, часто неправильної форми з розтягнутими стінками, утвореними плоским епітелієм. Стінка фолікулів у центральній частині залози складалася з тиреоцитів кубічної форми. У порожнині фолікулів розташовувався оксифільний колоїд помірної щільності (рис.).

У ЩЗ щурів групи 2 відбувалися інтенсивні процеси резорбції колоїду та зменшення його площі, а фолікули були малих розмірів і часто візуалізувалися спустошені, що свідчило про пригнічення накопичення колоїду, виснаження залози та її гіпофункцію (рис.). Так, при гістоморфометричному дослідженні ЩЗ цих щурів виявлено вірогідно меншу площу фолікулів на 39%, колоїду — на 59% та фолікулярного епітелію — на 28% порівняно з контролем. Також у них виявлено вірогідне зменшення зовнішнього та внутрішнього діаметра фолікулів на 21 та 33% відповідно (табл. 2).

Щури групи 3 мали менші структурні зміни залози порівняно з тваринами групи 2 (рис.). Так, у ЩЗ цих щурів спостерігали вірогідно більші площу фолікулів, колоїду та фолікулярного епітелію на 41, 69 і 32% відповідно, ніж у тварин групи 2. Зовнішній та внутрішній діаметр фолікулів у щурів групи 3 були вірогідно більшими від групи 2 на 17 і 19% відповідно (табл. 2).

Фолікулярний епітелій утворений тиреоцитами, які становлять основну частину паренхіми ЩЗ. Тиреоцити щурів групи 2 мали призматичну та кубічну форми. Їх середня кількість у фолікулі була вірогідно меншою на 13%. Висота тиреоцитів у тварин групи 3 була на 16% більшою, ніж у щурів групи 2 (табл. 2).

Стереологічний індекс резорбції — показник, що характеризує динаміку накопичення та виведення колоїду. Ми виявили вірогідне збільшення цього індексу в щурів групи 2 на 54% порівняно з контролем. Фолікулярно-колоїдний індекс був вірогідно більшим на 73%, а індекс накопичення колоїду, навпаки, був меншим на 35% порівняно з контролем.

Таблиця 2. Морфометричні показники ЩЗ (M±m, n=12)

Table 2. Morphometric parameters of the thyroid gland (M±m, n=12)

Показники Parameters	Група 1 Group 1	Група 2 Group 2	Група 3 Group 3
Площа, мкм ² : Area, μm ² :			
фолікула follicle	2676±75	1630±61*	2293± ±46*^
колоїду colloid	946±56	392±22*	661±36*^
фолікулярного епітелію follicular epithelium	1730±80	1238±69*	1632± ±70^
Діаметр фолікула, мкм: Follicle diameter, μm:			
зовнішній external	52,0±1,2	41,3±2,1*	48,5±1,7^
внутрішній interior	30,6±1,4	19,8±1,4*	23,6± ±1,3*^
Висота тиреоцитів, мкм The height of thyrocytes, μm	10,7±0,3	10,8±0,8	12,5± ±0,5 *^
Фолікулярно-колоїдний індекс Follicular colloid index	1,83±0,12	3,16± ±0,80*	2,47± ±0,32*^
Індекс накопичення колоїду Colloid accumulation index	1,42±0,09	0,92± ±0,09*	0,94± ±0,07*
Стереологічний індекс резорбції Stereological resorption index	0,131± ±0,002	0,202± ±0,010*	0,169± ±0,012*^
Кількість тиреоцитів у фолікулі, шт. The number of thyrocytes in the follicle, pcs	21,8±0,6	18,9±0,3*	19,6±0,6
Відносна площа паренхіми, % The relative area of parenchyma, %	80,7±1,6	79,2±0,01	81,0±0,6
Відносна площа строми, % The relative area of stroma, %	19,3±1,6	20,8±2,0	19,0±0,6
Стромально-паренхіматоз- ний індекс Stromal-parenchymal index	0,24±0,02	0,26±0,03	0,23±0,01
Ширина прошарків спо- лучної тканини, мкм The width of the interlayers of the connective tissue, μm			
міжчасткова interlobar	22,3±1,5	23,5±1,0	20,1±1,1^
міжчасточкова interlobular	8,0±0,3	13,2±1,2*	11,9±0,6*
міжфолікулярна interfollicular	1,42±0,09	1,62± ±0,07*	1,50±0,12

Примітка: * — $p < 0,05$ вірогідна різниця з групою 1, ^ — $p < 0,05$ вірогідна різниця з групою 2.

Note: * — $p < 0.05$ significant difference with group 1, ^ — $p < 0.05$ significant difference with group 2.

Зміни цих показників свідчать про спустошення фолікулів від колоїду та пригнічення його накопичення. Після одночасного впливу ВР і L-триптофану стереологічний індекс резорбції та фолікулярно-колоїдний індекс були вірогідно меншими на 16 і 22% відповідно, порівняно з тваринами групи 2 (табл. 2).

Тиреоцити вистилають не тільки стінку фолікула, але також можуть розміщуватися в його середині (інтрафолікулярний епітелій) чи локалізуватися поза фолікулами (інтерфолікулярні острівці). Інтерфолікулярні острівці — це скупчення тиреоцитів без порожнини, які також у невеликій кількості виробляють гормони ЩЗ. При підвищенні функціонального навантаження на залозу ці острівці активуються, тиреоцити починають виробляти колоїд, а острівці перетворюються на фолікули [14]. У наших дослідженнях в щурів групи 2 було виявлено тенденцію до збільшення кількості інтерфолікулярних острівців. Це, швидше за все, пов'язано з компенсаторними механізмами залози (у зв'язку з недостатньою її гормональною секрецією), які проявляються гіперплазією тиреоцитів.

До складу сполучнотканинного остову залози входить капсула і строма. В останній розрізняють міжчасткову, міжчасточкову та міжфолікулярну сполучну тканину. У щурів, які перебували на ВР, була виявлена чітко виражена тенденція до збільшення відносної площі строми та стромально-паренхіматозного індексу. Також у цих щурів спостерігали вірогідне збільшення ширини прошарків міжчасточкової та міжфолікулярної сполучної тканини на 65 та 14% відповідно, порівняно з контролем. Зростання кількості строми в ЩЗ є ознакою пригнічення її функції. У ЩЗ щурів групи 3 відмічали меншу кількість строми, а саме менший стромально-паренхіматозний індекс (на 12%) та ширину міжчасткової сполучної тканини (на 14%) порівняно з тваринами групи 2 (табл. 2).

Серед вчених не існує однозначної думки про те, чи дисфункція ЩЗ є причиною, чи наслідком надмірного накопичення жирової тканини в організмі. Взаємозв'язок між гіпоталамо-гіпофізарно-щитоподібною віссю й ожирінням складний і включає різні взаємодії. Гормони ЩЗ незалежно регулюють масу та функцію жирової тканини. Проте жирова

тканина через продукцію адипокінів також впливає на активність залози [6].

У роботах інших авторів показано, що в ЩЗ щурів, які знаходилися на високожировій дієті, з'являлися фолікули різних розмірів, із перевагою в бік великих фолікулів із надмірним накопиченням колоїду. Висота тиреоцитів зменшувалась. Цитоплазма клітин була вакуолізована та мала порушену мембрану [15]. В іншому дослідженні, після 6-місячного перебування щурів на високожировій дієті, виявлено зростання розмірів ЩЗ, підвищення концентрації тригліцеридів як у сироватці крові, так і в самій залозі, а також зниження концентрації тироксину в сироватці. Крім того, у ЩЗ цих щурів помітно знижувалася концентрація білків, пов'язаних із синтезом гормонів залози [16]. Цілком можливо, що надмірне ожиріння може призвести до збільшення інтерфолікулярного жирового депо або стеатозу у фолікулярних клітинах ЩЗ. Так, стеатоз та ультраструктурні зміни, включаючи розтягування ендоплазматичного ретикулуму та мітохондріальні порушення у фолікулярних клітинах ЩЗ, постійно спостерігалися в мишей з АО [17].

При дослідженні впливу L-триптофану на ЩЗ також виявлена неоднозначність в отриманих результатах. Так, в одній роботі, після введення цієї амінокислоти, не виявлено змін у концентрації тиреоїдних гормонів [18], в іншій — спостерігали зростання секреції гормонів ЩЗ [8]. При дефіциті триптофану в раціоні відмічено підвищену концентрацію трийодтироніну в плазмі, тоді як рівень тироксину був зниженим [19].

Таким чином, аналіз літератури ще раз підтверджує факт неоднозначності наявних даних щодо ефекту L-триптофану та АО на структурний стан ЩЗ. Це може бути пов'язано з використанням різних моделей аліментарно-індукованого ожиріння, різного дозування L-триптофану, тривалістю проведення експериментів, віком та статтю тварин тощо. А про те, як впливає триптофан на морфофункціональну активність ЩЗ при вираженому ожирінні, взагалі невідомо. Все це вимагає більш детального вивчення ролі та механізмів впливу L-триптофану на ЩЗ при АО та можливості його використання в профілактичних цілях при цій патології.

Оригінальні дослідження

Висновки

- 12-тижневе перебування щурів на ВР призводило до розвитку АО та появи виражених гістоморфологічних ознак гіпофункції ЩЗ.
- У ЩЗ щурів, які водночас знаходилися на ВР та отримували L-триптофан (80 мг/кг), виявили значно менші гістоморфологічні зміни, порівняно з тваринами, що отримували лише висококалорійний раціон. Тобто, введення щурам L-триптофану має протекторні властивості на ЩЗ і сприяє зменшенню ступеня розвитку ожиріння.
- Отримані дані мають не тільки теоретичне значення, а й становлять практичний інтерес при використанні триптофану та його похідних для профілактики розвитку порушень функціонування ЩЗ при АО.

Список використаної літератури

- Han TS, Lean ME. A clinical perspective of obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *JRSM Cardiovasc Dis.* 2016 Feb 25;5:2048004016633371. doi:10.1177/2048004016633371.
- Yanko RV, Chaka EG, Zinchenko AS, Safonov SL, Levashov ML. Features of modeling fatty liver disease in rats of different ages based on a high-calorie diet. *Obesity and Metabolism.* 2021;18(4):387-97. Russian. doi: 10.14341/omet12789.
- Mahdavi M, Amouzegar A, Mehran L, Madreseh E, Tohidi M, Azizi F. Investigating the prevalence of primary thyroid dysfunction in obese and overweight individuals: Tehran thyroid study. *BMC Endocr Disord.* 2021 Apr 30;21(1):89. doi: 10.1186/s12902-021-00743-4.
- Sanyal D, Raychaudhuri M. Hypothyroidism and obesity: An intriguing link. *Indian J Endocrinol Metab.* 2016;20(4):554-7. doi:10.4103/2230-8210.183454.
- Laurberg P, Knudsen N, Andersen S, Carlé A, Pedersen IB, Karmisholt J. Thyroid function and obesity. *Eur Thyroid J.* 2012;1(3):159-67. doi:10.1159/000342994.
- Walczak K, Sieminska L. Obesity and Thyroid Axis. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Sep 7;18(18):9434. doi: 10.3390/ijerph18189434.
- Lischka J, Schanzer A, Baumgartner M, de Gier C, Greber-Platzer S, Zeyda M. Tryptophan metabolism is associated with BMI and adipose tissue mass and linked to metabolic disease in pediatric obesity. *Nutrients.* 2022 Jan 11;14(2):286. doi: 10.3390/nu14020286.
- Shokrollahi B, Towhidi A, Khazali H, Zhandi M. The effect of L-tryptophan on growth hormone and thyroid hormones secretion in growing lambs. *J Vet Res.* 2006;61(2):175-9.
- Yanko R, Levashov M. Histomorphological features of the thyroid gland in rats of different ages with alimentary-induced obesity. *Environmental and Experimental Biology.* 2022;20(3):171-7. doi: 10.22364/eeb.20.16.
- Rehfeld A, Nylander M, Karnov K. *Histological Methods.* In: *Compendium of Histology.* Springer, Cham; 2017. p. 11-24. doi: 10.1007/978-3-319-41873-5_2.
- Nikishin DV. *Morphology and methods of thyroid research: methodical recommendations.* Penza: Inf. of publ. center PGU, 2008. Russian.
- Янко РВ. Морфологічні зміни щитоподібної залози щурів після введення триптофану. *Ендокринологія.* 2021;26(3):281-

- (Yanko RV. Morphological changes in the rat thyroid gland after tryptophan administration. *Endokrynologia.* 2021;26(3):281-6. Ukraine). doi: 10.31793/1680-1466.2021.26-3.281.
- Sheu SY, Görges R, Schmid KW. Hyperplasien der schilddrüse [Hyperplasia of the thyroid gland]. *Pathologie.* 2003 Sep;24(5):348-56. doi:10.1007/s00292-003-0627-8.
- Khan YS, Farhana A. *Histology, Thyroid Gland.* [Updated 2022 Dec 5]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551659/>.
- El-Sayed SM, Ibrahim HM. Effect of high-fat diet-induced obesity on thyroid gland structure in female rats and the possible ameliorating effect of metformin therapy. *Folia Morphol.* 2020;79(3):476-88. doi: 10.5603/FM.a2019.0100.
- Shao SS, Zhao YF, Song YF, Xu C, Yang JM, Xuan SM, et al. Dietary high-fat lard intake induces thyroid dysfunction and abnormal morphology in rats. *Acta Pharmacol Sin.* 2014 Nov;35(11):1411-20. doi: 10.1038/aps.2014.82.
- Min HL, Jung UL, Kyong HJ, Yong KK, Min JR, Seong EL, et al. Thyroid dysfunction associated with follicular cell steatosis in obese male mice and humans. *Endocrinology.* 2015;156(3):1181-93. doi:10.1210/en.2014-1670.
- Morley JE, Raleigh MJ, Brammer GL, Yuwiler A, Geller E, Flannery J, et al. Serotonergic and catecholaminergic influence on thyroid function in the vervet monkey. *Eur J Pharmacol.* 1980;67(2-3):283-8. doi: 10.1016/0014-2999(80)90509-9.
- Carew LB, Alster FA, Foss DC, Scanes CG. Effect of a tryptophan deficiency on thyroid gland, growth hormone and testicular functions in chickens. *J Nutr.* 1983 Sep;113(9):1756-65. doi: 10.1093/jn/113.9.1756.

Список скорочень

- АО — аліментарне ожиріння
 ВО — вісцеральне ожиріння
 ВР — висококалорійний раціон
 ЩЗ — щитоподібна залоза

Study of the influence of L-tryptophan on histo-morphological changes in the rat thyroid gland with alimentary obesity

R.V. Yanko

O.O. Bogomoletz Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Ukraine

Abstract. Alimentary obesity is accompanied by a disorder of all types of metabolism, a decrease in the function of most organs, including the thyroid gland. In this regard, the relevance of research and development of new effective methods of prevention of thyroid function disorders in obesity is increasing. One such method may be the use of the essential amino acid tryptophan. **The aim** is to investigate the effect of L-tryptophan on histo-morphological changes in the thyroid gland of rats with food-induced obesity. **Material and methods.** The study was conducted on male Wistar rats, aged 6 months. Control animals (group 1) were on a standard diet. Experimental rats of the group 2 were fed a diet with an excess of fat (45%) and carbohydrates (31%) for 12 weeks. Experimental animals of the group 3, in addition to the high-calorie diet, additionally received L-tryptophan in a dose of 80 mg/kg of body weight. Histological preparations were made from thyroid gland tissue. Morphometry was performed using the computer program «ImageJ».

Results. It was found that the stay of rats on a high-calorie diet led to the appearance of pronounced histomorphological signs of thyroid hypofunction. Intensive processes of colloid resorption and reduction of its area were observed in the gland. Empty follicles were often visualized. Thyrocytes acquired a prismatic shape. Thyroid hyperplasia was observed, which led to an increase in its size. In the thyroid gland of rats of the group 3, a smaller mass of the gland, larger sizes of follicles, colloid, follicular epithelium, a smaller follicular-colloid index and a stereological resorption index, a smaller amount of stroma in the gland compared to animals that received only a high-calorie diet were found. Also found that the administration of L-tryptophan reduced the intensity of visceral fat accumulation. **Conclusion.** Therefore, the administration of L-tryptophan to rats has protective properties on the thyroid gland and helps to reduce the degree of obesity. The obtained data have practical interest when using tryptophan and its derivatives to prevent the development of disorders of the thyroid gland functioning in case of alimentary obesity.

Keywords: alimentary obesity, thyroid gland, tryptophan.

Для цитування: Янко РВ. Дослідження впливу L-триптофану на гістоморфологічні зміни щитоподібної залози щурів з аліментарним ожирінням. *Ендокринологія.* 2023;28(1):75-81. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-1.75.

Адреса для листування: Янко Роман Васильович; biolag@ukr.net; Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, вул. Богомольця, 4, Київ 01024, Україна.

Відомості про автора: Янко Роман Васильович, канд. біол. наук, старш. наук. співроб. відділу клінічної фізіології сполучної тканини, ORCID: 0000-0002-0397-7517.

Особистий внесок: Янко РВ. — підготовка статті.

Фінансування: робота виконана в рамках бюджетного фінансування НАН України за планом науково-дослідної роботи «Роль серотонінергічної системи в регуляції процесів регенерації сполучної тканини в нормі і патології» Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України (№ державної реєстрації: 0119U103965).

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

Стаття: надійшла до редакції 06.02.2023 р.; перероблена 06.03.2023 р.; прийнята до друку 24.03.2023 р.; надрукована 30.03.2023 р.

For citation: Yanko RV. Study of the influence of L-tryptophan on histo-morphological changes in the rat thyroid gland with alimentary obesity. *Endokrynologia.* 2023;28(1):75-81. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-1.75.

Correspondence address: Roman Yanko; biolag@ukr.net; Bogomoletz Institute of Physiology of the NAS of Ukraine, Bogomoletz Str., 4, Kyiv 01024, Ukraine.

Information about the author: Roman Yanko, Ph. D., Senior Researcher, Department of Clinical Physiology of Connective Tissue, ORCID: 0000-0002-0397-7517.

Personal contribution: Yanko R.V. — editing an article.

Funding: the work was performed as part of the budget funding of the NAS of Ukraine according to the plan of research work «The role of serotonergic system in regulation of the connective tissue regeneration processes in norm and pathology» of the Bogomoletz Institute of Physiology of the NAS of Ukraine (№ state registration: 0119U103965).

Declaration of ethics: the author declared the absence of a conflict of interest and financial obligation.

Article: received February 06, 2023; revised March 06, 2023; accepted March 24, 2023; published March 30, 2023.

Н.А. Спринчук,
О.В. Большова

Синдром біологічно неактивного гормону росту — особливості діагностики та лікування

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

Резюме. Синдром біологічно неактивного гормону росту (БНГР) або синдром Коварськи — це генетично детерміноване захворювання, що клінічно проявляється з раннього дитинства як ізольована соматотропна недостатність, дані про поширеність і захворюваність якого майже відсутні. Описаний фенотип пацієнтів із синдромом БНГР, вони мають пропорційну будову тіла з опуклим лобом і сідлоподібним носом. Лабораторними ознаками синдрому БНГР є нормальний рівень гормону росту (ГР) на тлі фармакологічних стимуляційних тестів, низька концентрація інсуліноподібного фактора росту-1 (ІФР-1) та позитивний 4-х денний тест на чутливість до ГР. Діти з низькою масою тіла та супутньою соматичною патологією є контингентом виключення з постановки діагнозу синдрому Коварськи. Для пацієнтів із зазначеним синдромом не характерна внутрішньоутробна затримка росту. Для остаточного генетичного підтвердження синдрому БНГР найінформативнішим може бути проведення секвенування гена ГР. Хворим на синдром БНГР призначали препарати ГР у дозі 0,033 мг/кг/добу; за умов недостатньої швидкості росту, дозу препаратів ГР титрували 1 раз на 3 місяці до 0,05 мг/кг/добу. Адекватність дози ГР оцінювали кожні 3 місяці за швидкістю росту та рівнем ІФР-1. Резервні адаптаційні механізми системи гіпофіз-щитоподібна залоза та гіпофіз-надниркові залози в пацієнтів із синдромом БНГР мають адекватну компенсаторну реакцію на тривале лікування препаратами рекомбінантного ГР (рГР). Пацієнтам із синдромом БНГР та раннім статевим розвитком, які мали незадовільний прогнозований зріст (ПЗ) і кінцевий зріст (КЗ), поряд із препаратами ГР застосовували аналоги гонадотропін-релізінг-гормону (аГРГ) для затримки пубертації, що вірогідно збільшувало показники КЗ. Дітям із низькорослістю рекомендовано проводити дослідження рівня 25(ОН)D і за умов його недостатності застосовувати препарати вітаміну D. Представлений алгоритм диференціальної діагностики та лікування пацієнтів із різними формами низькорослості.

Ключові слова: біологічно неактивний гормон росту, низькорослість, синдром Коварськи, інсуліноподібний фактор росту, статевий розвиток.

У кінці минулого сторіччя з'явилося поняття «біологічно неактивний гормон росту». Пацієнтів із синдромом БНГР уперше описав польський лікар А. Коварськи в 1978 році [1].

© Н.А. Спринчук, О.В. Большова

Молекулярна основа цього захворювання була розшифрована Y. Takahashi та ін. тільки в 1996 році [2]. Синдром БНГР або синдром Коварськи — це генетично детерміноване захворювання, що клінічно проявляється з

раннього дитинства як ізольована соматотропна недостатність (СН). З 1999 року патологія БНГР віднесена до дефіциту ГР визначеного походження вродженої форми [3].

Донедавна було відомо два типи мутацій у гені ГР, які інактивують соматотропний гормон. При першому типі (класичний гормоночутливий варіант синдрому БНГР, описаний А. Коварськи) пацієнти є гетерозиготними носіями мутації *D112G* ГР. За умов призначення таким хворим препаратів ГР відбувається значний ростовий ефект [1, 2]. Інший тип БНГР (гормонечутливий) є мутантним ГР, де гетерозиготна міссенс мутація *R77C* ще більшою мірою, ніж при першому типі, знижує його біологічну активність. Цей мутантний гормон має домінантно негативну дію і проявляє в 6 разів більшу, ніж нормальний соматотропін, спорідненість до рецепторного білка, який зв'язується з ГР. За наявності цієї мутації терапія ГР не призводить до ростового ефекту [4, 5], але цей приклад зустрічається вкрай рідко. Останнім часом з'являються дані про відкриття інших мутацій у гені ГР, що викликають нові етіологічні форми БНГР [6-8], при яких чутливість до екзогенного ГР може бути різною.

Зі світової літератури відомо, що низькорослість у дитячій популяції зустрічається майже в 4,9% у результаті дефіциту ГР. Дані про поширеність і захворюваність дітей на синдром БНГР майже відсутні, за даними А. Besson та ін., це орфанне захворювання уражає менш ніж 1: 200 000 пацієнтів [9], однак, ймовірно, зустрічається і частіше.

З клінічних проявів, більшість хворих, окрім скарг на відставання в рості, мали головний біль, слабкість, кволість, швидко втомлюваність під час фізичних навантажень, зниження пам'яті та концентрації уваги, часті вірусні інфекції, погіршення апетиту тощо. На момент обстеження (158 дітей) відставання в рості в більшості пацієнтів із синдромом Коварськи проявлялося з раннього дитинства і складало більше ніж 2,0 стандартних відхилень (standard deviation, SD). При уточненні анамнезу встановлено, що швидкість росту (ШР) дітей до постановки діагнозу не перевищувала 1,0-4,0 см/рік, що дорівнювало в середньому — 1 SD для фізіологічних норм даного віку та статі [10].

Відомо, що спадковість може значно впливати на КЗ дитини, особливо коли це стосується

генетичної патології [11-13]. Ми встановили, що в 36,7% дітей із синдромом БНГР спостерігались випадки низькорослості серед родичів першої та другої лінії. За даними анамнезу патологічний перебіг вагітності спостерігався в 41,1% випадків.

При народженні більшість дітей, а саме 83,54% мали нормальні антропометричні показники, без відхилень від фізіологічної норми [10].

У діагностиці багатьох синдромів первинного порушення росту та генно-хромосомної патології не останнє місце займає її фенотип. У поодиноких клінічних описах хворих на синдром БНГР автори відмічають, що такі пацієнти мають пропорційну будову тіла з опуклим лобом і сідлоподібним носом [2, 5]. Є й інші дані щодо фенотипу хворих із даним синдромом. Так, D.M. Millar та ін. [6] виявили шість варіантів мутацій у гені ГР, але чіткої кореляції між лабораторними даними, клінічним фенотипом і генотипом пацієнта не встановили. Ми описали та проаналізували фенотип хворих, які були включені в дослідження, він був подібним до фенотипу хворих з ізольованою СН та дітей, які мають низькорослість внаслідок рецепторної нечутливості до ГР [11, 14, 15]. У більшості дітей (82%) ми спостерігали такі особливі риси обличчя, як випнуте чоло й сідлоподібний ніс, близько посаджені очі та гіпоплазію нижньої щелепи, у багатьох дітей були відстовбурчені вуха. «Яскравість» проявів фенотипу мала пряму залежність від ступеня гормональних відхилень: чим більше був знижений рівень ІФР-1 відносно референтних значень, тим більш типовим був зовнішній вигляд пацієнта. При подальшому спостереженні за дітьми, під час лікування препаратами ГР і за умов активації статевого розвитку, риси обличчя пацієнтів змінювались і втрачали свою типовість.

Діагностика синдрому БНГР

Для пацієнтів із синдромом БНГР характерним є нормальний рівень ГР (≥ 10 нг/мл), але низька концентрація ІФР-1, який значно підвищувався після призначення пацієнтам препаратів рГР. Ці дані дуже важливі для диференційної діагностики синдрому БНГР (синдрому Коварськи) та синдрому рецепторної нечутливості до ГР (синдрому Ларона), а

Діагностика та лікування

також гормонечутливої форми синдрому БНГР [1, 8, 16, 17]. Введення адекватної дози рГР пацієнтам із дефіцитом ГР спричиняє значне та швидке підвищення рівня ІФР-1 у крові внаслідок стимулювання синтезу ІФР-1 у печінці, із максимальним рівнем через 12-24 год. За умов недостатнього харчування, важких некомпенсованих соматичних захворювань і патології рецепторів до ГР, рівень ІФР-1 залишається низьким при підвищених показниках ГР [10]. Тому діти з низькою масою тіла та супутньою соматичною патологією є контингентом виключення з постановки діагнозу синдрому Коварськи.

З метою підтвердження діагнозу синдрому БНГР, визначення його форми, а також для призначення адекватної дози препаратів рГР, необхідно проводити чотириденну пробу на чутливість до ГР [18]. Спочатку цю пробу застосовували для підтвердження синдрому Ларона, потім вона була трансформована у 2-етапний тест на генерацію ІФР-1 для діагностики ідіопатичної низькорослості [19, 20]. Часто цей тест застосовують для оцінки сумнівної нечутливості до ГР, що висвітлено в дослідженні R. Coutant та ін. [21]. Тест полягає у введенні рГР у дозі з розрахунку 0,033 мг/кг/добу, підшкірно, перед сном, протягом 4 днів і визначенні рівнів ІФР-1 зранку першого і п'ятого дня тесту. Проба в пацієнтів із синдромом Коварськи є високоефективною і вважається позитивною, якщо рівень ІФР-1 підвищується у 2 рази й більше. Пацієнтам, в яких підвищення ІФР-1 було в діапазоні від 1,5 до 2,0 раза, рекомендовано проводити пробу на генерацію ІФР-1 до ГР для диференційної діагностики гормонечутливої мутації ГР із частковою рецепторною нечутливістю до ГР та, можливо, ідіопатичною низькорослістю (рис.).

Безпосередню участь у рості організму беруть гормони щитоподібної залози, їхній дефіцит значно відображається на ШР дітей. Багато авторів довели, що на тлі лікування препаратами рГР потреба в гормонах щитоподібної залози зростає, а в разі нестачі гормональних резервів, необхідно проводити замісну терапію препаратами левотироксину [22]. Показники тиреотропного гормону та вільного тироксину, що відображають стан щитоподібної залози, у пацієнтів із синдромом БНГР

протягом всього дослідження залишалися у межах референтних значень. Результати нашого дослідження свідчать про те, що в дітей із синдромом БНГР тиреотропна функція не була порушеною.

Не менш важливою ланкою, яка бере участь у процесі росту та адаптогенних механізмах організму, є адренкортикотропна функція, а саме вісь адренкортикотропний гормон-кортизол, що безпосередньо реагує на всі стресові та надзвичайні ситуації в організмі. Під час активного росту, особливо в поєднанні зі статевим дозріванням, потреба в гормонах надниркових залоз значно зростає [23]. За умов недиагностованої адренкортикотропної недостатності діти скаржаться на кволість, швидко втомлюються, погано переносять фізичні навантаження. Гіпокортицизм може проявлятися коливаннями артеріального тиску зі схильністю до зниження та компенсаторним значним підвищенням пульсу. Під час будь-яких стресових ситуацій (фізичне навантаження, інфекційні хвороби тощо) некомпенсована недостатність глюкокортикоїдів швидко призводить до тяжких клінічних станів, які можуть супроводжуватися втратою свідомості та потребують невідкладної допомоги. При дослідженні функції наднирників, доведено адекватну адаптаційну можливість надниркових залоз при відсутності явної та прихованої адренкортикотропної недостатності в дітей, хворих на синдром БНГР.

Прогноз КЗ має пряму залежність не тільки від ступеня відставання у рості, але й від кісткового віку (КВ) пацієнтів. Дослідження рентгенограм кистей показало, що діти молодшої вікової категорії до 6 років, мали найбільше відставання КВ, яке становило $3,8 \pm 0,6$ року. У дітей, в яких не було початку статевого дозрівання, але їхній період можна розцінювати як препубертатний, віком від 7 до 12 років, відставання КВ від паспортного становило $2,9 \pm 0,5$ року. У хворих з активним пубертатним розвитком КВ відставав із середнім показником $2,3 \pm 0,1$ року. Тобто, чим більший вік хворих та вища стадія пубертатного розвитку, тим на менший термін відстає КВ пацієнтів від їхнього хронологічного (паспортного) віку. Відомо, що, чим більшою є затримка КВ у дітей із низькорослістю, тим кращим може бути їхній ПЗ і КЗ.

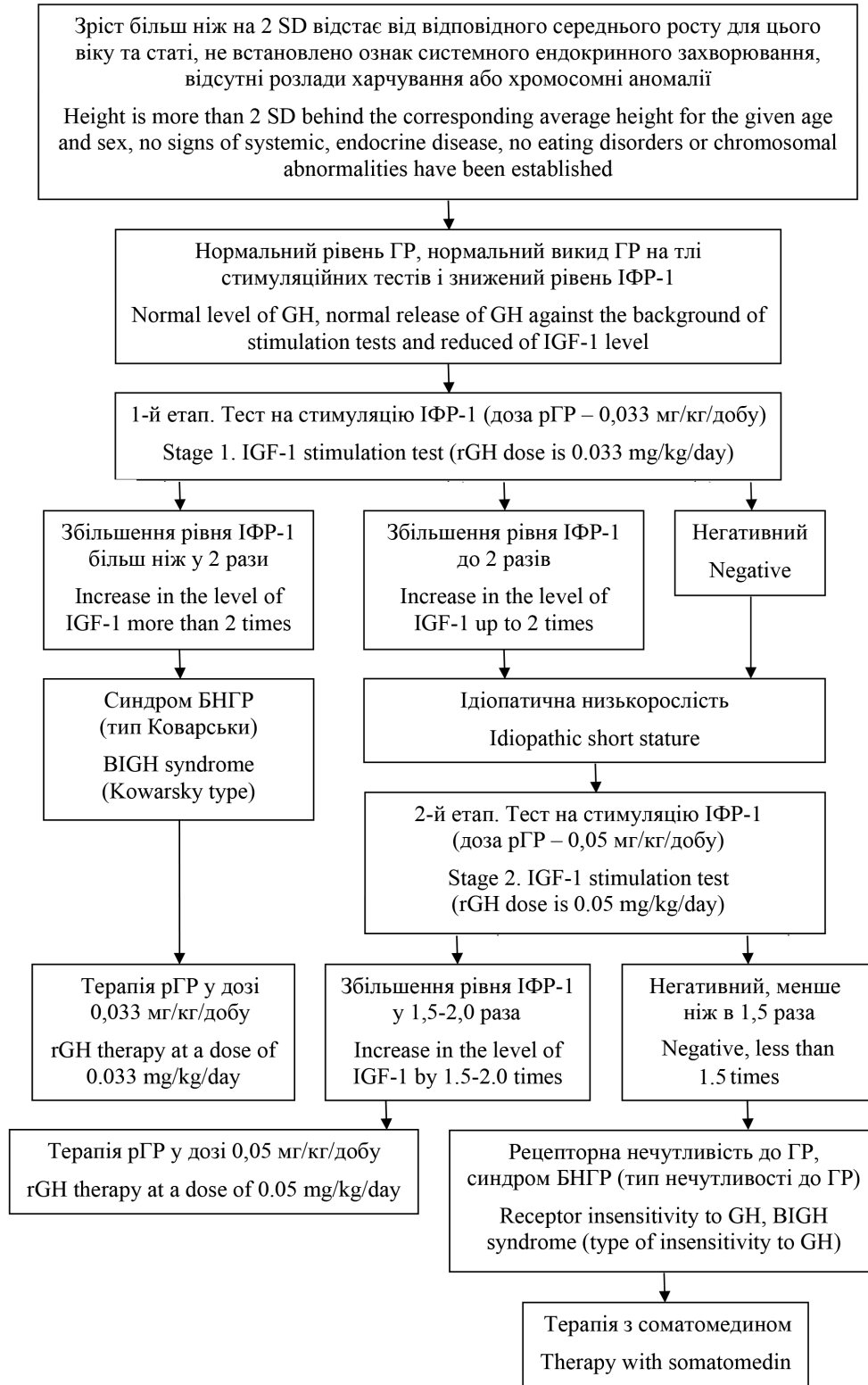


Рис. Алгоритм діагностики та прогнозування ефективності лікування хворих на низькорослість зі збереженою соматотропною функцією.

Fig. Algorithm for diagnosing and predicting the effectiveness of treatment of patients with short stature with preserved somatotrophic function.

Notes: BIGH — biologically inactive growth hormone, GH — growth hormone, IGF-1 — insulin like growth factor-1, rGH — recombinant growth hormone, SD — standard deviation.

Лікування хворих на синдром БНГР

Вважається, що ранній початок замісної терапії рГР дозволяє досягти вірогідно більшого рістстимулюючого ефекту порівняно з лікуванням, яке розпочиналося в більш пізньому віці [11, 24-26]. Рекомендована стандартна доза рГР при синдромі БНГР у дітей становить 0,033 мг/кг/добу, за умов недостатньої ШР, дозу препаратів рГР підвищували до 0,05 мг/кг/добу. На початку пубертату деякі автори, щоб не втратити позитивний ростовий ефект, також рекомендують збільшувати дозу до 0,045-0,050 мг/кг/добу.

Критерієм ефективності рістстимулюючої терапії є збільшення ШР від початкової в кілька разів. За даними різних авторів, вона досягає на першому році лікування від 8 см до 13 см і в середньому становить 10-11 см/рік [24]. Максимальна ШР у дітей із синдромом БНГР відзначається на першому році лікування, особливо в перші 3-6 місяців, потім відбувається уповільнення ШР до 5-6 см/рік. При вчасно розпочатому й регулярному лікуванні та застосуванні оптимальних доз рГР можливе досягнення нормальних, генетично запрограмованих показників КЗ [26]. Лікування препаратом рГР у дітей, хворих на синдром БНГР, рекомендують до закриття зон росту або досягнення соціально-сприятливого росту.

Відомо, що статеві гормони — це стимулятори не тільки статевого розвитку в дітей, вони беруть безпосередню участь у лінійному рості, також під їх впливом відбувається злиття епіфізарних щілин. Якщо в дитини є дефіцит ГР, зони росту під впливом статевих гормонів будуть перекриватися за відсутності ростового стрибка [27, 28]. Оскільки КЗ може визначатися термінами початку і тривалістю пубертатного періоду [27, 29], в дітей із низькорослістю необхідно контролювати процес статевого дозрівання та зіставляти такі фактори, як вік початку пубертату, КВ і ПЗ.

Як хлопці, так і дівчата, в яких вже розпочався статевий розвиток, мають значно гірший ПЗ, ніж ті, що перебувають у препубертатному стані. В абсолютних показниках ПЗ серед хлопців без статевого розвитку на $5,3 \pm 0,4$ см вищий, ніж у дітей зі статевим дозріванням ($0,05 < p < 0,1$). Аналогічні результати отримані в дівчат, коли за умов статевого дозрівання погіршення ПЗ було на $5,19 \pm 0,17$ см. Останнім

часом все більше з'являється досліджень, в яких у дітей із низькорослістю на тлі застосування препаратів рГР на початку статевого дозрівання успішно використовують аГРГ. Використання цих препаратів дозволило безпечно гальмувати процес статевого дозрівання та маніпулювати терміном його початку і тривалістю. аГРГ пригнічують продукцію гонадотропних і статевих гормонів, що уповільнює дозрівання скелета та закриття «зон росту» і, як результат, дає можливість збільшити КЗ пацієнтів [30-32].

Хворі на синдром БНГР, навіть які отримували лікування препаратами рГР, не завжди досягають задовільного КЗ через ранній пубертатний розвиток. Ми показали, що додавання до терапії рГР препаратів аГРГ для затримки пубертації в таких дітей позитивно впливає на КЗ порівняно з терапією лише препаратами рГР. Рандомізовані клінічні дослідження продемонстрували, що застосування аГРГ вірогідно збільшує показники КЗ у підлітків навіть із нормальним початком статевого розвитку порівняно з плацебо [33, 34]. Найбільший ростовий ефект спостерігався в дітей із найменшим КВ на момент початку пубертації. Терапію аГРГ призначали протягом 1-3 років.

Встановлено, що в групах дітей із синдромом БНГР, яким призначали тільки препарати рГР або рГР в комбінації з аГРГ, незалежно від статі, до початку лікування КЗ пацієнтів був вірогідно більше їхнього ПЗ. В обох групах дітей із різними схемами застосування препаратів рГР та аГРГ лікування було ефективним і мало позитивні результати. Але різниця між КЗ та ПЗ серед пацієнтів, які отримували одночасно комбіноване лікування препаратами рГР та аГРГ у хлопчиків становила $15,0 \pm 0,9$ см, у дівчат — $14,6 \pm 1,1$ см, що вірогідно більше ($p < 0,01$), ніж у пацієнтів, які отримували тільки терапію препаратами рГР, де відповідна різниця була у хлопців $10,3 \pm 0,9$ см, а в дівчат — $8,2 \pm 1,2$ см. Ця різниця має велике психосоціальне значення для хворих, а іноді й для їхніх батьків. Це свідчить про те, що додавання до терапії рГР препаратів аГРГ на початку статевого дозрівання вірогідно покращує КЗ пацієнтів. КВ на момент початку терапії аГРГ становив не більше 11 років у дівчат і не перевищував 12 років у хлопців [35].

Коли ПЗ пацієнтів на тлі одночасного лікування препаратами рГР та аГРГ наближався до цільового зросту, ми скасовували застосування останніх. Після цього нормальний статевий розвиток у всіх пацієнтів починав відновлюватися за лабораторними та клінічними ознаками через 3 місяці після припинення дії триптореліну. Після скасування застосування аГРГ терапія препаратами рГР проводилася надалі до закриття епіфізарних зон росту. Наш досвід показує, що комбінована терапія одночасного застосування препаратів рГР та аГРГ значно ефективніша, ніж монотерапія рГР у хворих на синдром БНГР із прискореним або своєчасним статевим розвитком, при незадовільному прогнозі зросту.

Дітям із низькорослістю рекомендовано проводити дослідження рівня 25(OH)D і за умов його недостатності застосовувати препарати вітаміну D впродовж усього періоду спостереження за пацієнтами [36].

Висновки

1. Ознаками синдрому БНГР є низькорослість із певним фенотипом пацієнта за умов відсутності соматичної патології, нормальний ІМТ та характерні лабораторні показники, а саме: нормальний або підвищений рівень ГР на тлі проведення фармакологічних стимуляційних проб, значно знижений ІФР-1, позитивна реакція на чутливість до ГР.
2. Проба на чутливість до ГР є інформативним діагностичним методом у пацієнтів із синдромом БНГР (тип Коварськи) та критерієм для призначення патогенетично обґрунтованого лікування серед хворих із низькорослістю.
3. Резервні адаптаційні механізми системи гіпофіз-щитоподібна залоза та гіпофіз-надниркові залози мають адекватну компенсаторну реакцію на тривале лікування препаратами рГР у дітей із синдромом БНГР.
4. Молодший хронологічний і КВ, менша затримка росту на момент маніфестації статевого дозрівання, а також ймовірність впливу на нього з метою його припинення — це фактори, які поліпшують прогноз КЗ.
5. У дітей із синдромом Коварськи при вчасно розпочатому й регулярному лікуванні та застосуванні оптимальних доз рГР від

0,033 до 0,05 мг/кг/добу можливе досягнення нормальних, генетично запрограмованих показників КЗ.

Список використаної літератури

1. Kowarski AA, Schneider J, Ben-Galim E, Weldon VV, Daughaday WH. Growth failure with normal serum RIA-GH and low somatomedin activity: somatomedin restoration and growth acceleration after exogenous GH. *J Clin Endocrinol Metab.* 1978 Aug;47(2):461-4. doi: 10.1210/jcem-47-2-461.
2. Takahashi Y, Kaji H, Okimura Y, Goji K, Abe H, Chihara K. Short stature caused by a mutant growth hormone with an antagonistic effect. *Endocr J.* 1996 Oct;43 Suppl:S27-32. doi: 10.1507/endocrj.43.suppl_s27.
3. Ranke MB, Price DA, Reiter EO, eds. *Growth Hormone Therapy in Pediatrics – 20 Years of KIGS.* Basel: Karger; 2007. 29-37. doi: org/10.1159/000101520.
4. Chihara K, Takahashi Y, Kaji H, Goji K, Okimura Y, Abe H. Short stature caused by a natural growth hormone antagonist. *Horm Res.* 1998;49 Suppl 1:41-5. doi: 10.1159/000053067.
5. Takahashi Y, Chihara K. Short stature by mutant growth hormones. *Growth Horm IGF Res.* 1999 Jun;9 Suppl B:37-40. doi: 10.1016/s1096-6374(99)80079-3.
6. Millar DS, Lewis MD, Horan M, Newsyway V, Easter TE, Gregory JW, et al. Novel mutations of the growth hormone 1 (GH1) gene disclosed by modulation of the clinical selection criteria for individuals with short stature. *Hum Mutation.* 2003;21(4):424-40. doi: 10.1002/humu.10168.
7. Petkovic V, Besson A, Thevis M, Lochmatter D, Eblé A, Flück CE, et al. Evaluation of the biological activity of a growth hormone (GH) mutant (R77C) and its impact on GH responsiveness and stature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Aug;92(8):2893-901. doi: 10.1210/jc.2006-2238.
8. Petkovic V, Miletta MC, Boot AM, Losekoot M, Flück CE, Pandey AV, et al. Short stature in two siblings heterozygous for a novel bioinactive GH mutant (GH-P59S) suggesting that the mutant also affects secretion of the wild-type GH. *Eur J Endocrinol.* 2013 Feb 15;168(3):K35-43. doi: 10.1530/EJE-12-0847.
9. Besson A, Salemi S, Deladoëy J, Vuissoz JM, Eblé A, Bidlingmaier M, et al. Short stature caused by a biologically inactive mutant growth hormone (GH-C53S). *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 May;90(5):2493-9. doi: 10.1210/jc.2004-1838.
10. Спринчук НА. Синдром біологічно неактивного гормону росту: клініка, особливості патогенезу, діагностика та лікування (довготривале спостереження) [дис. д-ра мед. наук]. Київ: ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комисаренка НАМН України»; 2019. 403 с. (Sprynchuk NA. Biologically inactive growth hormone syndrome: clinic, peculiarities of pathogenesis, diagnosis and treatment (long-term observation) [dissertation Dr. Sci. (Medicine)]. Kyiv: SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine»; 2019. 403 p. Ukrainian).
11. Rogol AD, Hayden GF. Etiologies and early diagnosis of short stature and growth failure in children and adolescents. *J Pediatr.* 2014 May;164(5 Suppl):S1-14.e6. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.02.027.
12. Chesover AD, Dattani MT. Evaluation of growth hormone stimulation testing in children. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016 May;84(5):708-14. doi: 10.1111/cen.13035.
13. Wit JM, Kiess W, Mullis P. Genetic evaluation of short stature. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011 Feb;25(1):1-17. doi: 10.1016/j.beem.2010.06.007.
14. Ismail H, Ness K. Evaluation of short stature in children. *Pediatr Ann.* 2013 Nov;42(11):217-22. doi: 10.3928/00904481-20131022-08.
15. Barstow C, Rerucha C. Evaluation of short and tall stature in children. *Am Fam Physician.* 2015 Jul 1;92(1):43-50. PMID: 26132126.
16. Тронько МД, Большова ОВ, ред. Довідник з клінічної ендокринології. Київ: Медкнига; 2020. 368 с. (Tronko MD, Bolshova OV, eds. *Handbook of Clinical Endocrinology.* Kyiv: Medknyha; 2020. 368 p. Ukrainian).

Діагностика та лікування

17. Rohayem J, Drechsel H, Tittel B, Hahn G, Pfaeffle R, Huebner A. Long-term outcomes, genetics, and pituitary morphology in patients with isolated growth hormone deficiency and multiple pituitary hormone deficiencies: a single-centre experience of four decades of growth hormone replacement. *Horm Res Paediatr*. 2016;86(2):106-16. doi: 10.1159/000448098.
18. Большова ОВ, Спринчук НА, винахідники; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», патентовласник. Спосіб диференційної діагностики синдрому біологічно неактивного гормону росту, тип Коварський, і рецепторної нечутливості до гормону росту в дітей з низькорослістю. Патент України №63324. 2011 Жов 10 (Bolshova OV, Sprynchuk NA, inventors; State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», assignee. The method of differential diagnosis of the syndrome of biologically inactive growth hormone, Kowarsky type, and receptor insensitivity to growth hormone in children with short stature. Patent of Ukraine No. 63324. 2011 Oct 10. Ukrainian).
19. Moia S, Tessaris D, Einaudi S, de Sanctis L, Bona G, Bellone S, et al. Compound heterozygosity for two GHR missense mutations in a patient affected by Laron Syndrome: a case report. *Ital J Pediatr*. 2017 Oct 12;43(1):94. doi: 10.1186/s13052-017-0411-7.
20. Laron Z, Klinger B. Laron syndrome: clinical features, molecular pathology and treatment. *Horm Res*. 1994;42(4-5):198-202. doi: 10.1159/000184193.
21. Coutant R, Dörr HG, Gleeson H, Argente J. Diagnosis of endocrine disease: limitations of the IGF1 generation test in children with short stature. *Eur J Endocrinol*. 2012 Mar;166(3):351-7. doi: 10.1530/EJE-11-0618.
22. Tarım Ö. Thyroid hormones and growth in health and disease. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2011;3(2):51-5. doi: 10.4274/jcrpe.v3i2.11.
23. Mazziotti G, Giustina A. Glucocorticoids and the regulation of growth hormone secretion. *Nat Rev Endocrinol*. 2013 May;9(5):265-76. doi: 10.1038/nrendo.2013.5.
24. Hughes IP, Harris M, Choong CS, Ambler G, Cutfield W, Hofman P, et al. Growth hormone regimens in Australia: analysis of the first 3 years of treatment for idiopathic growth hormone deficiency and idiopathic short stature. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012 Jul;77(1):62-71. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04230.x.
25. Polak M, Blair J, Kotnik P, Pournara E, Pedersen BT, Rohrer TR. Early growth hormone treatment start in childhood growth hormone deficiency improves near adult height: analysis from NordiNet® International Outcome Study. *Eur J Endocrinol*. 2017 Nov;177(5):421-9. doi: 10.1530/EJE-16-1024.
26. Çetinkaya S, Poyrazoğlu Ş, Baş F, Ercan O, Yıldız M, Adal E, et al. Response to growth hormone treatment in very young patients with growth hormone deficiencies and mini-puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2018 Jan 26;31(2):175-84. doi: 10.1515/jpem-2017-0123.
27. Fernández-Pérez L, de Mirecki-Garrido M, Guerra B, Díaz M, Diaz-Chico JC. Sex steroids and growth hormone interactions. *Endocrinol Nutr*. 2016 Apr;63(4):171-80. doi: 10.1016/j.endonu.2015.11.004.
28. Börjesson AE, Lagerquist MK, Liu C, Shao R, Windahl SH, Karlsson C, et al. The role of estrogen receptor α in growth plate cartilage for longitudinal bone growth. *J Bone Miner Res*. 2010 Dec;25(12):2690-700. doi: 10.1002/jbmr.156.
29. Saenger P. Dose effects of growth hormone during puberty. *Horm Res*. 2003;60(Suppl 1):52-7. doi: 10.1159/000071226.
30. Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL, et al. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Nov;93(11):4210-7. doi: 10.1210/jc.2008-0509.
31. Kim H-S. Clinical application of gonadotropin-releasing hormone analogs in children and adolescents. *Korean J Pediatr*. 2010 Mar;53(3):294-9. doi: 10.3345/kjp.2010.53.3.294.
32. Toumba M, Kokotsis V, Savva SC, Skordis N. Expensive therapies in children: benefit versus cost of combined treatment of recombinant human growth hormone and gonadotropin-releasing hormone analogue in girls with poor height potential. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2013 Oct;27(3-4):311-6. doi: 10.1515/jpem-2013-0210.
33. Xue Y, Gao Y, Wang S, Wang P. An examination of the effects of different doses of recombinant human growth hormone on children with growth hormone deficiency. *Exp Ther Med*. 2016 May;11(5):1647-52. doi: 10.3892/etm.2016.3091.
34. Smuel K, Kauli R, Lilos P, Laron Z. Growth, development, puberty and adult height before and during treatment in children with congenital isolated growth hormone deficiency. *Growth Horm IGF Res*. 2015 Aug;25(4):182-8. doi: 10.1016/j.ghir.2015.05.001.
35. Спринчук НА. Оптимізація лікування дітей пубертатного періоду із синдромом біологічно неактивного гормону росту. Український журнал дитячої ендокринології. 2019;1(29):54-9 (Sprynchuk NA. Optimizing the treatment of pubertal children with biologically inactive growth hormone syndrome. *Ukr J Pediatr Endocrinol*. 2019;1(29):54-9. Ukrainian). doi: 10.30978/UJPE2019-1-54.
36. Большова ОВ, Спринчук НА, Кваченюк ДА, Музь НМ, Ризничук МО, Лукашук ІВ, та ін. Взаємозв'язок системи гормон росту/інсуліноподібний чинник росту-1 та вітаміну D у дітей з низькорослістю. Репродуктивна ендокринологія. 2021;1-2(63-64):34-8 (Bolshova OV, Sprynchuk NA, Kvacheniuk DA, Muz NM, Ryznychuk MO, Lukashuk IV, et al. An interaction between growth hormone/insulin-like growth factor-1 and vitamin D in children with short stature. *Reproduct Endocrinol*. 2021;1-2(63-64):34-8. Ukrainian). doi: 10.18370/2309-4117.2022.63.34-38.

Список скорочень:

аГРГ — аналог гонадотропін-релізинг-гормону

БНГР — біологічно неактивний гормон росту

ГР — гормон росту

ІФР-1 — інсуліноподібний фактор росту-1

КВ — кістковий вік

КЗ — кінцевий зріст

ПЗ — прогнозований зріст

рГР — рекомбінантний гормон росту

СН — соматотропна недостатність

ШР — швидкість росту

Syndrome of biologically inactive growth hormone — features of diagnosis and treatment

N.A. Sprynchuk, O.V. Bolshova

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

Abstract. Syndrome of biologically inactive growth hormone (BIGH) or Kowarsky syndrome is a genetically determined disease, clinically manifested from early childhood as an isolated somatotrophic insufficiency, data on the prevalence and incidence of which are almost absent. The phenotype of the patients with BIGH syndrome is described, they have a proportional body structure with a convex forehead and a saddle-shaped nose. Laboratory signs BIGH syndrome are a normal level of growth hormone (GH) against the background of pharmacological stimulation tests, a low concentration of insulin-like growth factor-1 (IGF-1), a positive 4-day test for sensitivity to GH. Children with low body weight and concomitant somatic pathology are a contingent of exclusion from the diagnosis of Kowarsky syndrome. Intrauterine growth retardation is not characteristic of patients with this syndrome. For the final genetic

confirmation of BIGH syndrome, sequencing of the growth hormone gene can be the most informative. Patients with BIGH syndrome were prescribed GH preparations at a dose of 0.033 mg/kg/day; with insufficient growth rate, the dose of GH drugs was titrated once every 3 months to 0.05 mg/kg/day. Adequacy of the GR dose was assessed every 3 months by growth rate and IGF-1 level. The reserve adaptive mechanisms of the pituitary-thyroid system and the pituitary-adrenal glands in patients with BNHR syndrome have an adequate compensatory reaction to long-term treatment with recombinant GH drugs. In patients with BNHR syndrome and early puberty, who had an unsatisfactory predicted final growth, gonadotropin-releasing hormone analogues along with GH preparations, were used to delay puberty, which significantly increased final growth. Children with short stature are recommended to conduct research on the level of 25(OH)D and, in the event of its deficiency, to use vitamin D preparations. An algorithm for the differential diagnosis and treatment of patients with different forms of short stature is presented.

Keywords: biologically inactive growth hormone, short stature, Kowarsky syndrome, insulin-like growth factor, puberty.

Для цитування: Спринчук НА, Большова ОВ. Синдром біологічно неактивного гормону росту — особливості діагностики та лікування. *Ендокринологія*. 2023;28(1):82-89. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-1.82.

Адреса для листування: Спринчук Наталя Андріївна, sprinchukn@gmail.com; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ, 04114, Україна.

Відомості про авторів: Спринчук Наталя Андріївна, д-р мед. наук, старш. наук. співроб., завідувачка відділення дитячої ендокринної патології, ORCID: 0000-0002-6729-6323; Большова Олена Василівна, д-р мед. наук, проф., завідувачка відділу дитячої ендокринної патології, ORCID: 0000-0003-1999-6031.

Особистий внесок: Спринчук Н.А. — розробка концепції статті, аналіз літературних джерел, написання тексту, підготовка до друку; Большова О.В. — консультація та редагування статті, підготовка до друку.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування НАМН України за планом науково-дослідної роботи «Вивчити стан системи гормон росту/ростові фактори у дітей та підлітків з ендокринною патологією в залежності від забезпеченості вітаміном Д і варіантів поліморфізму гена його рецептора» ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (№ державної реєстрації: 0122U000420).

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

Стаття: надійшла до редакції 12.12.2022 р.; перероблена 26.12.2022 р.; прийнята до друку 24.03.2023 р.; надрукована 30.03.2023 р.

For citation: Sprynchuk NA, Bolshova OV. Syndrome of biologically inactive growth hormone — features of diagnosis and treatment. *Endokrynologia*. 2023;28(1):82-89. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-1.82.

Correspondence address: Sprynchuk Natalya Andriivna, sprinchukn@gmail.com; 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: Sprynchuk Natalya Andriivna, Dr. Sci. (Medicine), Senior Research Fellow, Head of the Department of Children's Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0002-6729-6323; Bolshova Olena Vasylivna, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Head of the Department of Children's Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0003-1999-6031.

Personal contribution: Sprynchuk N.A. — development of the concept of the paper, analysis of analysis of literary sources, text writing, preparation for printing; Bolshova O.V. — consultation and editing of the article, preparation for printing.

Funding: the article was prepared within the budget funding of the NAMS of Ukraine according to the plan of research work «To study the state of the growth hormone/growth factor system in children and adolescents with endocrine pathology, depending on the availability of vitamin D and polymorphism variants of its receptor gene» of the SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine» (№ state registration: 0122U000420).

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

Article: received December 12, 2022; revised December 26, 2022; accepted March 24, 2023; published March 30, 2023.

Перспективи використання безперервного моніторингу рівня глюкози у хворих з інсуліномою

**А.Р. Кондратишин,
М.С. Фік,
А.-М.В. Коваль,
Л.В. Наумова,
С.Б. Хоміцький**

Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Резюме. Огляд присвячено висвітленню та оцінці методів діагностики інсуліноми, їх інтерпретації та можливості використання в практиці. Інсулінома — це нейроендокринна пухлина, яка продукує надлишок ендогенного інсуліну, що призводить до гіпоглікемії, зокрема, часто неусвідомленої. Попри те, що інсуліноми зустрічаються рідко, вони можуть викликати серйозні метаболічні порушення, що потребує раннього розпізнавання та лікування. Дослідження показали, що пацієнти зазвичай мають гіпоглікемію натще, відчувають неврологічні симптоми, такі як сплутаність свідомості, порушення зору, судоми, амнезію або аномальну поведінку та вегетативні симптоми, такі як серцебиття, потовиділення або тремтіння. На сьогодні діагноз гіперінсулінізму рутинно вдається підтвердити під час проведення 72-годинної проби із голодуванням, однак цей метод дослідження створює певні незручності, наприклад: ризик для літніх людей отримати низький рівень позитивних результатів скринінгу, тривале перебування в лікарні та утримання від їжі, внаслідок чого пацієнти часто не проходять 72-годинний швидкий тест і не розвивається гіпоглікемія. Своєю чергою, наголошується на ролі безперервного моніторингу рівня глюкози (continuous glucose monitoring, CGM) як нового методу виявлення гіпоглікемії. Методика CGM, позбавлена недоліку багаторазової реінвазії, забезпечує вимірювання концентрації глюкози в крові майже безперервно протягом кількох днів поспіль. Програмне забезпечення CGM може запропонувати різні показники, що відображають коливання рівня глюкози в крові, зокрема, параметри внутрішньодобової глікемічної варіабельності (glycemic variability, GV), які включають коефіцієнт варіації глюкози (coefficient of variation for glucose, CVG). CVG не тільки відображає ознаки гіпоглікемії, але також має тісний зв'язок із патологічними характеристиками інсуліноми, що є важливим орієнтиром для вибору хірургічного лікування та оцінки прогнозу. Висвітлено кореляційний аналіз, який підтверджує, що CVG позитивно корелює з індексом вивільнення інсуліну (insulin release index, IRI), С-пептидом в атаці (C peptide in attack, A-CP) та рівнем інсуліну в атаці (insulin level in attack, A-INS), однак негативно — із рівнем глікозильованого гемоглобіну (glycated hemoglobin, HbA1c).

Ключові слова: інсулінома, гіпоглікемія, діагностика, безперервний моніторинг рівня глюкози, коефіцієнт варіації глюкози.

У світі проводиться безліч наукових досліджень на тему дерегуляції рівня глюкози у хворих на цукровий діабет, однак недостатньо уваги приділяється контролю рівня глікемії в не діабетичних пацієнтів. У осіб без цукрового діабету зниження рівня цукру в крові може бути пов'язане з ендегенним гіперінсулінізмом внаслідок розвитку інсуліноми або автоімунної гіпоглікемії. Крім цього, ризик виникнення гіпоглікемії присутній у пацієнтів при медикаментозному лікуванні (наприклад, β-блокаторами або препаратами, які перетворюють ангіотензин), із сепсисом чи наднирковою недостатністю [1].

Серед цих причин інсулінома не має специфічних анамнестичних даних, клінічних діагностичних критеріїв або факторів ризику. До того ж у понад 50% пацієнтів інсулінома була невчасно діагностована, внаслідок чого вони страждали на гіпоглікемію протягом багатьох років [2]. Інсуліноми є активними нейроендокринними пухлинами підшлункової залози з щорічною захворюваністю від 0,7 до 4 випадків на мільйон населення.

Попередні дослідження показали, що в більшості пацієнтів з інсуліномою спостерігається гіпоглікемія натще із середнім базальним рівнем глюкози в крові приблизно 3,5 ммоль/л на момент встановлення діагнозу [3], тобто ці пухлини характеризуються ендегенною гіперінсулінімічною гіпоглікемією внаслідок невідповідної секреції інсуліну. Надлишкове вироблення інсуліну новоутворенням може викликати вегетативні (зокрема, серцебиття, тремор і потовиділення) і нейроглікопенічні (сплутаність свідомості, зміни поведінки, розлади зору, амнезію, судоми та кому) симптоми [4].

За цих обставин ефективний моніторинг рівня глюкози в крові має вагоме значення, оскільки пацієнти повинні вчасно виявляти важку гіпоглікемію та контролювати результати лікування. Найкращим способом для цього є малоінвазивний датчик CGM — технології, яка все частіше впроваджується для визначення глікемічних коливань і широко використовується для допомоги пацієнтам у контролі рівня глюкози в крові [5]. Програмне забезпечення дозволяє отримати показники, що відображають коливання рівня глюкози в крові, зокрема, параметри внутрішньодобової GV, які включають CVG, що може бути дуже

ефективним для скринінгу інсуліноми в амбулаторних умовах [6].

Інсулінома

Інсуліноми — це нейроендокринні пухлини, які секретують інсулін і виникають внаслідок спонтанних мутацій протокових, ацинарних або острівцевих клітин підшлункової залози [7]. Вони рідкісні, захворюваність становить лише чотири випадки на мільйон людей на рік [8]. Існує незначна перевага жінок (57% від загальної кількості випадків) і осіб старшого віку (медіана віку — 50 років) [7, 9].

Інсуліноми зазвичай розташовані в підшлунковій залозі й однаково розподілені в голівці, тілі та хвості. Екстрапанкреатичний розподіл зустрічається дуже рідко (<2% від загальної кількості випадків) і найчастіше локалізується в стінці дванадцятипалої кишки, жовчній протоці або дивертикулі Меккеля [10]. Як правило, інсуліноми виникають спорадично, однак вони можуть бути пов'язані з синдромом множинної ендокринної неоплазії типу 1 (multiple endocrine neoplasia, type 1, MEN-1) [7].

Інсулінома характеризується ендегенною гіперінсулінімічною гіпоглікемією, тобто коли рівень глюкози крові становить <2,7 ммоль/л, рівень інсуліну крові — ≥ 5 мМО/л і рівень С-пептиду крові — ≥ 200 пмоль/л [11].

Попри те, що інсуліноми зустрічаються рідко, вони можуть викликати серйозні метаболічні порушення, що потребує раннього розпізнавання та лікування. Історично діагноз підтверджується наявністю тріади Уіппла: симптоми виникають під час голодування, їх супроводжує гіпоглікемія та вони минають після приймання вуглеводів [12].

Зазвичай пацієнти мають гіпоглікемію натще, відчувають неврологічні (зокрема, сплутаність свідомості, порушення зору, судоми, амнезію або аномальну поведінку) та вегетативні (серцебиття, потовиділення або тремтіння) симптоми [4]. У пацієнтів симптоми гіпоглікемії виникають при рівні глюкози в крові <3,0 ммоль/л, а когнітивна дисфункція проявляється у випадку глікемії <2,5 ммоль/л [13]. Своєю чергою, у деяких пацієнтів адаптація нервової системи до хронічної гіпоглікемії може призвести до латентного перебігу та летальних наслідків.

Діагностика та лікування

Після встановлення остаточного діагнозу інсуліному локалізують за допомогою різних візуалізаційних методів, щоб дати їй точну характеристику і покращити прогноз у випадку оперативного втручання. Хірургічна резекція пухлини є кращим вибором лікування [14]. Також доступні інші варіанти лікування залежно від стадії та ступеня розвитку неопластичного процесу.

Несвоечасна діагностика інсуліноми залишається клінічною проблемою. Однією з головних причин її затримки є неусвідомлення пацієнтом гіпоглікемії, що може призвести до запізненого звернення за медичною допомогою та погіршення результатів лікування [15]. За цих обставин моніторинг рівня глюкози в крові має велике значення, оскільки пацієнти повинні своєчасно ідентифікувати важку гіпоглікемію та контролювати ефективність терапії.

Для діагностики інсуліноми велике значення мають результати скринінгових обстежень із підтвердженням наявності органічного гіперінсулінізму. Тільки після цього має розпочинатися процес визначення локалізації пухлини за допомогою інструментальних методів діагностики.

Зазвичай підтвердити діагноз гіперінсулінізму вдається під час проведення 72-годинної проби із голодуванням. Пробу проводять

у стаціонарі до зниження рівня глюкози до показника <3 ммоль/л, на тлі чого визначають рівні інсуліну та С-пептиду [16]. Рівні глюкози, інсуліну та С-пептиду необхідно визначати кожні 6 годин, поки рівень глюкози в крові не знизиться до 3,0 ммоль/л.

Рекомендації Європейського (The European Neuroendocrine Tumor Society, ENETS) і Північноамериканського (The North American Neuroendocrine Tumor Society, NANETS) товариств із нейроендокринних пухлин надають різні діагностичні критерії для визначення причини гіпоглікемії під час 72-годинного тесту натщесерце [17].

Діагноз гіперінсулінізму (інсуліноми) підтверджується за наявності сукупності ознак (рис.) [2, 4].

Приблизно у 95% пацієнтів з інсуліномою гіпоглікемія настає через 48 годин голодування та в 99% — через 72 години [4]. Однак цей метод дослідження створює певні незручності (наприклад, ризик для літніх людей отримати низький рівень позитивних результатів скринінгу, тривале перебування в лікарні та утримання від приймання їжі), внаслідок чого пацієнти часто не проходять 72-годинний швидкий тест і не розвивається гіпоглікемія [6]. Крім того, більш ніж половина пацієнтів з інсуліномою страждають від гіпоглікемії вночі, що створює додаткове навантаження на

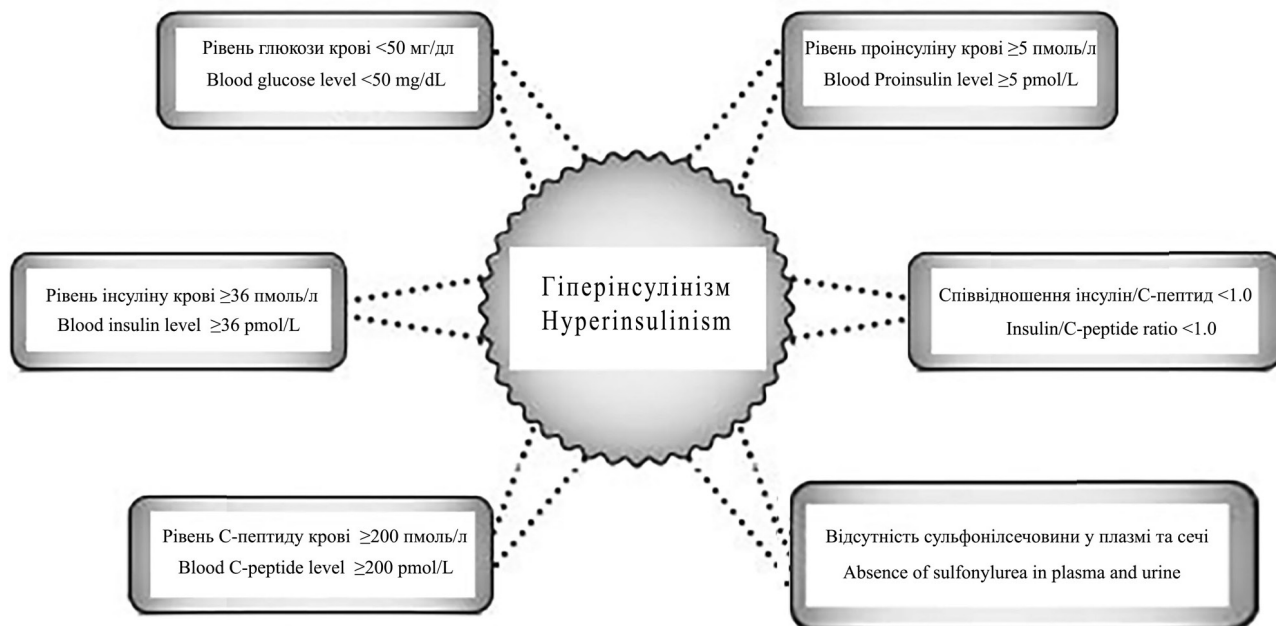


Рис. Діагностичні критерії гіперінсулінізму.
Fig. Diagnostic criteria for hyperinsulinism.

медичний персонал. Зважаючи на перелічені фактори, необхідно застосовувати швидкий і економічно ефективний метод скринінгу інсуліноми.

Переваги та інтерпретація показників CGM

CGM був визнаний безпечним і ефективним засобом моніторингу рівня глюкози в крові та рекомендований у клінічних настановах усіх професійних товариств [18]. Здатний моніторити глікемію в реальному часі та ідентифікувати гіпоглікемію GCM став золотим стандартом для оцінки GV [5]. Міжнародний консенсус 2017 року щодо використання CGM рекомендує CVG з пороговим значенням 36% як метрику вибору для вираження GV [19]. CVG дорівнює стандартному відхиленню (standard deviation, SD), поділеному на середнє значення відповідних показників рівня глюкози крові [6].

Параметри GV включали CVG і середню амплітуду глікемічних екскурсій (mean amplitude of glycemic excursions, MAGE). MAGE розраховують шляхом вимірювання середньої арифметичної різниці між послідовними піками та найнижчими значеннями, та лише більш ніж однієї екскурсії SD середнього глікемічного показника.

Програмне забезпечення дозволяє також підрахувати максимальний діапазон коливань рівня глюкози крові (largest amplitude of glycemic excursion, LAGE), індекс нестабільності (liability index, LI), J-індекс, безперервне перекриття чистої глікемічної дії (continuous overlapping net glycemic action, CONGA), низький індекс глюкози в крові (low blood glucose index, LBGI), індекс глікемічної лабільності (glycemic lability index, GLI), середню абсолютну зміну рівня глюкози (mean absolute glucose change, MAG), рівняння діабету для оцінки глікемічного ризику (glycemic risk assessment diabetes equation, GRADE), частоту ефективних коливань рівня глюкози в крові (frequency of effective blood glucose fluctuation, FGE) і середньодобовий діапазон ризику (average daily risk range, ADRR) [6].

Аналіз зв'язку між CVG і попередніми класичними параметрами показав позитивну кореляцію з IRI, A-CP і A-INS та негативну — з HbA1c.

Діагностично-клінічне значення показника CVG для скринінгу та лікування інсуліноми

CVG — стандартне відхилення рівня глюкози в крові (standard deviation of the blood glucose, SDBG), поділене на середнє значення є єдиним параметром, який відображає GV, має діагностичну цінність для інсуліноми та рекомендований як індекс GV для амбулаторного профілю глюкози (ambulatory glucose profile, AGP) через його відносну чутливість до гіпоглікемії та простоту розрахунку порівняно з SD [20]. Контрольне значення CVG становило $17 \pm 3\%$ у здорових осіб без діабету [21].

Встановлено, що вищий CVG був суттєво пов'язаний із рівнями глюкози $< 3,9$ ммоль/л незалежно від типу діабету, тоді як для MAGE та SDBG такий зв'язок був відсутній [22]. Якщо CVG перевищував 36%, частота випадків гіпоглікемії (рівень глюкози $< 3,1$ ммоль/л) зростала незалежно від типу діабету [23].

Діапазон CVG функціональної гіпоглікемії становив 8-18%, тоді як поріг CVG для скринінгу інсуліноми — 19%, з чутливістю 81,2% і специфічністю 75,8% [6]. Цей показник також мав хорошу кореляцію з класичними параметрами скринінгу інсуліноми, які зазвичай використовують на основі 72-годинного тесту натщесерце.

CVG не тільки відображає ознаки гіпоглікемії, але також має тісний зв'язок із патологічними характеристиками інсуліноми, що є важливим орієнтиром для вибору тактики хірургічного лікування та оцінки прогнозу захворювання. CVG тісно пов'язаний із розподілом пухлини та її розміром у популяції. Для пацієнтів із CVG, вищим за медіану (28%), понад 60% випадків інсуліном були розташовані в головці підшлункової залози [6, 24].

Висновок

У той час як нормальний показник глікемії фізіологічно підтримується у вузькому діапазоні, у пацієнтів з інсуліномою її рівень значно коливається через неправильну секрецію інсуліну. 72-годинний тест натщесерце вважається золотим стандартом біохімічної діагностики інсуліноми, однак існують різні труднощі в його клінічному застосуванні, що зумовило необхідність пошуку ефективних альтернатив.

Діагностика та лікування

Оптимальним способом діагностики інсуліноми є технологія CGM, яка може виступати потенційним методом скринінгу інсуліноми в пацієнтів без цукрового діабету, запобігати розвитку можливих ускладнень і підвищувати якість діагностики та лікування.

Список використаної літератури

- Kittah NE, Vella A. Management of endocrine disease: pathogenesis and management of hypoglycemia. *Eur J Endocrinol*. 2017 Jul;177(1):R37-R47. doi: 10.1530/EJE-16-1062.
- Hirshberg B, Livi A, Bartlett DL, Libutti SK, Alexander HR, Doppman JL, et al. Forty-eight-hour fast: the diagnostic test for insulinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Sep;85(9):3222-6. doi: 10.1210/jcem.85.9.6807.
- Iglesias P, Lafuente C, Martín Almendra MÁ, López Guzmán A, Castro JC, Díez JJ. Insulinoma: a multicenter, retrospective analysis of three decades of experience (1983-2014). *Endocrinol Nutr*. 2015 Aug-Sep;62(7):306-13. English, Spanish. doi: 10.1016/j.endonu.2015.04.004.
- Okabayashi T, Shima Y, Sumiyoshi T, Kozuki A, Ito S, Ogawa Y, et al. Diagnosis and management of insulinoma. *World J Gastroenterol*. 2013 Feb 14;19(6):829-37. doi: 10.3748/wjg.v19.i6.829.
- Кондратишин АР, Фік МС, Наумова УО, Наумова ЛВ. Показники контролю рівня глікемії: сучасний стан питання. *Ендокринологія*. 2022 Jun;27(2):147-52 (Konratyshyn A, Fik M, Naumova U, Naumova L. Glycemic control indicators: the current state of the issue. *Endokrynologia*. 2022 Jun;27(2):147-52). Ukrainian. doi: 10.31793/1680-1466.2022.27-2.147.
- Ma J, Huang X, Zhao J, Lu J, Lu W, Bao Y, et al. CGM for insulinoma screening: a prospective and observational case-control study. *Endocr Relat Cancer*. 2021 May;28(5):291-300. doi: 10.1530/ERC-20-0447.
- Placzkowski KA, Vella A, Thompson GB, Grant CS, Reading CC, Charboneau JW, et al. Secular trends in the presentation and management of functioning insulinoma at the Mayo Clinic, 1987-2007. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Apr;94(4):1069-73. doi: 10.1210/jc.2008-2031.
- Service FJ, McMahon MM, O'Brien PC, Ballard DJ. Functioning insulinoma-incidence, recurrence, and long-term survival of patients: a 60-year study. *Mayo Clin Proc*. 1991 Jul;66(7):711-9. doi: 10.1016/s0025-6196(12)62083-7. PMID: 1677058.
- Shao S, Zeng Z, Hu S. An observational analysis of insulinoma from a single institution. *QJM*. 2018 Apr 1;111(4):237-41. doi: 10.1093/qjmed/hcy006.
- Maggio I, Mollica V, Brighi N, Lamberti G, Manuzzi L, Ricci AD, et al. The functioning side of the pancreas: a review on insulinomas. *J Endocrinol Invest*. 2020 Feb;43(2):139-148. doi: 10.1007/s40618-019-01091-w.
- Grant CS. Insulinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005 Oct;19(5):783-98. doi: 10.1016/j.bpg.2005.05.008.
- Whipple AO, Frantz VK. Adenoma of islet cells with hyperinsulinism: a review. *Ann Surg*. 1935 Jun;101(6):1299-335. doi: 10.1097/00000658-193506000-00001.
- Cryer PE. Symptoms of hypoglycemia, thresholds for their occurrence, and hypoglycemia unawareness. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1999 Sep;28(3):495-500, v-vi. doi: 10.1016/s0889-8529(05)70084-0.
- Kikuchi T, Chujo D, Takahashi K, Takahashi N, Tanno Y, Tonoike M, et al. Insulinoma presenting with reactive hypoglycemia: evaluating the effect of tumor resection via continuous glucose monitoring. *Intern Med*. 2017 Nov 15;56(22):3067-71. doi: 10.2169/internalmedicine.8766-16.
- Imamura M, Nakamoto Y, Uose S, Komoto I, Awane M, Taki Y. Diagnosis of functioning pancreaticoduodenal neuroendocrine tumors. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2015 Aug;22(8):602-9. doi: 10.1002/jhbp.209.
- Nauck MA, Meier JJ. Diagnostic accuracy of an «amended» insulin-glucose ratio for the biochemical diagnosis of insulinomas. *Ann Intern Med*. 2012 Dec 4;157(11):767-75. doi: 10.7326/0003-4819-157-11-201212040-00004.
- Dauben L, Simon MC, Strassburger K, Burkart V, Weber KS, Schinner S, et al. Comparison of the diagnostic accuracy of the current guidelines for detecting insulinoma. *Eur J Endocrinol*. 2019 Jun 1;180(6):381-6. doi: 10.1530/EJE-18-0879.
- Grunberger G, Handelsman Y, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, Haas RA, et al. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology 2018 position statement on integration of insulin pumps and continuous glucose monitoring in patients with diabetes mellitus. *Endocr Pract*. 2018 Mar;24(3):302-8. doi: 10.4158/PS-2017-0155.
- Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH, et al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care*. 2017 Dec;40(12):1631-40. doi: 10.2337/dc17-1600.
- Alzahrani B, Alzahrani S, Almalki MH, Elabd SS, Khan SA, Buhary B, et al. Glycemic variability in type 1 diabetes mellitus Saudis using ambulatory glucose profile. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2021 May 5;14:11795514211013789. doi: 10.1177/11795514211013789.
- Shah VN, DuBose SN, Li Z, Beck RW, Peters AL, Weinstock RS, et al. Continuous glucose monitoring profiles in healthy nondiabetic participants: A multicenter prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Oct 1;104(10):4356-64. doi: 10.1210/jc.2018-02763.
- Jin SM, Kim TH, Bae JC, Hur KY, Lee MS, Lee MK, et al. Clinical factors associated with absolute and relative measures of glycemic variability determined by continuous glucose monitoring: an analysis of 480 subjects. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014 May;104(2):266-72. doi: 10.1016/j.diabres.2014.02.003.
- Monnier L, Colette C, Wojtusciszyn A, Dejager S, Renard E, Molinari N, et al. Toward defining the threshold between low and high glucose variability in diabetes. *Diabetes Care*. 2017 Jul;40(7):832-8. doi: 10.2337/dc16-1769.
- Yuan T, Liu S, Zhu C, Dong Y, Zhu H, Wu X, et al. Continuous glucose monitoring in patients with insulinoma treated by endoscopic ultrasound-guided ethanol injection. *Pancreas*. 2021 Feb 1;50(2):183-8. doi: 10.1097/MPA.0000000000001735.

Список скорочень:

CGM – continuous glucose monitoring, безперервний моніторинг глюкози

GV – glycemc variability, глікемічна варіабельність

CVG – coefficient of variation for glucose, коефіцієнт варіації глюкози

Prospects of using continuous glucose monitoring in patients with insulinoma

A.R. Konratyshyn, M.S. Fik, A.-M.V. Koval, L.V. Naumova, S.B. Khomitskiy

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil

Abstract. The review is dedicated to the coverage and evaluation of insulinoma diagnostic methods, their interpretation and possibility of implementation in practice. Insulinoma is a neuroendocrine tumor that produces an excess amount of endogenous insulin, which leads to hypoglycemia, in particular, often unaware. Despite the fact that insulinomas are rare, they can cause serious metabolic disturbances requiring early diagnosis and treatment. Recent studies have shown that patients usually have fasting hypoglycemia, experience neurological symptoms such as confusion, visual disturbances, seizures, amnesia or abnormal behavior and autonomic

symptoms such as palpitations, sweating or tremors. Currently, the diagnosis of hyperinsulinism can routinely be confirmed by a 72-hour fasting test. However, this test method creates certain inconveniences, such as the risk of older people having a low screening positive rate, prolonged hospital stays and fasting, resulting in patients often failing the test and not developing hypoglycemia. In turn, the role of continuous glucose monitoring (CGM) as a new method for detecting hypoglycemia is noted. The CGM technique, devoid of the disadvantage of multiple reinvasions, provides measurement of blood glucose concentration almost continuously for several days. CGM software can offer various metrics that reflect the fluctuations in blood glucose levels in particular, intraday glycemic variability (GV) parameters, including the coefficient of glucose variation (CGV). CGV not only reflects the signs of hypoglycemia, but also has a close relationship with the pathological characteristics of insulinoma, which is an important reference point for choosing surgical treatment and assessing prognosis. A correlation analysis has been found that confirms positively correlation of CGV with the insulin release index, C peptide in attack and the insulin level in attack, but negatively with the level of glycosylated hemoglobin (HbA1c).

Keywords: insulinoma and methods of its diagnosis, hypoglycemia, continuous glucose monitoring, glucose coefficient of variation.

Для цитування: Кондратишин АР, Фік МС, Коваль А.-МВ, Наумова ЛВ, Хоміцький СБ. Перспективи використання безперервного моніторингу рівня глюкози у хворих з інсуліномою. Ендокринологія. 2023;28(1):90-95. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-1.90.

Адреса для листування: Наумова Людмила Валеріївна; naumova@tdmu.edu.ua; Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, майдан Волі, 1, Тернопіль 46001, Україна.

Відомості про авторів: Кондратишин Андрій Романович, студент 5 курсу медичного факультету, ORCID: 0000-0001-5641-7989; Фік Максим Сергійович, студент 5 курсу медичного факультету, ORCID: 0000-0001-5772-0234; Коваль Анна-Марія Володимирівна,

студентка 5 курсу медичного факультету, ORCID: 0000-0002-4825-4806; Наумова Людмила Валеріївна, канд. мед. наук, доцент кафедри внутрішньої медицини №1, ORCID: 0000-0002-3135-3509; Хоміцький Сергій Богданович, студент 4 курсу медичного факультету, ORCID: 0000-0001-8148-3275.

Особистий внесок: Наумова Л.В. — концепція і дизайн статті, Кондратишин А.Р., Фік М.С. — написання тексту, збір та опрацювання матеріалу; Коваль А. —М.В. — оформлення статті та переклад, Хоміцький С.Б. — аналіз літератури та редагування тексту.

Фінансування: ініціативна публікація.

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

Стаття: надійшла до друку 15.11.2022 р.; перероблена 02.12.2022 р.; прийнята до друку 24.03.2023 р.; надрукована 30.03.2023 р.

For citation: Kondratyshyn AR, Fik MS, Koval A-MV, Naumova LV, Khomitskiy SB. Prospects of using continuous glucose monitoring in patients with insulinoma. *Endokrynologia*. 2023;28(1):90-95. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-1.90.

Correspondence address: Naumova Lyudmyla; naumova@tdmu.edu.ua; I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Maidan Volya, 1, Ternopil 46001, Ukraine.

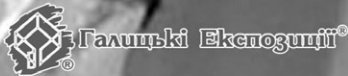
Information about the authors: Kondratyshyn Andriy Romanovych, 5th year student of the Medical Faculty, ORCID: 0000-0001-5641-7989; Fik Maksym Serhiyovych, 5th year student of the Medical Faculty, ORCID: 0000-0001-5772-0234; Koval Anna-Maria Volodymyrivna, 5th year student of the Medical Faculty, ORCID: 0000-0002-4825-4806; Naumova Lyudmyla Valeriyivna, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor of the Department of Internal Medicine No1, ORCID: 0000-0002-3135-3509; Khomitskiy Serhii Bogdanovych, 4th year student of the Medical Faculty, ORCID: 0000-0001-8148-3275.

Personal contribution: Naumova L.V. — research concept and design; Kondratyshyn A.R., Fik M.S. — writing the text, collecting and processing the material; Koval A.-M.V., Khomitskiy S.B. — text editing.

Funding: initiative publication.

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

Article: received November 15, 2022; revised December 02, 2022; accepted March 24, 2023; published March 30, 2023.



2023

ЛЬВІВСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

23-25 травня

ПАЛАЦ МИСТЕЦТВ
(вул.Коперника, 17)



МЕДИЧНА ВИСТАВКА

«ТалMED»

ТЕМАТИЧНІ РОЗДІЛИ ВИСТАВКИ:

- Лікувальне, діагностичне та реабілітаційне обладнання;
- Медичні прилади та інструменти;
- Лабораторна медицина;
- Засоби реабілітації та товари для людей з обмеженими можливостями;
- Офтальмологічне обладнання та оптика;
- Фармацевтичні препарати;
- Сучасна клініка та послуги;
- Страхова медицина;
- Медичний одяг, засоби санітарії та дезінфекції;

В РАМКАХ ВИСТАВКИ:

- VI спеціалізована експозиція «Реабілітація»

В РАМКАХ ФОРУМУ:

- науково-практичні конференції;
- фахові школи;
- майстер-класи;
- демонстрації нових технологій, матеріалів за участю провідних спеціалістів медицини та відомих фірм-виробників

ЗА ПІДТРИМКИ:

- Міністерства охорони здоров'я України
- Департаменту охорони здоров'я ЛОДА
- Управління охорони здоров'я ЛМР

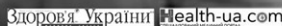
ПАРТНЕРИ ФОРУМУ:



ПАРТНЕР ВИСТАВКИ:



Інформаційні партнери:



ОРГАНІЗАТОР ФОРУМУ:

Гал-ЕКСПО[®]
АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО
тел.: (032) 2949112, 2949113



www.galexpo.com.ua/galmed
www.facebook.com/Lviv.Medical.Forum/

32-а Міжнародна медична виставка
Public Health



4-6

ЖОВТНЯ

2023

Київ, Міжнародний Виставковий Центр (М) Лівобережна



LABEXPO

Міжнародна виставка лабораторного та аналітичного обладнання, інноваційних технологій та рішень



International
Dental
Forum

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

Організатор:

PREMIER

Тел: +38 (044) 496 86 45
E-mail: ph@pe.com.ua

www.publichealth.com.ua



Українська
Асоціація
клінічних
ендокринологів

www.iem.net.ua
www.lavconsult.com.ua
facebook.com/EndoSchool

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,
лікарі загальної практики

Календар*

ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА-2023:

– 21-24 лютого	м. Київ
– 18-22 квітня	м. Ужгород
– 14-16 червня	м. Вінниця
– 07-10 вересня	м. Львів
– 01-04 листопада	м. Одеса

ДЕТАЛІ ЩОДО УЧАСТІ:

044 33 77 951
www.lavconsult.com.ua
www.fb.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. та військової
ситуації у країні

Заплановано також Школи ендокринології для сімейних лікарів

ГЛЮКОФАЖ® ГЛЮКОФАЖ® XR

оригінальний метформін

Потужний захист від прогресування
та розвитку ускладнень

- **ЕФЕКТИВНИЙ КОНТРОЛЬ РІВНЯ ГЛЮКОЗИ КРОВІ**^{1,2,3}
- **ДОВЕДЕНЕ ЗНИЖЕННЯ РИЗИКУ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ УСКЛАДНЕНЬ І СМЕРТНОСТІ**⁴
- **ЗНИЖУЄ РИЗИК РОЗВИТКУ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ НА 31%**⁵



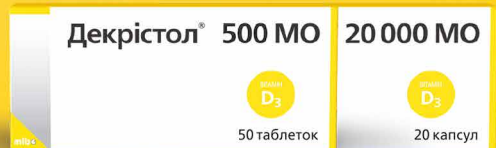
ПОНАД 65 РОКІВ КЛІНІЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ



Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Глюкофаж®, Глюкофаж® XR
Діюча речовина: metformin hydrochloride. Лікарська форма. Глюкофаж®: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, по 500 мг, 850 мг, 1000 мг. Глюкофаж® XR: 1 таблетка пролонгованої дії по 500 мг, 1000 мг. Фармакотерапевтична група. Пероральні гіпоглікемічні засоби, за виключенням інсулінів. Фармакологічні властивості. Метформін – бігуанід з антигіперлікемічним ефектом. Знижує рівень глюкози в плазмі крові як натще, так і після прийому їжі. Не стимулює секрецію інсуліну і не сприяє гіпоглікемічному ефекту, опосередкованого цим механізмом. Показання. Глюкофаж®, Глюкофаж® XR: цукровий діабет 2-го типу при неефективності дієтотерапії та режиму фізичних навантажень, особливо у хворих із надлишковою масою тіла. Глюкофаж®: для зменшення ускладнень діабету в дорослих пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу і надмірною масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтотерапії. Глюкофаж® XR: зниження ризику або затримка початку цукрового діабету 2-го типу в дорослих пацієнтів. Протипоказання. Підвищена чутливість до метформіну або до будь-якого іншого компонента препарату; 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, перебіг яких супроводжується ризиком розвитку порушень функції нирок, таких як: зневоднення організму, тяжкі інфекційні захворювання, шок, захворювання, що можуть призводити до розвитку гіпоксії тканин (особливо гострі захворювання або заострення хронічної хвороби); декомпенсована серцева недостатність, дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок; печінкова недостатність, гостре отруєння ацетогеном, алкоголізм. Побічні реакції. Порушення смаку, розлади з боку травної системи, такі як нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту (розлад скорочено, для детальної інформації див. Інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску: за рецептом. Рп. МОЗ України. Глюкофаж®: № UA/3994/01/01, № UA/3994/01/02, № UA/3994/01/03. Глюкофаж® XR: № UA/3994/02/01, № UA/3994/02/02. Виробник: Merck Santé, Франція / Merck Santé, France, Merck, SL, Іспанія / Merck, SL, Spain. Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника: ТОВ «АСІНО УКРАЇНА», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ і лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах із медичної тематики. 1. Garber A. et al. Am J Med 1997; 103(6): 6491–6497. 2. Fujioka K et al. Clin Ther. 2003 Feb; 25(2): 515–529. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Глюкофаж®. Рп. МОЗ України: № UA/3994/01/01, № UA/3994/01/02, № UA/3994/01/03. 4. UKPDS Group. Lancet 1998; 352: 854–865. 5. Diabetes Prevention Program Research Group. N. Engl J Med 2002; 346: 393–403.
ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» | бульвар В. Гавела, 8, Київ | 03124 | Україна Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua (http://www.acino.ua)

НІМЕЦЬКИЙ ВІТАМІН D
ДЛЯ ВСІЄЇ РОДИНИ

D₃ Декрістол®



НАЙБІЛЬШИЙ АСОРТИМЕНТ ДОЗ • ЩОДЕННИЙ / ЩОТИЖНЕВИЙ ПРИЙОМ

Certificate of Free Sale Декрістол® D3 - 1000 MO, 18 грудня 2017 р.; 2000 MO - 14 серпня 2017 р.; 4000 MO - 4 грудня 2017 р.; 5600 MO - 14 серпня 2017 р.
Інструкції для медичного застосування Декрістол® 500 MO, Краплі, злегка опухлі таблетки білого або жовтуватого кольору. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «Мібе Україна». Склад: 1 таблетка містить колекальциферолу (у вигляді концентрату (гідроксидної форми)) 12,5 мг, що відповідає 500 МО вітаміну D₃. Показання. Профілактика рахіту та остеопорозу у дітей, підлітків та дорослих. Профілактика дефіциту вітаміну D у дітей, підлітків та дорослих із виявленим ризиком такого дефіциту. Як доповнення до специфічної терапії остеопорозу у дорослих. Протипоказання. Гіперчувствителі до активної речовини або до будь-яких допоміжних речовин, вказаних у розділі «Склад». Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому. Частота побічних реакцій невідома, оскільки масштабні клінічні дослідження, які дали 6 змюму оцінити частоту, не проводились. Більш детальна інформація про можливі побічні реакції та протипоказання міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Дата останнього перегляду інструкції - 23.09.2021. Категорія вітчизняного Без рецепта. Реєстраційне посвідчення № УА/18957/01/01, наказ МОЗ України № 2034.



*Усі дані дані Sale out системи дослідження «Pharmalog» - бренд Декрістол® займає перше місце в проаналізованому суворому серед рівня лінійських засобів АТС S рівня А11С С05 колекальциферол та дієтичних добавок (джерело моноаміама та вітамінотривних речовин) за підсумками 2022 року.
**Зображення упаковок Декрістол® у даному рекламному матеріалі відзнялися від оригінальних упаковок, що представлені в аптечних мережах України.
Виробник: mibe GmbH Arzneimittel, Німеччина www.dekristol.com.ua
Представник в Україні: ТОВ «Мібе Україна» 01021, м. Київ, Кловський увіа, 13. Тел. факс: (044) 254-39-36

Декрістол® 20 000 MO. Краплі прозорі м'які капсули. Інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «Мібе Україна». Склад: 1 капсула містить колекальциферолу 20,0 мг, що відповідає 0,5 мг, 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 з дефіцитом вітаміну D або з високим ризиком нестачі вітаміну D. Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини, а також, соі або будь-яких інших допоміжних речовин, що містяться в лікарському засобі. Гіперкальціємія. Гіпернатріємія. Гіперкаліємія. Гіперфосфатемія. Ниркова недостатність. Саркоїдоз. Туберкульоз. Додатковий прийом вітаміну D. Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому. Нечасто (від 1/1000 до < 1/1000): гіперкальціємія та гіперкальціурія. Детальна інформація про можливі побічні реакції міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Реєстраційне посвідчення № УА/17901/01/01. Дата останнього перегляду інструкції - 16.01.21 р. № 60. Категорія вітчизняного Без рецепта.

Інформація надається для медичних та фармацевтичних працівників виключно з метою ознайомлення. Перед застосуванням ознайомтесь з повним текстом інструкції.