

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
№3
2023

МАЛЕНЬКИЙ КРОК ДЛЯ ВАС, ВЕЛИКИЙ — ДЛЯ ВАШИХ ПАЦІЄНТІВ

Tiogama®. Піклується про нерви, пошкоджені діабетом¹

Оптимальна доза альфа-ліпоєвої кислоти, що забезпечує патогенетичне лікування сенсорних порушень при діабетичній полінейропатії¹



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

1. M. Reljanovic et al.: Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): A two-year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). Free Rad. Res. 31,171-179,1999. Ziegler D, Ametov A, Barinov A, Dyck PJ, Gurieva I, Low PA, Munzel U, Yakhno N, Raz I, Novosadova M, Maus J, Samigullin R. Oral Treatment With α -Lipoic Acid Improves Symptomatic Diabetic Polyneuropathy: The SYDNEY 2 trial. Diabetes Care, 2006 Nov; 29(11):2365-2370.

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

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

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

Ендокринологія

ENDOKRYNOLOGIA

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

2023

ТОМ 28, № 3

VOLUME 28, No. 3

Науково-практичний медичний журнал
Scientific medical journal

Заснований у квітні 1996 р.
Founded in April 1996

Виходить 4 рази на рік
Frequency — 4 times a year

INDEX  COPERNICUS
INTERNATIONAL



OAJI 
.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, №3

DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-3

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 15.09.2023 (протокол № 5)

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

Видавець: ТОВ «Видавничий дім Медкнига», www.medknyha.com.ua
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи в державний реєстр видавців видавничої продукції ДК № 5123 від 10.06.2016
Керівник проекту — О.П. Влас, тел. (066) 785-11-56
Відділ маркетингу — Т.Г. Овчаренко, тел (066) 753-81-78, (067) 847-85-05
Адреса: вул. Кирилівська, 160, м. Київ, 04124, Україна
Тел.: (044) 587-81-07

Підписано до друку 15.09.2023 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.3

DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-3

Founder: State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»
Registration Certificate KB № 14099-3070 ПР from 17.06.2008
According to the Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine dated 02.07.2020 N 886, the journal is entered into the List of specific scientific 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., Luchytskyi Ye.V., Popova V.V., Pushkarev V.M., Reznikov O.G., Skrypnik 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» (15 September, 2023, Protocol N 5)

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

Publisher: «Publishing house MEDKNYHA» LLC, www.medknyha.com.ua
Publishing entity certificate DK № 5123 dated 10.06.2016
Project Manager — O.P. Vlas, tel. +38 (066) 785-11-56
Marketing Department — T.G. Ovcharenko, tel. +380 (66) 753-81-78, +380 (67) 847-85-05
Address: Kyryliv'ska str., 160, Kyiv, 04124, Ukraine
Tel.: +380 (44) 587-81-07

For printing on 15.09.2023. 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

Діаформін® SR



Контролюй діабет ВЧАСНО!

- Рекомендований для застосування в предіабеті¹
- Доведена біоеквівалентність³
- Кращі переносимість⁴ та комплаєнс²
- Включено в реєстр «Доступні ліки» в дозуванні 500мг і 1000мг — БЕЗ ДОПЛАТИ⁵



Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу ДІАФОРМІН® SR (DIAFORMIN SR). **Склад:** діюча речовина: metformin; **Лікарська форма.** Таблетки пролонгованої дії. **Фармакогруппа:** Пероральні гіпоглікемічні засоби, за винятком інсулінів. Бігуаніди. Код АТХ А10В А02. **Показання.** Зниження ризику або затримка початку цукрового діабету 2 типу у дорослих пацієнтів із надмірною масою тіла та з ПТГ* та/або ПГН*, та/або підвищеним рівнем НbA1C, які мають: Лікування цукрового діабету 2 типу у дорослих, особливо у хворих з надмірною масою тіла, коли лише дієтерапія та фізичні навантаження не забезпечують адекватний глікемічний контроль. Лікарський засіб Діаформін® SR можна застосовувати як монотерапію або у комбінації з іншими пероральними протидіабетичними засобами, або сумісно з інсуліном. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до метформіну або до будь-якого іншого компонента препарату; будь-який тип гострого метаболічного ацидозу; діабетична прекома; ниркова недостатність тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв); гострі стани, що протикають з ризиком розвитку порушень функцій нирок, такі як зневоднення організму, тяжкі інфекційні захворювання, шок; захворювання, що можуть призводити до розвитку гіпоксії тканин: декомпенсована серцева недостатність, дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок; печінкова недостатність, гостре отруєння алкоголем, алкоголізм. **Особливості застосування:** Комбінації, які не рекомендуються застосовувати: Алкоголь, водорозчинні рентгеноконтрастні речовини. (повну інформацію див. розділи «Особливості застосування») **Спосіб застосування та дози.** Лікування слід розпочинати з 1 таблетки препарату Діаформін® SR 500 мг 1 раз на добу під час вживання їжі, ввечері. Через 10–15 днів проведеного лікування дозу необхідно відкоригувати відповідно до результатів вимірювань рівня глюкози у крові. Повільне збільшення дози може покращити переносимість з боку травного тракту. Максимальна рекомендована доза становить 2000 мг 1 раз на добу, застосовувати під час вживання їжі, ввечері. **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:** 3 роки. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** АТ «Фармак». **Місцезаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74.

1. Згідно інструкції для медичного застосування лікарського засобу ДІАФОРМІН® SR. 2. Мається на увазі покращення комплаєнсу завдяки зменшенню кратності прийому рекомендованої добової дози. 3. Відкриті, порівняльне, рандомізоване, перехресне клінічне випробування з оцінки біоеквівалентності досліджуваного препарату Metformin, таблетки пролонгованої дії, 500 мг та 1000 мг (АТ «Фармак», Україна) тараферентного препарату Glucophage® XR500 мг та 1000 мг («Merk Serono Ltd», Велика Британія), за участю здорових добровольців чоловіків та жінок при одноразовому прийомі натщесерце. 4. Blonde L, Dailey G.E., Jabbour S.A., Reasner C.A., Mills D.J. Gastrointestinal tolerability of extended-release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets — results of a retrospective cohort study // Curr. Med. Res. Opin.—2004.— 20.— 565-72. 5. Наказ - 21 серпня 2023 року №1495

Реклама лікарського засобу. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Р.П. No UA/18679/01/02, від «13» червня 2022р. (наказ МОЗ України від «09» червня 2022 р. No 987). Р.П. No UA/18679/01/01, від «14» квітня 2021р. (наказ МОЗ України від «13» квітня 2021 р. No 721).

Виробник: АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63. тел.: +38(044) 496-87-87
e-mail: info@farmak.ua
веб-сайт: www.farmak.ua
УКР/ПРОМО/05/2023/ДФМ/Л/001



АЙЛАР®

ІНСУЛІН ГЛАРГІН

КОНТРОЛЬ ГЛІКЕМІЇ ЗА СУЧАСНИМИ БІОТЕХНОЛОГІЯМИ



- ✓ біосиміляр оригінального лікарського засобу¹
- ✓ використовується в схемах інсулінотерапії для лікування ЦД у дорослих, підлітків та дітей віком від 2 років²
- ✓ 5 років застосування на фармацевтичному ринку України³

Витяг з інструкції для медичного застосування лікарського засобу Айлар® (Ilar®):

Склад: діюча речовина: інсулін гларгін. Лікарська форма: Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група:** Інсуліни та аналоги тривалої дії для ін'єкцій. Код АТХ А10А Е04. **Показання.** Лікування цукрового діабету у дорослих, підлітків та дітей віком від 2 років. **Противоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу лікарського засобу. **Застосування у період вагітності та годування груддю.** Препарат Айлар® можна призначати під час вагітності, якщо у цьому є потреба. Жодних метаболічних ефектів, спричинених проникненням інсуліну гларгін у організм новонародженого/немовля із грудним молоком, не очікується. **Діти.** Застосовується дітям віком від 2 років. **Побічні реакції.** Як правило, є найчастішою побічною реакцією, що спостерігається під час інсулінотерапії. Вона виникає тоді, коли доза введеного інсуліну набагато перевищує потребу у ньому. Як і при застосуванні будь-яких інших препаратів інсуліну, у місці ін'єкційного введення можуть виникати розлади шкіри та підшкірної клітковини – ліподистрофія та амфілоїдоз шкіри, внаслідок чого швидкість всмоктування інсуліну у місці ін'єкції зменшується. Постійна зміна місця ін'єкції в межах ділянки ін'єкції може допомогти зменшити або запобігти цим реакціям. **Особливості застосування.** Айлар® не є препаратом вибору для лікування діабетичного кетоацидозу. Замість нього у таких випадках рекомендується внутрішньовенне введення звичайного (регуляр) інсуліну. Якщо у результаті лікування не вдається досягти достатнього контролю рівня глюкози або спостерігається тенденція до збільшення епізодів гіпо- чи гіперглікемії, перед тим як змінювати дозування препарату, слід перевірити, чи дотримуються хворий рекомендацій щодо режиму лікування, місця введення препарату, належної техніки ін'єкційного введення, а також оцінити інші важливі фактори, які впливають на ефективність лікування. Перед використанням шприц-ручки слід уважно прочитати інструкцію з її застосування. Айлар® потрібно використовувати відповідно до інструкції. Докладну інформацію про особливості

застосування можна знайти в інструкції до медичного застосування лікарського засобу Айлар®. **Умови зберігання.** Зберігати у недоступному для дітей місці! **Невідкриті картриджі.** Зберігати при температурі від +2 °С до +8 °С (у холодильнику). Не заморозувати! Умови зберігання див. у розділі «Термін придатності». **Упаковка.** По 3 мл у картриджі. По 5 картриджів у блістері, по 1 блістеру в паці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Біокон Байолоджикс Лімітед, Biocon Biologics Limited. АТ «Фармак». Р.П. № UA\15749\01\01, наказ МОЗ України № 56, зміни внесено наказом МОЗ України № 1053 від 20.06.2022 р. Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування дивіться в інструкції до медичного застосування лікарського засобу Айлар®.

1. Оригінальним лікарським засобом є Лантус, ТОВ «Санofi-Авентіс Україна». 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Айлар® (Ilar®). 3. За даними PROXIMA RESEARCH 2023 UKR/ПРОМО/04/2023/АЙЛ/Л/001.

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.

Виробник: АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63.

Тел.: +38 (044) 496-87-87;

e-mail: info@farmak.ua;

веб-сайт: www.farmak.ua



ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 207 Біологічний вік жінок із метаболічним синдромом

Писарук А.В., Чижова В.П., Шатило В.Б.

- 214 Вміст антитиреоїдних антитіл у хворих із хворобою Грейвса та тиреоїд-асоційованою орбітопатією під час медикаментозного лікування та після тиреоїдектомії

Булдигіна Ю.В., Терехова Г.М., Тронько К.М., Клочкова В.М., Белякова Ю.І., Шляхтич С.Л.

- 222 Варіативність показників тиреотропного гормону в клінічній практиці

Болгов М.Ю., Омельчук О.В., Комісаренко І.І.

- 231 Папілярна мікрокарцинома щитоподібної залози: клінічні та патоморфологічні відмінності від великих раків

Горобейко М.Б., Дінець А.В., Хоперія В.Г., Письменна Ю.М., Льовін А.В., Абдалла К.М.

ОГЛЯДИ

- 237 Основні транскрипційні фактори, які беруть участь у функціонуванні стовбурових клітин. Особливості їх активації та експресії в β -клітинах підшлункової залози (частина 2)

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

ORIGINAL PAPERS

- 207 Biological age of women with the metabolic syndrome

Pysaruk A.V., Chyzhova V.P., Shatylo V.B.

- 214 The content of antithyroid antibodies in patients with Graves' disease and thyroid-associated orbitopathy during medical treatment and after thyroidectomy

Buldygina Yu.V., Terekhova H.M., Tronko K.M., Klochkova V.M., Belyakova Yu.I., Shlyakhtych S.L.

- 222 Variability of thyroid-stimulating hormone indicators in clinical practice

Bolgov M.Y., Omelchuk O.V., Komisarenko I.I.

- 231 Papillary thyroid microcarcinoma: clinical and pathomorphological differences from larger cancers

Gorobeiko M.B., Dinets A.V., Hoperia V.H., Pysmenna Yu.M., Lovin A.V., Abdalla K.M.

REVIEW

- 237 Main transcription factors involved in the functioning of stem cells. Characteristics of their activation and expression in the pancreatic β -cells (part 2)

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

Зміст / Table of contents

254 Медулярний рак щитоподібної залози: особливості лікувально-тактичних підходів та післяопераційного менеджменту пацієнтів

Гуда Б.Б., Комісаренко І.І., Кобринська Н.Я., Гамезардашвілі І.В.

270 Ураження органів травлення при цукровому діабеті

Боровець М.О., Радченко О.М., Москва Х.А., Комариця О.Й., Урбанович А.М.

276 Вітамін D і поліморфізм гена VDR як можливі ланки генетичного патогенезу ожиріння та цукрового діабету в дітей та підлітків

Маліновська Т.М., Орленко В.Л., Попова В.В., Соколова Л.К., Кравченко В.І., Булдигіна Ю.В.

ЛЕКЦІЇ

288 Основні наукові досягнення відділу дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» як основа розвитку сучасної української дитячої ендокринології

Большова О.В., Спринчук Н.А., Маліновська Т.М., Лукашук І.В., Кваченюк Д.А., Пахомова В.Г., Вишнеvsька О.А., Самсон О.Я.

254 Medullary thyroid cancer: features of medical and tactical approaches and postoperative management of patients

Guda B.B., Komisarenko I.I., Kobrynska N.Ya., Gamezardashvili I.V.

270 Diabetes related gastrointestinal system disorders

Borovets M.O., Radchenko O.M., Moskva Kh.A., Komarytsya O.Yo., Urbanovych A.M.

276 Vitamin D and VDR gene polymorphism as possible links in the genetic pathogenesis of obesity and diabetes mellitus in children and adolescents

Malinovska T.M., Orlenko V.L., Popova V.V., Sokolova L.K., Kravchenko V.I., Buldyhina Yu.V.

LECTURE

288 The main scientific achievements of the Department of Pediatric Endocrine Pathology of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» as a basis for the development of modern Ukrainian pediatric endocrinology

Bolshova O.V., Sprynchuk N.A., Malinovska T.M., Lukashuk I.V., Kvachenyuk D.A., Pakhomova V.H., Vyshnevskaya O.A., Samson O.Ya.

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 A10B 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 застосовується 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 дієтотерапії та режиму фізичних навантажень, особливо у хворих з надлишковою масою тіла: Для зменшення ускладнень діабету у дорослих пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу і надлишковою масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтотерапії. Протипоказання. Підвищена чутливість до метформіну або до будь-якого іншого компонента лікарського засобу; будь-який тип гострого метаболічного ацидозу (наприклад, лактоацидоз, діабетичний кетоацидоз); діабетична прекома; ниркова недостатність тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв); печінкова недостатність, гостре отруєння алкоголем, алколізм. 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



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



DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-3.207

Біологічний вік жінок із метаболічним синдромом

А.В. Писарук,
В.П. Чижова,
В.Б. Шатило

ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»

Резюме. Пришвидшене старіння в людей похилого віку часто пов'язано з вікзалежними захворюваннями, такими як серцево-судинні захворювання, цукровий діабет 2-го типу (ЦД2). При пришвидшеному старінні розвиваються метаболічні порушення, які характеризуються як метаболічний синдром (МС). Мета роботи полягала в оцінці темпу метаболічного старіння жінок із МС. **Матеріал і методи.** Обстежено 68 практично здорових жінок та 62 жінки з МС у віці від 30 до 80 років. Проводили вимірювання антропометричних показників та метаболічних біомаркерів старіння. Проводили стандартний тест толерантності до глюкози з визначенням інсуліну імуноферментним методом та глюкози в плазмі крові. У сироватці крові визначали загальний холестерин (ХС), тригліцериди, холестерин ліпопротеїдів низької (ХС ЛПНЦ), дуже низької (ХС ЛПДНЦ) та високої (ХС ЛПВЩ) щільності. Розраховували індекс інсулінорезистентності НОМА. Формула для визначення біологічного віку (БВ) отримана методом покрокової множинної регресії. **Результати.** Показано, що більшість антропометричних і біохімічних показників у жінок молодше 60 років із МС вірогідно відрізняються від контрольної групи. Так, у жінок із МС вірогідно більші окружність талії та індекс маси тіла. У них знижена толерантність до вуглеводів: підвищений рівень глюкози та інсуліну через 2 години ГТТ, збільшений індекс НОМА. Також відзначаються порушення жирового обміну: підвищений рівень тригліцеридів та атерогенних фракцій холестерину (ХС ЛПНЦ, ХС ЛПДНЦ) у крові, а також індекс атерогенності та відношення ХС/ХС ЛПВЩ. Водночас концентрація ХС ЛВЩ знижена. У жінок старше 60 років із МС відзначаються менш виражені відмінності з контрольною групою того ж віку: немає вірогідних відмінностей рівнів інсуліну, індексу НОМА та ХС. Разом із тим, фракції холестерину, індекс атерогенності та відношення ХС/ХС ЛПВЩ вірогідно вищі, а ХС ЛПВЩ нижче порівняно з контрольною групою. Формула для розрахунку метаболічного віку (МВ) отримана на підставі антропометричних та біохімічних показників здорових жінок різного віку. Використання покрокової множинної регресії дозволило відібрати найбільш інформативні показники та отримати рівняння, що зв'язує вік жінок без МС з низкою показників ($R=0,81$; $p<0,0001$). Розрахунок МВ у здорових людей показав, що середня абсолютна похибка становить 6,19 року. Серед здорових жінок частка осіб із пришвидшеним типом старіння (різниця між МВ і хронологічним віком (ХВ) 10 років і більше) становила 10,1%, тоді як серед жінок із МС частка осіб із пришвидшеним старінням становила 52,4% ($p<0,05$). Це дозволяє вважати критерій МВ предиктором розвитку МС. **Висновок.** У жінок наявність МС сприяє розвитку пришвидшеного старіння.

Ключові слова: біологічний вік, метаболічні біомаркери старіння, метаболічний синдром.

Біологічний вік – це метод оцінки ступеня розвитку вікових змін, темпу старіння і діагностики прискореного старіння [1-5]. БВ може як збігатися з ХВ, і в цьому випадку процес старіння оцінюється як нормальний, фізіологічний, так і значно перевищувати ХВ. В останньому

випадку старіння оцінюється як пришвидшене. Відомо, що в процесі старіння виникають зміни органів і систем, що сприяють розвитку низки захворювань, зокрема ЦД2. Люди, які прискорено старіють, мають високий ризик розвитку асоційованої з віком патології. Пришвидшене

Оригінальні дослідження

старіння сприяє розвитку метаболічних порушень: збільшення маси тіла, артеріального тиску і зниження толерантності до вуглеводів [6, 7]. Своєю чергою, наявність МС сприяє пришвидшеному старінню.

З клінічної точки зору, МС – це комплекс патологічних станів, що потенціюють один одного. Проте, поняття «МС» як діагноз відсутнє в МКХ-10. Натомість є «діагноз» кардіометаболічних факторів ризику, які згідно з МКХ-10 визначені так: ожиріння – E65–E68; дисліпідемія – E78; АГ – I10–I15; порушена толерантність до глюкози або ЦД – E10–E14.

Також, не існує єдиної класифікації МС, яка була б уніфікована для виявлення осіб групи ризику розвитку серцево-судинних ускладнень чи ЦД2. На сьогодні актуальними є три варіанти ідентифікації МС – відповідно до рекомендацій ВООЗ (1998), Adult Treatment Panel III (АТР-III, 2001) та Міжнародної Федерації по вивченню ЦД (IDF, 2005).

Загальноновживаними є критерії МС, що рекомендуються АТР III (Adult Treatment Panel III або Третього звіту групи експертів по виявленню, оцінці і лікуванню гіперхолестеринемії в дорослих у рамках Національної освітньої програми США/NCER/по ХС, 2005 р.):

- абдомінальний тип ожиріння, виражений як окружність талії >102 см для чоловіків і >88 см для жінок;
- рівень ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л (≥ 150 мг/дл);
- рівень ХС ЛПВЩ: <1,03 ммоль/л для чоловіків і <1,29 ммоль/л для жінок;
- рівень АТ $\geq 130/\geq 85$ мм рт. ст. ;
- рівень глюкози в плазмі крові натще $\geq 6,1$ ммоль/л.

Щодо критерію глюкози в плазмі крові натще $\geq 6,1$ ммоль/л Американською діабетичною асоціацією (American Diabetes Association, ADA) нещодавно встановлений граничний рівень, що становить 5,6 ммоль/л або 100 мг/дл, перевищення якого підвищує ризик розвитку серцево-судинної патології та ЦД2. Тому цей граничний рівень також може бути використаний для встановлення нищої межі визначення рівня глюкози як одного з критеріїв МС.

Також широко обговорюється концепція менопаузного МС, висунута ще в 1997 р. С. Spencer зі співавторами. Автори вивчили вплив менопаузи на чутливість до інсуліну, показники ліпідного і вуглеводного обміну, розподіл жирової

тканини й систему гемостазу. Вони запропонували виділяти менопаузний МС як патогенетичний комплекс факторів ризику серцево-судинних захворювань, і в першу чергу ІХС, в основі якого лежить дефіцит циркулюючих естрогенів, що виявляється при вісцеральному ожирінні в жінок. Інсулін діє у зв'язці з лютеїнізуючим гормоном і з відповідними рецепторами ІФР-1, призводить до підвищеної продукції андрогенів тека-клітинами яєчників, зниження продукції глобуліну, який зв'язує статеві гормони на клітинному рівні. Інсулін бере участь не тільки в транспорті глюкози, регуляції ліпідного обміну і білкового обміну, але й в процесах росту і диференціації ооцита і призводить до виникнення хронічної ановуляції (патологічний стан, при якому зріла яйцеклітина не виходить з яєчника, як наслідок – зачаття не може відбутися), синдрому полікістозних яєчників і гіперандрогенії. Що є причинами порушень менструального циклу, оваріальної дисфункції та безпліддя в жінок. Вивчення цих змін при МС в жінок – мультидисциплінарна проблема, що вимагає комплексного підходу і ранньої діагностики з метою запобігання розвитку кардіометаболічних порушень та зростання БВ жінки.

Розрахунок БВ в більшості робіт базується на вимірюванні кількісних показників, що іменуються біологічними маркерами старіння. Ці показники повинні корелювати з віком, бути доступними для вимірювання в клінічних умовах. Біологічними маркерами можуть виступати найрізноманітніші показники: анатомічні, функціональні, біохімічні, імунологічні, генетичні та епігенетичні [8-11].

Загальноприйнятим математичним методом оцінки БВ є розрахунок рівняння множинної регресії, що зв'язує ХВ і низку кількісних показників [12-14]. Для визначення коефіцієнтів цього рівняння використовують дані обстеження практично здорових людей різного віку. Щоб визначити БВ обстежуваної людини, їй проводять низку досліджень і за отриманою формулою розраховують її вік. Якщо розрахунковий вік істотно перевищує ХВ, тоді робиться висновок про пришвидшене старіння цієї людини. Для використання методу оцінки БВ в клінічній практиці він повинен включати прості тести, доступні у звичайних медичних установах.

Мета роботи полягала в оцінці темпу метаболічного старіння жінок із МС.

Матеріал і методи

Дослідження виконано відповідно до вимог дотримання етичних норм та принципів Гельсінської Декларації. Всім учасникам до початку дослідження було надано письмово детальну інформацію про дослідження. Програма обстеження, інформація для пацієнта та форма поінформованої згоди пацієнта на участь у дослідженні розглянуто та затверджено етичною комісією ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова Національної АМН України». Кожна особа, включена в дослідження, добровільно підписала форму згоди щодо участі в дослідженні.

Відповідно до протоколу дослідження були відібрані 68 жінок у віці від 30 до 80 років без патології серцево-судинної, дихальної, ендокринної та центральної нервової систем, без хронічних захворювань печінки й нирок, патології кровотворної системи. Також були відібрані 62 жінки з МС старші за 30 років. Більшість жінок були середнього віку (44-60 років) відповідно до вікової класифікації ВООЗ (2020). У групах 25-44 років (молодий вік) та 75-90 років (старечий вік) було недостатньо осіб для отримання статистично вірогідних висновків. Тому ми виділили лише дві вікові групи – молодий і середній вік (до 60 років) та літній і старечий вік (після 60 років). Середній вік у жінок із МС становив $55,4 \pm 2,3$ року, а без МС – $52,3 \pm 3,2$ року. Статистичних відмінностей між цими групами немає.

Особи з МС були відібрані відповідно до рекомендацій АТР III 2005 року, де обов'язковим критерієм є наявність абдомінального (вісцерального) ожиріння (окружність талії в європейській популяції ≥ 80 см у жінок і ≥ 94 см у чоловіків) у поєднанні з будь-якими двома з наступних критеріїв:

- концентрація тригліцеридів $>1,7$ ммоль/л (150 мг/дл) або лікування гіпертригліцеридемії;
- концентрація ХС ЛПВЩ $<1,0$ ммоль/л (40 мг/дл) у чоловіків і $<1,3$ ммоль/л (50 мг/дл) у жінок або лікування вказаного ліпідного порушення;
- систолічний артеріальний тиск ≥ 130 мм рт. ст. або діастолічний ≥ 85 мм рт. ст., або лікування раніше діагностованої артеріальної гіпертензії;

- концентрація глюкози в плазмі натще $\geq 5,6$ ммоль/л (100 мг/дл) або фармакологічне лікування ЦД2.

Обстежуваним вимірювали систолічний і діастолічний артеріальний тиск, визначали антропометричні показники: масу тіла та зріст – за допомогою повірених електронних ваг і портативного стадіометра, окружність талії та окружність стегон у положенні стоячи. Індекс маси тіла розраховували як відношення маси тіла в кг до квадрата зросту в метрах.

Проводили забір крові натще та через 2 год після вживання розчину глюкози (75 г у 200 мл води). У сироватці крові визначали загальний ХС, тригліцериди, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПВЩ на автоматичному біохімічному аналізаторі «Autolab» («Boehringer Mannheim», Німеччина). Обстежуваним також проводили стандартний глюкозо-толерантний тест (ГТТ). Концентрацію глюкози в плазмі крові визначали глюкозооксидазним методом на напівавтоматичному біохімічному аналізаторі «BTS-330» («Biosystems S.A.», Іспанія), використовуючи реагенти «Глюкоза» набору «BIO-LA-TEST» («Erba-Lachema», Чехія). Рівень інсуліну в плазмі крові визначали імуноферментним методом наборами «DRG Insulin ELISA» («DRG Instruments GmbH», Німеччина). Для оцінки чутливості тканин до інсуліну розраховували індекс НОМА за формулою: глюкоза плазми натще (ммоль/л) \times інсулін плазми натще (мкОД/мл) / 22,5.

Статистична обробка отриманих даних виконана за допомогою програми Statistica 7 (Stat Soft, USA). Використані стандартні статистичні процедури, що включають варіаційний і регресійний аналіз. Вірогідність відмінностей середніх значень показників у двох групах жінок визначалася за критерієм Стьюдента. Вірогідними вважалися відмінності при $p < 0,05$. Для розрахунку формули МВ використана покрокова множинна регресія. Корекція систематичної похибки регресійного методу виконувалася введенням у формулу поправки за віком.

Результати та обговорення

У табл. 1 і табл. 2 наведено дані обстеження здорових жінок та жінок із МС двох вікових груп (<60 років і ≥ 60 років).

Оригінальні дослідження

Таблиця 1. Показники в здорових жінок (МС-) і жінок із МС (МС+) віком <60 років (M±m)

Table 1. Indicators in healthy women (MS-) and women with metabolic syndrome (MS+) aged <60 years (M±m)

Окружність талії, см Waist circumference, cm	МС(-) MS(-)	МС(+) MS(+)
Окружність талії, см Waist circumference, cm	72,18±1,41	98,38±2,14**
Окружність стегон, см Hip circumference, cm	93,28±1,50	111,20±2,08**
Окружність талії/Окружність стегон Waist/Hip circumferences	0,78±0,01	0,89±0,02**
Маса тіла, кг Weight, kg	61,96±2,00	87,83±2,65**
Зріст, м Height, m	1,65±0,01	1,65±0,01
Індекс маси тіла, кг/м ² Body mass index, kg/m ²	22,72±0,59	32,16±0,91**
Глюкоза натще, ммоль/л Fasting plasma glucose, mmol/L	5,34±0,11	5,81±0,19*
Глюкоза плазми 2-х годинна (ГТТ), ммоль/л Plasma glucose 2 hours (GTT), mmol/L	5,90±0,21	6,55±0,22*
Інсулін натще, мкОД/мл Fasting insulin, μIU/mL	9,14±1,13	14,26±2,28*
Інсулін плазми 2-х годинний (ГТТ), мкОД/мл 2-hour plasma insulin (GTT), μIU/mL	21,67±2,64	34,77±5,80*
Індекс НОМА НОМА index	2,16±0,28	3,69±0,64*
ХС, ммоль/л Cholesterol, mmol/L	4,98±0,16	5,99±0,24**
Тригліцериди, ммоль/л Triglycerides, mmol/L	0,73±0,04	2,73±0,19**
ХС ЛПВЩ, ммоль/л HDL-cholesterol, mmol/L	1,58±0,07	1,08±0,03**
ХС ЛПНЩ, ммоль/л LDL-cholesterol, mmol/L	3,15±0,15	3,79±0,26*
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л VLDL-cholesterol, mmol/L	0,33±0,002	1,18±0,09**
Індекс атерогенності Atherogenic index	2,34±0,11	4,73±0,25**
ХС/ХС ЛПВЩ Total cholesterol/ HDL-cholesterol	3,22±0,10	5,58±0,23**

Примітка: * – p<0,05; ** – p<0,01 порівняно зі здоровими жінками (МС-).
Note: * – p<0,05; ** – p<0,01 comparind with healthy women (MS-).

Таблиця 2. Показники в здорових жінок (МС-) і жінок із МС (МС+) віком ≥60 років (M±m)

Table 2. Indicators in healthy women (MS-) and women with metabolic syndrome (MS+) aged ≥60 years (M±m)

Показники Indicators	МС(-) MS(-)	МС(+) MS(+)
Окружність талії, см Waist circumference, cm	79,57±1,23	98,61±1,34**
Окружність стегон, см Hip circumference, cm	98,76±1,26	108,58±1,30
Окружність талії/Окружність стегон Waist/Hip circumferences	0,81±0,02	0,89±0,01**
Маса тіла, кг Weight, kg	69,58±1,56	84,51±1,55**
Зріст, м Height, m	1,64±0,01	1,63±0,01
Індекс маси тіла, кг/м ² Body mass index, kg/m ²	25,75±0,53	31,26±0,55**
Глюкоза натще, ммоль/л Fasting plasma glucose, mmol/L	5,51±0,14	5,98±0,15*
Глюкоза плазми 2-х годинна (ГТТ), ммоль/л Plasma glucose 2 hours (GTT), mmol/L	6,50±0,41	7,61±0,33*
Інсулін натще, мкОД/мл Fasting insulin, μIU/mL	11,91±2,15	13,37±0,89
Інсулін плазми 2-х годинний (ГТТ), мкОД/мл 2-hour plasma insulin (GTT), μIU/mL	31,92±6,32	46,50±8,68
Індекс НОМА НОМА index	2,92±0,41	3,63±0,27
ХС, ммоль/л Cholesterol, mmol/L	5,56±0,21	5,97±0,19
Тригліцериди, ммоль/л Triglycerides, mmol/L	0,96±0,06	2,63±0,11**
ХС ЛПВЩ, ммоль/л HDL-cholesterol, mmol/L	1,53±0,05	1,10±0,02**
ХС ЛПНЩ, ммоль/л LDL-cholesterol, mmol/L	3,63±0,22	3,71±0,17
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л VLDL-cholesterol, mmol/L	0,44±0,03	1,17±0,05**
Індекс атерогенності Atherogenic index	2,59±0,17	4,45±0,18**
ХС/ХС ЛПВЩ Total cholesterol/ HDL-cholesterol	3,73±0,16	5,39±0,18**

Примітка: * – p<0,05; ** – p<0,01 порівняно зі здоровими жінками (МС-).
Note: * – p<0,05; ** – p<0,01 comparind with healthy women (MS-).

Як видно з отриманих даних, більшість антропометричних і біохімічних показників у жінок молодше 60 років із МС вірогідно відрізняються від контрольної групи. Так, у жінок із МС вірогідно більші окружність талії та індекс маси тіла. У них знижена толерантність до вуглеводів: підвищений рівень глюкози та інсуліну через 2 години ГТТ, збільшений індекс НОМА. Також відзначаються порушення жирового обміну: підвищений рівень тригліцеридів та атерогенних фракцій холестерину (ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ) у крові, а також індекс атерогенності та відношення ХС/ХС ЛПВЩ. Водночас концентрація ХС ЛВЩ знижена.

У жінок старше 60 років із МС відзначаються менш виражені відмінності з контрольною групою того ж віку: немає вірогідних відмінностей рівнів інсуліну, індексу НОМА та ХС. Разом із тим, фракції холестерину, індекс атерогенності та відношення ХС/ХС ЛПВЩ вірогідно вищі, а ХС ЛПВЩ нижче порівняно з контрольною групою.

З одного боку, жінки з МС, незалежно від віку, мають інсулінорезистентність. З іншого – жінки молодшого віку мають показники жінок старше 60 років, тобто, наявність МС у жінок молодшого віку «робить їх старшими». Так, у жінок із МС молодше 60 років профіль глікемії та концентрації інсуліну подібний до жінок старше 60 років із МС.

Імовірно, при практично однакових показниках НОМА-IR у жінок із МС молодше 60 років і в жінок старше 60 років ($3,69 \pm 0,64$ та $3,63 \pm 0,27$ відповідно) у розвитку інсулінорезистентності відіграють роль різні механізми.

Так, у жінок із МС молодше 60 років інсулінорезистентність обумовлена надлишковою вагою та накопиченням вісцерального жиру, а в жінок старше 60 років із МС відіграють роль вікові зміни β -клітин підшлункової залози та контрінсулярних гормонів із розвитком компенсаторної гіперінсулінемії для більш тривалого утримання нормоглікемії [16]. І, при «зриві компенсаторних механізмів» у жінок із МС може розвиватися порушення толерантності до глюкози та ЦД2.

Формула для розрахунку МВ отримана на підставі антропометричних та біохімічних показників здорових жінок різного віку:

- $MV = 0,44 X1 + 1,76 X2 + 0,79 X3 + 2,09 X4 + 1,19 X5 + 0,50 XB - 30,5$, де:
- МВ – метаболічний вік, років/Metabolic age, years;

- X1 – окружність талії, см/Waist circumference, cm;
- X2 – холестерин, ммоль/л/Cholesterol, mmol/L;
- X3 – тригліцериди, ммоль/л/Triglycerides, mmol/L;
- X4 – індекс НОМА / НОМА index;
- X5 – глюкоза плазми 2-х годинна при ГТТ, ммоль/л/2-hour plasma glucose at GTT, mmol/L.

Використання покрокової множинної регресії дозволило відібрати найбільш інформативні показники і отримати рівняння, що зв'язує вік жінок без МС із низкою показників ($R=0,81$; $p<0,0001$). Середня абсолютна похибка розрахунку МВ становила 6,19 року.

Розрахунок темпу метаболічного старіння, як різниці між МВ і ХВ, показав, що темп метаболічного старіння в жінок із МС вірогідно вищий, ніж у здорових жінок в обох вікових групах (рис.). У 52,4% жінок із МС МВ перевищує хронологічний більше ніж на 10 років, тобто вони мають пришвидшене старіння. Водночас у групі здорових людей частка осіб із пришвидшеним старінням становила лише 10,1% ($p<0,05$ між групами).

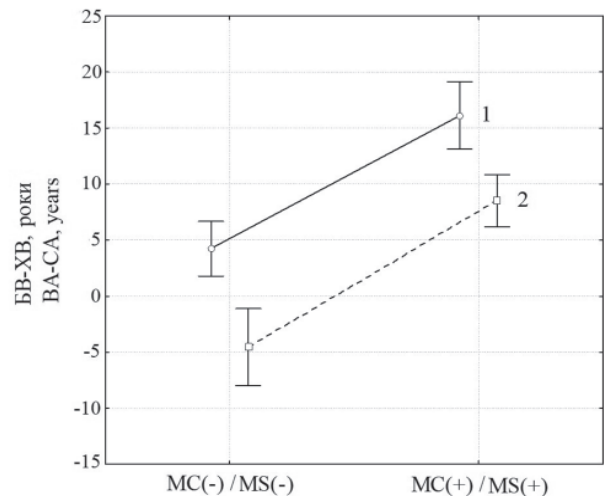


Рис. Темп старіння (БВ-ХВ) в жінок із МС (МС+) та за його відсутності (МС-).

Примітка: вертикальні смужки позначають 0,95 довірчих інтервалів, 1 – жінки віком <60 років, 2 – жінки віком ≥ 60 років.

Fig. Aging rate (BA-CA) in women with metabolic syndrome (MS+) and without it (MS-).

Note: vertical bars indicate 0.95 confidence intervals, 1 – women aged <60 years, 2 – women aged ≥ 60 years.

Оригінальні дослідження

Таким чином, отримані дані свідчать про те, що наявність МС в жінок сприяє розвитку прешвидшеного старіння.

Перспективи подальших досліджень

Використаний нами підхід для оцінки МВ вимагає верифікації на більшій групі людей із МС.

Список використаної літератури

1. Korkushko OV, Shatilo VB. Accelerated aging and ways for its prevention. *Buk Med Herald*. 2009;13(4):153-8. Russian.
2. Cevenini E, Invidia L, Lescai F, Salvioli S, Tieri P, Castellani G, et al. Human models of aging and longevity. *Expert Opin Biol Ther*. 2008 Sep;8(9):1393-405. doi: 10.1517/14712598.8.9.1393.
3. Mitnitski AB, Graham JE, Mogilner AJ, Rockwood K. Frailty, fitness and late-life mortality in relation to chronological and biological age. *BMC Geriatr*. 2002 Feb 27;2:1. doi: 10.1186/1471-2318-2-1.
4. Salthouse TA. Aging and measures of processing speed. *Biol Psychol*. 2000 Oct;54(1-3):35-54. doi: 10.1016/s0301-0511(00)00052-1.
5. Levine ME. Modeling the rate of senescence: can estimated biological age predict mortality more accurately than chronological age? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013 Jun;68(6):667-74. doi: 10.1093/gerona/gls233.
6. Han T, Lean M. Metabolic syndrome. *Medicine*. 2015;43(2):80-7.
7. Халангот НД, Кравченко ВІ, Писаренко ЮМ, Охріменко НВ, Лерман НГ, Ковтун В.А. Дослідження поширеності цукрового діабету, порушеної регуляції глюкози та антропометричні фактори ризику їх розвитку в мешканців літнього віку сільської місцевості України. Попередні дані. *Ендокринологія*. 2014;19(2):119-25 (Khalangot MD, Kravchenko VI, Pysarenko YM, Okhrimenko NV, Lerman NG, Kovtun VA. Prevalence of diabetes mellitus, impaired glucose regulation, and their anthropometric risk factors in elderly residents of rural Ukraine. Preliminary data. *Endokrynologia*. 2014;19(2):119-25. Ukrainian).
8. Belsky DW, Caspi A, Houts R, Cohen HJ, Corcoran DL, Danese A, et al. Quantification of biological aging in young adults. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015 Jul 28;112(30):E4104-10. doi: 10.1073/pnas.1506264112.
9. Bürkle A, Moreno-Villanueva M, Bernhard J, Blasco M, Zondag G, Hoeijmakers JH, et al. MARK-AGE biomarkers of ageing. *Mech Ageing Dev*. 2015 Nov;151:2-12. doi: 10.1016/j.mad.2015.03.006.
10. Cardoso AL, Fernandes A, Aguilar-Pimentel JA, de Angelis MH, Guedes JR, Brito MA, et al. Towards frailty biomarkers: Candidates from genes and pathways regulated in aging and age-related diseases. *Ageing Res Rev*. 2018 Nov;47:214-277. doi: 10.1016/j.arr.2018.07.004.
11. Moreno-Villanueva M, Capri M, Breusing N, Siepelmeyer A, Sevinci F, Ghezzi A, et al. MARK-AGE standard operating procedures (SOPs): A successful effort. *Mech Ageing Dev*. 2015 Nov;151:18-25. doi: 10.1016/j.mad.2015.03.007.
12. Korkushko OV, Pysaruk AV, Chyzhova VP. Estimation of human metabolic age using regression and neural network analysis. *Zaporozhye Medical Journal*. 2021;23(1):60-64. Russian. doi: 10.14739/2310-1210.2021.1.2248893.
13. Caballero FF, Soulis G, Enghuan W, Sánchez-Niubó A, Arndt H, Ayuso-Mateos JL, et al. Advanced analytical methodologies for measuring healthy ageing and its determinants, using factor analysis and machine learning techniques: the ATHLOS project. *Sci Rep*. 2017 Mar 10;7:43955. doi: 10.1038/srep43955.
14. Kröll J, Saxtrup O. On the use of regression analysis for the estimation of human biological age. *Biogerontology*. 2000;1(4):363-8. doi: 10.1023/a:1026594602252.

Список скорочень

БВ – біологічний вік
ГТТ – глюкозо-толерантний тест
МВ – метаболічний вік
МС – метаболічний синдром
ХВ – хронологічний вік
ХС – холестерин
ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїдів низької щільності
ХС ЛПДНЩ – холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності
ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїдів високої щільності
ЦД – цукровий діабет
ЦД2 – цукровий діабет 2-го типу

Biological age of women with the metabolic syndrome

A.V. Pysaruk, V.P. Chyzhova, V.B. Shatylo

State Institution «D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine»

Abstract. An accelerated aging in the elderly is often associated with age-related diseases such as cardiovascular diseases and type 2 diabetes. With accelerated aging, metabolic disorders develop, which are characterized as metabolic syndrome (MS). **The aim of the study** was to assess rate of metabolic aging in women with MS. The formula for determining the BA was obtained by the stepwise multiple regression method. **Material and methods.** 68 practically healthy women and 62 women with MS aged from 30 to 80 years were examined. Anthropometric parameters and metabolic biomarkers of aging were measured. A standard glucose tolerance test was also conducted with the determination of insulin by the immunoenzymatic method and glucose in the blood plasma. Total cholesterol (Cholesterol), triglycerides, low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), very low density (VLDL-C) and high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) were determined in the blood serum. The HOMA insulin resistance index was calculated. The formula for determining biological age was obtained by the method of multiple stepwise regression. **Results.** It has been shown that the majority of anthropometric and biochemical parameters in women younger than 60 years old with MS are significantly observed in the control group. Thus, women with MS tend to have large body circumference and body mass index. They have reduced carbohydrate tolerance: increased glucose and insulin levels after 2 hours of GTT, and increased HOMA index. Fat metabolism disorders are also noted: an increased level of triglycerides and atherogenic cholesterol fractions (LDL-C, VLDL-C) in the blood, as well as the atherogenicity index and C/HDL-C ratio. Fat metabolism disorders are also noted: an increased level of triglycerides and atherogenic cholesterol fractions (LDL-C, VLDL-C) in the blood, as well as an atherogenic index and a cholesterol/HDL ratio. At the same time, the concentration of HDL-C is reduced. In women over 60 years of age with MS, less pronounced differences are noted with the control group of the same age: there are no significant differences in the levels of glucose, insulin, cholesterol and HOMA index. At the same time, cholesterol fractions, atherogenicity index and ratio of HDL-C were significantly higher, and HDL-C was lower compared to the control group.

The formula for calculating metabolic age was obtained on the basis of anthropometric and biochemical parameters of healthy women of all ages. The use of stepwise multiple regression made it possible to select the most informative indicators and obtain an equation linking the age of women without MS with a number of indicators ($R=0.81$; $p<0.0001$). The calculation of MS in healthy people showed that the average absolute error is 6.19 years. Among healthy women, the proportion of individuals with an accelerated type of aging (the difference between MA and chronological age of 10 years and older) was 10.1%, while among women with MS, the proportion of individuals with accelerated aging was 52.4% ($p<0.05$). This allows us to consider the MA criterion as a predictor of the development of MS. **Conclusion.** Our study showed that the presence of MS in women contributes to the development of accelerated aging.

Keywords: biological age, metabolic biomarkers of aging, metabolic syndrome.

Для цитування: Писарук АВ, Чижова ВП, Шатило ВБ. Біологічний вік жінок із метаболічним синдромом. Ендокринологія. 2023;28(3):207-213. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-3.207.

Адреса для листування: Писарук Анатолій Васильович; avpisaruk54@gmail.com; ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», вул. Вишгородська, 67, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Писарук Анатолій Васильович, д-р мед. наук, завідувач лабораторії математичного моделювання процесів старіння, ORCID: 0000-0001-5522-0172; Чижова Валентина Петрівна, д-р мед. наук, головний науковий співробітник відділу клінічної фізіології та патології внутрішніх органів, ORCID: 0000-0002-2282-2975; Шатило Валерій Броніславович, д-р мед. наук, проф., завідувач відділу клінічної фізіології та патології внутрішніх органів, ORCID:0000-0001-6420-000X.

Особистий внесок: Писарук А.В. – статистичний аналіз даних, написання рукопису; Чижова В.П. – збір, аналіз та інтерпретація даних; Шатило В.Б. – концепція та дизайн дослідження, редагування рукопису.

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

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

Стаття: надійшла до редакції 04.01.2023 р.; перероблена 05.05.2023 р.; прийнята до друку 15.09.2023 р.; надрукована 30.09.2023 р.

For citation: Pysaruk AV, Chyzhova VP, Shatylo VB. Biological age of women with the metabolic syndrome. Endokrynologia. 2023;28(3):207-213. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-3.207.

Correspondence address: Pysaruk Anatoly Vasylovych; avpisaruk54@gmail.com; State Institution «D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine», Vyshhorodska Str., 67, Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Pysaruk Anatoliy Vasylovych, Dr. Sci. (Medicine), Head of the Laboratory of Mathematical Modeling of Aging Processes, ORCID: 0000-0001-5522-0172; Chyzhova Valentyna Petrivna, Dr. Sci. (Medicine), Chief Researcher of the Department of Clinical Physiology and Pathology of Internal Organs, ORCID: 0000-0002-2282-2975; Shatylo Valery Bronislavovych, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Head of the Department of Clinical Physiology and Pathology of Internal Organs, ORCID:0000-0001-6420-000X.

Personal contribution: Pysaruk A.V. – statistical data analysis, manuscript writing; Chyzhova V.P. – collection, analysis and interpretation of data; Shatylo V.B. – research concept and design, manuscript editing.

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

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

Article: received January 04, 2023; revised May 05, 2023; accepted September 15, 2023; published September 30, 2023.

Вміст антитиреоїдних антитіл у хворих із хворобою Грейвса та тиреоїд-асоційованою орбітопатією під час медикаментозного лікування та після тиреоїдектомії

Ю.В. Булдігіна¹,
Г.М. Терехова¹,
К.М. Тронько¹,
В.М. Клочкова¹,
Ю.І. Белякова¹,
С.Л. Шляхтич²

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

²Відділення ендокринної хірургії КНП «Київська міська клінічна лікарня №3»

Резюме. Актуальність дослідження зумовлена, як зростаючою кількістю автоімунних захворювань щитоподібної залози, так і не до кінця з'ясованими аспектами патогенезу. **Мета дослідження** – дослідити імунні показники – антитіла до тиреопероксидази (АТПО) і загальні/стимулюючі антитіла до рецепторів тиреотропного гормону (АТ рТТГ) у дебюті хвороби Грейвса (ХГ), а також через 3, 6 і 12 місяців після початку антитиреоїдної терапії та в різні терміни після хірургічного лікування пацієнтів із ХГ залежно від наявності тиреоїд-асоційованої орбітопатії (ТАО). **Матеріал і методи:** усі хворі проходили обстеження та лікування в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» протягом 2010–2019 рр. Гормональні дослідження та визначення АТПО і АТ рТТГ виконували методом хемілюмінесцентного імуноаналізу на аналізаторі Cobas 411 фірми «Roche Diagnostics GmbH» (Німеччина). Визначали вміст тиреотропного гормону (ТТГ), вільного тироксину, вільного трийодтироніну, АТПО і АТ рТТГ. **Результати.** У хворих із ХГ, незалежно від наявності ТАО, рівні АТПО перед початком лікування вірогідно перевищують показники групи порівняння (хворі з токсичною аденомою, ТА) ($274,00 \pm 43,70$ МО/мл проти $10,04 \pm 1,23$ МО/мл; $p < 0,05$) та не змінюються в процесі антитиреоїдної терапії. Рівні АТ рТТГ також вірогідно перевищують показники групи порівняння ($10,41 \pm 0,80$ МО/л проти $0,54 \pm 0,07$ МО/л; $p < 0,05$) та зменшуються лише через 6 місяців після початку антитиреоїдної терапії в 60,96% пацієнтів, незалежно від наявності/відсутності ТАО; надалі їхній рівень стабілізується, що підтверджується результатами контролю через 12 місяців після початку лікування. **Висновки.** 1. У пацієнтів із ХГ, незалежно від наявності ТАО, рівні АТПО перед лікуванням вірогідно перевищують показники групи порівняння (пацієнти з ТА) і не змінюються в процесі антитиреоїдної терапії. 2. Рівні АТ рТТГ у пацієнтів із ХГ вірогідно перевищують показники групи порівняння (пацієнти з ТА) і зменшуються через 6 місяців після початку антитиреоїдної терапії; надалі їхній рівень стабілізується, що підтверджується при

контролі через 12 місяців після початку лікування. 3. Не виявлено відмінностей в рівнях антитиреоїдних антитіл (АТПО та АТ рТТГ) у пацієнтів із ХГ залежно від наявності ТАО. 4. Встановлено, що рівні АТПО та АТ рТТГ поступово зменшуються після виконання тиреоїдектомії (ТЕ), вірогідні зміни фіксуються вже при контролі через 6 місяців після хірургічного втручання і досягають рівня референсних значень через 36 місяців після нього. Доведено, що рівень АТ рТТГ у хворих із ТАО через 6 місяців після ТЕ зменшується у 2,0 раза ($p < 0,05$), через 12 місяців – у 2,8 раза ($p < 0,05$), через 24 місяці зафіксовано зниження рівня АТ рТТГ у 30 разів, при чому отриманий результат не відрізняється від рівня контрольної групи хворих із ТА. Зменшення активності автоімунного процесу призвело до регресії клінічних симптомів ТАО в 14,3% випадків. Отримані результати доцільно враховувати при плануванні медикаментозного лікування пацієнтів із ТАО після ТЕ.

Ключові слова: хвороба Грейвса, тиреотоксикоз, антитіла до тиреопероксидази, антитіла до рецептора ТТГ, лікування тиреоїд-асоційованої орбітопатії.

ТАО (ендокринна орбітопатія, орбітопатія Грейвса, ендокринна орбітопатія, злоякісний екзофтальм, тиреотоксична орбітопатія) – органоспецифічне прогресуюче хронічне автоімунне захворювання, яке проявляється комплексним ураженням м'яких тканин орбіти та характеризується набряком, лімфоцитарною інфільтрацією, проліферацією ретробульбарної жирової клітковини, екстраокулярних м'язів і сполучної тканини, що проявляється різним ступенем екзофтальму й офтальмопарезу [1-7].

Незважаючи на більш ніж півторастолітню історію, етіологія та патогенез захворювання залишаються не вивченими в повній мірі [8]. Клінічні прояви ТАО були описані ще у XII столітті іранським лікарем Ісмаїлом ібн Хасаном Джурджані в книзі «Скарб Хорезмшаха», а інтерес до цієї проблеми, яку дотепер не вирішено остаточно, почали вивчати наприкінці 40-х років XX століття.

За даними різних авторів, ТАО спостерігається в 5-20% пацієнтів із ХГ [9-12]. Загальна поширеність ТАО в європейській популяції досить висока (10 на 10 000 осіб) [13]. Щорічно це захворювання діагностують приблизно в 1 на 10 000 осіб. Вкрай тяжкий перебіг розвивається майже у 9% випадків і призводить до різкого погіршення зору внаслідок розвитку оптичної нейропатії. Жінки хворіють у 4 рази частіше, ніж чоловіки, переважно в працездатному віці 40-60 років [14].

У більшості пацієнтів орбітопатія асоціюється з ХГ (90-95%), автоімунним тиреоїдитом (5%) в еутиреоїдних/гіпотиреоїдних пацієнтів і в 5% – на тлі нормальних рівнів тиреоїдних гормонів і ТТГ за відсутності автоімунної патології в анамнезі (так звана еутиреоїдна ХГ) [15-17].

Донині тривають пошуки в ретробульбарних тканинах антигенів, до яких утворюються

автоантитіла. Результати деяких досліджень свідчать, що в тканинах орбіти може локалізуватися (або експресується) екстраклітинна частина рецептора ТТГ, яка має властивості нефункціонального автоантигену [18]. Одним із найпоширеніших проявів ХГ, які стають причиною інвалідазації хворих, є ТАО.

Останніми десятиліттями отримано беззаперечне підтвердження автоімунного генезу розвитку ТАО за ХГ, лікування якої за ХГ залишається однією з надзвичайно актуальних і складних мультидисциплінарних проблем. Вибір тактики лікування залежить від тяжкості клінічних проявів і передбачає насамперед ліквідацію тиреотоксикозу з подальшим лікуванням ТАО.

Із 1960 р. стероїдна терапія залишається першою лінією лікування ТАО. За протоколами Європейської групи з вивчення ендокринної орбітопатії (European Group on Graves' Orbitopathy, EUGOGO, 2021) для комплексного лікування хворих середнього та тяжкого ступеня рекомендують імуносупресивну терапію препаратами глюкокортикоїдів. Крім того, можливе поєднання останніх із цитостатичними препаратами та інгібіторами тирозинкінази. Проте, незважаючи на великий досвід застосування глюкокортикоїдів при медикаментозному лікуванні пацієнтів із ТАО на тлі ХГ, досі не існує єдиної консенсусної схеми їхнього призначення. Наразі питання оптимального лікування хворих із ТАО на тлі ХГ широко обговорюється та є актуальним для подальшого вивчення.

Мета дослідження: дослідити імунні показники (АТПО, АТ рТТГ) у дебюті ХГ, а також через 3, 6 і 12 місяців після початку антитиреоїдної терапії та в різні терміни після хірургічного лікування пацієнтів із ХГ залежно від наявності ТАО.

Оригінальні дослідження

Матеріал і методи

Усіх хворих обстежували та лікували в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» протягом 2010-2019 рр. Критеріями включення до груп дослідження були: лабораторно підтверджений тиреотоксикоз (підвищені рівні вільного тироксину, вільного трийодтироніну і знижений рівень ТТГ), наявність АТ рТТГ, характерні УЗ ознаки ХГ, наявність ТАО, гістологічно підтверджена «базедофікація» щитоподібної залози.

Гормональні дослідження виконували методом хемілюмінесцентного імуноаналізу на аналізаторі Cobas 411 фірми «Roche Diagnostics GmbH» (Німеччина). Визначали вміст ТТГ, вільного тироксину, вільного трийодтироніну, загальних/стимулюючих АТ рТТГ та АТПО. Референтні значення для ТТГ становили 0,27-4,20 мкМО/мл, для вільного тироксину – 0,93-1,71 нг/дл, для вільного трийодтироніну – 2,02-4,43 пг/мл і для АТПО – <34 МО/мл. Референтні значення для АТ рТТГ становили: для позитивного результату – >1,75 МО/л, для негативного – <1,75 МО/л.

Статистичну обробку отриманих результатів проведено за допомогою пакета статистичних програм Microsoft Excel із використанням методів варіаційної статистики (t-критерія Стьюдента для визначення вірогідності різниці середніх величин). Дані наведено як $M \pm m$. Різницю вважали вірогідною за $p < 0,05$.

Дослідження виконане відповідно до стандартів біоетичного комітету ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (дозвіл від 12.04.2019 р., №28/1-КЕ), основних положень «Конвенції про захист прав і гідності людини щодо застосування біології та медицини: Конвенції про права людини та біомедицину», прийнятої Радою Європи 04.04.1997 р., належної клінічної практики (Good Clinical Practice, GCP) від 1996 р., Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини в якості об'єкта дослідження», прийнятої в червні 1964 року та переглянутої впродовж 1975-2008 рр., і Наказу МОЗ України «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і

Типового положення про комісію з питань етики» від 13.02.2006 р. №66 зі змінами за 2006-2008 рр.

Результати та обговорення

До дослідження було залучено 310 пацієнтів із ХГ, серед яких було 280 жінок і 30 чоловіків, середній вік яких становив $46,06 \pm 1,52$ року. У подальшому вони були розділені на дві групи – одну групу становили 126 пацієнтів із ХГ і ТАО, другу групу – пацієнти з ХГ без ТАО (184 пацієнти).

Згідно з метою дослідження було проаналізовано рівні АТПО та АТ рТТГ у хворих при первинному встановленні/підтвердженні діагнозу, їхньої динаміки при лікуванні антитиреоїдними препаратами, після хірургічного лікування та при післяопераційних рецидивах ХГ.

Для оцінки імунних показників (рівні АТПО, АТ рТТГ) в якості контролю використовували показники хворих на ТА, яка була підтверджена даними сканування щитоподібної залози радіоактивним йодом. Групу становили 36 жінок віком від 36 до 57 років (середній вік становив $49,98 \pm 3,51$ року). Середня тривалість хвороби (а саме тиреотоксикозу на тлі вузлового/багато-вузлового зоба становила $3,12 \pm 0,84$ року). ТА в поодинокому вузлі мала місце у 26 пацієнтів, на тлі багатовузлового зоба – у 10. До контрольної групи хворих із ТА не включали пацієнтів із хронічними аутоімунними захворюваннями, цукровим діабетом та іншими ендокринопатіями.

При аналізі рівнів АТПО виявлено, що в усіх пацієнтів із ХГ (310 хворих) їхній рівень вірогідно перевищував показники хворих контрольної групи і становив $274,00 \pm 43,70$ МО/мл проти $10,04 \pm 1,23$ МО/мл ($p < 0,05$).

При порівнянні рівнів АТПО між групами хворих із ХГ залежно від наявності АО, різниці в рівнях АТПО не спостерігали. Так, у групі хворих із ТАО рівень АТПО становив $278,44 \pm 60,12$ МО/мл проти $231,34 \pm 22,98$ МО/мл у групі з ХГ без ТАО ($p > 0,05$). Результати наведені в **табл. 1**.

У подальшому, ми порівнювали титри АТПО у хворих на ХГ, перед початком тиреостатичної терапії з результатами після 6-місячного курсу лікування, коли в усіх пацієнтів було зафіксовано стан медикаментозної компенсації (середній рівень ТТГ становив $0,93 \pm 0,08$ МО/л).

Таблиця 1. Розподіл середніх значень АТПО у хворих із ХГ залежно від наявності ТАО (M±m)**Table 1.** Distribution of average thyroid peroxidase antibodies (AbTPO) values in patients with Graves' disease (GD) depending on the presence of thyroid-associated orbitopathy (TAO) (M±m)

Групи хворих Groups of patients	Рівень АТПО, МО/мл TPOA level, IU/mL
Загальна група (ХГ) General group (GD)	274,00±43,70 (310)*
ХГ із ТАО GD with TAO	278,44±60,12 (126)*
ХГ без ТАО GD without TAO	231,34±22,98 (184)*
Контрольна група (ТА) Control group (toxic adenoma, TA)	10,04±1,23 (36)

Примітка: * – вірогідність різниці порівняно з контрольною групою (p<0,05).

Note: * – significant difference compared to the control group (p<0.05).

Якщо перед медикаментозним лікуванням у пацієнтів із ХГ і ТАО рівень АТПО становив 278,44±60,12 МО/мл, то через 6 місяців після безперервного лікування він зменшився до 221,52±57,78 МО/мл (p>0,05 за t-критерієм Стьюдента). У хворих із ХГ без ТАО перед початком лікування цей показник становив 231,34±22,98 МО/мл, а при контролі через 6 місяців після початку антитиреоїдної терапії – 219,89±47,15 МО/мл (p>0,05 за t-критерієм Стьюдента). Таким чином, рівень АТПО не змінювався в процесі лікування в пацієнтів із ХГ.

Аналогічним чином було проаналізовано рівні АТ рТТГ у пацієнтів із ХГ загалом і залежно від наявності ТАО. Згідно із завданнями дослідження, АТ рТТГ визначали перед початком антитиреоїдної терапії та на її фоні (через 3, 6 і 12 місяців після початку лікування). З'ясовано, що перед початком лікування у хворих із ХГ (загальна група) рівень АТ рТТГ коливався від 5,90 до 36,90 МО/л і, у середньому, становив 10,41±0,80 МО/л. Цей результат вірогідно перевищував рівень АТ рТТГ у хворих контрольної групи (0,54±0,07 МО/л) (p<0,05).

При порівнянні рівнів концентрації АТ рТТГ в групах, залежно від наявності ТАО, не встановлено вірогідної різниці між групами: у групі хворих із ХГ та ТАО отримано результат 11,07±1,03 МО/л, а в групі без ТАО – 9,29±1,27 МО/л (табл. 2).

Таблиця 2. Порівняльна оцінка рівнів АТ рТТГ у пацієнтів із ХГ та ТА перед лікуванням (M±m)**Table 2.** Comparative assessment of anti receptors of thyroid stimulating hormone antibodies (AbTSHR) levels in patients with GD and TA before treatment (M±m)

Групи хворих Groups of patients	Рівень АТПО, МО/мл TPOA level, IU/mL
Загальна група (ХГ) General group (GD)	10,41±0,80 (310)*
ХГ із ТАО GD with TAO	11,07±1,03 (126)*
ХГ без ТАО GD without TAO	9,29±1,27 (184)*
Контрольна група (ТА) Control group (TA)	0,54±0,07 (36)

Примітка: * – вірогідність різниці порівняно з контрольною групою (p<0,05).

Note: * – significant difference compared to the control group (p<0.05).

При дослідженні середніх значень АТ рТТГ у пацієнтів із ХГ протягом антитиреоїдної терапії (через 3, 6 і 12 місяців після початку лікування) виявлено, що в групах хворих із ТАО і без неї титри АТ рТТГ залишались незмінними при контролі через 3 місяці після початку лікування; вірогідне їхнє зниження (p<0,05) зафіксоване лише через 6 місяців після початку антитиреоїдної терапії (незалежно від наявності ТАО). З'ясовано, що надалі рівень АТ рТТГ стабілізувався і при контролі через 12 місяців після початку терапії вірогідно не відрізнявся від середніх значень, отриманих при контролі через 6 місяців після лікування (табл. 3).

Узагальнюючи отримані результати дослідження рівнів АТПО та АТ рТТГ в процесі тривалого консервативного лікування можна констатувати, що у хворих із ХГ, незалежно від наявності ТАО, рівні АТПО перед лікуванням вірогідно перевищували показники контрольної групи пацієнтів із ТА (p<0,05) і не змінювались у процесі медикаментозної антитиреоїдної терапії. Середні значення АТ рТТГ перед початком лікування також були вірогідно вищими, ніж показники контрольної групи, однак суттєво знижувались (p<0,05) вже через 6 місяців після початку антитиреоїдної терапії. З'ясовано, що через 12 місяців після безперервного лікування значення АТ рТТГ стабілізувались і подальшої тенденції до їхнього зменшення не спостерігали.

Оригінальні дослідження

Таблиця 3. Розподіл середніх значень АТ рТТГ при медикаментозному лікуванні хворих із ХГ залежно від наявності ТАО, МО/л (M±m)

Table 3. Distribution of mean values of AbTSHR during medical treatment of patients with GD depending on the presence of TAO, IU/L (M±m)

Термін обстеження Examination period	ХГ із ТАО GD with TAO (n=126)	ХГ без ТАО GD without TAO (n=184)
До лікування Before treatment	11,07±1,03*	9,29±1,27
Через 3 місяці після лікування 3 months after treatment	9,94±0,98*	8,56±0,78
Через 6 місяців після лікування 6 months after treatment	5,66±0,21*	4,89±0,53*
Через 12 місяців після лікування 12 months after treatment	4,64±1,13*	5,01±0,92*

Примітка: * – вірогідність різниці порівняно з показниками до лікування ($p < 0,05$).

Note: * – significant difference compared to before treatment ($p < 0,05$).

Серед усіх пацієнтів, яких лікували анти-тиреοїдними препаратами більше одного року, стійка ремісія тиреотоксикозу (відсутність клінічної симптоматики та лабораторно підтверджений еутиреοїдний стан протягом 6 місяців після закінчення лікування) була досягнута у 189 (60,96%) пацієнтів. У решти пацієнтів спостерігали рецидиви захворювання при плановому зменшенні дози чи відміні анти-тиреοїдних препаратів.

Відповідно до основних завдань дослідження проведено порівняльний аналіз рівнів концентрації АТПО та АТ рТТГ в різні терміни після хірургічного втручання в 140 хворих, які були прооперовані в хірургічному відділенні ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Групу хворих становили 112 жінок і 28 чоловіків.

Досліджували динаміку зниження рівнів АТПО та АТ рТТГ через 6, 12 і 36 місяців після ТЕ.

Динаміка рівнів АТПО при тривалому спостереженні після ТЕ представлена на **рис. 1**.

Встановлено, що рівень АТПО поступово знижувався протягом усього періоду спостереження після ТЕ: якщо перед лікуванням рівень АТПО становив $265,58 \pm 34,41$ МО/мл, то при контролі через 6 місяців після хірургічного лікування він зменшився до $135,58 \pm 24,4$ МО/мл, через

12 місяців – до $52,75 \pm 10,25$ МО/мл ($p < 0,05$). При контролі рівнів АТПО через 36 місяців після хірургічного лікування, зафіксовано їх зменшення до $18,40 \pm 2,89$ МО/мл.

У зв'язку з тим, що АТ рТТГ є окремим патогенетичним чинником розвитку ТАО за ХГ, окремо вивчали динаміку зміни концентрації даних антитіл у групах хворих залежно від наявності ТАО.

Результати, отримані при аналізі динамічної низки змін рівнів АТ рТТГ у пацієнтів із ХГ як із ТАО, так і без неї продемонстровано на **рис. 2** та **рис. 3**.

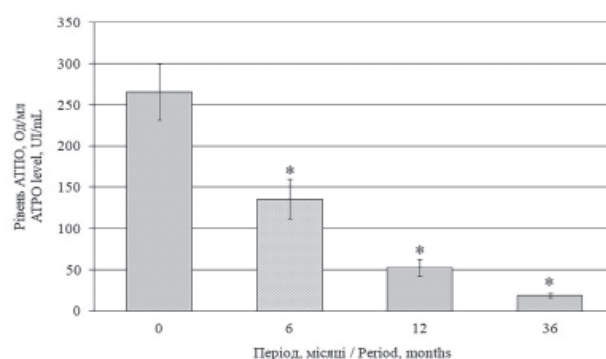


Рис. 1. Рівень АТПО в пацієнтів із ХГ в різні строки після ТЕ.

Примітка: * – $p < 0,05$, різниця порівняно з показником групи «0».

Fig. 1. ATPO level in patients with Graves' disease at different times after thyroidectomy.

Note: * – $p < 0,05$, difference compared to group of «0».

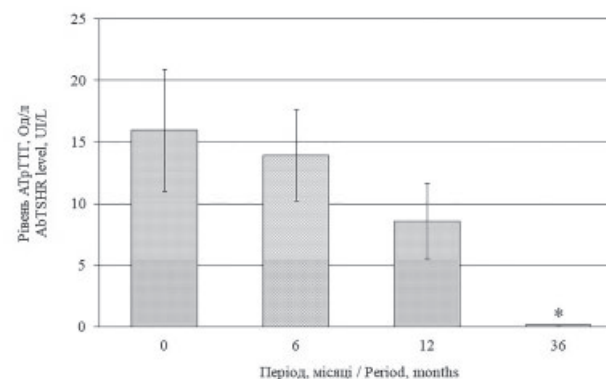


Рис. 2. Рівень АТ рТТГ у пацієнтів із ХГ без ТАО після ТЕ.

Примітка: * – $p < 0,05$, різниця порівняно з показником групи «0».

Fig. 2. AbTSHR level in patients with GD without TAO after TE.

Note: * – $p < 0,05$, difference compared to group of «0».

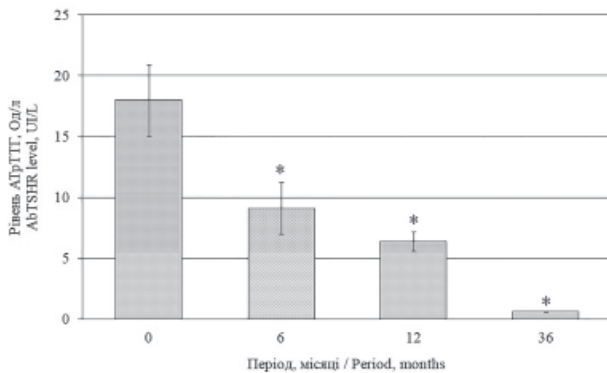


Рис. 3. Рівні АТ рТТГ у хворих із ХГ та ТАО та після ТЕ.

Примітка: * – $p < 0,05$, різниця порівняно з показником групи «0».

Fig. 3. AbTSHR levels in patients with GD and TAO and after TE.

Note: * – $p < 0.05$, difference compared to group of «0»

Як видно з **рис. 2**, у хворих без ТАО рівень АТ рТТГ перед хірургічним втручанням становив $15,99 \pm 4,96$ МО/л, через 6 місяців – $13,93 \pm 3,70$ МО/л ($p > 0,05$). Вірогідне зменшення концентрації АТ рТТГ до $8,55 \pm 3,08$ МО/л зафіксовано через 12 місяців після хірургічного лікування ($p < 0,05$). Ця тенденція надалі зберігалась – через 36 місяців після ТЕ рівень АТ рТТГ становив $0,15 \pm 0,03$ МО/л і знаходився в межах референсних значень.

У хворих із ТАО спостерігали аналогічну динаміку рівнів АТ рТТГ після ТЕ. Перед хірургічним лікуванням рівень АТ рТТГ в цій групі дорівнював $18,01 \pm 2,96$ МО/л, при контролі через 6 місяців спостерігали вірогідне зменшення цього показника до $9,12 \pm 2,11$ МО/л ($p < 0,05$), через 12 місяців – до $6,40 \pm 0,80$ МО/л ($p < 0,05$), через 24 місяці – до $2,52 \pm 0,11$ МО/л ($p < 0,05$), а через 36 місяців цей рівень становив $0,61 \pm 0,01$ МО/л і знаходився в межах референсних значень (**рис. 3**).

Таким чином, з'ясовано, що в усіх пацієнтів із ХГ (310 хворих) рівень АТПО очікувано перевищував показники хворих контрольної групи ($p < 0,05$). При порівнянні рівнів АТПО між групами хворих із ХГ залежно від наявності ТАО, різниці в рівнях АТПО не спостерігалось ($p > 0,05$). При порівнянні титрів АТПО у хворих на ХГ, перед початком тиреостатичної терапії з результатами після 6 місячного курсу лікування, коли в усіх пацієнтів було зафіксовано стан медикаментозної компенсації тиреотоксикозу встановлено, що рівень АТПО не змінювався в процесі лікування у хворих із ХГ. Вірогідної різниці між значеннями АТПО перед і

після лікування антитиреоїдними препаратами не було зафіксовано.

Найбільший інтерес представляло вивчення динаміки рівнів АТ рТТГ, як основних патогенетичних чинників розвитку ХГ та ТАО. Необхідно зазначити, що при порівнянні рівнів концентрації АТ рТТГ залежно від наявності/відсутності ТАО, не встановлено вірогідної різниці між групами. При дослідженні середніх значень АТ рТТГ у пацієнтів із ХГ протягом антитиреоїдної терапії (через 3, 6 і 12 місяців після початку лікування) виявлено, що в групах хворих як із ТАО, так і без неї – титри АТ рТТГ залишались незмінними при контролі через 3 місяці після початку лікування; їхнє вірогідне зниження ($p < 0,05$) зафіксовано лише через 6 місяців після початку антитиреоїдної терапії (незалежно від наявності ТАО). З'ясовано, що надалі рівень АТ рТТГ стабілізувався і при контролі через 12 місяців після початку терапії вірогідно не відрізнявся від середніх значень, отриманих при контролі через 6 місяців після лікування. Отримані нами результати підтверджують наукові дані, що антитиреоїдні препарати не тільки пригнічують окислення й організацію йоду і зменшення синтезу тиреоїдних гормонів, а також мають протизапальну та імуносупресивну дію, що проявляється в зменшенні продукції АТ рТТГ та сприяє досягненню імунологічної ремісії [17].

Після аналізу динаміки рівнів АТ рТТГ в різні строки після тиреоїдектомії виявлено, що рівень антитіл зменшується поступово і досягає рівня здорових осіб тільки через 36 місяців після хірургічного втручання. Різниці в темпах зниження АТ рТТГ в групах хворих із ТАО і без неї не спостерігали. Таким чином, вірогідне зниження АТ рТТГ відбувається поступово, протягом 24 місяців після хірургічного лікування. Цей термін важливо враховувати при плануванні лікування ТАО після ТЕ, оскільки АТ рТТГ є патогенетичним чинником розвитку ТАО за ХГ і їхній високий рівень може впливати на результати лікування.

Висновки

1. У пацієнтів із ХГ, незалежно від наявності ТАО, рівні АТПО перед лікуванням вірогідно ($p < 0,05$) перевищують показники групи порівняння (пацієнти з ТА) і не змінюються в процесі антитиреоїдної терапії.

Оригінальні дослідження

- Рівні АТ рТТГ у пацієнтів із ХГ вірогідно ($p < 0,05$) перевищують показники групи порівняння (пацієнти з ТА) і зменшуються через 6 місяців після початку антитиреоїдної терапії. Надалі їхній рівень стабілізується, що підтверджується при контролі через 12 місяців після початку лікування.
- Не виявлено відмінностей у рівнях антитиреоїдних антитіл (АТПО та АТ рТТГ) у пацієнтів із ХГ залежно від наявності ТАО.
- Виявлено, що рівні АТПО та АТ рТТГ поступово зменшуються після виконання ТЕ, вірогідні зміни ($p < 0,05$) визначаються при контролі через 6 місяців після ТЕ і досягають рівня нормальних референсних значень через 36 місяців після неї.

Список використаної літератури

- Олійник ВА, Терехова ГМ, Булдігіна ЮВ, Федько ТВ, Ключкова ВМ, Раков ОВ, Лисова ЗГ. Лікування глюкокортикоїдами автоімунної офтальмопатії у хворих на дифузний токсичний зоб. *Ендокринологія*. 2017;22(2):108-14 (Olyinyk VA, Terekhova GM, Buldygina YV, Fedko TV, Klochkova VM, Rakov OV, Lysova ZG. Treatment of autoimmune ophthalmopathy in patients with diffuse toxic goiter by glucocorticoids. *Endokrynologia*. 2017;22(2):108-14. Ukrainian).
- Druil D, Du Pasquier Fediaevski L, Vignal Clermont C, Daumerie C. Graves' orbitopathy: diagnosis and treatment. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018 Dec;79(6):656-64. doi: 10.1016/j.ando.2018.08.005.
- Taylor PN, Zhang L, Lee RWJ, Muller I, Ezra DG, Dayan CM, et al. New insights into the pathogenesis and nonsurgical management of Graves orbitopathy. *Nat Rev Endocrinol*. 2020 Feb;16(2):104-16. doi: 10.1038/s41574-019-0305-4.
- Weiler DL. Thyroid eye disease: a review. *Clin Exp Optom*. 2017 Jan;100(1):20-5. doi: 10.1111/cxo.12472.
- Khong JJ, McNab AA, Ebeling PR, Craig JE, Selva D. Pathogenesis of thyroid eye disease: review and update on molecular mechanisms. *Br J Ophthalmol*. 2016 Jan;100(1):142-50. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-307399.
- Limone PP, Mellano M, Ruo Redda MG, Macera A, Ferrero V, Sellari Franceschini S, et al. Graves' orbitopathy: a multidisciplinary approach. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2021 Jun;65(2):157-71. doi: 10.23736/S1824-4785.21.03350-1.
- Bartalena L, Piantanida E, Gallo D, Lai A, Tanda ML. Epidemiology, natural history, risk factors, and prevention of Graves' orbitopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Nov 30;11:615993. doi: 10.3389/fendo.2020.615993.
- Kahaly GJ. Immunotherapies for thyroid eye disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2019 Oct;26(5):250-5. doi: 10.1097/MED.0000000000000493.
- Novaes P, Diniz Grisolia AB, Smith TJ. Update on thyroid-associated Ophthalmopathy with a special emphasis on the ocular surface. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2016 Nov 16;2:19. doi: 10.1186/s40842-016-0037-5.
- Précausta F, Arsène S, Renoult-Pierre P, Laure B, Crinière L, Pisella PJ. Treatment by rituximab on six Grave's ophthalmopathies resistant to corticosteroids. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2017 Feb;78(1):20-6. doi: 10.1016/j.ando.2016.12.002.
- Edmunds MR, Boelaert K. Knowledge of thyroid eye disease in Graves' disease patients with and without orbitopathy. *Thyroid*. 2019 Apr;29(4):557-62. doi: 10.1089/thy.2018.0665.
- Perros P, Hegedüs L, Bartalena L, Marcocci C, Kahaly GJ, Baldeschi L, et al. Graves' orbitopathy as a rare disease in Europe: a European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) position

statement. *Orphanet J Rare Dis*. 2017 Apr 20;12(1):72. doi: 10.1186/s13023-017-0625-1.

- Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, Eckstein A, Kahaly GJ, Marcocci C, et al. The 2016 European Thyroid Association/ European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the management of Graves' orbitopathy. *Eur Thyroid J*. 2016 Mar;5(1):9-26. doi: 10.1159/000443828.
- Пашковська НВ. Ендокринна офтальмопатія при автоімунних захворюваннях щитоподібної залози. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2014;(6):169-73 (Pashkovska NV. Endocrine ophthalmopathy in autoimmune thyroid diseases. *Mizhnarodnyy Endokrynolohichnyy Zhurnal*. 2014;(6):169-73. Ukrainian). doi:10.22141/2224-0721.6.62.2014.76948.
- Lanzolla G, Vannucchi G, Ionni I, Campi I, Sileo F, Lazzaroni E, et al. Cholesterol serum levels and use of statins in Graves' orbitopathy: A new starting pPoint for the therapy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Jan 22;10:933. doi: 10.3389/fendo.2019.00933.15.
- Pouso-Diz JM, Abalo-Lojo JM, Gonzalez F. Thyroid eye disease: current and potential medical management. *Int Ophthalmol*. 2020 Apr;40(4):1035-48. doi: 10.1007/s10792-019-01258-7.
- De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. *Lancet*. 2016 Aug 27;388(10047):906-18. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00278-6.

Список скорочень

АТ рТТГ – антитіла до рецепторів тиреотропного гормону

АТПО – антитіла до тиреопероксидази

ТА – токсична аденома

ТАО – тиреоїд-асоційована орбітопатія

ТЕ – тиреоїдектомія

ТТГ – тиреотропний гормон

ХГ – хвороба Грейвса

The content of antithyroid antibodies in patients with Graves' disease and thyroid-associated orbitopathy during medical treatment and after thyroidectomy

Yu.V. Buldygina¹, H.M. Terekhova¹, K.M. Tronko¹, V.M. Klochkova¹, Yu.I. Beliakova¹, S.L. Shlyakhtych²

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

²Department of Endocrine Surgery of Kyiv City Clinical Hospital No 3

Abstract. The relevance of the study is due to both the growing number of autoimmune thyroid diseases and the aspects of the pathogenesis that have not been fully elucidated. **The aim** was to study immune indicators (antibodies to thyroperoxidase, TPOA) and total/the thyroid-stimulating hormone receptor (TRAb) in the onset of Graves' disease (GD), as well as 3, 6, 12 months after the start of antithyroid therapy and at different times after surgical treatment of patients with GD depending on the presence of thyroid-associated orbitopathy (TAO). **Material and methods.** All patients were examined and treated at the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» during 2010-2019. Hormonal studies and determination of thyroperoxidase antibodies (TPOA) and thyroid stimulating hormone receptor autoantibodies (TRAb) were performed by the chemiluminescent immunoassay on the Cobas 411 analyzer, Roche Diagnostics GmbH (Germany). The content of thyroid-stimulating hormone (TSH), free thyroxine (fT4), free triiodothyronine (fT3), total/stimulating TRAb and TPOA were determined. **The results.** In

patients with GD, regardless of the presence of TAO, TPOA levels before the start of treatment significantly exceed the values of the comparison group (patients with toxic adenoma (274.00 ± 43.70 IU/mL vs. 10.04 ± 1.23 IU/mL; $p < 0.05$) and do not change during antithyroid therapy. Levels of TRAb also significantly exceed those of the comparison group (10.41 ± 0.80 IU/L vs. 0.54 ± 0.07 IU/L; $p < 0.05$) and decrease only in 6 months after the start of antithyroid therapy, in 60.96% of patients, regardless of the presence/absence of TAO, their level stabilizes in the future, which is confirmed by the control results 12 months after the start of treatment. **Conclusions.**

1. In patients with GD, regardless of the presence of TAO, TPOA levels before treatment significantly exceed the values of the comparison group (patients with toxic adenoma) and do not change during antithyroid therapy. 2. TRAb levels in patients with GD significantly exceed the values of the comparison group (patients with toxic adenoma) and decrease in 6 months after starting antithyroid therapy. In the future, their level stabilizes, which is confirmed by monitoring 12 months after the start of treatment. 3. No differences were found in the levels of antithyroid antibodies (TPOA and TRAbs) in patients with GD depending on the presence of TAO. It was established that the levels of TPOA and TRAbs gradually decrease after thyroidectomy, significant changes are recorded already during control 6 months after surgical intervention and reach the level of normal reference values 36 months after it. It has been proven that TRAb level in patients with TAO in 6 months after thyroidectomy decreases by 2 times ($p < 0.05$), after 12 months – by 2.8 times ($p < 0.05$), after 24 months, a decrease in TRAb level was recorded by 30 times, and the obtained result does not differ from the level of the control group of patients with toxic adenoma. A decrease in the activity of the autoimmune process led to the regression of clinical symptoms of TAO in 14.3% of cases. The obtained results should be taken into account when planning drug treatment of patients with TAO after thyroidectomy.

Keywords: Graves' disease, thyrotoxicosis, thyroperoxidase antibodies, thyroid-stimulating hormone receptor antibodies, treatment of thyroid-associated orbitopathy.

Для цитування: Булдігіна ЮВ, Терехова ГМ, Тронько КМ, Клочкова ВМ, Белякова ЮІ, Шляхтич СЛ. Вміст анти tireoїдних антитіл у хворих із хворобою Грейвса та tireoїд-асоційованою орбітопатією під час медикаментозного лікування та після tireoїдектомії. *Ендокринологія*. 2023;28(3):214-221. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-3.214.

Адреса для листування: Булдігіна Юлія Валеріївна, yuliya.buldygina@icloud.com; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Булдігіна Юлія Валеріївна, канд. мед. наук, старш. співроб., провідний науковий співробітник відділу загальної ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0002-9219-2737; Терехова Галина Миколаївна, канд. мед. наук, старш. співроб., провідний науковий співробітник, керівник відділу загальної ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0002-3195-446X; Тронько Катерина Миколаївна – канд. мед. наук, старш. співроб., завідувачка науково-практичного центру офтальмологічних ускладнень у хворих з ендокринною патологією, ORCID: 0000-0003-2704-281X; Клочкова Вікторія Миколаївна, наук. співроб. відділу загальної

ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0002-3153-2144; Белякова Юлія Ігорівна, лікар-ендокринолог відділу загальної ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0003-4650-643X; Шляхтич Сергій Леонівич, канд. мед. наук, завідувач відділення ендокринної хірургії Київського центру ендокринної хірургії КНП «Київська міська клінічна лікарня №3», ORCID: 0000-0002-7784-8320.

Особистий внесок: Булдігіна Ю.В. – концепція та дизайн дослідження, аналіз результатів, підготовка та написання статті; Терехова Г.М. – написання, редагування статті; Тронько К.М. – аналіз результатів, обробка матеріалу; Клочкова В.М. – вивчення літератури за темою, аналіз та обробка матеріалу; Белякова Ю.І. – ведення хворих; Шляхтич С.Л. – збір даних літератури, аналіз та інтерпретація.

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 15.02.2023 р.; перероблена 31.07.2023 р.; прийнята до друку 15.09.2023 р.; надрукована 30.09.2023 р.

For citation: Buldygina YuV, Terekhova HM, Tronko KM, Klochkova VM, Beliakova Yul, Shlyakhtych SL. The content of antithyroid antibodies in patients with Graves' disease and thyroid-associated orbitopathy during medical treatment and after thyroidectomy. *Endokrynologia*. 2023;28(3):214-221. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-3.214.

Correspondence address: Buldygina Yuliya Valeriyivna, yuliya.buldygina@icloud.com; State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine», Vyshgorodska Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Buldygina Yulia Valeriyivna, Cand. Sci. (Medicine), Senior Research, Leading Researcher of the Department of General Endocrine Pathology, State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0002-9219-2737; Terekhova Halyna Mykolaiivna, Cand. Sci. (Medicine), Senior Research, Head of the Department of General Endocrine Pathology, State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0002-3195-446X; Tronko Kateryna Mykolaiivna, Cand. Sci. (Medicine), Head of the Scientific and Practical Center for Ophthalmological Complications in Patients with Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0003-2704-281X; Klochkova Viktoriya Mykolaiivna, Researcher of the Department of General Endocrine Pathology, State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0002-3153-2144; Beliakova Yuliya Ihorivna – Endocrinologist of the Department of General Endocrine Pathology, State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0003-4650-643X; Shlyakhtych Serhiy Leonovych, Cand. Sci. (Medicine), Head of Department of Endocrine Surgery of Kyiv City Clinical Hospital No 3, ORCID: 0000-0002-7784-8320.

Personal contribution: Buldygina Yu.V. – concept and design of research, analysis of results, preparation and writing of the article; Terekhova H.M. – writing, editing the article; Tronko K.M. – analysis of results and interpretation; Klochkova V.M. – study of literature on the topic, analysis and processing of material; Beliakova Yu.I. – management of patients; Shlyakhtych S.L. – literature data collection, analysis and interpretation.

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

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

Article: received February 15, 2023; revised July 31, 2023; accepted September 15, 2023; published September 30, 2023.

Варіативність показників тиреотропного гормону в клінічній практиці

М.Ю. Болгов,
О.В. Омельчук,
І.І. Комісаренко

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

Резюме. Визначення тиреотропного гормону гіпофіза (ТТГ) є одним із найбільш поширених аналізів у світі. У статті розглядається варіабельність рівня ТТГ в крові та її причини в контексті надійності оцінки цього показника. Також обговорюється визначення терміну субклінічного гіпотиреозу, а саме того рівню ТТГ, який повинен бути приводом до призначення тироксину. Більшість авторів на сьогодні вважають, що, в загальному випадку, при первинному виявленні гіпотиреозу, призначення тироксину здебільшого потрібно лише при ТТГ >10 мОд/л. **Мета дослідження** – виявити ступінь розбіжностей між двома вимірюваннями ТТГ з інтервалом не більше 7 діб. Матеріалом дослідження послужили результати неодноразових вимірювань ТТГ (із розмірністю мОд/л) у пацієнтів, за період 2000-2023 рр. Всього таких пар вимірювань ТТГ (із проміжком не більше ніж тиждень) було знайдено в електронному реєстрі 316. Також було проаналізовано випадки, де проміжок між вимірюваннями складав 6, 5, 4 та 3 доби. При цьому пар вимірювань із проміжком у 3 доби виявилось 104. **Результати та обговорення.** Більшість випадків знаходиться в межах розбіжності значень ТТГ до 10 мОд/л, але значна кількість різниць значень двох вимірювань ТТГ є більшою за 10 мОд/л, та навіть може сягати понад 100 мОд/л. Встановлено відсутність залежності від проміжку часу між двома вимірюваннями, віком пацієнта, а також відсутність кореляції різниці вимірювань ТТГ від року вимірювання (2000-2023). Вважаємо, що розбіжності у вимірюваннях ТТГ за декілька днів наперед за все виникають внаслідок наявності циркадних ритмів, імпульсного характеру секреції та впливу зовнішніх факторів (різниці в часі забору, наявності сніданку і т.ін.). **Висновки.** Вперше виявлений результат ТТГ поза межами норми не повинен бути підставою для встановлення діагнозу гіпотиреозу та призначення лікування, окрім випадків, коли він цілком відповідає клінічним ознакам та термінове призначення лікування необхідно для покращення стану хворого. При наявності невідповідності результату ТТГ та клінічної картини бажана перевірка в різних лабораторіях, визначення вільних трийодтироніну та тироксину. У будь-яких клінічних випадках, не слід намагатися підтримувати ТТГ у вузьких межах лічених одиниць, бо фактичні коливання при вимірюванні частіше за все є більшими, що робить такі намагання марними.

Ключові слова: тиреотропний гормон, варіабельність, гіпотиреоз, тироксин, аналізи.

Відомо, що визначення тиреотропного гормону гіпофіза (ТТГ) є одним із найбільш поширених аналізів у світі. Це зрозуміло, бо гормони щитоподібної залози впливають майже на всі без виключення системи організму, а ТТГ є важливим показником зворотного зв'язку в системі тиреоїдного гомеостазу, що є загальновизнаним та підтверджується чисельними дослідженнями

[1, 2]. При цьому набуває першочергового значення коректна оцінка отриманих результатів. Попри наявність відомих референтних значень щодо ТТГ, «баталії» за окремими випадками застосування цих норм ведуться вже багато років та продовжуються по цей час. У цілому, верхня та нижня межі норми за різними лабораторіями коливаються в дуже незначних межах (0,3-0,5

та 4-5 мОд/л відповідно), але застосування цих норм на практиці зазнає суттєвих змін.

Однією з таких ситуацій є вагітність. Так, у рекомендаціях Американської тиреоїдної асоціації (American Thyroid Association, ATA) від 2011 р. зазначалось, що в першому триместрі бажано дотримуватись норми 0,1-2,5 мОд/л, у другому 0,2-3,0 мОд/л, у третьому 0,3-3,0 мОд/л [3]. При цьому, у цих же рекомендаціях, відзначалися розбіжності за окремими дослідниками та за різними расами та популяціями. Як результат обговорення цієї проблеми широким колом спеціалістів, у рекомендаціях ATA від 2017 року з'явилась фраза «визначення верхньої межі ТТГ залишається суперечливим...» [4]. Принципово новою в цих рекомендаціях також виглядає пропозиція «коли це можливо, референтні діапазони для конкретних триместрів повинні визначатись на основі даних місцевого населення, які є репрезентативними». Найбільш важливим тут ми бачимо те, що проблема визначення оптимального рівня ТТГ при вагітності була і залишається дискусійною [5-8], попри наявність достатньо обґрунтованих рекомендацій із чіткими межами.

Треба також відмітити, що увага дослідників до ТТГ була зосереджена не тільки на верхній його межі. Деякі автори відмічають навіть більшу важливість порушення нижньої межі та застерігають від надлишкового лікування (призначення тироксину), зазначаючи при цьому, що ТТГ $\geq 10,0$ мОд/л не був пов'язаним із будь-якими несприятливими наслідками при багатопараметричному аналізі, але, водночас, за даними авторів, ТТГ нижче 0,1 мОд/л збільшував вірогідність передчасних пологів порівняно з контрольною вагітністю [9]. Подібна насторога щодо надлишкової діагностики та лікування гіпотиреозу у вагітних висловлена Yamamoto J.M. зі співавторами на основі аналізу 111 522 вагітних [10]. Більш обережно звучить думка Pearce E., яка на підставі аналізу публікацій за 1982-2022 рр. з головною увагою щодо досліджень останніх років, зазначає, що «у світлі наявних даних доцільно лікувати вагітних жінок із субклінічним гіпотиреозом, особливо якщо рівень ТТГ > 10 мОд/л чи наявні антитіла до тиреопероксидази» [11]. Але також лунає межа саме в 10 мОд/л.

Не менш жваві дискусії розгортаються навколо визначення терміну субклінічного гіпотиреозу, а саме того рівня ТТГ, який повинен

бути приводом до призначення тироксину. Більшість авторів сьогодні вважають, що в загальному випадку призначення тироксину потрібно лише при ТТГ > 10 мОд/л [12-15].

У деяких дослідженнях передопераційний рівень ТТГ визначається як предиктор екстра-тиреоїдного розповсюдження та метастазування папілярних карцином [16]. За даними Xiang Y. зі співавторами існує навіть чітка межа ТТГ (2,615 мОд/л) значення вище якої корелюють із гіршою безрецидивною виживаністю [17].

Перелік робіт, в яких одним із ключових питань постає рівень ТТГ, можна продовжувати. Та хоча висловлюються і застереги щодо переоцінки клінічного значення ТТГ [18-19], він залишається дуже важливим показником у тиреоїдологічній практиці, зокрема, саме на нього, у першу чергу, орієнтуються під час замісної чи супресивної терапії тироксином. Тобто важливість визначення рівня ТТГ не викликає сумнівів, але при цьому вочевидь постає питання надійності оцінки цього показника, особливо зважаючи на прив'язки деяких рекомендацій до конкретних значень впритул до не тільки цілих, але й десятих. Тут важливо зазначити, що саме точність вимірювання, як така, сьогодні, за використання імунохемилюмінесцентного аналізу, здебільшого визнається як достатньо висока, але саме «здебільшого». Так, наприклад, Kalagia T. зі співавторами вже неодноразово наводили дані розбіжностей результатів ТТГ за різними лабораторіями у Великій Британії, які сягали до 30-40% [20-22]. Подібні розбіжності були відмічені також у дослідженні da Silva V.A. [23]. Ці дані отримані на порівнянні результатів із використанням тест-систем Cobas Roche Elecsys 600 (Roche Diagnostics) та Abbott Architect I 2000 (Abbott Diagnostics). Зрозуміло, що такі розбіжності ніяк не можуть сприяти адекватності оцінки окремої клінічної ситуації.

Зважаючи на наявність у нашому Інституті електронного реєстру пацієнтів, де, зокрема, фіксуються результати лабораторних досліджень і який працює вже понад 25 років, була поставлена мета – оцінити розбіжності результатів ТТГ, які виконані упродовж щонайбільше 7 днів. Цей проміжок часу обраний як такий, що не повинен суттєво змінювати ТТГ, зважаючи, що, як відомо, він є інтегральним показником та відображає рівень тиреоїдних гормонів протягом щонайменше останнього місяця.

Оригінальні дослідження

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 підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Матеріалом дослідження послужили результати неодноразових вимірювань ТТГ (з інтервалом щонайбільше 7 діб) у пацієнтів, дані яких знаходяться в електронному реєстрі ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені академіка В.П. Комісаренка НАМН України» за період 2000-2023 рр. Цей наш реєстр працює з 1996 року і на сьогодні налічує понад 350 000 амбулаторних карток. До багатьох із них лікарями та середнім медичним персоналом було введено результати вимірювань ТТГ, за якими й було проведено відбір.

Умовами включення до групи аналізу була наявність двох вимірювань ТТГ, між якими пройшло не більше 7 діб. Всі інші обставини (наявність ЩЗ, її захворювань, приймання тироксину і т.ін.) не враховувались. Такий підхід вважаємо доцільним виходячи з логіки та мети дослідження: виявити саме ступінь розбіжностей між двома вимірюваннями ТТГ. Для оцінки факту наявності таких розбіжностей не мають різниці всі інші фактори. Якщо ми виходимо з того, що ТТГ є «інертним» показником, який не може суттєво змінюватись за лічені дні, то будь-які виявлені розбіжності будуть заслуговувати на нашу увагу. При цьому питання причин цих розбіжностей безумовно є важливим і заслуговує окремої уваги, про що буде йти мова в обговоренні та що може стати предметом подальших досліджень.

Усього таких пар вимірювань ТТГ (із проміжком не більше ніж тиждень) було знайдено в електронному реєстрі 316. Враховуючи, що тиждень все ж таки є проміжком часу, за який більш вірогідні деякі зміни ТТГ, ми окремо проаналізували випадки з цієї групи, де проміжок між вимірюваннями складав 6, 5, 4 та 3 доби. При цьому пар вимірювань із проміжком у 3 доби виявилось 104. Зрозуміло, що найкраще було б аналізувати вимірювання в той самий день, але таких випадків дуже мало і вони не зможуть дати можливості ґрунтовного аналізу. При цьому в літературі такі дані наведено в достатній кількості й на них ми окремо зупинимось в обговоренні. Метою саме власного дослідження, заснованого на даних нашого електронного реєстру, було виявлення факту наявності та масштабу розкиду значень при вимірюваннях ТТГ в умовах реальної клінічної практики.

Аналіз даних було проведено стандартними методами варіаційної статистики.

Результати досліджень

Отримана вибірка включала 316 випадків вимірювань ТТГ з інтервалом не більше ніж 7 діб. Окремо аналізувались вибірки з меншим інтервалом між вимірюваннями (6, 5, 4 та 3 доби), які були отримані як підгрупи.

Головним досліджуваним параметром була розбіжність між двома вимірюваннями ТТГ, яка розраховувалась як різниця за модулем та, таким чином, мала таку саму розмірність (мОд/л). Результати статистичного аналізу всіх цих вибірок різниць наведено в **табл.**

З наведених даних можна бачити, що всі вибірки (як головна, так і окремі підгрупи за меншою кількістю діб між вимірюваннями) не мали нормального розподілу. Тому вимірювання рівня статистичної надійності не мало сенсу. Але кореляція між кількістю діб та різницями значень ТТГ була виміряна за Спірменом і виявила відсутність такої (усі коефіцієнти були $<0,3$, що свідчить про відсутність кореляції).

Наочно розкид різниць значень ТТГ за всіма випадками головної групи (3-7 діб між вимірюваннями) можна побачити на діаграмі розсіювання (**рис. 1**). Більшість випадків знаходиться в межах розбіжності до 10 мОд/л, але значна кількість різниць значень двох вимірювань ТТГ є >10 , та навіть >100 .

Аналогічна за структурою діаграма розсіювання за випадками вимірювання ТТГ з різницею не більше 3-х діб наведена на **рис. 2**. Порівняння цих діаграм демонструє відсутність різниці, тобто залежності від проміжку часу

Таблиця. Статистична характеристика вибірок залежно від інтервалу між вимірюваннями ТТГ

Table. Statistical characteristics of samples depending on the interval between TSH measurements

Показники Parameters	Інтервал між вимірюваннями ТТГ, діб Interval between TSH measurements, days				
	3	4	5	6	7
Кількість випадків Number of cases	104	149	180	230	316
Мінімум Minimum	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Максимум Maximum	148,42	148,42	148,42	148,42	148,42
Арифметична середня Arithmetic mean	42,33	31,79	26,64	26,64	17,89
Медіана Median	4,75	2,25	1,75	1,75	1,21
Мода Moda	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Дисперсія вибірки Sampling variance	2526,55	2157,71	1913,45	1913,45	1316,87
Стандартне відхилення Standard deviation	50,26	46,45	43,74	43,74	36,29
Стандартна похибка Standard error	4,93	3,81	3,26	3,26	2,04
Коефіцієнт варіації, % Coefficient of variation, %	118,7	146,1	164,2	164,2	202,9
Асиметричність Asymmetry	-0,6	-1,11	-1,40	-1,40	-2,12
Екссес Excesis	-1,27	-0,36	0,4	0,4	3,16
Кореляція Спірмена між кількістю діб та різницею значень ТТГ Spearman's correlation between the number of days and the difference in TSH values	0,14	-0,13	-0,19	-0,19	-0,21

між двома вимірюваннями. В інтервалі 3-х діб також спостерігаються фактично всі рівні розкиду з перевагою до незначних (<10 мОд/л), але наявності і всіх інших.

Ми також провели пошук кореляції різниці вимірювань ТТГ від року вимірювання (2000-2023 рр.), але відповідний коефіцієнт Спірмена становив 0,04 (кореляція відсутня). Аналогічний коефіцієнт кореляції між віком пацієнта на час тестування та різницею ТТГ між двома вимірами становив 0,004, тобто нема ніяких підстав стверджувати, що вік може мати значення у вірогідності виявлення розбіжностей між двома вимірами ТТГ. Треба також наголосити, що відсутність зв'язку з роком виміру була

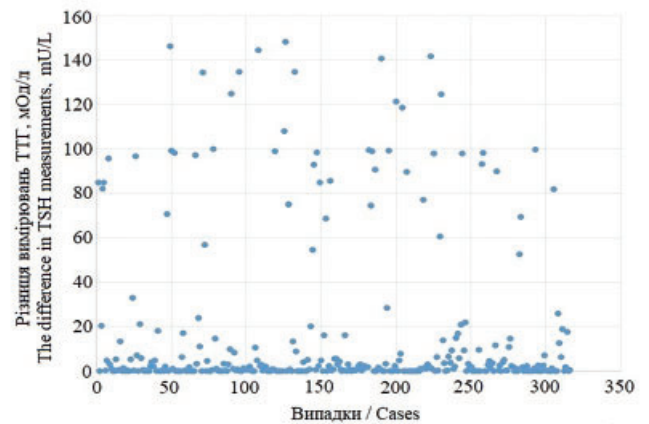


Рис. 1. Діаграма розсіювання різниці ТТГ у межах 3-7 днів вимірів.

Fig. 1. Scatter diagram of TSH difference within 3-7 days of measurements.

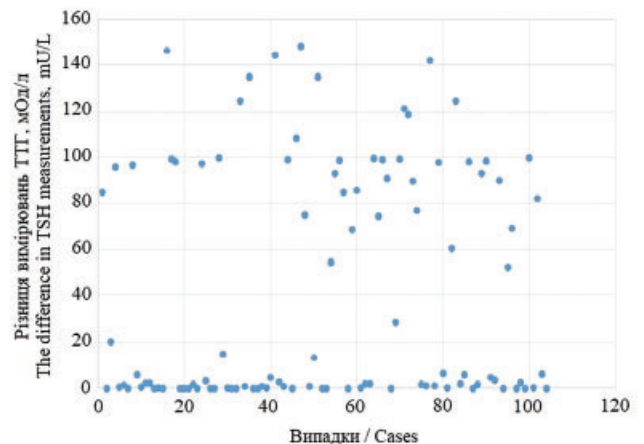


Рис. 2. Діаграма розсіювання різниці ТТГ у межах 3-х днів вимірів

Fig. 2. Scatter diagram of TSH difference within 3 days of measurements.

Оригінальні дослідження

отримана на достатньо великому інтервалі часу (23 роки), а за цей період поступово змінювалися методики вимірювання в різних лабораторіях (тест-системи та апаратура).

Хоча діаграми розсіювання надають уявлення щодо розкиду значень та візуально підтверджують відсутність кореляцій, найбільш інформативною нам видається діаграма всіх випадків за кількістю днів між вимірюваннями та у відсотках (рис. 3).

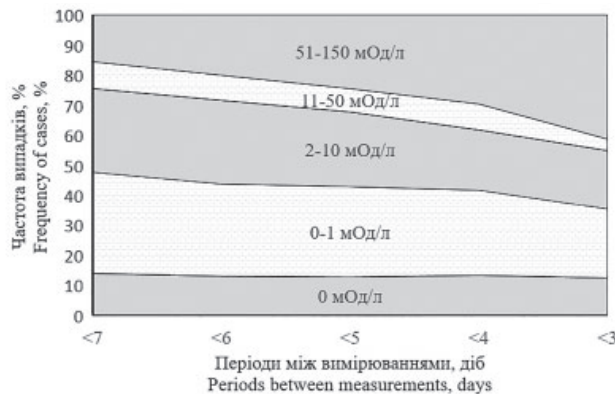


Рис. 3. Діаграма різниці ТТГ у межах 3-7 днів вимірів у відсотках.

Fig. 3. Diagram of the difference of TSH within 3-7 days of measurements in percentage.

Цікавим на наш погляд є той факт, що кількість випадків найбільшої різниці між вимірюваннями ТТГ зростає в напрямку зменшення кількості днів між вимірюваннями. При цьому відсоток випадків за відсутності різниці між двома вимірюваннями залишається сталим, демонструючи повну відсутність залежності від кількості днів між аналізами. Відсоток різниць до 1 мОд/л також виглядає майже незмінним, але все ж таки очевидно має тенденцію до зменшення в напрямку кількості днів між вимірами.

Обговорення

Проведене дослідження не ставило на меті оцінку якості виконання досліджень ТТГ, хоча ми розуміємо, що фактори, які впливають на результат вимірювання (чисто технологічні) безумовно існують. Починаючи від дотримання всіх аспектів забору крові, та закінчуючи якістю тест-систем та обладнання. Але сьогодні технологія лабораторних досліджень досягла

високого рівня і саме якість визначення ТТГ є одним із прикладів високо якісних точних вимірювань. Чому ж тоді існують такі великі розбіжності між вимірюваннями за лічені дні? І це не є поодиноким випадком, отримані результати не становлять «революційної знахідки». Розбіжності результатів за різними лабораторіями вже було розглянуто в цій статті [20-22], але чи тільки цим фактором пояснюються всі розбіжності? Зважаючи на клінічний напрямок нашого дослідження, декілька слів спочатку треба сказати про індивідуальну варіабельність ТТГ. Цей факт здебільшого не пов'язаний із різницею вимірювань у декілька днів, але має значення в контексті визначення меж норми як таких. Ще на початку ХХІ століття було опубліковано дослідження щодо значної індивідуальної варіабельності результатів ТТГ [24-25]. Автори наголошують, що загальноприйняті межі норми можуть неадекватно відображати окрему клінічну ситуацію, підкреслюють необхідність розробки референтних значень на основі популяції. Уважне ставлення до оцінки результатів ТТГ призвело до появи численних публікацій, в яких доводиться вплив на рівень ТТГ віку, статі, раси та безлічі внутрішніх та зовнішніх факторів [26-28]. Низка досліджень присвячена впливу вживання йоду на результати ТТГ [29-30]. У французькому дослідженні Raverot V. зі співавторами зазначається, що використання вікових та статевих норм призвело до перекаліфікації діагнозів (гіпотиреоз/еутиреоз/тиреотоксикоз) до 65,1% жінок та до 37,7% чоловіків [31]. Подібні дані наводить Yamada S. зі співавторами [32]. За їх результатами приблизно в 60% (216/358) жінок, у яких було діагностовано субклінічний гіпотиреоз із використанням референтних діапазонів, рекомендованих виробником, були нормальні результати при використанні вікових та статевих референтних діапазонів.

Крім того, існує багато досліджень, в яких доводиться наявність циркадних ритмів рівня ТТГ [28, 33-34]. За даними Sviridopova M.A. зі співавторами діапазон циркадної мінливості ТТГ досягав рівня 73% [33]. Також важливим, у контексті причин виникнення великої різниці між вимірюваннями ТТГ протягом кількох днів, є імпульсний характер виділення ТТГ, на що звертали увагу Warade J. зі співавторами, вказуючи, що вивільнення здійснюється з інтервалом у 60-90 хвилин [35]. Ще в 1993 році Samuels M.H.

зі співавторами досліджували вплив ін'єкцій тиротропін-релізінг гормону на характер імпульсів вивільнення ТТГ та встановили, що імпульсний вхід тиротропін-релізінг гормону в гіпофіз не визначає імпульсний викид ТТГ. Однак, зазначають автори, тиротропін-релізінг гормон може модулювати амплітуду імпульсу ТТГ [36].

В одній з останніх робіт із субклінічного гіпотиреозу стверджується, що рівні ТТГ можуть змінюватись до 50% між тестами, а щоденні коливання в людей можуть становити 26% [37].

Отримані в нашому дослідженні результати цілком узгоджуються зі всіма наведеними даними. Ми вважаємо, що саме за рахунок наявності циркадних ритмів, імпульсного характеру секреції та впливу зовнішніх факторів (різниці в часі забору, наявності сніданку і т.ін.), виникають подібні розбіжності у вимірюваннях ТТГ за декілька днів. Ще одним важливим фактором у питанні оцінки результатів ТТГ є той аспект, що проведення докладних наукових досліджень у переважній більшості планують з окремою увагою щодо якості проведених вимірювань, враховуючи виробників тест-систем, апаратуру, методики і т.ін. Але в реальній клінічній практиці лікарі отримують результати ТТГ з різних лабораторій (наша клініка обслуговує пацієнтів зі всієї України) та вимушені відштовхуватись від наявних результатів. Немає в клініциста можливості записати пацієнта в наукову програму та багаторазово і надійно виміряти ТТГ із дотриманням всіх вимог, які існують при виконанні наукових досліджень (та тільки після цього ставити діагноз та надавати рекомендації). Саме тут, на наш погляд, може бути одна з головних причин розподілу між «чистими» науковцями, які здебільшого є «законодавцями» в розробці рекомендацій та норм, і клініцистами, особливо першої ланки, які мають справу з реальними пацієнтами та всіма їх особливостями. Так, зокрема, призначення кожного додаткового аналізу може бути складним для пацієнта за звичайними умовами відстані до лабораторії та коштів на дослідження. Водночас, на максимально точно налаштованому обладнанні та з використанням сучасних тест-систем виконуються наукові дослідження та з використанням складних методів статистичного багатфакторного аналізу розробляються саме ті межі норми, які надійно їм відповідають. Хоча саме поняття норми, якщо його розглядати прискіпливо, виявиться зовсім не

таким простим та легко зрозумілим, а виявиться початком складної філософської дискусії.

Повертаючись до отриманих нами даних, які підтверджують той факт, що до окремо отриманого вимірювання ТТГ не слід відноситись як до «істини в останній інстанції», треба зауважити, що отримане збільшення відсотка різниці між вимірюваннями при зменшенні часового інтервалу між ними (від 7 до 3 діб) пояснюється, на наш погляд, тим простим фактом, що саме, коли виникали розбіжності між клінічною картиною та результатами ТТГ, проводилось повторне дослідження. З цим припущенням можна сперечатись, але воно нам здається найбільш вірогідним, не знімаючи впливу всіх розглянутих вище факторів.

Можливо в читача клініциста виникають дуже сумні висновки, бо така кількість можливих причин зміни окремо отриманого результату ТТГ фактично позбавляє його підстав для встановлення діагнозу та призначення лікування. На жаль, частково так безумовно і є насправді. Зважаючи на це, децю не зовсім адекватно виглядають рекомендації щодо дотримання ТТГ у деяких вузьких межах, як, наприклад, при вагітності. Але такі рекомендації є, вони затверджуються міжнародними товариствами провідних фахівців і видаються як основа для прийняття рішень лікарям. Так, наприклад, у дослідженнях останніх років, на підставі проведеного аналізу, стверджується, що лікування тироксином вагітних жінок із субклінічним гіпотиреозом знижує ризик невиношування вагітності, передчасних пологів та гестаційної гіпертензії [38-39]. При цьому зовсім не розглядається питання адекватності тих чи інших референтних значень ТТГ, вважається, що це питання зрозуміло без пояснень, а хто не в курсі, то може почитати міжнародні рекомендації та запам'ятати собі ті значення, які прийняті поважними професіоналами.

Ні в якому разі ми не намагаємось зменшити доцільність та обґрунтованість ані професіоналів (науковців та клініцистів), ані всі ланки лабораторної служби. Всі виконують свою роботу і, за замовченням, намагаються це робити якнайкраще. Але, інколи між окремими ланками виникають суперечності. Одне з таких, на наш погляд, це проголошення точних меж норми ТТГ на підставі чисельних ґрунтовних досліджень (з одного боку), та (з іншого) виявлення коливань ТТГ за великою кількістю факторів, зокрема таких, які впливають буквально на час взяття крові (зважаючи на імпульсний характер продукції), не

Оригінальні дослідження

кажучи вже про відстань до лабораторії, час підйому пацієнта, сніданок та таке інше.

Які ж можна зробити практичні висновки з цих багаточисленних та інколи суперечливих даних? На наш погляд вони можуть бути зроблені, та можуть допомогти лікарям у практичній роботі з пацієнтами.

По-перше, треба визнати, що рівень ТТГ не є сталим. Так, наприклад, всім відомо, що саме нерівномірне надходження та виведення йоду не дозволяє орієнтуватись на одноразово проведене дослідження його вмісту в сечі для встановлення рівня насиченості організму цим мікроелементом. У дослідженні Pearce E.N. зі співавторами зазначено, що для визначення йодного статусу людини з точністю 20% потрібно 10 вимірювань [40]. Скоріше за все, до рівня ТТГ також треба відноситись, як до такого, який може мати суттєві коливання упродовж годин та діб, та не намагатись за одноразово визначеним показником робити «далекосяжні» висновки, особливо коли вони не відповідають клінічній ситуації. Треба також віддати належне та визнати, що клінічні ознаки при незначних змінах тиреоїдного статусу здебільшого неспецифічні. Ми вважаємо, що це є додатковою підставою не поспішати з встановленням діагнозу та призначенням лікування.

По-друге, можна вважати доведеним, що існують достатньо суттєві коливання норми для окремих груп людей (вікові, статеві, расові та т.ін.). Не завжди існуючі норми, особливо розроблені в інших регіонах (країнах, популяціях та т.ін.) можуть бути застосовані безпосередньо в окремому випадку до конкретного пацієнта. При цьому коливання індивідуальних референтних значень (в однієї людини) треба визнати значно меншими. Звідси випливає, що в тих випадках, коли пацієнт спостерігається тривалий час та має достатньо вимірювань ТТГ, можна з більшою надійністю оцінювати навіть невеликі коливання ТТГ, зокрема при проведенні замісної терапії. Однак, навіть в цьому випадку, ця рекомендація не може бути абсолютною, бо є фактори, які впливають на рівень ТТГ і протягом доби.

По-третє, коли мова йде про титрування дози тироксину, то вкрай важливо намагатись визначати ТТГ в максимально однакових умовах. Треба підкреслити, що не настільки важливим є саме час аналізу чи наявність сніданку як такого, скільки однаковість всіх умов. Бо таким чином

ми зменшуємо вплив цілої низки факторів, які впливають на результат вимірювання. Фактично тільки імпульсивність вивільнення ТТГ не може бути врахована надійно, все інше здебільшого можливо відтворювати майже однаково – підйом, ранкові процедури, шлях до лабораторії, взяття крові.

Висновки

Підсумовуючи отримані результати та враховуючи наведені дані літератури, пропонуємо клініцистам дотримуватись таких підходів:

1. Вперше виявлений результат ТТГ поза межами норми не повинен бути підставою для встановлення діагнозу та призначення лікування, окрім випадків, коли він цілком відповідає клінічним ознакам та термінове призначення лікування необхідно для покращення стану хворого.
2. Будь-яка зміна ТТГ, навіть на декілька одиниць, не повинна бути самостійною підставою для клінічних висновків, завжди треба оцінювати скарги, історію захворювання та динаміку попередніх результатів.
3. При наявності невідповідності результату ТТГ та клінічної картини бажана перевірка в різних лабораторіях, визначення T_3 та T_4 вільних.
4. Скоріше за все, у будь-яких клінічних випадках, не слід намагатись підтримувати ТТГ у вузьких межах лічених одиниць (тим більше десятих), бо фактичні коливання при вимірюванні (з огляду на всі фактори) частіше за все є більшими, що робить такі намагання марними.
5. При титруванні дози тироксину важливо процедуру визначення ТТГ відтворювати максимально однаково, що важливіше, ніж самі по собі факти наявності сніданку, часу взяття крові та т.ін.

Список використаної літератури

1. Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, Monzani F, Peeters RP, Razvi S, et al. 2013 ETA guideline: management of subclinical hypothyroidism. *Eur Thyroid J.* 2013 Dec;2(4):215-28. doi: 10.1159/000356507.
2. Andersen S, Karmisholt J, Bruun NH, Riis J, Noahsen P, Westergaard L, et al. Interpretation of TSH and T4 for diagnosing minor alterations in thyroid function: a comparative analysis of two separate longitudinal cohorts. *Thyroid Res.* 2022 Oct 10;15(1):19. doi: 10.1186/s13044-022-00137-1.
3. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during

- pregnancy and postpartum. *Thyroid*. 2011 Oct;21(10):1081-125. doi: 10.1089/thy.2011.0087.
4. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid*. 2017 Mar;27(3):315-89. doi: 10.1089/thy.2016.0457.
 5. 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.
 6. Sheehan MT. Biochemical testing of the thyroid: TSH is the best and, oftentimes, only test needed – a review for primary care. *Clin Med Res*. 2016 Jun;14(2):83-92. doi: 10.3121/cmr.2016.1309.
 7. Martínez M, Soldevila B, Lucas A, Velasco I, Vila L, Puig-Domingo M. Hypothyroidism during pregnancy and its association to perinatal and obstetric morbidity: a review. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2018 Feb;65(2):107-13. English, Spanish. doi: 10.1016/j.endinu.2017.11.009.
 8. Korevaar TIM. The upper limit for TSH during pregnancy: why we should stop using fixed limits of 2.5 or 3.0 mU/l. *Thyroid Res*. 2018 May 21;11:5. doi: 10.1186/s13044-018-0048-7.
 9. Lemieux P, Yamamoto JM, Nerenberg KA, Metcalfe A, Chin A, Khurana R, et al. Thyroid laboratory testing and management in women on thyroid replacement before pregnancy and associated pregnancy outcomes. *Thyroid*. 2021 May;31(5):841-9. doi: 10.1089/thy.2020.0609.
 10. Yamamoto JM, Metcalfe A, Nerenberg KA, Khurana R, Chin A, Donovan LE. Thyroid function testing and management during and after pregnancy among women without thyroid disease before pregnancy. *CMAJ*. 2020 Jun 1;192(22):E596-E602. doi: 10.1503/cmaj.191664.
 11. Pearce EN. Management of hypothyroidism and hypothyroxinemia during pregnancy. *Endocr Pract*. 2022 Jul;28(7):711-8. doi: 10.1016/j.eprac.2022.05.004.
 12. Hypothyroidism in adults. Levothyroxine if warranted by clinical and laboratory findings, not for simple TSH elevation. *Prescrire Int*. 2015 Oct;24(164):241-4, 246.
 13. Bekkering GE, Agoritsas T, Lytvyn L, Heen AF, Feller M, Moutzouri E, et al. Thyroid hormones treatment for subclinical hypothyroidism: a clinical practice guideline. *BMJ*. 2019 May 14;365:l2006. doi: 10.1136/bmj.l2006.
 14. Brito JP, Ross JS, El Kawkgi OM, Maraka S, Deng Y, Shah ND, et al. Levothyroxine use in the United States, 2008-2018. *JAMA Intern Med*. 2021 Oct 1;181(10):1402-5. doi: 10.1001/jamainternmed.2021.2686.
 15. Wilson SA, Stem LA, Bruehlman RD. Hypothyroidism: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2021 May 15;103(10):605-13.
 16. Demircioglu ZG, Demircioglu MK, Aygun N, Akgun IE, Unlu MT, Kostek M, et al. Relationship between thyroid-stimulating hormone level and aggressive pathological features of papillary thyroid cancer. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul*. 2022 Mar 28;56(1):126-31. doi: 10.14744/SEMB.2022.14554.
 17. Xiang Y, Xu Y, Bhandari A, Sindan N, Hirachan S, Yang Q, et al. Serum TSH levels are associated with postoperative recurrence and lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma. *Am J Transl Res*. 2021 Jun 15;13(6):6108-16.
 18. Hoermann R, Midgley JE. TSH measurement and its implications for personalised clinical decision-making. *J Thyroid Res*. 2012;2012:438037. doi: 10.1155/2012/438037.
 19. Hoermann R, Midgley JE, Larisch R, Dietrich JW. Is pituitary TSH an adequate measure of thyroid hormone-controlled homeostasis during thyroxine treatment? *Eur J Endocrinol*. 2013 Jan 17;168(2):271-80. doi: 10.1530/EJE-12-0819.
 20. Kalaria T, Sanders A, Fenn J, Ashby HL, Mohammed P, Buch HN, et al. The diagnosis and management of subclinical hypothyroidism is assay-dependent- Implications for clinical practice. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021 Jun;94(6):1012-6. doi: 10.1111/cen.14423.
 21. Kalaria T, Sanders A, Ford C, Buch H, Fenn JS, Ashby HL, et al. Biochemical assessment of adequate levothyroxine replacement in primary hypothyroidism differs with different TSH assays: potential clinical implications. *J Clin Pathol*. 2022 Jun;75(6):379-82. doi: 10.1136/jclinpath-2020-207316.
 22. Kalaria T, Fenn J, Sanders A, Ford C, Gama R. Clinical concordance assessment should be an integral component of laboratory method comparison studies: A regression transference of routine clinical data approach. *Clin Biochem*. 2022 May;103:25-8. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2022.02.008.
 23. da Silva VA, de Almeida RJ, Cavalcante MP, Pereira Junior LA, Reis FM, Pereira MF, et al. Two thyroid stimulating hormone assays correlated in clinical practice show disagreement in subclinical hypothyroidism patients. *Clin Biochem*. 2018 Mar;53:13-8. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2017.12.005.
 24. Andersen S, Pedersen KM, Bruun NH, Laurberg P. Narrow individual variations in serum T(4) and T(3) in normal subjects: a clue to the understanding of subclinical thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Mar;87(3):1068-72. doi: 10.1210/jcem.87.3.8165.
 25. Andersen S, Bruun NH, Pedersen KM, Laurberg P. Biologic variation is important for interpretation of thyroid function tests. *Thyroid*. 2003 Nov;13(11):1069-78. doi: 10.1089/105072503770867237.
 26. Kutluturk F, Yildirim B, Ozturk B, Ozyurt H, Bekar U, Sahin S, et al. The reference intervals of thyroid stimulating hormone in healthy individuals with normal levels of serum free thyroxine and without sonographic pathologies. *Endocr Res*. 2014;39(2):56-60. doi: 10.3109/07435800.2013.824896.
 27. Walsh JP. Thyroid function across the lifespan: do age-related changes matter? *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2022 Apr;37(2):208-19. doi: 10.3803/EnM.2022.1463.
 28. van der Spoel E, Roelfsema F, van Heemst D. Within-person variation in serum thyrotropin concentrations: main sources, potential underlying biological mechanisms, and clinical implications. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Feb 24;12:619568. doi: 10.3389/fendo.2021.619568.
 29. Xing D, Liu D, Li R, Zhou Q, Xu J. Factors influencing the reference interval of thyroid-stimulating hormone in healthy adults: A systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021 Sep;95(3):378-89. doi: 10.1111/cen.14454.
 30. Park SY, Kim HI, Oh HK, Kim TH, Jang HW, Chung JH, et al. Age- and gender-specific reference intervals of TSH and free T4 in an iodine-replete area: Data from Korean National Health and Nutrition Examination Survey IV (2013-2015). *PLoS One*. 2018 Feb 1;13(2):e0190738. doi: 10.1371/journal.pone.0190738.
 31. Raverot V, Bonjour M, Abeillon du Payrat J, Perrin P, Roucher-Boulez F, Lasolle H, et al. Age- and sex-specific TSH upper-limit reference intervals in the general french population: there is a need to adjust our actual practices. *J Clin Med*. 2020 Mar 14;9(3):792. doi: 10.3390/jcm9030792.
 32. Yamada S, Horiguchi K, Akuzawa M, Sakamaki K, Yamada E, Ozawa A, et al. The impact of age- and sex-specific reference ranges for serum thyrotropin and free thyroxine on the diagnosis of subclinical thyroid dysfunction: a multicenter study from Japan. *Thyroid*. 2023 Mar 22. doi: 10.1089/thy.2022.0567.
 33. Sviridonova MA, Fadeyev VV, Sych YP, Melnichenko GA. Clinical significance of TSH circadian variability in patients with hypothyroidism. *Endocr Res*. 2013;38(1):24-31. doi: 10.3109/07435800.2012.710696.
 34. Mahadevan S, Sadacharan D, Kannan S, Suryanarayanan A. Does time of sampling or food intake alter thyroid function test? *Indian J Endocrinol Metab*. 2017 May-Jun;21(3):369-72. doi: 10.4103/ijem.IJEM_15_17.
 35. Warade J, Pandey A. Diurnal variation of TSH: factor affecting interpretation of test. *J Pharm Biomed Sci*. 2014;04(09):776-80.
 36. Samuels MH, Henry P, Luther M, Ridgway EC. Pulsatile TSH secretion during 48-hour continuous TRH infusions. *Thyroid*. 1993 Fall;3(3):201-6. doi: 10.1089/thy.1993.3.201.
 37. Allan GM, Morros MP, Young J. Subclinical hypothyroidism and TSH screening. *Can Fam Physician*. 2020 Mar;66(3):188.
 38. Bein M, Yu OHY, Grandi SM, Frati FYE, Kandil I, Filion KB. Levothyroxine and the risk of adverse pregnancy outcomes in women with subclinical hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord*. 2021 Feb 27;21(1):34. doi: 10.1186/s12902-021-00699-5.
 39. Ding Z, Liu Y, Maraka S, Abdelouahab N, Huang HF, Fraser WD, et al. Pregnancy and neonatal outcomes with levothyroxine

Оригінальні дослідження

treatment in women with subclinical hypothyroidism based on new diagnostic criteria: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Dec 10;12:797423. doi: 10.3389/fendo.2021.797423.

40. Pearce EN, Caldwell KL. Urinary iodine, thyroid function, and thyroglobulin as biomarkers of iodine status. *Am J Clin Nutr*. 2016 Sep;104 Suppl 3(Suppl 3):898S-901S. doi: 10.3945/ajcn.115.110395.

Список скорочень

TTH – тиреотронний гормон гіпофіза

Variability of thyroid-stimulating hormone indicators in clinical practice

M.Yu. Bolgov, O.V. Omelchuk, I.I. Komisarenko

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

Abstract. Determination of pituitary thyroid-stimulating hormone (TSH) is one of the most common tests in the world. The article examines the variability of the TSH level in the blood and its causes in the context of the reliability of the assessment of this indicator. The definition of the term of subclinical hypothyroidism, namely the level of TSH that should be the reason for prescribing thyroxine, is also discussed. Most authors today believe that, in general, when hypothyroidism is first detected, the appointment of thyroxine is mostly required only when TSH >10 mU/L. **The purpose of the study:** to reveal the degree of discrepancies between two TSH measurements with an interval of no more than 7 days. The research materials were the results of repeated measurements of TSH (measured in mU/L) of patients for the period 2000–2023. A total of 316 such pairs of TSH measurements (with an interval of no more than a week) were found in the electronic register. Cases where the interval between measurements was 6, 5, 4, and 3 days were also analyzed. At the same time, there were 104 pairs of measurements with an interval of 3 days. **Results and discussion.** The majority of cases are within the TSH discrepancy of up to 10 mU/L, but a significant number of differences between the two TSH measurements are greater than 10 mU/L, and may even reach more than 100 mU/L. It was established that there is no dependence on the time interval between two measurements, the age of the patient, as well as no correlation of the difference in TSH measurements with the year of measurement (2000–2023). We believe that discrepancies in TSH measurements within several days first of all arise due to the presence of circadian rhythms, the pulsating nature of the secretion and the influence of external factors (different time of sampling, availability of breakfast, etc.). **Conclusions.** The first detected result of TSH outside the normal range should not be the basis for diagnosis of hypothyroidism and prescribing treatment, except for cases when it fully corresponds to clinical signs and urgent treatment is necessary to improve the patient's condition. If there is a discrepancy between the TSH result and the clinical picture, it is desirable to check the results in different laboratories, determine free triiodothyronine and thyroxine. In any clinical cases, you should not try to maintain TSH within the narrow limits of few units, because the actual fluctuations during measurement are greater, which makes such efforts useless.

Keywords: thyroid-stimulating hormone, variability, hypo-thyroidism, thyroxine, tests.

Для цитування: Болгов МЮ, Омельчук ОВ, Комісаренко ІІ. Варіативність показників тиреотропного гормону в клінічній практиці. *Ендокринологія*. 2023;28(3):222-230. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-3.222.

Адреса для листування: Болгов Михайло Юрійович, mikebolgov@gmail.com; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Болгов Михайло Юрійович, д-р мед. наук, проф., керівник відділу хірургії ендокринних залоз, ORCID: 0000-0002-9011-9982; Омельчук Олексій Вікторович, завідувач відділення хірургії, ORCID: 0000-0001-8993-9513; Комісаренко Ігор Ігорьович, науковий співробітник відділу ендокринних орфанних захворювань та ендокринної хірургії, ORCID: 0000-0002-1808-667X.

Особистий внесок: Болгов М.Ю. – написання статті, аналіз результатів досліджень та даних літератури, Омельчук О.В. – аналіз літератури, редагування статті, Комісаренко І.І. – аналіз літератури, проведення досліджень.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування НАМН України за планом науково-дослідної роботи «Оптимізація діагностики, хірургічного лікування та прогнозування перебігу пухлин щитоподібної залози, інциденталом надниркових залоз та паратиреоїдних аденом» ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (No державної реєстрації: 0120U100647).

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

Стаття: надійшла до редакції 21.04.2023 р.; перероблена 26.07.2023 р.; прийнята до друку 15.09.2023 р.; надрукована 30.09.2023 р.

For citation: Bolgov MY, Omelchuk OV, Komisarenko II. Variability of thyroid-stimulating hormone indicators in clinical practice. *Endokrynologia*. 2023;28(3):222-230. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-3.222.

Correspondence address: Bolgov Mychailo Yuriyovich, mikebolgov@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: Bolgov Mychailo Yuriyovich, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Head of the Department of Endocrine Surgery, ORCID: 0000-0002-9011-9982; Omelchuk Oleksii Viktorovich, Cand. Sci. (Medicine), Chief of the Department of Endocrine Surgery, ORCID: 0000-0001-8993-9513; Komisarenko Ihor Ihorovych, Researcher of the Department of Orphan Endocrine Diseases and Endocrine Surgery, ORCID: 0000-0002-1808-667X.

Personal contribution: Bolgov M.Yu. – writing an article, analysis of research results and literature data, Omelchuk O.V. – literature analysis, article editing, Komisarenko I.I. – literature analysis, conducting research.

Funding: the article was prepared within the budget funding of the NAMS of Ukraine according to the plan of research work «Optimization of diagnosis, surgical treatment and prediction of the course of thyroid tumors, incidental adrenal glands and parathyroid adenomas» of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine» (No state registration: 0120U100647).

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

Article: received April 24, 2023; revised July 26, 2023; accepted September 15, 2023; published September 30, 2023;

DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-3.231

Papillary thyroid microcarcinoma: clinical and pathomorphological differences from larger cancers

M.B. Gorobeiko¹,
A.V. Dinets¹,
V.H. Hoperia¹,
Yu.M. Pysmenna¹,
A.V. Lovin¹,
K.M. Abdalla²

¹The Educational and Scientific Center «Institute of Biology and Medicine» of the Taras Shevchenko National University of Kyiv

²Verum Expert Clinic

Abstract. Papillary thyroid carcinoma (PTC) is frequent thyroid malignant neoplasm, measuring 1 cm or less in the greatest diameter, and is classified as papillary thyroid microcarcinoma (PTMC). Up to 10% of PTMCs have a biologically aggressive course, manifested by invasive characteristics of the tumor (invasion of blood vessels, lymphatic vessels, perineural invasion, the appearance of mitotic figures, etc.), recurrence of carcinoma, which are parameters that are difficult to predict. **Aim.** To study and evaluate the clinical and histopathological features of PTMC in comparison with PTC. **Material and methods.** There were identified 91 patients with PTC, who underwent surgical treatment at the clinical bases of the Department of Surgery at the Institute of Biology and Medicine of Taras Shevchenko National University. In the studied cohort of 91 patients, 50 (85%) patients were diagnosed with PTMC, and 41 (15%) patients with PTC. **Results.** Lymphovascular invasion was significantly less often diagnosed in 15 (30%) patients in the PTMC group, compared to 24 (58%) patients in the PTC group ($p < 0.005$). Also, not a single case of perineural invasion of carcinoma was diagnosed in the PTMC group, which is significantly lower compared to 4 (10%) patients in the PTC group ($p < 0.005$). Further analysis of the pathomorphological data also showed a statistically significant difference between the data of macroscopic and microscopic carcinoma invasion patterns. Microscopic extrathyroidal extension of carcinoma was less often detected in patients in the PTMC group – 2 (4%) patients, as compared to 12 (29%) patients in the PTC group ($p < 0.005$). It should also be noted that macroscopically, extrathyroidal extension was diagnosed significantly less often in patients in the PTMC group in 1 (2%) patients as compared to 9 (22%) patients in the PTC group ($p < 0.005$). **Conclusions.** PTMC exhibits lower biologic aggressiveness than PTC, as evidenced by lower rates of microscopic and macroscopic invasion, perineural invasion, and lymphatic invasion. Microcarcinoma may be considered a more favorable prognostic factor for patients with PTC.

Keywords: thyroid, papillary carcinoma, papillary microcarcinoma, extrathyroidal extension, macroscopic invasion, microscopic invasion.

Background

PTC is the most common follicular-cell derived malignancy of the thyroid, constituting over 80% out of all other histopathological subtypes of thyroid malignant tumors [1-3]. The incidence of PTC in Ukraine is 1.7-1.8% in the structure of other malignant tumors, which corresponds to global trends [1]. As shown in our previous studies, PTC is often diagnosed coexisting with other benign thyroid pathology or defined as a single solid nodule. A PTC measuring 1 cm or less in the greatest diameter is classified as PTMC according to the World Health Organization [4].

Often, PTMC is detected incidentally during pathology analyses of the removed thyroid in operations for a benign thyroid neoplasm, and in this case it is classified as incidental PTMC [5, 6]. There were also demonstrated subgroups of PTMC as a latent tumor in autopsy studies, or occult, when distant or locoregional metastases are determined in the absence of data on the presence of a primary tumor in the thyroid gland [7, 8]. Taking into account the possible biological aggressiveness of PTMC it is an important issue of thyroidology for early diagnosis and detection of PTMC.

Early diagnosis of PTMC might be challenged, since the size of the tumor does not allow to identify a suspicious nodule by palpation, and when using ultrasound of the thyroid gland not all nodes are considered as potential carcinoma. Typically, ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy can be performed for nodules as small as 3 mm. The clinical course and diagnosis of PTMC is also complicated by the presence of carcinoma coexisting with other benign thyroid pathology, which does not always allow for detecting or suspecting microcarcinomas using ultrasound. According to literature sources and our own studies, PTMC is often associated with a lower level of biological aggressiveness, compared to large thyroid cancers (more than 1 cm in the largest diameter), and taking into account such data, according to some studies, patients may even be under clinical observation [9-13]. However, up to 10% of PTMCs have a biologically aggressive course, manifested by invasive characteristics of the tumor (invasion of blood vessels, lymphatic vessels, perineural invasion, the appearance of mitotic figures, etc.), recurrence of carcinoma, which are parameters that are difficult to predict, since reliable prognostic markers for both PTMC and PTC tests, such as

MIB-1 index, do not have high enough specificity and sensitivity [13, 14].

Aim of the study: to investigate and evaluate the clinical and histopathological features of PTMC in comparison with PTC.

Material and methods

The study was approved by the local ethical committee of Verum Expert Clinic.

In the study there were identified 91 patients with PTC, who underwent surgical treatment at the clinical bases of the Department of Surgery at the Institute of Biology and Medicine of Taras Shevchenko National University. Patients were divided into two groups according to the size of carcinoma. The group of PTMC included patients with a maximum tumor size up to 1 cm in the largest diameter, the group of PTC comprised patients with a cancer size of 1 cm or larger. Tumors up to 1 cm in size were considered microcarcinoma according as also showed in our previous studies [9-12].

Clinical and pathomorphological parameters of patients were obtained from medical records of inpatients, extracts from inpatients' charts, data of histopathology were also used for analysis. Preoperative examination of the patients included hormonal studies, clinical chemistry, biochemical blood tests and concentration of ionized calcium. Ultrasound examination of the thyroid gland was performed in all patients using the Thyroid image reporting and data system (TIRADS) scale. Fine-needle aspiration biopsy was performed in all patients with focal thyroid pathology, followed by cytological verification according to the The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology (TBSRTC, categories 1-6).

Ionized calcium levels were measured preoperatively and 24 hours after surgery, and parathyroid hormone levels were determined 48 hours postoperatively. During all operative interventions, the capsule dissection technique was used. During surgery, all parathyroid glands were identified and mobilized, both recurrent laryngeal nerves were visualized [2]. Intraoperative frozen section was performed in the case of TBSRTC categories 3, 4, 5, as well as in the presence of a unilateral PTC lesion without reliable data on locoregional metastasis. The volume of surgery less than total thyroidectomy was performed in patients with favorable clinical characteristics:

the size of the carcinoma up to 1 cm, minimally invasive characteristics of the PTC, the absence of multifocal growth, bilateral growth of PTC to the contralateral lobe, and the absence of locoregional metastasis to the lymph nodes of the neck. Dissection of central compartment was performed in all patients with verified PTC and TBSRTC categories 3-6. Dissection of central compartment was not performed in the absence of suspicion of PTC at the preoperative stage (TBSRTC category 2), in the absence of macroscopic extension to the locoregional lymph nodes. ^{131}I ablation was prescribed after total thyroidectomy, suppressive thyroid stimulating hormone therapy was carried out in all cases. The volume of surgery and postoperative treatment was carried out taking into account the recommendations of the American Thyroid Association [15]. ^{131}I ablation was prescribed when performing thyroidectomy, presence of extrathyroid invasion, or metastases.

The diagnosis was verified histopathologically according to the World Health Organization classification of endocrine tumors [16]. During surgery, visual identification of the parathyroid glands was performed with the naked eye, followed by analysis of the operative field using one of the available imaging systems. Confirmation of visually identified parathyroid glands with determination of their autofluorescence in the near infrared region (NIR) and consideration in surgical decision-making. NIR autofluorescence of the parathyroid glands was performed using Fluobeam 800 or Fluobeam LX systems (Fluoptics, France) equipped with a laser NIR camera, a console for adjusting the NIR signal, and a touch screen monitor. NIR assessment was carried out in accordance with previously published protocols [17-19]. Non-parametric statistical methods were used for statistical data processing by applying Mann-Whitney test, Fisher's exact test (two-tailed). Possible associations between the studied characteristics were tested using multivariate logistic regression. The difference between the studied groups was considered significant with $p < 0.05$.

Results

Out of the 91 patients, 50 (85%) patients were diagnosed with PTMC, and 41 (15%) patients – with PTC, comprising study groups. The main studied characteristics of the patients are presented in table.

Table. Analyses of the clinical and histopathological characteristics of the patients with PTMC and PTC

Показники Parameters	PTMC (n=50)	PTC (n=41)	P values
Females, n	44 (88%)	24 (58%)	0.0157
Males, n	6 (12%)	17 (42%)	0.0157
Mean age at diagnosis (range), years	43.9 (20-76)	45.3 (25-69)	NS
Mean size of carcinoma (range), cm	0.54 (0.15-0.9)	1.76 (1-4)	<0.001
PTC coexisting with benign thyroid pathology	33 (66%)	27 (66%)	NS
Invasion to blood vessels	1 (2%)	5 (12%)	NS
Invasion to lymphatic vessels	15 (30%)	24 (58%)	0.0191
Perineural invasion	0	4 (10%)	0.0379
Figures of mitoses per 10 high power fields (400x)	0	3 (7%)	NS
Microscopic extrathyroid extension	2 (4%)	12 (29%)	0.0388
Macroscopic extrathyroid extension	1 (2%)	9 (22%)	0.0045
Bilateral growth	11 (22%)	13 (32%)	NS
Multifocality	17 (34%)	14 (34%)	NS
Metastases to local lymphnodes	19 (38%)	16 (39%)	NS
Extranodal extension	1 (2%)	4 (10%)	NS
Psamoma bodies in lymphnodes	3 (6%)	1 (2%)	NS
Relapse of PTC	2 (4%)	5 (15%)	NS

Note: NS – non-significant at statistical analyses ($p > 0.05$).

Females were diagnosed with PTMC more frequent (88%) as compared to 58% of those with PTC ($p < 0.05$). The mean age of patients at the time of surgery did not differ statistically. Analysis of data between groups revealed neither significant statistical difference between TIRADS grades nor with TBSRTC categories. The following proportion of TIRADS classes was found in the PTMC group: TIRADS5 1 (2%), TIRADS4 28 (56%), TIRADS3 18 (36%), TIRADS2 – 1 (2%); in the PTC group: TIRADS5 3 (7%), TIRADS4 31 (76%), TIRADS3 7 (17%), TIRADS2 – 0.

Оригінальні дослідження

The following TBSRTC category distributions were found in the PTMC group: TBSRTC category 6 – 34 (68%), TBSRTC category 5 – 8 (16%), TBSRTC category 4 – 5 (10%), TBSRTC category 3 – 1 (2%), TBSRTC category 2 – 2 (4%); as compared to patients with PTC: TBSRTC category 6 – 33 (81%), TBSRTC category 5 – 5 (12%), TBSRTC category 4 – 2 (5%), TBSRTC category 3 – 1 (2%), TBSRTC category 2 – 0 ($p>0,05$).

Thyroidectomy was performed in the majority of patients in both studied groups, whereas hemithyroidectomy was performed in a smaller proportion of cases with significant difference. In the PTMC group, thyroidectomy was performed in 34 (68%) cases, hemithyroidectomy in 16 (32%) patients; in the PTC group, thyroidectomy was performed in 38 (93%) patients, hemithyroidectomy in 3 (7%) patients ($p=0,0043$). central compartment neck dissection was performed in 45 (90%) patients with PTMC and in 40 (98%) patients with PTC, which is statistically similar ($p>0,05$). Lateral neck dissection was performed in the PTMC group in 12 (24%) patients, and in the PTC group - in 14 (34%) patients ($p>0,05$). Frozen section pathology was performed in the PTMC group in 17 (24%) patients, and in the PTC group in 4 (10%) patients, which is not statistically different ($p>0,05$).

Analysis of pathomorphological characteristics showed significant differences between a several parameters (**table**). Lymphovascular invasion was significantly less often diagnosed in 15 (30%) patients in the PTMC group, compared to 24 (58%) patients in the PTC group ($p<0,005$). Also, not a single case of perineural invasion of carcinoma was diagnosed in the PTMC group, which is significantly lower as compared to 4 (10%) patients in the PTC group ($p<0,005$). Further analysis of the pathomorphological data also showed a statistically significant difference between the data of macroscopic and microscopic carcinoma invasion patterns. Microscopic extrathyroidal extension of carcinoma was less often detected in patients of the PTMC group – 2 (4%) patients, as compared to 12 (29%) patients in the PTC group ($p<0,005$). It should also be noted that macroscopically, extrathyroidal extension was diagnosed significantly less often in patients of the PTMC group in 1 (2%) patients as compared to 9 (22%) patients in the PTC group ($p<0,005$). Multivariate logistic regression did not show a significant difference between the parameters in the studied groups.

Discussion

This study showed distinct features from the PTMC as compared to PTC. The results of the analysis show no statistical difference in the Bethesda data (TBSRTC categories) suggesting a relatively equal detection rate for both PTMC and large carcinomas greater than 1 cm (PTC) (grade 6) or suspicious for malignancy (grade 5) nodules by fine-needle aspiration biopsy in patients of this cohort. When analyzing the data, a higher proportion of Bethesda grades 2 and 3 in the PTMC group compared to PTC is noteworthy, indicating the clinical significance of the size of the malignant nodule in the preoperative period.

We showed absence of statistical difference in TIRADS data analysis (statistically equal indicators) indicating a relatively equal frequency of detection of nodes suspicious for a malignant process by ultrasound at the preoperative stage both in PTMC and in large carcinomas larger than 1 cm (PTC). The TIRADS data are also consistent with the relatively equal frequency of fine-needle aspiration biopsy classes according to the Bethesda system (TBSRTC categories).

Results from this study demonstrated higher and significant proportion of total thyroidectomy in PTC group. Such a finding of surgical operation volume indicate higher risks of biological aggressiveness in larger carcinomas as compared to PTMC, which is in line with principles of clinical guidelines of professional associations such as American Thyroid Association and European Thyroid Association.

We also showed frequent invasion of lymphatic vessels and perineural invasion in patients with PTC. These results are consistent with our previous studies, as well as with other authors, showing a lower proportion of invasive features in PTMC compared with cancers larger than 1 cm in size (*i.e.* PTC). [10-12, 20-22]. We also showed higher frequency of both macroscopic and microscopic extrathyroidal extension in patients with PTC. These data are consistent with the results of studies reported by other authors. In particular, J. Yang et al. showed a number of pathomorphological characteristics affecting the prognosis of PTC; and although the author did not have reliable statistical power for microscopic extrathyroidal lesions, this indicator is also used in assessing the biological aggressiveness of the tumor [23]. It should also be noted that the study by Q. Qi et al. also proved

the importance of determining the extrathyroidal extension of the tumor for predicting patients with PTC [24].

Conclusion

PTMC exhibits lower biologic aggressiveness than PTC, as evidenced by lower rates of microscopic and macroscopic invasion, perineural invasion, and lymphatic invasion. Microcarcinoma may be considered a more favorable prognostic factor for patients with PTC.

References

- Січінава РМ, Ларін ОС, Черенько СМ, Горобейко МБ. Алгоритм надання медичної допомоги пацієнтам з вуловими новоутвореннями щитоподібної залози. Проблеми військової охорони здоров'я. 2014;42(1):401-8 (Sichinava RM, Larin OS, Cherenko SM, Gorobeiko MB. Algorithms of management patients with nodular thyroid neoplasms. Problems Military Health Care. 2014;42(1):401-8. Ukrainian).
- Черенько СМ, Горобейко МА, Васько ВВ, Ларін ОС, Іванов МА. Вибір та обґрунтування оптимальної тактики хірургічного лікування раку щитовидної залози. Клінічна хірургія. 2000;(8):50-3 (Cherenko SM, Gorobeiko MA, Vas'ko VV, Larin OS, Ivanov MA. The choice and substantiation of optimal strategies in the surgical treatment of thyroid cancer. Klin Khir. 2000 Aug;(8):50-3. Ukrainian).
- Dinets A. Molecular aspects of Post-Chornobyl and sporadic papillary thyroid carcinoma [dissertation]. Stockholm, Sweden: Karolinska Institutet; 2013. 66 p.
- Mete O. Special issue on the 2022 WHO classification of endocrine and neuroendocrine tumors: a new primer for endocrine pathology practice. *Endocr Pathol.* 2022 Mar;33(1):1-2. doi: 10.1007/s12022-022-09712-6.
- Arican CD, Ozturk T, Sager MS, Sertbudak I, Teksoz S, Saricoban CT, et al. Incidental papillary microcarcinoma and papillary thyroid carcinoma in multinodular goiter. *Anal Cell Pathol (Amst).* 2023 Jan 14;2023:2768344. doi: 10.1155/2023/2768344.
- Дінець А, Гульчій М, Цимбалюк С, Олійник О. Папілярна мікрокарцинома щитоподібної залози: сучасні підходи до діагностики та лікування. Хірургія України. 2012;(3):92-6 (Dinets A, Hulchiy M, Tsimbaliuk S, Olynyk O. Papillary thyroid microcarcinomas: current approaches for the diagnosis and treatment). *Surgery Ukraine.* 2012;(3):92-6. Ukrainian).
- LeClair K, Bell KJL, Furuya-Kanamori L, Doi SA, Francis DO, Davies L. Evaluation of gender inequity in thyroid cancer diagnosis: differences by sex in US thyroid cancer incidence compared with a meta-analysis of subclinical thyroid cancer rates at autopsy. *JAMA Intern Med.* 2021 Oct 1;181(10):1351-8. doi: 10.1001/jamainternmed.2021.4804.
- Wei Y, Sheng D, Chang C, Tong Y. An Ultrasound-based prediction model for occult contralateral papillary thyroid carcinoma in adolescents and young adults. *Acad Radiol.* 2023 Mar;30(3):453-60. doi: 10.1016/j.acra.2022.07.022.
- Гульчій МВ, Дінець АВ. Особливості перебігу раку щитоподібної залози у хворих з поєднаною тиреоїдною патологією: клініко-патоморфологічний аналіз 677 випадків. Проблеми ендокринної патології. 2012;41(3):50-5 (Hulchiy MV, Dinets AV. Characteristics of patients with thyroid cancer accompanied by benign thyroid pathology: an analysis of 677 cases. *Problems Endocrine Pathology.* 2012;41(3):50-5. Ukrainian).
- Дінець АВ, Гульчій МВ, Олійник ОБ, Цимбалюк СМ. Папілярна мікрокарцинома щитоподібної залози на фоні фолікулярної аденоми: клінічне значення поєднаної патології. Проблеми ендокринної патології. 2012;40(2):20-5 (Dinets AV, Hulchiy MV, Tsimbaliuk SM, Olynyk OB. Papillary thyroid microcarcinoma and follicular thyroid adenoma: impact of clinical accompaniment. *Problems Endocrine Pathology.* 2012;40(2):20-5. Ukrainian).
- Дінець АВ, Гульчій МВ, Фомін ПД, Белан МВ, Гульчій ММ, Здорна ВВ, та ін. Клініко-патоморфологічні особливості папілярної мікрокарциноми щитоподібної залози у поєднанні з хронічним лімфоцитарним тиреоїдитом. Проблеми ендокринної патології. 2012;42(4):24-9 (Dinets AV, Hulchiy MV, Fomin PD, Belan MV, Hulchiy MM, Zdorna VV, et al. Clinicopathomorphological features of papillary thyroid microcarcinoma accompanied by chronic lymphocytic thyroiditis. *Problems Endocrine Pathology.* 2012;42(4):24-9. Ukrainian).
- Dinets A, Gorobeiko M, Hoperia V, Lovin A, Tarasenko S. Papillary thyroid carcinoma coexisting with benign thyroid and parathyroid pathology: clinical and pathomorphological features. *International journal of endocrinology (Ukraine).* 2023 Jul;19(4): 274-278. doi: 10.22141/2224-0721.19.4.2023.1285.
- Walgama E, Sacks WL, Ho AS. Papillary thyroid microcarcinoma: optimal management versus overtreatment. *Curr Opin Oncol.* 2020 Jan;32(1):1-6. doi: 10.1097/CCO.0000000000000595.
- Sugitani I, Ito Y, Takeuchi D, Nakayama H, Masaki C, Shindo H, et al. Indications and strategy for active surveillance of adult low-risk papillary thyroid microcarcinoma: consensus statements from the Japan Association of Endocrine Surgery task force on management for papillary thyroid microcarcinoma. *Thyroid.* 2021 Feb;31(2):183-92. doi: 10.1089/thy.2020.0330.
- 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.
- Kakudo K. Other encapsulated follicular-patterned thyroid tumours. In: Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J (eds.). *WHO classification of tumours of endocrine organs.* 4th ed. Lyon, France: World Health Organization; 2017. p. 75-80.
- Gorobeiko M, Dinets A, Pominchuk D, Abdalla K, Prylutskiy Y, Hoperia V. Challenges of differential diagnosis between primary hyperparathyroidism and bone metastases of breast cancer. *Clin Med Insights Case Rep.* 2022 Sep 20;15:11795476221125136. doi: 10.1177/11795476221125136.
- Gorobeiko M, Dinets A. Intraoperative detection of parathyroid glands by autofluorescence identification using image-based system: report of 15 cases. *J Med Case Rep.* 2021 Aug 9;15(1):414. doi: 10.1186/s13256-021-03009-8.
- Горобейко МБ, Дінець АВ, Хоперія ВГ, Абдалла КМ. Покращення інтраопераційної верифікації навколощитоподібних залоз через визначення їх автофлуоресценції в інфрачервоному спектрі. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2021;17(6):465-71 (Gorobeiko MB, Dinets AV, Hoperia VH, Abdalla KM. Improved intraoperative verification of parathyroid glands by determining their autofluorescence in the infrared spectrum. *Mіžnarodnij endokrinologіchnij žurnal.* 2021;17(6):465-71. Ukrainian). doi: 10.22141/2224-0721.17.6.2021.243207.
- Дінець АВ, Фомін ПД, Гульчій МВ, Олійник ОБ, Цимбалюк СМ, Белан МВ. Клініко-морфологічні особливості папілярної мікрокарциноми щитоподібної залози на фоні хвороби Грейвса. Український медичний часопис. 2012(3):136-8 (Dinets AV, Fomin PD, Hulchiy MV, Tsimbaliuk SM, Olynyk OB, Belan MV). *Clinical and morphological features of papillary thyroid microcarcinoma accompanied by Graves disease.* *Ukrainian Medical Journal.* 2012(3):136-8. Ukrainian).
- Song RY, Kim HS, Kang KH. Minimal extrathyroidal extension is associated with lymph node metastasis in single papillary thyroid microcarcinoma: a retrospective analysis of 814 patients. *World J Surg Oncol.* 2022 May 28;20(1):170. doi: 10.1186/s12957-022-02629-8.
- Zhang X, Zhang L, Xue S, Wang P, Chen G. Predictive factors of lateral lymph node metastasis in solitary papillary thyroid microcarcinoma without gross extrathyroidal extension. *Asian J Surg.* 2019 Apr;42(4):563-70. doi: 10.1016/j.asjsur.2018.07.003.
- Yang J, Zhao C, Niu X, Wu S, Li X, Li P, et al. Predictive value of ultrasonic features and microscopic extrathyroidal extension in the recurrence of PTC. *Eur J Radiol.* 2022 Dec;157:110518. doi: 10.1016/j.ejrad.2022.110518.

Оригінальні дослідження

24. Qi Q, Huang X, Zhang Y, Cai S, Liu Z, Qiu T, et al. Ultrasound image-based deep learning to assist in diagnosing gross extrathyroidal extension thyroid cancer: a retrospective multicenter study. *EClinicalMedicine*. 2023 Mar 24;58:101905.doi: 10.1016/j.eclim.2023.101905.

List of abbreviations

NIR – near infrared region

PTC – papillary thyroid carcinoma

PTMC – papillary thyroid microcarcinoma

TBSRTC – The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology

TIRADS – Thyroid image reporting and data system

Папілярна мікрокарцинома щитоподібної залози: клінічні та патоморфологічні відмінності від великих раків

**М.Б. Горобейко¹, А.В. Дінець¹, В.Г. Хоперія¹,
Ю.М. Письменна¹, А.В. Льовін¹, К.М. Абдалла²**

¹Навчально-науковий центр «Інститут біології та медицини» Київського національного університету ім. Тараса Шевченка

²Verum Expert Clinic

Резюме. Папілярна карцинома щитоподібної залози (ПКЩЗ) є частим злоякісним новоутворенням щитоподібної залози. ПКЩЗ розміром 1 см або менше в найбільшому діаметрі класифікується як мікрокарцинома (ПМКЩЗ). До 10% ПМКЩЗ мають біологічно агресивний перебіг, що проявляється інвазивними характеристиками пухлини (інвазія кровоносних судин, лімфатичних судин, периневральна інвазія, поява фігур мітозів), рецидивом карциноми, які є параметрами, які важко передбачити, але які суттєво впливають на прогноз перебігу хвороби.

Мета. Дослідити та оцінити клінічні та гістопатологічні особливості ПМКЩЗ порівняно з ПКЩЗ. **Матеріал і методи.** Виявлено 91 хворого на ПКЩЗ, які проходили оперативне лікування на клінічних базах кафедри хірургії ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету ім. Тараса Шевченка. У досліджуваній когорті з 91 пацієнта в 50 (85%) хворих діагностовано ПМКЩЗ, у 41 (15%) — ПКЩЗ. **Результати.** Інвазію в лімфатичні судини достовірно рідше діагностували в 15 (30%) пацієнтів у групі ПМКЩЗ порівняно з 24 (58%) пацієнтами в групі ПКЩЗ ($p < 0,005$). Також у групі ПМКЩЗ не було діагностовано жодного випадку периневральної інвазії карциноми, що достовірно нижче порівняно з 4 (10%) пацієнтами в групі ПКЩЗ ($p < 0,005$). Подальший аналіз патоморфологічних даних також показав статистично значущу різницю між даними макроскопічної та мікроскопічної інвазії карциноми. Мікроскопічна екстратиреоїдна інвазія карциноми рідше виявлялася в пацієнтів групи ПМКЩЗ – 2 (4%) хворих, порівняно з 12 (29%) пацієнтами у групі ПКЩЗ ($p < 0,005$). Макроскопічна екстратиреоїдна інвазія діагностувалась значно рідше в пацієнтів групи ПМКЩЗ в 1 (2%) пацієнта, порівняно з 9 (22%) пацієнтами в групі ПКЩЗ ($p < 0,005$). **Висновки.** ПМКЩЗ виявляє нижчу біологічну агресивність, ніж ПКЩЗ, про що свідчать нижча частота мікроскопічної та макроскопічної інвазії, периневральної інвазії та лімфатичної інвазії. Мікрокарциному можна вважати більш сприятливим прогностичним фактором для пацієнтів із ПКЩЗ.

Ключові слова: щитоподібна залоза, папілярна карцинома, папілярна мікрокарцинома, екстратиреоїдна інвазія, макроскопічна інвазія, мікроскопічна інвазія.

Для цитування: Горобейко МБ, Дінець АВ, Хоперія ВГ, Письменна ЮМ, Льовін АВ, Абдалла КМ. Папілярна мікрокарцинома щитоподібної залози: клінічні та патоморфологічні відмінності від великих раків. *Ендокринологія*. 2023;28(3):231-236. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-3.231.

Адреса для листування: Дінець Андрій Володимирович, andrii.dinets@gmail.com; Київський національний університет ім. Тараса Шевченка, проспект академіка Глушкова, 2, Київ 03127, Україна.

Відомості про автора: Горобейко Максим Борисович, д-р мед. наук, завідувач кафедри хірургії Київського національного університету ім. Тараса Шевченка, ORCID: 0000-0003-1303-0076; Дінець Андрій Володимирович, PhD медичних наук, доцент кафедри хірургії Київського національного університету ім. Тараса Шевченка, ORCID: 0000-0001-9680-7519; Хоперія Вікторія Геннадіївна, д-р мед. наук, проф., завідувачка кафедри фундаментальної медицини Київського національного університету ім. Тараса Шевченка, ORCID: 0000-0002-1911-7984; Письменна Юлія Миколаївна, канд. біол. наук, асистентка кафедри фундаментальної медицини Київського національного університету ім. Тараса Шевченка, ORCID: 0000-0002-0251-0683; Льовін Андрій Володимирович, асистент кафедри хірургії Київського національного університету ім. Тараса Шевченка, ORCID: 0000-0003-1109-6581; Абдалла Карім Махмудович, лікар-хірург, клініка Verum Expert Clinic, ORCID: 0000-0001-6866-0468.

Особистий внесок: Горобейко М.Б. – концепція та дизайн проєкту, збір даних, аналіз та написання, остаточне затвердження; Дінець А.В. – збір даних, аналіз та інтерпретація даних, статистичний аналіз, пошук літератури, написання та оформлення статті; Хоперія В.Г. – збір даних, пошук літератури, участь у написанні статті; Письменна Ю.М. – збір даних, аналіз та інтерпретація даних, пошук літератури; Льовін А.В. – аналіз даних, участь у написанні статті; Абдалла К.М. – збір даних, аналіз та інтерпретація даних, пошук літератури, участь у написанні статті.

Фінансування: стаття підготовлена за власні кошти авторів.

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

Стаття: надійшла до редакції 02.08.2023 р.; перероблена 28.08.2023 р.; прийнята до друку 15.09.2023 р.; надрукована 30.09.2023 р.

For citation: Gorobeiko MB, Dinets AV, Hoperia VH, Pysmenna YuM, Lovin AV, Abdalla KM. Papillary microcarcinoma of the thyroid gland: clinical and pathomorphological differences from larger cancers. *Endokrynologia*. 2023;28(3):231-236. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-3.231.

Correspondence address: Dinets Andrii Volodymyrovych, andrii.dinets@gmail.com; Taras Shevchenko National University, Academician Hlushkov Avenue, 2, Kyiv 03127, Ukraine.

Information about the authors: Gorobeiko Maksym Borysovych – Dr. Sci. (Medicine), Head of Department of Surgery, Taras Shevchenko National University, ORCID: 0000-0003-1303-0076; Dinets Andrii Volodymyrovych – MD, PhD, Associate Professor of the Department of Surgery, Taras Shevchenko National University, ORCID: 0000-0001-9680-7519; Hoperia Victoria Henadiivna – Dr. Sci. (Medicine), Prof., Head of the Department of Fundamental Medicine, Taras Shevchenko National University, ORCID: 0000-0002-1911-7984; Pysmenna Yuliia Mykolaivna – Dr. Sci. (Biology), Assistant Professor of the Department of Fundamental Medicine, Taras Shevchenko National University, ORCID: 0000-0002-0251-0683; Lovin Andrii Volodymyrovych – MD, Assistant Professor of the Department of Surgery, Taras Shevchenko National University, ORCID: 0000-0003-1109-6581; Abdalla Karim Machmudovych – MD, Department of Surgery, Verum Expert Clinic, ORCID: 0000-0001-6866-0468.

Personal contribution: Gorobeiko M.B. – project conception and design, data collection, analysis, and writeup, final approval; Dinets A.V. – data collection, analysis and interpretation of data, statistical analysis, literature search, drafting of manuscript; Hoperia V.H. – acquisition of data, literature search, writeup; Pysmenna Y.M. – acquisition of data, analysis and interpretation of data, literature search, writeup; Lovin A.V. – project conception and design, analysis, and writeup; Abdalla K.M. – acquisition of data, analysis and interpretation of data, literature search, writeup.

Funding: the article was prepared by the author's own expense.

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

Article: received August 02, 2023; revised August 28, 2023; accepted September 15, 2023; published September 30, 2023.

DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-3.237

Основні транскрипційні фактори, які беруть участь у функціонуванні стовбурових клітин. Особливості їх активації та експресії в β -клітинах підшлункової залози (частина 2)

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

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

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

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

Розробка протоколів для диференціації плюрипотентних клітин до β -клітин, що виробляють інсулін, вимагає чіткого розуміння участі та перехресної взаємодії цілої низки сигнальних систем клітини та залежних від них транскрипційних

Огляди

факторів. У протоколах розвитку β -клітин із плюрипотентних клітин було встановлено шість стадій із використанням специфічних індукуючих факторів. Для оцінки прогресу та ефективності процесу диференціації використовуються специфічні маркери.

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

Трансплантація клітин є найбільш перспективним і фізіологічним підходом до лікування дисфункції ендокринних залоз. Отримані дані свідчать про ефективність застосування стовбурових клітин (stem cells, SC) для лікування низки ендокринних захворювань і, у першу чергу, ЦД 1-го типу. Основні сигнальні шляхи, залучені в SC реалізують свою дію через численні специфічні для кожного шляху транскрипційні фактори. Аналіз їх статусу та послідовності активації, пригнічення і взаємодії – надзвичайно важливий для розуміння функціонування SC.

c-Myc

Фактор транскрипції *c-Myc* належить до сімейства регуляторів та протоонкогенів, що кодують основні фактори транскрипції. Головним чином він регулює ріст клітин, проліферацію, диференціювання, клітинний цикл, метаболізм, виживання та апоптоз, а також пухлиноутворення [1-3] (рис. 1). Більш того, він контролює долю пухлинних клітин, індукуючи стовбуровість, блокуючи старіння та диференціювання клітин, а також організовуючи зміни в мікросередовищі пухлини [4, 5].

Myc зазвичай експресується в β -клітинах на дуже низькому рівні та може бути індукований глюкозою – мітогеном β -клітин [6]. Ці спостереження поставили два запитання: чи є *Myc* ключовим регулятором смерті β -клітин при хронічній гіперглікемії та чи здатний *Myc* стимулювати терапевтичну проліферацію β -клітин? Для відповіді на ці запитання генерували трансгенних мишей із конститутивною або індукбельною гіперекспресією *Myc* у β -клітинах. Трансгенні миші, що експресують дуже високі рівні *Myc* у β -клітинах (у 20–50-кратному діапазоні), демонструють посилення проліферації та апоптозу β -клітин, знижену регуляцію експресії генів інсуліну та розвиток ЦД.

Таким чином, *Myc*, ймовірно, сприяє токсичності глюкози, коли його експресія в β -клітинах

підтримується на дуже високих рівнях. Ці дослідження засвідчили, що підвищена регуляція *Myc* – негативна подія для β -клітин, яка може призвести до руйнування клітин та ЦД, і відкидає ідею використання експресії *Myc* для збільшення маси β -клітин при ЦД. Дослідження, проведені в останнє десятиліття, показали, що «м'яка» індукція експресії *Myc* у β -клітин гризунів та людини посилює реплікацію β -клітин без індукції загибелі клітин або втрати секреції інсуліну, а це свідчить що належний рівень *Myc* може мати терапевтичний потенціал для регенерації β -клітин [7, 8].

c-Myc був спочатку виявлений наприкінці 1970-х років після того, як дослідники виявили гомологію між онкогеном, що передається вірусом мієлоцитоматозу птахів, та людським геном, що надекспресований при різних видах раку. Пізніше відкриття тісно гомологічних генів у людей призвело до додавання *p-Myc* і *l-Myc* до цієї родини регуляторних генів та протоонкогенів, які кодують фактори транскрипції [9].

Більшість дослідників була зосереджена на здатності *Myc* стимулювати ріст і проліферацію клітин шляхом стимуляції прогресування клітинного циклу [10]. Відповідно, *Myc* посилює експресію циклінів, циклін-залежних кіназ (cyclin-dependent kinases, CDK) та факторів транскрипції E2F, зменшуючи при цьому експресію інгібіторів клітинного циклу [11, 12]. Тому *Myc* є важливим прогностичним фактором у багатьох типах агресивних видів раку [8, 13, 14]. Проте з роками стало ясно, що цей білок контролює кілька різних функцій всередині клітини (рис. 1). Так, *Myc* послаблює диференціацію численних типів клітин під час розвитку, таким чином зберігаючи стовбуровість цих клітин. Більш того, хоча *Myc* і пов'язаний із поділом клітин, його експресія, за умов обмеження факторів росту, сприяє апоптозу [15]. Також *Myc* впливає на клітинний метаболізм. Експресія *Myc* стимулює шляхи гліколізу та глутамінолізу, які сприяють проліферації клітин, збільшуючи синтез АТФ, нуклеотидів та жирних кислот, які слугують будівельними матеріалами

для поділу клітин [16, 17]. Мус індукує біогенез мітохондрій і посилює мітохондріальну функцію шляхом активації коактиваторів гамма-рецептора, що активується проліфератором пероксисом 1-альфа (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha, PGC-1), факторів транскрипції мітохондрій, мітохондріальних рецепторів та протеїнкіназ. Він бере участь у стимуляції загального синтезу білка, необхідного для мітозу, шляхом активації РНК-полімераз I, II, III та генів, які беруть участь у біосинтезі

рибосом, формуванні структури рибосом та синтезі тРНК і рРНК [3]. У цілому, Мус здійснює багато біологічних дій, необхідних для експансії, виживання та нормального функціонування клітини. Отже, зміни в експресії, послідовності або структурі Мус можуть призвести до зміни поведінки клітин, що призводить до патологій, починаючи від легкої дисфункції до загибелі клітини або утворення пухлини.

Внаслідок такої кількості різних функцій всередині клітини, структура білка Мус дуже

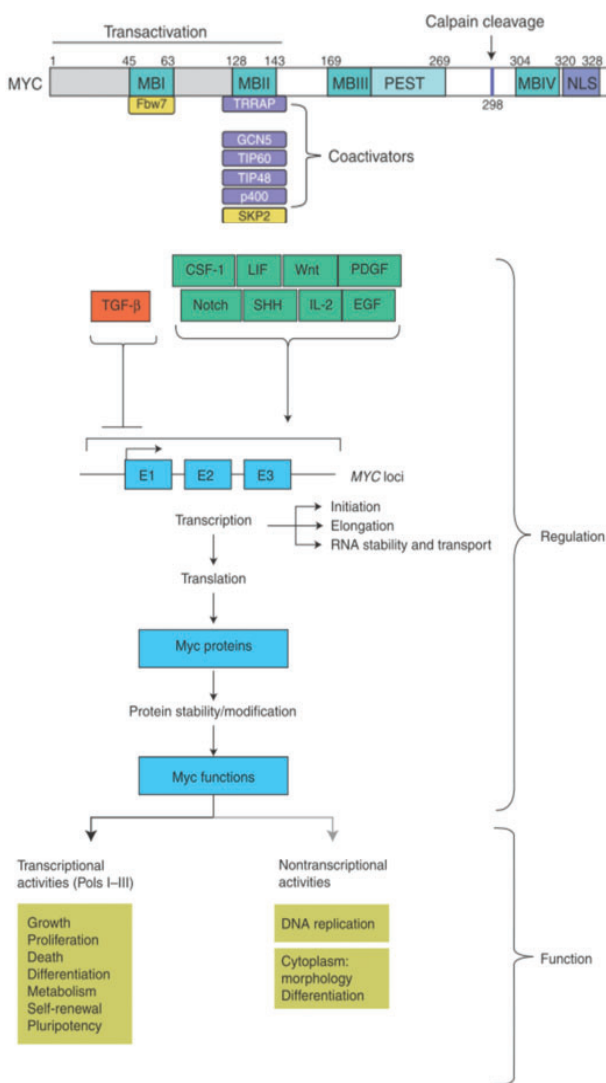


Рис. 1. Організація і сигнальний шлях білка Мус [1].

Примітки. Зверху – схематичне зображення білка Мус людини з його основними доменами (МВІ та ін.) і взаємодіючими партнерами: зображені основні функціонально охарактеризовані транскрипційно-зв'язувальні партнери Мус, а також основні ліганди ЕЗ (SKP2, Fbw7), які беруть участь в обороті Мус (деталі в тексті). Внизу – сигнальний шлях Мус: наведено частковий список сигналів навколишнього середовища, які призводять до змін в експресії Мус; показано кілька рівнів, на яких регулюється ген Мус, мРНК і білок Мус; перелічені ефекти Мус, пов'язані з транскрипційною та нетранскрипційною активністю (деталі в тексті). МВІ (МВІІ, МВІІІ і МВІV) – Мус бокс, PEST – послідовність білків, багата на пролін, глутамінову кислоту, серин та треонін, NLS – сигнал ядерної локалізації, BHLH – мотив базова спіраль-петля-спіраль, LZ – лейцинова застібка, TRRAP – білок, асоційований із доменом трансформації/транскрипції, GCN5 – гістонова ацетилтрансфераза KAT2A, TIP60/48 – Tat-інтерактивний білок, 60 кДа/48 кДа, SKP2 – білок, асоційований з кіназою S-фази 2, MAX – мус-асоційований фактор X, MIZ-1 – білок із доменом цинкового пальця, що взаємодіє з Мус, TGF-β – трансформуючий фактор росту-β, CSF1 – колонієстимулюючий фактор-1, Wnt – сайт інтеграції, пов'язаний із wingless, LIF – фактор інгібування лейкемії, PDGF – тромбоцитарний фактор росту, SHH – білок sonic hedgehog, IL-2 – інтерлейкін-2, EGF – епідермальний фактор росту.

Fig. 1. Myc protein organization [1].

Notes. Above – schematic representation of the human Myc protein with its main domains (MBI, etc.) and interacting partners: depicted are the main functionally characterized transcriptional binding partners of Myc, as well as the main E3 ligases (SKP2, Fbw7) involved in Myc turnover (details in text). Below – Myc signaling pathway: the diagram shows a partial list of environmental signals that lead to changes in Myc expression; several levels at which the Myc gene, mRNA, and Myc protein are regulated are shown; the effects of Myc

related to transcriptional and non-transcriptional activity are listed (details in text). MBI (MBII, MBIII і MBIV) – Myc Box, PEST – peptide sequence rich in proline (P), glutamic acid (E), serine (S), and threonine (T), NLS – nuclear localization signal, BHLH – basic helix-loop-helix motif, LZ – leucine zipper, TRRAP – transformation/transcription domain-associated protein, GCN5 – general control nonderepressible 5 protein, TIP60/48 – Tat-interactive protein, 60 kDa/48 kDa, SKP2 – S-phase kinase-associated protein 2, MAX – myc-associated factor X, MIZ-1 – «Myc-interacting zinc finger» protein, TGF-β – transforming growth factor-β, CSF1 – colony stimulating factor 1, Wnt – wingless-related integration site, LIF – leukemia inhibitory factor, PDGF – platelet-derived growth factor, SHH – Sonic hedgehog protein, IL-2 – interleukin-2, EGF – epidermal growth factor.

Огляди

складна. Встановлені кілька доменів, які необхідні для його активності [2, 9] (рис. 1). У N-кінцевій області Мус містить транскрипційний домен активації (trans-activating domain, TAD), який разом із боксами Мус, МВІ та МВІІ, необхідний для транскрипційної та трансформаційної активності Мус. Крім того, Мус містить область МВІІІ, яка відповідає за репресійну активність транскрипції цього фактора. Центральна область містить сигнал ядерної локалізації (nuclear localization signal, NLS) і бокс МВІV, необхідний як для транскрипційної активності Мус, так і для апоптотичного сигналіngu. С-кінцева область Мус складається з базового домену, який забезпечує зв'язування Мус із ДНК, і домену лейцинової застіжки, необхідного для зв'язування Мус зі своїм облігатним гетеродимерним партнером, Мах. Після того, як утворюється комплекс Мус-Мах, Мус зв'язується з послідовностями енансер-боксу (enhancer box, Е-бокс) (САС(Г/А)ТГ), і відбувається стимуляція транскрипції на промотор-проксимальному Е-боксі [9]. Оскільки Е-бокс містить лише 6 bp, це відбувається в геномі з високою випадковою частотою. Відповідно, існує багато тисяч сайтів зв'язування для Мус, а оскільки існує безліч інших факторів транскрипції, які розпізнають Е-бокси, існує постійна конкуренція з Мус за зв'язування з ДНК. У β -клітинах одним із таких факторів транскрипції, регуляція якого підвищується у відповідь на глюкозу і який може зв'язуватися з деякими Е-бокс-елементами, є зв'язуючий білок елементів відповіді вуглеводів (carbohydrate response element binding protein, ChREBP) [18]. У відповідь на посилений метаболізм глюкози ChREBP зв'язується з елементами відповіді вуглеводів (carbohydrate response elements, ChoRE), які складаються з 2 Е-боксів (або послідовностей, дуже схожих на Е-бокси), розділених 5 bp. Таким чином, можна передбачити, що в контексті подвійних Е-боксів, розділених 5 bp, можуть виникнути обставини, коли Мус та ChREBP конкурують за зв'язування з тим самим сайтом, і лише один фактор транскрипції залишається прив'язаним до конкретного регуляторного локусу. Однак у β -клітинах і Мус, і ChREBP одночасно рекрутуються на глюкозо-респонсивні гени-мішені [19]. Це пояснюється тим, що Мус може взаємодіяти з такими компонентами механізму транскрипції, як домен-асоційований білок

трансформації/транскрипції (transformation/transcription domain-associated protein, TRAAP) та позитивний фактор елонгації транскрипції b (positive transcription elongation factor b, p-TEFb), які регулюють ініціацію транскрипції та елонгації відповідно, і без обов'язкового зв'язування з ДНК [20]. Насправді в клітинах раку надекспресія Мус діє як підсилювач практично всіх генів, які активні в цій клітині на момент його надекспресії, і Мус зберігає трансформаційну активність навіть після видалення свого ДНК-зв'язуючого домену. У більш фізіологічному контексті, у β -клітинах кількість Мус збільшується приблизно в 1,5-3 рази після підвищення рівня глюкози [6, 7]. Використовуючи декілька праймерів для промотора та сайту початку транскрипції (transcription start site, TSS) прототипу глюкозо-респонсивного гена, Pklr, показано, що ChREBP специфічно рекрутується до ChoRE, близько 200 bp вище TSS. Водночас Мус рекрутується в той же регіон геному, починаючи вище від ChoRE і поширюючись майже на 1000 bp вниз від TSS [19]. Важливо, що в цій області ДНК немає консенсусного Е-боксу, а це свідчить про те, що в цьому випадку Мус не взаємодіє з ДНК безпосередньо. Крім того, активність Мус необхідна для рекрутування ChREBP до ДНК, так що нокдаун Мус із застосування siRNA або хімічного інгібітора блокує здатність ChREBP зв'язуватися з його спорідненим респонсивним елементом [19]. Таким чином, Мус та ChREBP кооперуються в опосередкуванні експресії гена, що реагує в β -клітинах на глюкозу.

Оскільки зміни в експресії Мус можуть призвести до важливих функціональних наслідків для клітини, рівні Мус жорстко контролюються розвиненою регуляторною мережею. На рівні транскрипції експресія Мус контролюється чотирма різними промоторами та понад 30 факторами транскрипції з багатьох регуляторних шляхів. На рівні трансляції 5' регіон мРНК Мус, що не транслюється, високо структурований і містить ділянку внутрішній сайт зв'язування рибосоми (internal ribosomal entry site, IRES), що дозволяє регулювати трансляцію Мус під час процесів розвитку та у відповідь на генотоксичний стрес [21]. На рівні білка стабільність Мус контролюється кількома убіквітинуваними лігазами, що визначає надзвичайно короткий період напівжиття – приблизно 20-30 хвилин [22]. Щобільше, посттранскрипційні модифікації, такі

як фосфорилювання, убіквітинуювання та ацетилювання, регулюють стабільність і функцію Мус, а транскрипційна активність Мус під час різних стресів негативно контролюється коротким варіантом Мус – «Мус-пік». Важливо, що хоча Мус не димеризується з іншими білками, що містять мотиви базова спіраль – петля – спіраль – лейцинова застібка (basic helix-loop-helix zipper, bHLHZ), відмінними від Max, останній димеризується з іншими білками bHLHZ, такими як сімейство білків Mxd та Mga [7].

Множинні взаємодії Max та білків bHLHZ утворюють розширену мережу, за допомогою якої Мус опосередковує широку транскрипційну відповідь на мітогенні, метаболічні сигнали та зупинку росту. Мус також кооперується з прилеглою lncRNA – транслокація варіанта плазмацитоми 1 (plasmacytoma variant translocation 1, PVT1), яка стабілізує білок Мус і потенціює його активність [23]. З іншого боку, було показано, що PVT1 також може діяти як супресор пухлини [24], а отже, PVT1 може або стимулювати, або інгібувати активність Мус залежно від клітинного контексту. Таким чином, регуляторні механізми на багатьох рівнях контролюють експресію Мус через його високу значущість для життя клітини [2, 3, 9, 11, 15, 16, 21, 22].

Промотор Мус пов'язує численні фактори транскрипції, які діють як перемикачі великої кількості шляхів передачі сигналу, інтегруючи клітинні сигнали й опосередковуючи транскрипційну відповідь, яка стимулює ріст і проліферацію клітин, впливає на диференціацію, виживання та плюрипотентність. Шляхи передачі сигналу можуть бути ініційовані гормонами, факторами росту, змінами в обміні речовин або будь-якими змінами в навколишньому середовищі [25]. Індукція Мус потім стимулює експресію інших факторів транскрипції, які потім можуть зв'язуватися з промотором Мус, прискорюючи чи пригнічуючи його активність. Таким чином, промотор Мус поєднаний, регулює та регулюється багатьма мережами зворотного зв'язку. Контроль транскрипції гена Мус і його подальша регуляція на рівні мРНК і білка за допомогою сигналів навколишнього середовища є важливим клітинним датчиком, який надає клітині інформацію, необхідну для виконання критичних функціональних рішень, таких як клітинний ріст, поділ, або загибель клітин. Через їх важливу роль у патофізіології, зусилля

дослідників були зосереджені на з'ясуванні регуляції Мус під час клітинного стресу. Щодо ЦД, оскільки постійна гіперглікемія призводить до початкового компенсаторного зростання β -клітин із подальшою функціональною декомпенсацією та загибеллю, регуляція Мус у цих процесах повинна бути ретельно вивчена [7].

FOXA2

Білки Forkhead боксу (Forkhead box, FOX) складаються з великої родини факторів транскрипції, члени якої проявляють функціональне різноманіття і беруть участь у клітинних процесах, починаючи від розвитку до імунітету та обміну речовин [26]. Понад 170 представників сімейства FOX були ідентифіковані з різних видів та класифіковані в 19 підродин (від FOXA до FOXS). FOXA, також відомий як ядерний фактор 3 гепатоцитів (the hepatocyte nuclear factor 3, HNF3), спочатку був відкритий як ключовий регулятор транскрипції в печінці та багатьох тканинах, що походять з ентодерми. Члени підродини FOXA можуть ремоделювати нуклеосоми та, як фактори-піонери, сприяти зв'язуванню з ДНК інших факторів транскрипції [27]. У ссавців підродина FOXA складається з FOXA1 (HNF3 α), FOXA2 (HNF3 β) та FOXA3 (HNF3 γ). FOXA2 є головним регулятором експресії генів у печінці, бере участь у транскрипції специфічних для печінки генів та пов'язаних із ними фізіологічних процесах. Отримані дані свідчать про те, що FOXA2 може впливати на проліферацію та інвазивність ракових клітин підшлункової залози (ПШЗ) та діяти як супресор пухлини при раку ПШЗ [28].

Білки сімейства FOX містять відносно консервативний домен, що зв'язує ДНК (DNA-binding domain, DBD), відомий як winged-helix або forkhead домен. DBD з FOX зазвичай складається з трьох частин: трьох α -спіралей на N-кінці, триланцюгового мотива β -sheet та двох менш консервативних крилатих петель на C-кінці (крила 1 і 2). Основна область розпізнавання ДНК розташована на третій спіралі (Helix 3, H3), яка зв'язує ДНК, вставляючись у головну канавку ДНК. Послідовність амінокислот H3 демонструє високу гомологію серед усіх членів сімейства FOX. Більшість паралогічних білків FOX зв'язуються з канонічним респонсивним елементом ДНК 5'-RYAAAYA-3' (R = A

Огляди

або G, Y = C або T) [29]. Розбіжність послідовностей у ділянках крила сприяє відмінностям у зв'язуванні ДНК. Области крила містять основні амінокислоти, які розпізнають структури ДНК у флангових регіонах сайту зв'язування FOX, як це показано і для інших сімейств факторів транскрипції [30]. Щодо forkhead білків, нещодавній аналіз даних HT-SELEX продемонстрував, що специфічність зв'язування може покращуватися для моделей, які збільшують нуклеотидну послідовність з особливостями форми ДНК [31]. У мікроерей експериментах щодо зв'язування білків, показано, що forkhead білки мають здатність специфічно зв'язуватись із різними мотивами ДНК.

Повнорозмірний білок FOXA2 людини містить два домени активації транскрипції та forkhead домен. Його DBD характеризується високою гомологією послідовності (95%) з FOXA1 та FOXA3 22. Повногеномний аналіз сайтів, що зв'язують FOXA2 в тканинах печінки людини та миші показав, що FOXA2 зв'язується з консенсусною послідовністю (5'-GТAAACA-3') сімейства FOX [32]. Було визначено ко-кристалічну структуру FOXA2-DBD, зв'язану з 16-bp ДНК, що містить консенсусний сайт (5'-GТAAACA-3') [27].

SOX17

Y-бокс області, що визначає статть 17 (sex-determining region Y-box 17, SOX17) є фактором транскрипції, що керує специфікою та розвитком примітивної ентодерми, примітивних статевих клітин, дефінітивної ентодерми і згодом бере участь у функціонуванні серцево-судинної системи та органів, що походять з ентодерми. SOX17 належить до підродино SOXF поряд із SOX7 та SOX18. SOX17 не може замінити SOX2 при перепрограмуванні плюрипотентності, але одна міссенс-мутація може перетворити SOX17 у фактор, що індукує плюрипотентність значно перевершуючи ефекти SOX2 [33]. Тому міссенс-мутації можуть змінити дію SOX17 щодо споріднених елементів ДНК, що, своєю чергою, змінює виконання програми експресії генів разом з активацією стану перепрограмування клітин.

SOX17 був спочатку клонований із бібліотек кДНК тканини сім'яників миші та припустили, що він виконує специфічну для певних стадій функцію в сперматогенезі. Ключову роль

SOX17 у розвитку ентодерми було виявлено в Xenopus та в Данію, під час досліджень делецій генів мишей та його надекспресії в ембріональних стовбурових клітинах. Подальші дослідження встановили, що SOX17 є важливим фактором у серцево-судинній системі, підтримці фетальних гемопоетичних стовбурових клітин (haemopoietic stem cells, HSC) [32] та визначенні артеріальної ідентичності [34]. У ембріонах ссавців SOX17 керує розвитком примітивної ентодерми – одним із найперших рішень долі клітин в ембріональному розвитку. У мишей SOX17 спільно експресується з октамер-зв'язуючим транскрипційним фактором 4 (octamer-binding transcription factor 4, OCT4) на 32-клітинній стадії передімплантаційного ембріона й обмежується шаром примітивної ентодерми на стадії пізньої бластоцисти [35]. OCT4 виконує подвійну функцію як активатор розвитку примітивної ентодерми та репресор трофектодермального напрямку. З використанням моделі *in vitro*, було показано, що ДНК-залежні гетеродимери SOX17/OCT4 спрямовують програми транскрипції, які призводять до специфікації примітивних ентодерм у передімплантаційному розвитку ссавців. Партнерські перемикання OCT4 з SOX2 (епібласт) на SOX17 (екстраембріональна примітивна ентодерма) дозволяють гетеродимерам SOX2/OCT4 vs SOX17/OCT4 зв'язувати альтернативні набори генів-мішеней. SOX17 також може безпосередньо взаємодіяти з OCT4, для визначення зародкової лінії в людей, але не мишей [36]. SOX17 містить консервативний домен високомобільної групи (high mobility group box, HMG-box), що складається з трьох альфаспіралей і подовжених кінцевих хвостів, які приймають L-подібну структуру. HMG-box зв'язує приблизно гептамерну CATGTGC-подібну послідовність розпізнавання, через малу канавку ДНК, використовуючи ультраконсервативний набір амінокислот, що виходять зі спіралей 1 і 2, а також N і C-кінці [37]. Спіраль 3 і C-кінець діють як платформи взаємодії з такими партнерами, як OCT4. Зв'язування з ДНК призводить до серйозної деформації кривини ДНК. З огляду на цей своєрідний спосіб зв'язування, припускають, що SOX-фактори можуть регулювати архітектуру хроматину та петель енхансерів. Також вважають, що HMG-box слугують для підтримки зв'язування ДНК у контексті гістонових октамерів [34]. Крім незалежної укладки

HMG-бокс, деякі фактори SOX містять додаткові функціональні домени, які опосередковують конститутивну або ДНК-залежну димеризацію, трансактивацію та репресію [38]. У випадку SOX17, ділянки поза HMG-боксами слабо консервативні та складаються з областей малої складності з високою схильністю до внутрішньої дезорганізації, що ускладнює їх вивчення. Домен трансактивації, який є частково консервативним у групі SOXF, був картований на С-кінці SOX17. Немає структурної інформації щодо доменів або мотивів послідовностей поза HMG-бокс будь-яких білків SOX [34].

Отримані дані, що свідчать про антагонізм сигналіну SOX17 та сайт в інтеграції, пов'язаним з wingless (wingless-related integration site, WNT) у кількох типах тканин. Було виявлено, що білок Xenopus SOX17 зв'язується з областю ARM β -катеніну і його ектопічне утворення порушує дорсовентральний патерн ембріонів жаб. Взаємодія опосередковується коротким еволюційно консервативним, EFDQYL-подібним пептидом, у межах С-кінцевого домену трансактивації SOX17 [39]. Вважають, що β -катенін діє як кофактор SOX17, що нагадує транскрипційний фактор сімейства Т клітинний фактор/лімфоїдний енхансерний фактор (T cell factor/lymphoid enhancer factor, TCF/LEF). Цілком можливо, що SOX17 конкурує з TCF і перенаправляє β -катенін на інші гени-мішені. Цей перерозподіл β -катеніну антагонізує з канонічним сигналіном WNT і може інактивувати гени, зв'язані з факторами TCF/LEF. Така модель додатково підтверджується існуванням ділянок зв'язування TCF та SOX17 у домені ARM β -катеніну, які перекриваються. Механізм, за допомогою якого β -катенін діє як «викрадений» ко-активатор SOX17, також міг би пояснити посилену активність перепрограмування плюрипотентності змінених факторів SOX17 (eSOX17), таких як SOX17EK, SOX17FNV [40] та SOX2-C17. Мішенями транскрипційного фактора eSOX17 є гени плюрипотентності, які потенційно можуть залучати β -катенін до ектопічних сайтів і прив'язують його до енхансерів плюрипотентності, що призводить до більш ефективної трансактивації та більш ефективного перепрограмування. Видалення або мутація в мотиві, що забезпечує взаємодію β -катеніну з SOX17EK порушує його активність як високоєфективного індуктора плюрипотентності.

Аналогічно, у клітинах-сателітах миші показано, фактори SOXF (SOX7, SOX17 та SOX18), які антагонізують передачу сигналів WNT, сприяють самовідновленню та переходу в стан спокою [41]. Видалення мотиву взаємодії β -катеніну в SOX17 руйнує цю активність. Також було виявлено, що β -катенін стимулює трансактивацію генів-репортерів SOX, тоді як SOX17 репресує репортери β -катеніну/TCF відповідно до моделі, де SOX17 та TCF/LEF конкурують за β -катенін та спрямовують його на різні енхансери [40]. Нарешті, виявлено, що міссенс-мутація р.У259N на С-кінці SOX17, пов'язана з посиленням функції, є рекурентним генетичним драйвером вроджених аномалій нирок та сечовивідних шляхів. Відомо, що ця мутація спричиняє невідповідне накопичення білка SOX17 та подальше підвищення його ефективності, що інгібує сигналінг WNT, як потенційний механізм захворювання.

Отже, SOX17 антагонізує з канонічним сигналіном WNT у кількох типах клітин і тканин, безпосередньо взаємодіючи з β -катеніном на рівні білка, що призводить до перемикання транскрипційних програм [34].

NKX6.1

Розуміння біологічних процесів, що лежать в основі механізмів та шляхів регулювання розвитку β -клітин ПШЗ, необхідне для з'ясування патології ЦД, яка характеризується поступовим зменшенням маси β -клітин, що виробляють інсулін. Плюрипотентні стовбурові клітини (pluripotent stem cells, PSC) потенційно можуть забезпечити необмежений запас функціональних β -клітин для клітинної терапії та моделювання хвороб ЦД. Білок NK6 гомеобокс 1 (NK6 homeobox 1, NKX6.1) є фактором транскрипції, який відіграє найважливішу роль у функціонуванні та проліферації β -клітин ПШЗ. У острівцях ПШЗ людини експресія NKX6.1 є ексклюзивною для β -клітин і не виявляється в інших клітинах острівців. Показано, що активація NKX6.1 у мультипотентних клітинах попередників ПШЗ, отриманих із PSC (multipotent progenitor cells, MPC), що експресують гомеобокс ПШЗ та дванадцятипалої кишки 1 (pancreatic and duodenal homeobox 1, PDX1) (PDX1+/NKX6.1+), гарантує їх майбутнє перетворення на моногормональні β -клітини. Тоді як подальша диференціація MPC, у яких

Огляди

відсутня експресія NKX6.1 (PDX1+/NKX6.1-), призводить до генерації нефункціональних полігормональних β -клітин [41] (рис. 2). Важливість NKX6.1, як вирішального регулятора для специфікації MPC у функціональні β -клітини, заслуговує на подальше дослідження пов'язаних із ним механізмів та вивчення можливості посилення експресії NKX6.1 як засобу для збільшення функції та маси β -клітин. PDX1 (pancreatic and duodenal homeobox 1) та NKX6.1 є двома основними факторами транскрипції, які інтенсивно експресуються як у MPC ПШЗ, так і у функціональних β -клітинах. MPC, отримані з hPSC (hPSC-MPC), спільно експресують PDX1 та NKX6.1 (PDX1+/NKX6.1+), дозрівають у функціональні β -клітини при трансплантації їх в імунodefіцитних мишей і успішно знижують високий рівень глюкози в крові. З іншого

боку, MPC, у яких відсутня експресія NKX6.1, перетворюються на полігормональні клітини та не функціонують належним чином *in vivo*. Це вказує на те, що експресія NKX6.1 відіграє вирішальну роль у керуванні розвитком MPC у β -клітини [42]. Більш того, специфікація MPC у не- β ендокринну лінію може потребувати пригнічення NKX6.1.

Таким чином, NKX6.1 відіграє незамінну роль у специфікації MPC у зрілі функціональні β -клітини. Крім того, він відіграє важливу роль у підтримці функції дорослих β -клітин ПШЗ. Усі дорослі клітини ПШЗ походять від тих самих MPC, які експресують групу факторів транскрипції, включаючи PDX1, SOX9, FOXA2, NKX6.1, HNF6 та транскрипційний фактор ПШЗ 1 субодинаця альфа (pancreas transcription factor 1 subunit alpha, PTF1A) [41]. Організована

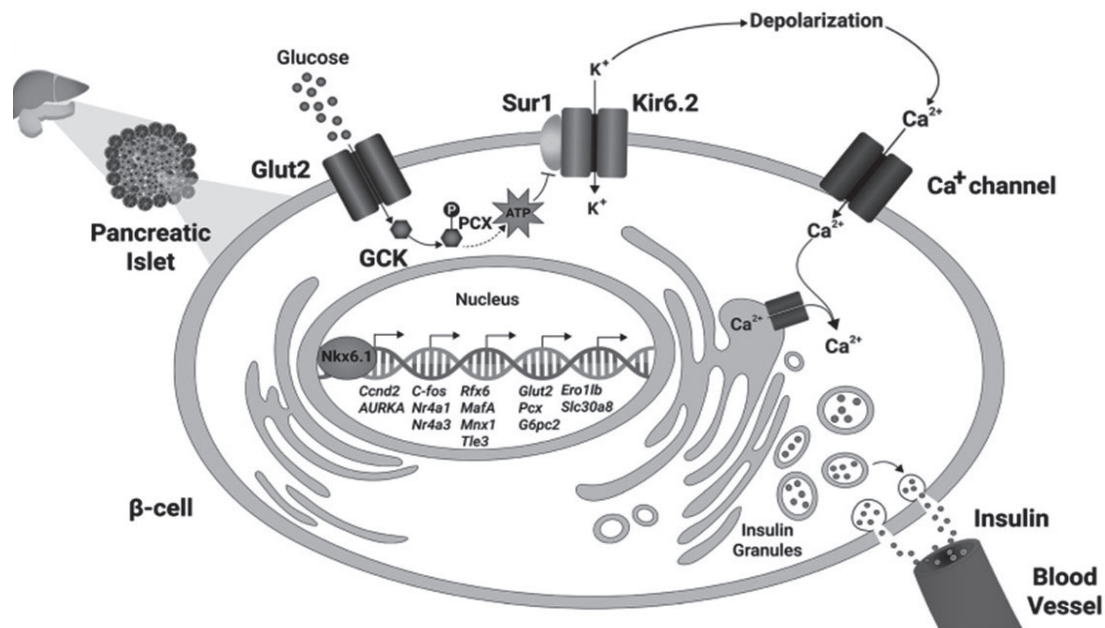


Рис. 2. Схема, що демонструє функцію NKX6.1 у β -клітинах ПШЗ [41].

Примітки: Sur1 – рецептор сульфонілсечовини 1, Kir6.2 – калієвий канал внутрішнього випрямлення 6.2, Glut2 – транспортер глюкози 2, GCK – глюкокіназа, PCX – білок піруваткарбоксилази, Nkx6.1 – NK6 гомеобокс 1, Ccnd2 – циклін D2, Aurka – Aurora кіназа A, Nr4a1/3 – ядерний рецептор 4A1/3, Rfx6 – регуляторний фактор X, 6, MafA – MAF транскрипційний фактор A, Mnx1 – гомеобокс мотонейронів та ПШЗ 1, Tle3 – трансдуцин-подібний енхансерний білок 3, G6pc2 – глюкоза-6-фосфатаза каталітична субодинаця 2, Ero1b – оксидредуктаза ендоплазматичного ретикулуму 1 бета, Slc30a8 – член 8 сімейства транспортерів розчинених речовин 30.

Fig. 2. Schematic showing the function of NKX6.1 in pancreatic β -cells [41].

Notes: Sur1 – sulfonylurea receptor 1, Kir6.2 – potassium inner-rectifying channel 6.2, Glut2 – Glucose transporter 2, GCK – glucokinase, PCX – pyruvate carboxylase protein, Nkx6.1 – NK6 homeobox 1, Ccnd2 – cyclin D2, Aurka – Aurora Kinase A, Nr4a1/3 – nuclear receptor 4A1/3, Rfx6 – regulatory factor X, 6, MafA – MAF transcription factor A, Mnx1 – motor neuron and pancreas homeobox 1, Tle3 – transducin-like enhancer protein 3, G6pc2 – glucose-6-phosphatase catalytic subunit 2, Ero1b – endoplasmic reticulum oxidoreductase 1 beta, Slc30a8 – solute carrier family 30 member 8.

експресія ключових факторів транскрипції є обов'язковою для розвитку функціональної ПШЗ ссавців. PDX1, NKX6.1, NKX2.2, білок парного боксу 6 (paired box gene 6, PAX6), нейрогенін 3 (neurogenin 3, NEUROG3), білок-енхансер гену інсуліну 1 (insulin gene enhancer protein 1, ISL1) та нейронна диференціація 1 (neuronal differentiation 1, NEUROD1) є одними з основних факторів транскрипції, що контролюють хронологічний розвиток окремих типів ендокринних клітин, що включають острівці Лангерганса. PDX1 та NKX6.1, два фактора транскрипції, експресовані на стадії MPC, визначають генерацію функціональних β -клітин ПШЗ [43].

Ген NKX6.1 – фактора транскрипції, що містить homeobox, був ідентифікований на 4 хромосомі. NKX6.1 уперше виділений із ліній клітин острівців та інсуліноми. Він експресується на ранніх стадіях розвитку ПШЗ, а також у дорослих β -клітинах, де він бере участь у кількох функціях під час розвитку залози. Під час розвитку ПШЗ існують три різні популяції клітин NKX6.1+: клітини-попередники ПШЗ (PDX1+/NKX6.1+), ендокринні клітини-попередники (NGN3+/NKX6.1+) та β -клітини (інсулін+/PDX1+/NKX6.1+). Протягом усього розвитку ПШЗ експресія NKX6.1 зростає в зоні епітелію стовбура ПШЗ, що згодом дає початок ендокринній лінії [43]. Експресія Nkx6.1 починається на 9.5 день ембріона миші (E9.5) в епітелії ПШЗ і триває до E13, де його експресія обмежується β -клітинами. У мишей на E10.5 Nkx6.1 та Ptf1a ко-експресуються у великому відсотку MPC. До E12.5 Nkx6.1 та Ptf1a функціонують за окремими шляхами, оскільки Nkx6.1 міститься виключно у стовбуровій області ПШЗ, що розвивається, яка породжує ендокринну лінію, тоді як Ptf1a повністю причетний до розвитку екзокринних клітин, що походять від тір домену зародкової залози [41].

ДНК-зв'язуючі та трансактиваційні властивості NKX6.1. Існує кілька стратегій за якими Nkx6.1 розпізнає свої конкретні мішені. Аналізи вибору сайтів зв'язування показали, що Nkx6.1 контактує з високоспецифічною послідовністю ДНК, що складається з восьми пар основ. Ця послідовність містить класичне для більшості факторів із гомеодоменом ядро зв'язування 5'ТААТ'3. Крім того, консервативність пар основ, що оточують ядро зв'язування, має важливе

значення для належної ідентифікації його гомеодоменом Nkx6.1. Зміна навіть в одній парі основ, має великий вплив, зменшуючи спорідненість зв'язування. Специфіка флангових послідовностей може бути причиною звуження потенційних цілей Nkx6.1. Іншою стратегією NKX6.1 для знаходження своєї мішені є домен, що перешкоджає зв'язуванню (binding interference domain, BID). BID міститься на СООН-кінцевій ділянці гомеодомену NKX6.1. BID може безпосередньо взаємодіяти з ДНК-зв'язуючим доменом. Негативно заряджений СООН може переривати взаємодію між позитивними зарядами в ДНК-зв'язуючому домені та фосфатними групами ДНК. BID може забезпечувати дві важливі властивості Nkx6.1: специфічність та регулювання. NKX6.1 рідше зв'язується з ДНК *in vitro*, коли функціонує BID і для належного функціонування NKX6.1 необхідна модифікація BID. Взаємодія між NKX6.1 та іншими білками, які зв'язуються поблизу сайту або є частиною комплексу регуляції транскрипції, може забезпечити послаблення гальмування. Щодо модифікації BID, то певні ферменти, такі як кінази, фосфатази або протеази, можуть регулювати його активність. Загалом, NKX6.1 вважається репресором транскрипції. N-кінець NKX6.1 був позначений як домен репресії транскрипції, тоді як С-кінець (BID) відповідає за позитивний зворотний зв'язок або транскрипційну активацію промотора NKX6.1. Промотор NKX6.1 містить послідовність подібну до ТААТ-боксу, з якою він зв'язується позитивно саморегулюючи свою експресію [41].

Висхідні та низхідні мішені NKX6.1 пов'язані з розвитком β -клітин. Показано, що в β -клітинах є кілька мішеней NKX6.1, пов'язаних із багатьма функціями. Так, ядерний рецептор 4A1 (nuclear receptor 4A1, Nr4a1, Nur77, TR3) та Nr4a3 є однією з основних мішеней, пов'язаних із проліферацією β -клітин, опосередкованою NKX6.1 [44]. Аналогічно, c-Fos – це фактор транскрипції, який регулюється експресією Nkx6.1 у клітинах інсуліноми щурів. Цікаво, що Nr4a1 та Nr4a3 є низхідними мішенями c-Fos. Це означає, що проліферація β -клітин, індукована Nr4a1 та Nr4a3, стимулюється за допомогою Nkx6.1-опосередкованої up-регуляції c-Fos [45]. Крім того, показано, що Nkx6.1 безпосередньо контролює експресію важливих для β -клітин генів процесингу інсуліну, включаючи Glut2, G6pc2, Pcx, Ero11b та Slc30a8. Він також контролює

Огляди

експресію факторів транскрипції, що беруть участь у розвитку β -клітин, включаючи Rfx6, MafA, Mnx1 та трансдуцин-подібний енхансерний білок 3 (transducin-like enhancer protein 3, Tle3). Є дані, що Nkx6.1 контролює регулятори клітинного циклу, цикліни та циклінзалежні кінази; однак нещодавнє дослідження показало, що гени цикліну не регулюються Nkx6.1 [46]. Іншою мішенню, яка асоціюється з опосередкованою NKX6.1 проліферацією β -клітин, є Aurora кіназа A (Aurora Kinase A, AURKA). NKX6.1 зв'язується з промотором AURKA, яка безпосередньо індукується за надекспресії Nkx6.1 у первинних острівцях щурів, що призводить до деградації регулятора клітинного циклу p53. Крім того, було виявлено, що NKX6.1 регулює експресію HNF1 α , який експресується як у гепатоцитах, так і під час розвитку ПШЗ. HNF1 α є ключовим чинником специфікації ПШЗ [43]. Транскрипція регулюється через ТАТА-подібний бокс та проксимальний α -зв'язуючий сайт фактора гепатоцитів. У β -клітинах NKX6.1 є важливим регулятором HNF1 α завдяки його зв'язуванню з промотором HNF1 α . Аналіз мутацій сайту зв'язування показав, що 5'-ТААТ-3' є справжнім сайтом зв'язування NKX6.1, який бере участь в ініціації транскрипції HNF1 α . NKX6.1 активує HNF1 α залежно від концентрації. Надекспресія NKX6.1 у β -клітинах NIT1 призводить до помітного збільшення експресії ендogenous HNF1 α в 3 рази порівняно з контролем, а нокдаун NKX6.1 за допомогою специфічної siРНК зменшує експресію HNF1 α на 80% порівняно з контролем [47].

Мало що відомо про шляхи контролю експресії NKX6.1 під час розвитку β -клітин, особливо в людей. Припускають, що під час розвитку β -клітин ПШЗ NKX6.1 є мішенню PDX1. У PDX1-нульових мишей експресія Nkx6.1 в AURKA епітелії ПШЗ зупиняється. Однак клітини, що експресують Gcg (Glucagon) у дорсальній брунці ПШЗ на ранніх стадіях, все ще демонструють незначну експресію Nkx6.1. Це означає, що продукція Nkx6.1 у цих подвійних позитивних клітинах Gcg+/Nkx6.1+ не залежить від PDX1. На hPSC досліджували сайти зв'язування PDX1 під час розвитку ПШЗ людини, переважно його роль на ранній стадії MPC, яка не експресує NKX6.1 [48]. Однак на первинних дорослих β -клітинах людини показано, що NKX6.1 є одним із сайтів зв'язування PDX1,

що вказує на те, що PDX1 контролює NKX6.1 у β -клітинах людини. Крім того, було показано, що NGN3 опосередковано індукує експресію NKX6.1 шляхом активації PAX4. Було виявлено, що NGN3 зв'язується з регуляторною областю PAX4 для опосередкування його експресії в ендокринних попередниках (EP) [49]. Надекспресія або нокдаун SOX9 у фетальних острівцях людини суттєво впливала на експресію NKX6.1, а згодом і на рівні мРНК інсуліну, що свідчить про важливість SOX9 для експресії NKX6.1 [41].

Nkx2.2

Транскрипційний фактор із сімейства NK2, Nkx2.2, необхідний для розвитку та диференціації ендокринних клітин ПШЗ. Виходячи з ієрархії факторів транскрипції, що спрямовують розвиток ПШЗ, Nkx6.1 є низхідним фактором щодо Nkx2.2 [43] оскільки мутація в Nkx6.1 не призводила до повного блокування диференціації β -клітин, на відміну від ембріонів із мутаціями в Nkx2.2. Це, головним чином, пов'язано з тим, що навіть якщо функція Nkx6.1 порушена, експресія Nkx2.2 зберігається в ПШЗ із мутацією в Nkx6.1 [41]. В іншій роботі показано, що Nkx6.1 безпосередньо регулюється Nkx2.2. Варто відзначити, що в гризунів експресія Nkx2.2 була виявлена в MPC до розвитку ендокринних попередників, тоді як у людей Nkx2.2 не виявлено в MPC фетальної ПШЗ і фактор починає експресуватися після ендокринної індукції [43]. У сукупності ці результати свідчать про видову різницю в експресії та функції NKX6.1 під час розвитку ПШЗ [50].

Nkx2.2 експресується як в α -, так і в β -клітинах. Nkx2.2 регулює експресію aristaless-пов'язаного гомеобоксу (aristaless-related homeobox, ARX) як репресора транскрипції в ендокринних клітинах. Дефіцит Nkx2.2 призводить до серйозної втрати β -клітин і зменшення α - і δ -клітин, а також збільшення ϵ -клітин в ембріоні миші. У β -клітинах Nkx2.2 переважно зв'язується з промотором ARX, стан метилювання якого може впливати на специфічність зв'язування за допомогою модифікацій, індукованих ДНК (цитозин-5)-метилтрансферазою 3A (DNA (cytosine-5)-methyltransferase 3A, DNMT3A), що експресується як в α -, так і в β -клітинах. Ідентичність β -клітин підтримується шляхом опосередкованої ДНК-метилюванням репресії

ARX. Nkx2.2 зв'язується з гіперметильованим промотором ARX у комплексі з DNMT3A і рекрутує транскрипційний ко-репресор Tle3 та HDAC1, пригнічуючи ARX у диференційованих β -клітинах. Під час проліферації та регенерації β -клітин регуляторна область ARX підтримується в статусі метилювання, індукованого DNMT1. Метильована область локусу ARX у β -клітинах зв'язується метил-зв'язуючим білком 2 (methyl CpG binding protein 2, MeCP2), який рекрутує гістонову метилтрансферазу (histone methyltransferase, HMT) білкову аргінін метилтрансферазу 6 (protein arginine methyltransferase 6, PRMT6), яка опосередковує метилювання H3R2, що призводить до репресії ARX [50].

Це вказує на те, що переважне рекрутування DNMT3A на промотор ARX залежить від специфічного фактора β -клітин – NKX6.1, що підтверджується зв'язуванням останнього з промотором ARX під час специфікації β -клітин. Nkx6.1 та Isl1 регулюють ARX антагоністично, що необхідно для визначення долі α - та β -клітин, у яких Nkx6.1 зв'язується з консервативним контрольним доменом Re та пригнічує ARX [51].

Pax4

Фактор транскрипції Pax4 – (Paired box 4) – білок, який кодується однойменним геном, розташованим у людей на короткому плечі 7-ї хромосоми. Довжина поліпептидного ланцюга білка становить 350 амінокислот, а молекулярна маса – 37 833. Кодований геном білок за функціями належить до репресорів, білків розвитку. Залучений до таких біологічних процесів, як транскрипція, регуляція транскрипції, диференціація клітин, альтернативний сплайсинг. Білок має сайт для зв'язування з ДНК. Локалізований у ядрі [50].

Це гомеопротейн, який функціонує на початку розвитку клітин острівців, сприяючи диференціації β - та δ -клітин. Pax4 є незамінним фактором транскрипції для генерації, диференціювання, розвитку та виживання β -подібних клітин ПШЗ (pancreatic β -like cells, β PCs). Про це свідчить спостереження, що в мишей із нокаутом Pax4 відсутня ПШЗ і вони гинуть через 1–2 дні після народження. Останні дослідження підкреслюють важливу роль гена Pax4 в стимулюванні формування β PCs з інших типів клітин, включаючи δ - та α -клітини ПШЗ. На основі цих

результатів можна припустити, що ген Pax4 синергетично діє з транскрипційними факторами PDX1, NGN3 і MafA, щоб сприяти розвитку β PCs [52].

ARX і Pax4 – це пара факторів транскрипції, що взаємно репресують один одного. Pax4 сприяє утворенню β - і δ -клітин, тоді як ARX визначає долю α -клітин. Обидва вони діють як транскрипційні репресори, які контролюють рівень експресії іншого, щоб опосередкувати правильний розподіл ендокринних клітин залози. Варто зауважити, що ARX зберігає свою роль у диференціації α -клітин від риб до ссавців, а Pax4 набув своєї суттєвої ролі в диференціації β -клітин досить пізно в еволюції хребетних [53].

ISL1 та Ldb1

ISL1 був виявлений у кількох тканинах і є першим відомим активатором транскрипції ARX в α -клітинах [54]. Результати експериментів показують, що ген ISL1 необхідний для розвитку дорсальної мезенхіми ПШЗ і для утворення та проліферації ендокринних клітин.

LIM домен-зв'язуючий білок 1 (LIM domain-binding protein 1, LDB1) має важливе значення для біологічної активності ISL1 як кофактора [55], що поширюється в ранньому епітелії ПШЗ та навколишній мезенхімі й, нарешті, експресується в зрілих ендокринних та протокових клітинах. Видалення LDB1 в ембріональних ендокринних клітинах призводить до зниженої регуляції експресії ARX [50].

FoxO1

Клітини, що виробляють інсулін (insulin-producing cells, IPC), отримані з ембріональних SC людини (human embryonic stem cells, hESC), мають великий потенціал для клітинної трансплантаційної терапії при ЦД. Було досягнуто величезного прогресу в індукції диференціації hESC в IPC *in vitro*, для чого широко використовується протокол дефінітивної ентодерми, що імітує розвиток ПШЗ плода. Однак незрілість отриманих IPC обмежує їх подальше застосування в лікуванні ЦД. FoxO1 (Forkhead box O1) бере участь у диференціації та функціональній підтримці β -клітин ПШЗ мишей, але його роль у диференціації β -клітин людини ще з'ясовується. Отримані дані засвідчили

Огляди

багатообіцяючий вплив інгібування FoxO1 на профіль експресії генів під час диференціації та, своєю чергою, на дозрівання IPC за допомогою модуляції субклітинної локалізації FoxO1 та PDX1. Визначено нову роль інгібування FoxO1 у сприянні диференціації IPC із hESCs, що може дати ключ для індукції зрілих β -клітин із hESC та клінічного застосування в регенеративній медицині [56]. Водночас, MSC, трансплантовані трансгенним мишам із 50% панкреатектомією, індукували експресію епідермального фактора росту (epidermal growth factor, EGF) і пригнічували прозапальні цитокіни (IFN- γ і TNF- α). FOXA2 і PDX-1 у клітинах-попередниках ПШЗ були активовані через сигнальний шлях Akt/PDX-1/FoxO1 [57].

Родина FoxO еволюційно висококонсервативна і складається в ссавців із чотирьох основних факторів, включаючи FoxO1, FoxO3, FoxO4 та FoxO6. FoxO1 інтенсивно експресується в інсулін-респонсивних тканинах, таких як печінка та ПШЗ, і бере участь у регуляції метаболізму. Нокаут FoxO1 збільшував кількість β -клітин, отриманих із клітин-попередників ПШЗ миші, і сприяв генерації IPC із кишкових ендокринних клітин-попередників [58]. Більш того, інгібування FoxO1 посилювало диференціацію індукованих плюрипотентних SC людини, отриманих з органоїдної культури кишківника, до функціональних IPC та посилювало експресію маркерів β -клітин в IPC, генерованих із зародкових клітин-попередників ПШЗ людини [59] *in vitro*. Крім того, надмірна експресія FoxO1 у клітинах-попередниках ПШЗ миші призводила до гіпоплазії ПШЗ *in vivo*. Крім того, FoxO1 є негативним регулятором PDX1 у дорослих β -клітинах, а PDX1 відіграє ключову регуляторну роль у генерації та дозріванні β -клітин в ембріональному періоді. Виходячи з цих спостережень, висловлено припущення, що FoxO1 може брати участь у негативній регуляції при диференціації hESC на функціональні IPC [56].

SOX2

Ген SOX2, розташований на хромосомі 3p26.3-q27 і кодує білок із 317 амінокислот, що складається з трьох основних доменів: домену HMG на N-кінці, домен димеризації (dimerization domain, DIM) в центрі та домен трансактивації TAD на C-кінці. SOX2 відіграє

ключову роль у підтримці фенотипу ембріональних стовбурових клітин ESC під час ембріогенезу. Першою подією лінеажної специфікації в ембріоні ссавців є диференціація бластоцист на внутрішню клітинну масу (inner cell mass, ICM) та трофектодерму (trophectoderm, TE). SOX2 розглядається як найраннійший маркер формування ICM і має вирішальне значення для самовідновлення та диференціації ESC. Подальші дослідження показали, що SOX2 кооперується з іншими дозая-чутливими факторами транскрипції, такими як OCT4 та NANOG, для підтримки стану самовідновлення та пригнічення диференціації ESC шляхом ефективного зв'язування з промотор/енхансерними ділянками та впливу на активацію генів-мішеней [60]. Крім того, SOX2 відіграє важливу роль у розвитку трьох зародкових шарів: ентодерми, ектодерми та мезодерми.

SOX2 регулюється на багатьох рівнях. Ген SOX2 ссавців транскрипційно регулюється кількома різними дистальними енхансерами на різних стадіях розвитку зародка. Два ранніх ідентифікованих енхансери SOX2, регуляторні області SOX (SOX regulatory regions, SRR) 1 і 2, впливають на активність промотора SOX2 і виконують специфічні функції, коли клітини знаходяться в недиференційованому стані. SRR1 демонструє активність у промоторних конструкціях, експресованих в ESC, але делеція SRR1 має мінімальний вплив на плюрипотентність SOX2. SRR2 є ще одним енхансером, розташованим на ~2,5 kb нижче області кодування SOX2. Активуючи експресію SOX2, SRR2 не тільки активний в ESC миші, але й служить біомаркером для виділення iPSC людини. Крім того, інші області SRR, розташовані в нижніх дистальних енхансерах, такі як SRR18, SRR107 і SRR111, напевно, взаємодіють із проксимальними енхансерами, утворюючи велику петлю хроматину для посилення транскрипції SOX2 в ESC [61]. Цікаво, що ектопічна надекспресія SOX2 в ESC інгібує ендогенну експресію SOX2 і є тригером диференціювання клітин, а це свідчить про те, що SOX2 може контролювати свою власну експресію за допомогою петлі негативного зворотного зв'язку. Деякі інші члени сімейства SOX також, ймовірно, позитивно регулюють експресію SOX2. Наприклад, SOX4 в кооперації з OCT4 утворює комплекс з енхансером SOX2 і посилює його експресію, таким чином зберігаючи стовбуровість

клітин. Активація рецептора епідермального фактора росту (epidermal growth factor receptor, EGFR) посилює транслокацію STAT3 в ядро і зв'язування з промотором SOX2, що призводить до збільшення експресії SOX2 і сприяє виживанню клітин та їх самовідновленню [62]. У нейронних стовбурових клітинах дві ізоформи регулятора клітинного циклу транскрипційного фактора E2F3, E2F3a та E2F3b позитивно чи негативно контролюють транскрипцію SOX2 [63].

Експресія SOX2 також негативно регулюється на рівні транскрипції. Наприклад, метилювання промотора SOX2 ДНК-метилтрансферазою DNMT інгібує транскрипцію SOX2, і це гіперметилювання, напевно, є критичною епігенетичною подією, що призводить до мовчання гена SOX2. Крім того, DNMT бере участь у динамічному ДНК-метилюванні SOX2 в регіоні суперенхансерів, що важливо для транскрипційної та клітинної гетерогенності ESC [64]. Експресія псевдокінази Tribble 3 сприяє стовбуровості та прогресуванню раку шляхом активації осі AKT1/FoxO1/SOX2 [65]. Інгібітор циклін-залежних кіназ р21 здатний контролювати експансію соматичних нервових SC шляхом прямого зв'язування з енансером SOX2 і негативною регуляції транскрипції SOX2 [66]. Нещодавно було виявлено, що фактор транскрипції, що містить гомеобокс-2 м'язового сегмента (muscle segment homeobox-2, MSX2) дестабілізує схему плюрипотентності, діючи як репресор транскрипції, який прямо зв'язується з промотором SOX2 та інгібує транскрипцію SOX2, що є важливим для диференціації мезентодерми [67]. Показано також, що SCF FBXW2 є новою E3-лігазою, мішенню якої є MSX2, що веде до його убіквітинування та деградації, активуючи таким чином транскрипцію SOX2 шляхом усунення репресії з боку MSX2 та індукуючи властивості стовбурових клітин.

Зростає список мікроРНК (miR), які регулюють експресію SOX2 на посттранскрипційному рівні. Ендогенна miR-145 пригнічує експресію SOX2, безпосередньо зв'язуючись із некодуючою ділянкою 3'-UTR мРНК SOX2, що погіршує здатність ESC до самовідновлення. Аналогічно, miR-200c інгібує експресію SOX2, безпосередньо контактуючи з консервативним сайтом зв'язування мРНК SOX2 на 3'-UTR-кінці, що призводить до порушення регуляції клітинного циклу та диференціації нейронів.

Було показано, що MiR-625 інгібує трансляцію SOX2, зв'язуючись із 3'-UTR-сайтом, суттєво пригнічуючи ріст і міграцію клітин. Крім того, miR-9, miR-30a, miR-140, miR-145 і miR-126 діють як супресори пухлини та негативно регулюють експресію SOX2 [60, 68].

На додаток до перехресних взаємодій SOX2 з мікроРНК, існує також перехресна регуляція між SOX2 та довгими некодуючими РНК (lncRNA), класом РНК, що не кодують білки, із послідовністю більш ніж 200 нуклеотидів. Структурно, SOX2 безпосередньо взаємодіє з lncRNAs із високою афінністю через свій HMG ДНК-зв'язуючий домен [69]. Цікаво, що функціональний ген SOX2 вбудований у третій інтрон довгого мульти-екзонного некодуючого РНК гена, який відомий як транскрипт, що перекриває SOX2 (SOX2OT). SOX2 та SOX2OT коекспресуються в ESC і обидва транскрибуються в однаковій орієнтації. Tc11 нейрон-асоційована lncRNA (TUNA), важлива для плюрипотенції, активує експресію SOX2 шляхом рекрутування трьох РНК-зв'язуючих білків, PTBP1, hnRNP-K та NCL до промотора SOX2, що є критичним для диференціації нейронних ESC та стовбуровості клітин [70].

Посттрансляційна модифікація SOX2 шляхом фосфорилювання, SUMOїлювання, метилювання, ацетилювання, полі(АДФ)-рибозилування (PARPіляція), O-глікозилування та убіквітинування – це ще один тип регуляторних механізмів, який, головним чином, впливає на активність SOX2. Фосфорилювання – найпоширеніший тип посттрансляційної модифікації SOX2. Відомо, що кілька залишків серину та треоніну SOX2 фосфорилюються в культивованих клітинах. Зокрема, CDK1, напевно, фосфорилює SOX2 по S249-S250-S251, що потрібно для ядерної локалізації SOX2 та його транскрипційної активності та сприяння виживанню клітин [71]. CDK2 безпосередньо фосфорилює SOX2 по S39 та S253, що підсилює опосередковану SOX2 плюрипотентність під час депрограмування. АКТ фосфорилює SOX2 по T116, що захищає SOX2 від деградації, опосередкованої убіквітином [72]. Фосфорилювання SOX2 по залишку T118 протеїнкіназою C (PKC-β) пов'язано з його транскрипційною активністю. Про це свідчить спостереження, що транскрипційна активність виявляється або в клітинах дикого типу, або у фосфо-мімічних (phospho-mimic) мутантах

Огляди

SOX2 (SOX2-T118D), але не у фосфо-мертвих (phospho-dead) мутантах SOX2 (T118A). Можливо фосфорилування SOX2 по сериновому триплету S249-S250-S251 пригнічує активність SOX2 шляхом регулювання SUMOїлювання – іншого типу посттрансляційної модифікації [60].

Відомо, що SOX2 людини та миші SUMOїлюються відповідно по K245 або K247, що призводить до зниження активності SOX2 і викликає диференціацію ESC. Зокрема, SUMOїлювання SOX2 по K245 може бути скасовано в триплетному мутанті SOX2 (S249A-S250A-S251A). Можна припустити, що фосфорилування триплету служить початковим етапом для наступного SUMOїлювання SOX2. Пізніше було підтверджено, що фосфорилування сайту S251 SOX2 ERK1/2 може сприяти SUMOїлюванню SOX2 [60].

SOX2 також контролюється ацетилюванням. Так, ацетилтрансфераза p300/CBP, яка ацетилює SOX2 на залишку K75, може змінити його ядерну локалізацію. Ацетилювання SOX2 не тільки важливо для функцій ESC, але й сприяє перепрограмуванню соматичних клітин до iPSC, коли підтримується на низькому рівні деацетилазою Sirtuin 1 [73].

Крім того, SOX2 піддається модифікації полі(АДФ-рибоза)-полімеразою-1 (poly(ADP-ribose)-polymerase 1, PARP1). PARPїлювання SOX2 є важливим для дисоціації надмірного SOX2 від енхансера FGF4, що є важливим для регулювання диференціації ESC [74].

Було також показано, що SOX2 глікозилюється O-GlcNAc трансферазою (O-GlcNAc transferase, OGT) по залишках Ser246/248. O-глікозилювання SOX2 інгібує взаємодію SOX2-PARP1 і зменшує ефективність перепрограмування в мишачих ESC та iPSC. Крім того, O-глікозилювання SOX2 за допомогою OGT стабілізує SOX2, сприяючи, таким чином, самовідновленню ракових клітин ПШЗ [75].

Нарешті, посттрансляційна модифікація, яка контролює точний рівень білка SOX2, відбувається через убіквітинування та подальшу деградацію в протеасомах або шляхом автофагії [76].

Список використаної літератури

- Conacci-Sorrell M, McFerrin L, Eisenman RN. An overview of MYC and its interactome. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2014 Jan 1;4(1):a014357. doi: 10.1101/cshperspect.a014357.
- Dang CV. MYC on the path to cancer. *Cell.* 2012 Mar 30;149(1):22-35. doi: 10.1016/j.cell.2012.03.003.
- Dang CV. MYC, metabolism, cell growth, and tumorigenesis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2013 Aug 1;3(8):a014217. doi: 10.1101/cshperspect.a014217.
- Balzano F, Garroni G, Cruciani S, Bellu E, Dei Giudici S, Oggiano A, et al. Behavioral Changes in Stem-Cell Potency by HepG2-Exhausted Medium. *Cells.* 2020 Aug 12;9(8):1890. doi: 10.3390/cells9081890.
- Korc M. Beyond Kras: MYC Rules in Pancreatic Cancer. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2018 May 26;6(2):223-224. doi: 10.1016/j.jcmgh.2018.04.009.
- Puri S, Roy N, Russ HA, Leonhardt L, French EK, Roy R, et al. Replication confers β cell immaturity. *Nat Commun.* 2018 Feb 2;9(1):485. doi: 10.1038/s41467-018-02939-0.
- Rossetot C, Baumel-Alterzon S, Li Y, Brill G, Lambertini L, Katz LS, et al. The many lives of Myc in the pancreatic β -cell. *J Biol Chem.* 2021 Jan-Jun;296:100122. doi: 10.1074/jbc.REV120.011149.
- Rossetot C, Kumar A, LakshmiPATHI J, Zhang P, Lu G, Katz LS, et al. Myc Is Required for Adaptive β -Cell Replication in Young Mice but Is Not Sufficient in One-Year-Old Mice Fed With a High-Fat Diet. *Diabetes.* 2019 Oct;68(10):1934-1949. doi: 10.2337/db18-1368.
- Wolf E, Eilers M. Targeting MYC proteins for tumor therapy. *Annu Rev Cancer Biol.* 2020 Mar;4:61-75. doi: 10.1146/annurev-cancerbio-030518-055826.
- Melnik S, Werth N, Boeuf S, Hahn EM, Gotterbarm T, Anton M, et al. Impact of c-MYC expression on proliferation, differentiation, and risk of neoplastic transformation of human mesenchymal stromal cells. *Stem Cell Res Ther.* 2019 Mar 5;10(1):73. doi: 10.1186/s13287-019-1187-z.
- García-Gutiérrez L, Delgado MD, León J. MYC Oncogene Contributions to Release of Cell Cycle Brakes. *Genes (Basel).* 2019 Mar 22;10(3):244. doi: 10.3390/genes10030244.
- Fagnocchi L, Cherubini A, Hatsuda H, Fasciani A, Mazzoleni S, Poli V, et al. A Myc-driven self-reinforcing regulatory network maintains mouse embryonic stem cell identity. *Nat Commun.* 2016 Jun 15;7:11903. doi: 10.1038/ncomms11903.
- Klauber-DeMore N, Schulte BA, Wang GY. Targeting MYC for triple-negative breast cancer treatment. *Oncoscience.* 2018 Jun 23;5(5-6):120-121. doi: 10.18632/oncoscience.414.
- Ohanian M, Rozovski U, Kanagal-Shamanna R, Abruzzo LV, Loghavi S, Kadia T, et al. MYC protein expression is an important prognostic factor in acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2019 Jan;60(1):37-48. doi: 10.1080/10428194.2018.1464158.
- McMahon SB. MYC and the control of apoptosis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2014 Jul 1;4(7):a014407. doi: 10.1101/cshperspect.a014407.
- Goetzman ES, Prochownik EV. The Role for Myc in Coordinating Glycolysis, Oxidative Phosphorylation, Glutaminolysis, and Fatty Acid Metabolism in Normal and Neoplastic Tissues. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018 Apr 12;9:129. doi: 10.3389/fendo.2018.00129.
- Marengo B, Garbarino O, Speciale A, Monteleone L, Traverso N, Domenicotti C. MYC Expression and Metabolic Redox Changes in Cancer Cells: A Synergy Able to Induce Chemoresistance. *Oxid Med Cell Longev.* 2019 Jun 25;2019:7346492. doi: 10.1155/2019/7346492.
- Zhang P, Kumar A, Katz LS, Li L, Paulynice M, Herman MA, et al. Induction of the ChREBP β Isoform Is Essential for Glucose-Stimulated β -Cell Proliferation. *Diabetes.* 2015 Dec;64(12):4158-70. doi: 10.2337/db15-0239.
- Zhang P, Metukuri MR, Bindom SM, Prochownik EV, O'Doherty RM, Scott DK. c-Myc is required for the ChREBP-dependent activation of glucose-responsive genes. *Mol Endocrinol.* 2010 Jun;24(6):1274-86. doi: 10.1210/me.2009-0437.
- Kalkat M, Resettec D, Lourenco C, Chan PK, Wei Y, Shiah YJ, et al. MYC Protein Interactome Profiling Reveals Functionally Distinct Regions that Cooperate to Drive Tumorigenesis. *Mol Cell.* 2018 Dec 6;72(5):836-848.e7. doi: 10.1016/j.molcel.2018.09.031.
- Leppek K, Das R, Barna M. Functional 5' UTR mRNA structures in eukaryotic translation regulation and how to find them. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2018 Mar;19(3):158-174. doi: 10.1038/nrm.2017.103.

22. Carabet LA, Rennie PS, Cherkasov A. Therapeutic Inhibition of Myc in Cancer. Structural Bases and Computer-Aided Drug Discovery Approaches. *Int J Mol Sci*. 2018 Dec 29;20(1):120. doi: 10.3390/ijms20010120.
23. Tseng YY, Bagchi A. The PVT1-MYC duet in cancer. *Mol Cell Oncol*. 2015 Feb 11;2(2):e974467. doi: 10.4161/23723556.2014.974467.
24. Cho SW, Xu J, Sun R, Mumbach MR, Carter AC, Chen YG, et al. Promoter of lncRNA Gene PVT1 Is a Tumor-Suppressor DNA Boundary Element. *Cell*. 2018 May 31;173(6):1398-1412.e22. doi: 10.1016/j.cell.2018.03.068.
25. Zarrabi AJ, Kao D, Nguyen DT, Loscalzo J, Handy DE. Hypoxia-induced suppression of c-Myc by HIF-2 α in human pulmonary endothelial cells attenuates TFAM expression. *Cell Signal*. 2017 Oct;38:230-237. doi: 10.1016/j.cellsig.2017.07.008.
26. Lam EW, Brosens JJ, Gomes AR, Koo CY. Forkhead box proteins: tuning forks for transcriptional harmony. *Nat Rev Cancer*. 2013 Jul;13(7):482-95. doi: 10.1038/nrc3539.
27. Li J, Dantas Machado AC, Guo M, Sagendorf JM, Zhou Z, Jiang L, et al. Structure of the Forkhead Domain of FOXA2 Bound to a Complete DNA Consensus Site. *Biochemistry*. 2017 Jul 25;56(29):3745-3753. doi: 10.1021/acs.biochem.7b00211.
28. Vorvis C, Hatzia Apostolou M, Mahurkar-Joshi S, Koutsoumpa M, Williams J, Donahue TR, et al. Transcriptomic and CRISPR/Cas9 technologies reveal FOXA2 as a tumor suppressor gene in pancreatic cancer. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2016 Jun 1;310(11):G1124-37. doi: 10.1152/ajpgi.00035.2016.
29. Chen X, Ji Z, Webber A, Sharrocks AD. Genome-wide binding studies reveal DNA binding specificity mechanisms and functional interplay amongst Forkhead transcription factors. *Nucleic Acids Res*. 2016 Feb 29;44(4):1566-78. doi: 10.1093/nar/gkv1120.
30. Schöne S, Jurk M, Helabad MB, Dror I, Lebars I, Kieffer B, et al. Sequences flanking the core-binding site modulate glucocorticoid receptor structure and activity. *Nat Commun*. 2016 Sep 1;7:12621. doi: 10.1038/ncomms12621.
31. Yang L, Orenstein Y, Jolma A, Yin Y, Taipale J, Shamir R, et al. Transcription factor family-specific DNA shape readout revealed by quantitative specificity models. *Mol Syst Biol*. 2017 Feb 6;13(2):910. doi: 10.15252/msb.20167238.
32. Levitsky VG, Kulakovskiy IV, Ershov NI, Oshchepkov DY, Makeev VJ, Hodgman TC, et al. Application of experimentally verified transcription factor binding sites models for computational analysis of ChIP-Seq data. *BMC Genomics*. 2014 Jan 29;15(1):80. doi: 10.1186/1471-2164-15-80.
33. Veerapandian V, Ackermann JO, Srivastava Y, Malik V, Weng M, Yang X, Jauch R. Directed Evolution of Reprogramming Factors by Cell Selection and Sequencing. *Stem Cell Reports*. 2018 Aug 14;11(2):593-606. doi: 10.1016/j.stemcr.2018.07.002.
34. Tan DS, Holzner M, Weng M, Srivastava Y, Jauch R. SOX17 in cellular reprogramming and cancer. *Semin Cancer Biol*. 2020 Dec;67(Pt 1):65-73. doi: 10.1016/j.semcancer.2019.08.008.
35. Niskan KK, JiH, Maehr R, Vokes SA, Rodolfa KT, Sherwood RI, et al. Sox17 promotes differentiation in mouse embryonic stem cells by directly regulating extraembryonic gene expression and indirectly antagonizing self-renewal. *Genes Dev*. 2010 Feb 1;24(3):312-26. doi: 10.1101/gad.1833510.
36. Sybirna A, Wong FCK, Surani MA. Genetic basis for primordial germ cells specification in mouse and human: Conserved and divergent roles of PRDM and SOX transcription factors. *Curr Top Dev Biol*. 2019;135:35-89. doi: 10.1016/bs.ctdb.2019.04.004.
37. Klaus M, Prokoph N, Girbig M, Wang X, Huang YH, Srivastava Y, et al. Structure and decoy-mediated inhibition of the SOX18/Prox1-DNA interaction. *Nucleic Acids Res*. 2016 May 5;44(8):3922-35. doi: 10.1093/nar/gkw130.
38. Hou L, Srivastava Y, Jauch R. Molecular basis for the genome engagement by Sox proteins. *Semin Cell Dev Biol*. 2017 Mar;63:2-12. doi: 10.1016/j.semcdb.2016.08.005.
39. Haseeb A, Lefebvre V. The SOXE transcription factors-SOX8, SOX9 and SOX10-share a bi-partite transactivation mechanism. *Nucleic Acids Res*. 2019 Jul 26;47(13):6917-6931. doi: 10.1093/nar/gkz523.
40. Alonso-Martin S, Auradé F, Mademtoglou D, Rochat A, Zamboni PS, Relaix F. SOXF factors regulate murine satellite cell self-renewal and function through inhibition of β -catenin activity. *Elife*. 2018 Jun 8;7:e26039. doi: 10.7554/eLife.26039.
41. Aigha II, Abdelalim EM. NKX6.1 transcription factor: a crucial regulator of pancreatic β cell development, identity, and proliferation. *Stem Cell Res Ther*. 2020;11(1):459. doi: 10.1186/s13287-020-01977-0.
42. Memon B, Abdelalim EM. Stem Cell Therapy for Diabetes: Beta Cells versus Pancreatic Progenitors. *Cells*. 2020 Jan 23;9(2):283. doi: 10.3390/cells9020283.
43. Al-Khawaga S, Memon B, Butler AE, Taheri S, Abou-Samra AB, Abdelalim EM. Pathways governing development of stem cell-derived pancreatic β cells: lessons from embryogenesis. *Biol Rev Camb Philos Soc*. 2018 Feb;93(1):364-389. doi: 10.1111/brv.12349.
44. Tessem JS, Moss LG, Chao LC, Arlotto M, Lu D, Jensen MV, et al. Nkx6.1 regulates islet β -cell proliferation via Nr4a1 and Nr4a3 nuclear receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014 Apr 8;111(14):5242-7. doi: 10.1073/pnas.1320953111.
45. Ray JD, Kener KB, Bitner BF, Wright BJ, Ballard MS, Barrett EJ, et al. Nkx6.1-mediated insulin secretion and β -cell proliferation is dependent on upregulation of c-Fos. *FEBS Lett*. 2016 Jun;590(12):1791-803. doi: 10.1002/1873-3468.12208.
46. Taylor BL, Liu FF, Sander M. Nkx6.1 is essential for maintaining the functional state of pancreatic beta cells. *Cell Rep*. 2013 Sep 26;4(6):1262-75. doi: 10.1016/j.celrep.2013.08.010.
47. Donelan W, Koya V, Li SW, Yang LJ. Distinct regulation of hepatic nuclear factor 1alpha by NKX6.1 in pancreatic beta cells. *J Biol Chem*. 2010 Apr 16;285(16):12181-9. doi: 10.1074/jbc.M109.064238.
48. Wang X, Sterr M, Burtscher I, Chen S, Hieronimus A, Machicao F, et al. Genome-wide analysis of PDX1 target genes in human pancreatic progenitors. *Mol Metab*. 2018 Mar;9:57-68. doi: 10.1016/j.molmet.2018.01.011.
49. Petersen MBK, Azad A, Ingvorsen C, Hess K, Hansson M, Grapin-Botton A, et al. Single-Cell Gene Expression Analysis of a Human ESC Model of Pancreatic Endocrine Development Reveals Different Paths to β -Cell Differentiation. *Stem Cell Reports*. 2017 Oct 10;9(4):1246-1261. doi: 10.1016/j.stemcr.2017.08.009.
50. Xu S, Xu JP. Present status and expectation of aristaless-related homeobox (ARX) in endocrine pancreas. *Int J Dev Biol*. 2019;63(11-12):579-587. doi: 10.1387/ijdb.190242sx.
51. Schaffer AE, Taylor BL, Benthuyzen JR, Liu J, Thorel F, Yuan W, et al. Nkx6.1 controls a gene regulatory network required for establishing and maintaining pancreatic Beta cell identity. *PLoS Genet*. 2013;9(1):e1003274. doi: 10.1371/journal.pgen.1003274.
52. Zhang T, Wang H, Wang T, Wei C, Jiang H, Jiang S, et al. Pax4 synergistically acts with Pdx1, Ngn3 and MafA to induce HuMSCs to differentiate into functional pancreatic β -cells. *Exp Ther Med*. 2019 Oct;18(4):2592-2598. doi: 10.3892/etm.2019.7854.
53. Djiotsa J, Verbruggen V, Giacomotto J, Ishibashi M, Manning E, Rinkwitz S, et al. Pax4 is not essential for beta-cell differentiation in zebrafish embryos but modulates alpha-cell generation by repressing arx gene expression. *BMC Dev Biol*. 2012 Dec 17;12:37. doi: 10.1186/1471-213X-12-37.
54. Zhuang S, Zhang Q, Zhuang T, Evans SM, Liang X, Sun Y. Expression of Isl1 during mouse development. *Gene Expr Patterns*. 2013 Dec;13(8):407-12. doi: 10.1016/j.gep.2013.07.001.
55. Makarev E, Gorivodsky M. Islet1 and its co-factor Ldb1 are expressed in quiescent cells of mouse intestinal epithelium. *PLoS One*. 2014 Apr 22;9(4):e95256. doi: 10.1371/journal.pone.0095256.
56. Yu F, Wei R, Yang J, Liu J, Yang K, Wang H, et al. FoxO1 inhibition promotes differentiation of human embryonic stem cells into insulin producing cells. *Exp Cell Res*. 2018 Jan 1;362(1):227-234. doi: 10.1016/j.yexcr.2017.11.022.
57. Khatri R, Mazurek S, Petry SF, Linn T. Mesenchymal stem cells promote pancreatic β -cell regeneration through downregulation of FoxO1 pathway. *Stem Cell Res Ther*. 2020 Nov 25;11(1):497. doi: 10.1186/s13287-020-02007-9.
58. Talchai SC, Accili D. Legacy Effect of Foxo1 in Pancreatic Endocrine Progenitors on Adult β -Cell Mass and Function. *Diabetes*. 2015 Aug;64(8):2868-79. doi: 10.2337/db14-1696.

Огляди

59. Jiang Z, Tian J, Zhang W, Yan H, Liu L, Huang Z, Lou J, Ma X. Forkhead Protein FoxO1 Acts as a Repressor to Inhibit Cell Differentiation in Human Fetal Pancreatic Progenitor Cells. *J Diabetes Res.* 2017;2017:6726901. doi: 10.1155/2017/6726901.
60. Zhang S, Xiong X, Sun Y. Functional characterization of SOX2 as an anticancer target. *Signal Transduct Target Ther.* 2020 Jul 29;5(1):135. doi: 10.1038/s41392-020-00242-3.
61. Zhou HY, Katsman Y, Dhaliwal NK, Davidson S, Macpherson NN, Sakthidevi M, et al. A Sox2 distal enhancer cluster regulates embryonic stem cell differentiation potential. *Genes Dev.* 2014 Dec 15;28(24):2699-711. doi: 10.1101/gad.248526.114.
62. Pietrobono S, Morandi A, Gagliardi S, Gerlini G, Borgognoni L, Chiarugi P, et al. Down-Regulation of SOX2 Underlies the Inhibitory Effects of the Triphenylmethane Gentian Violet on Melanoma Cell Self-Renewal and Survival. *J Invest Dermatol.* 2016 Oct;136(10):2059-2069. doi: 10.1016/j.jid.2016.06.610.
63. Julian LM, Vandenbosch R, Pakenham CA, Andrusiak MG, Nguyen AP, McClellan KA, et al. Opposing regulation of Sox2 by cell-cycle effectors E2f3a and E2f3b in neural stem cells. *Cell Stem Cell.* 2013 Apr 4;12(4):440-52. doi: 10.1016/j.stem.2013.02.001.
64. Song Y, van den Berg PR, Markoulaki S, Soldner F, Dall'Agnes A, Henninger JE, et al. Dynamic Enhancer DNA Methylation as Basis for Transcriptional and Cellular Heterogeneity of ESCs. *Mol Cell.* 2019 Sep 5;75(5):905-920.e6. doi: 10.1016/j.molcel.2019.06.045.
65. Yu JM, Sun W, Wang ZH, Liang X, Hua F, Li K, et al. TRIB3 supports breast cancer stemness by suppressing FOXO1 degradation and enhancing SOX2 transcription. *Nat Commun.* 2019 Dec 16;10(1):5720. doi: 10.1038/s41467-019-13700-6.
66. Marqués-Torrejón MÁ, Porlan E, Banito A, Gómez-Ibarlucea E, Lopez-Contreras AJ, Fernández-Capetillo O, et al. Cyclin-dependent kinase inhibitor p21 controls adult neural stem cell expansion by regulating Sox2 gene expression. *Cell Stem Cell.* 2013 Jan 3;12(1):88-100. doi: 10.1016/j.stem.2012.12.001.
67. Wu Q, Zhang L, Su P, Lei X, Liu X, Wang H, et al. MSX2 mediates entry of human pluripotent stem cells into mesoderm by simultaneously suppressing SOX2 and activating NODAL signaling. *Cell Res.* 2015 Dec;25(12):1314-32. doi: 10.1038/cr.2015.118.
68. Luo W, Yan D, Song Z, Zhu X, Liu X, Li X, et al. miR-126-3p sensitizes glioblastoma cells to temozolomide by inactivating Wnt/ β -catenin signaling via targeting SOX2. *Life Sci.* 2019 Jun 1;226:98-106. doi: 10.1016/j.lfs.2019.04.023.
69. Holmes ZE, Hamilton DJ, Hwang T, Parsonnet NV, Rinn JL, Wuttke DS, et al. The Sox2 transcription factor binds RNA. *Nat Commun.* 2020 Apr 14;11(1):1805. doi: 10.1038/s41467-020-15571-8.
70. Lin N, Chang KY, Li Z, Gates K, Rana ZA, Dang J, et al. An evolutionarily conserved long noncoding RNA TUNA controls pluripotency and neural lineage commitment. *Mol Cell.* 2014 Mar 20;53(6):1005-19. doi: 10.1016/j.molcel.2014.01.021.
71. Ravindran Menon D, Luo Y, Arcaroli JJ, Liu S, KrishnanKutty LN, Osborne DG, et al. CDK1 Interacts with Sox2 and Promotes Tumor Initiation in Human Melanoma. *Cancer Res.* 2018 Dec 1;78(23):6561-6574. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-0330.
72. Wang Z, Kang L, Zhang H, Huang Y, Fang L, Li M, et al. AKT drives SOX2 overexpression and cancer cell stemness in esophageal cancer by protecting SOX2 from UBR5-mediated degradation. *Oncogene.* 2019 Jun;38(26):5250-5264. doi: 10.1038/s41388-019-0790-x.
73. Mu WL, Wang YJ, Xu P, Hao DL, Liu XZ, Wang TT, et al. Sox2 Deacetylation by Sirt1 Is Involved in Mouse Somatic Reprogramming. *Stem Cells.* 2015 Jul;33(7):2135-47. doi: 10.1002/stem.2012.
74. Gao F, Kwon SW, Zhao Y, Jin Y. PARP1 poly(ADP-ribosyl)ates Sox2 to control Sox2 protein levels and FGF4 expression during embryonic stem cell differentiation. *J Biol Chem.* 2009 Aug 14;284(33):22263-22273. doi: 10.1074/jbc.M109.033118.
75. Sharma NS, Gupta VK, Dauer P, Kesh K, Hadad R, Giri B, et al. O-GlcNAc modification of Sox2 regulates self-renewal in pancreatic cancer by promoting its stability. *Theranostics.* 2019 May 24;9(12):3410-3424. doi: 10.7150/thno.32615.
76. Cho YH, Han KM, Kim D, Lee J, Lee SH, Choi KW, et al. Autophagy regulates homeostasis of pluripotency-associated proteins in hESCs. *Stem Cells.* 2014 Feb;32(2):424-35. doi: 10.1002/stem.1589.

Список скорочень

Е-бокс – енхансер-бокс (enhancer box)
ПШЗ – підшлункова залоза
ЦД – цукровий діабет
ARX – aristaless-related homeobox (aristaless-пов'язаний гомеобокс)
VID – binding interference domain (домен, що перешкоджає зв'язуванню)
ChREBP – carbohydrate response element binding protein (зв'язуючий білок елементів відповіді вуглеводів)
ESC – embryonic stem cells (ембріональні стовбурові клітини)
FOX – Forehead box (Forkhead бокс)
HMG-box – high mobility group box (високомобільної групи)
HNF – hepatocyte nuclear factor (ядерний фактор гепатоцитів)
ІРС – insulin-producing cells (клітини, що виробляють інсулін)
іPSC – induced pluripotent stem cells (індуковані плюрипотентні стовбурові клітини)
ISL1 – insulin gene enhancer protein 1 (білок-енхансер гену інсуліну 1)
МРС – multipotent progenitor cells (мультипотентні клітини-попередники)
NEUROG3 – neurogenin 3 (нейрогенін 3)
NKX6.1 – NK6 homeobox 1 (NK6 гомеобокс 1)
Nr4a1 – ядерний рецептор 4A1 (nuclear receptor 4A1)
ОСТ – octamer-binding transcription factor (октамер-зв'язуючий транскрипційний фактор)
PAX – paired box gene (білок парного боксу)
PDX1 – pancreatic and duodenal homeobox 1 (гомеобокс підшлункової залози та дванадцятипалої кишки 1)
PSC – pluripotent stem cells (плюрипотентні стовбурові клітини)
SC – stem cells (стовбурові клітини)
SOX – sex-determining region Y-box (Y-бокс області, що визначає стать)
SRR – SOX regulatory regions (регуляторні області SOX)
TCF – T cell factor (T-клітинний фактор)
WNT – wingless-related integration site (сайт інтеграції, пов'язаний з wingless)

Main transcription factors involved in the functioning of stem cells. Characteristics of their activation and expression in the pancreatic β -cells (part 2)

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

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

Abstract. Cell transplantation is the most promising and physiological approach to the treatment of endocrine gland dysfunction. The obtained data indicate the effectiveness of the use of stem cells (SCs) for the treatment of a number of endocrine diseases and, first of all, type 1 diabetes. SCs are cells with clonogenic potential that can self-repair and differentiate into various cell types. They are responsible for the regeneration and development of organs and tissues. SCs offer many opportunities for regenerative medicine and serve as a promising

model system for studying the early stages of human embryonic development. Numerous molecular mechanisms underlying SC self-repair and differentiation have been elucidated. The main signaling pathways involved in SCs are JAK/STAT, Notch, MAPK/ERK, PI3K/Akt, NF- κ B, Wnt, Hedgehog, TGF- β , and Hippo, which exert their effects through numerous, specific for each pathway transcription factors. Analysis of their status and sequence of activation, suppression and interaction is extremely important in the context of SC functioning. A breakthrough in the generation of pluripotent cells from somatic cells was achieved due to the overexpression of specific transcription factors. Both embryonic stem cells and induced pluripotent stem cells are distinguished by their ability to proliferate in an undifferentiated state and differentiate into any cell type in the human body, which reflects their enormous therapeutic potential. The development of protocols for differentiating pluripotent cells to insulin-producing β -cells requires a clear understanding of the involvement and cross- interaction of a number of cell signaling systems and their transcription factors dependent on them. In the protocols for the development of β -cells from pluripotent cells, six stages were established using specific inducing factors. To assess the progress and effectiveness of differentiation, specific markers are used.

Keywords: stem cells, signaling pathways, transcription factors.

Для цитування: Тронько МД, Пушкар'єв ВМ, Ковзун ОІ, Соколова ЛК, Пушкар'єв ВВ. Основні транскрипційні фактори, які беруть участь у функціонуванні стовбурових клітин. Особливості їх активації та експресії в β -клітинах підшлункової залози (частина 2). *Ендокринологія*. 2023;28(3):237-253. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-3.237.

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

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

відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0001-5940-5510.

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

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

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

Стаття: надійшла до редакції 30.03.2023 р.; перероблена 03.08.2023 р.; прийнята до друку 15.09.2023 р.; надрукована 30.09.2023 р.

For citation: Tronko MD, Pushkarev VM, Kovzun OI, Sokolova LK, Pushkarev VV. Main transcription factors involved in the functioning of stem cells. Characteristics of their activation and expression in the pancreatic β -cells (part 2). *Endokrynologia*. 2023;28(3):237-253. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-3.237.

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

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

Personal contribution: Tronko M.D. – the idea of work and advice when editing an article; Kovzun O.I., Sokolova L.K. and Pushkarev V.M. – analysis of literature sources and text writing, and editing; Pushkarev V.V. – article design and translation.

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

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

Article: received March 30, 2023; revised August 03, 2023; accepted September 15, 2023; published September 30, 2023.

Огляди

DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-3.254

Медулярний рак щитоподібної залози: особливості лікувально-тактичних підходів та післяопераційного менеджменту пацієнтів

Б.Б. Гуда,
І.І. Комісаренко,
Н.Я. Кобринська,
І.В. Гамезардашвілі

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

Резюме. Наведено аналіз сучасного стану проблеми лікування медулярного раку щитоподібної залози (МР ЩЗ), який офіційно визнано орфанним захворюванням. Медулярні карциноми (МК) принципово відрізняються від інших новоутворень ЩЗ, а саме: виникають у результаті малігнізації парафолікулярних клітин; мають специфічний гормональний маркер – кальцитонін (КЦ); прогресують агресивніше з частішими рецидивами та вищою смертністю пацієнтів; частіше є мультицентричними; терапевтичний арсенал проти МК обмежений. МР ЩЗ пов'язаний із мутацією в зародковій лінії (зумовлює розвиток МР, що має сімейно-спадковий характер) чи соматичною мутацією (відповідає за спорадичний МР) в протоонкогені *RET*. Спадкові форми МР ЩЗ представлені трьома клінічними варіантами: МК у складі синдромів множинних ендокринних неоплазій – MEN-2A і MEN-2B – і сімейний МР, не обтяжений іншими ендокринними порушеннями. Прогноз МР ЩЗ є невтішним для пацієнтів із віддаленими метастазами, які діагностовані на доопераційному етапі. Виявлення метастазів часто є складним процесом тому, що ультразвукова чи цитологічна картина захворювання нетипові, а метастази часто є мікроскопічними і їх важко чи навіть неможливо ідентифікувати. Клінічна поведінка МК подекуди незвична, оскільки метастатичне захворювання може залишатися стабільним впродовж десятиліть, зазнаючи раптового, неочікуваного та швидкого прогресування. Особливості МР ЩЗ, до певної міри, відбиваються на тактиці його лікування. Сучасні настанови передбачають необхідність гранично повної оцінки характеру регіонарного метастатичного ураження. Тотальна тиреоїдектомія є єдиним лікувальним варіантом для локалізованої МК і за мінімальний обсяг оперативного втручання визнають тотальну тиреоїдектомію, доповнену у всіх випадках центральною дисекцією лімфатичних вузлів шиї. Широко дискутується необхідність та обсяг профілактичної латеральної лімфатичної дисекції. Обговорюють розмір пухлини, наявність, локалізацію та кількість метастазів, які виявлені на доопераційному етапі, базальний чи стимульований вміст КЦ у крові пацієнтів, як чинники, що визначають об'єм операції. Терміни та обсяги оперативного втручання в носіїв мутантного гена *RET* та членів їх родини залежать від виду мутації, віку пацієнтів та різновиду синдрому MEN-2. У післяопераційний період із метою оцінки функції прищитоподібних залоз і ризику гіпопаратиреозу проводять постій-

ний моніторинг рівня іонізованого кальцію в сироватці крові. Пацієнти потребують довічного приймання аналогів гормонів ЩЗ, препаратів вітаміну D. Стан захворювання після хірургічного лікування стратифікують на 3 групи: відмінна відповідь на лікування чи повне одужання, неповна біохімічна ремісія (неповна відповідь), негативна відповідь. Підходи до післяопераційного лікування пацієнтів залежать від різних клінічних чинників, які включають: наявність симптомів, значне структурне прогресування, локалізацію метастазів, їх обсяг, рівень КЦ у крові та час його подвоєння, тяжкість захворювання. Варіанти ведення хворих із залишковою неоперабельною хворобою включають ретельне динамічне спостереження, зовнішню променевою терапію, місцеві методи лікування, такі як емболізація, радіочастотна, хіміо- чи кріоабляція, а також системне лікування (хімотерапія, застосування інгібіторів імунної контрольної точки тощо). Розглянуті особливості сучасної таргетної терапії із застосуванням інгібіторів мультитирозинкіназ (вандетаніб, кабозантиніб) і специфічних інгібіторів RET (селперкатиніб і пралсетиніб), які вже офіційно схвалені для лікування МР ЩЗ. Визначені проблеми щодо таргетного лікування МР ЩЗ, які на сьогодні ще залишаються відкритими.

Ключові слова: медулярний рак щитоподібної залози, хірургічне лікування, променева, системна і таргетна терапія.

МР ЩЗ – це третя за розповсюдженістю форма раку ЩЗ, яка пов'язана з мутацією в зародковій лінії (зумовлює розвиток МР, що має сімейно-спадковий характер) чи соматичною мутацією (відповідає за спорадичний МР) у протоонкогені *RET*. Локус генетичного дефекту відповідає перичетромерній ділянці (ділянка, яка відіграє важливу роль у процесі поділу ядра і в контролі експресії генів) хромосоми 10q11.2 [1].

МР ЩЗ офіційно визнано орфанним захворюванням, бо тільки приблизно 1% усіх вузлів ЩЗ діагностують як карциному [2]. Стандартизовані за віком показники захворюваності на МР ЩЗ ніколи не перевищували 1 випадок на 100 000 населення, хоча за деякими даними кількість хворих за останній час має тенденцію до збільшення [3, 4]. Таку позитивну динаміку пояснюють підвищенням середньої тривалості життя населення та покращенням якості діагностики, зокрема тому, що поряд із цитологічною оцінкою вузлів ЩЗ частіше стали проводити мутаційний аналіз [5, 6].

Є кілька аспектів, які відрізняють МК від інших новоутворень ЩЗ, встановлюючи принципово іншу пухлинну сутність, а саме: 1) МК виникає в результаті малігнізації парафолікулярних клітин (С-клітин) ЩЗ, а не тиреоцитів; 2) МК має специфічний гормональний маркер – КЦ (маркерами також можуть бути раково-ембріональний антиген (РЕА), вуглеводний антиген 19-9 і хромогранін); 3) МК, як правило, прогресує агресивніше з частішими рецидивами та вищою смертністю пацієнтів порівняно з диференційованими карциномами ЩЗ; 4) МК у 90% спадкових пухлин і у 20% спорадичних пухлин є мультицентричними; 5) терапевтичний арсенал проти МК є обмеженим [7, 8].

Спадкові форми МР ЩЗ представлені трьома клінічними варіантами, які успадковуються за автосомно-домінантним типом: МК у складі синдромів множинних ендокринних неоплазій – MEN-2A і MEN-2B – і сімейний МР, не обтяжений іншими ендокринними порушеннями. Є чітка генотип-фенотип-кореляція між локалізацією *RET*-мутацій і віком манифестації хвороби, агресивністю МК, наявністю пухлин інших ендокринних органів у складі синдромів MEN-2. МК у складі MEN-2B виникає в ранньому дитинстві, у складі MEN-2A – у молодих осіб, сімейні – на четвертому-п'ятому десятилітті життя [9-13].

МК ЩЗ у спадкових формах зустрічається рідше, переважно МР є спорадичним (75-80%). Соматичні мутації *ET* присутні в 50-70% спорадичних МК. Крім того, у 16-30% *RET*-негативних карцином виявлені мутації *RAS*. Інші генетичні зміни, хромосомні перебудови чи точкові мутації в мінорних генах, зокрема і тих, що відповідають за виникнення інших типів раку ЩЗ, зустрічаються дуже рідко [11, 14-17].

Прогноз МР ЩЗ є невтішним для пацієнтів, у яких на момент діагностики вже присутні віддалені метастази. Як рання діагностика, так і виявлення метастазів часто є складними, оскільки, з одного боку, ультразвукова чи цитологічна картина захворювання є нетиповими, а з іншого боку, метастази пухлини часто є мікроскопічними і їх важко чи навіть неможливо ідентифікувати за допомогою доступних інструментів візуалізації. Все це призводить до того, що МК іноді діагностують вже після тиреоїдектомії, яку виконують при невизначених або підозрілих результатах обстеження. І хоча оцінка рівня КЦ окремо чи в поєднанні зі стимульованим рівнем,

Огляди

або визначення концентрації прокальцитоніну в крові залишаються найкращим методом ранньої діагностики МР ЩЗ (попри певну частку хибнопозитивних результатів та існування КЦ-негативних пухлин), все ще існує необхідність визначення надійних референтних меж для діагностики метастатичного ураження лімфатичних вузлів шиї чи віддалених метастазів, які найчастіше локалізуються в печінці, мозку, кістках і мозковій речовині наднирників. Навіть клінічна поведінка МК є подекуди незвичною, оскільки метастатичне захворювання може залишатися стабільним впродовж десятиліть, зазнаючи раптового, неочікуваного та швидкого прогресування [2, 17-20].

Усі зазначені особливості МР ЩЗ, до певної міри, відображаються на тактиці його лікування, основним найсучаснішим тенденціям якої присвячений цей огляд.

Хірургічне лікування

Підходи до хірургічного лікування МР ЩЗ все ще залишаються суперечливими і суттєво різняться залежно від характеру захворювання. І досі, попри понад 50 років вивчення та лікування МР, докази щодо обсягу тиреоїдектомії та дисекції шиї активно обговорюються в сучасних публікаціях [21].

Ще 15-20 років тому можливість проведення гемітиреоїдектомії або субтотальної тиреоїдектомії при МР ЩЗ була актуальною і з'ясуванню обставин, за яких лобектомія була б доцільною, були присвячені численні публікації (для прикладу [22]). Водночас за результатами широких досліджень, які проведені в різних країнах у наступні роки, щодо визначення адекватного обсягу хірургічного втручання при спорадичному й спадковому МР ЩЗ, було остаточно визнано, що первинним етапом лікування обов'язково має бути тотальна тиреоїдектомія, яка, до того ж підвищує ефективність і користь післяопераційного моніторингу рівня КТ як маркера рецидиву [12]. Саме така настанова щодо стандартів клінічного догляду за пацієнтами з МР ЩЗ міститься у рекомендаціях Американської тиреоїдної асоціації (American Thyroid Association, ATA), Американської асоціації ендокринних хірургів (American Association of Endocrine Surgeons, AAES), Європейської асоціації медичних онкологів (European Society for Medical Oncology, ESMO) та Японської асоціації ендокринних хірургів (Japan

Association of Endocrine Surgeons, JAES), а також в національних рекомендаціях окремих країн і в документах Національної загальної онкологічної мережі (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) [2, 23-27].

Водночас в останні роки проблема можливості обмеженого обсягу хірургічного втручання знову повертається до дискусії. Так, зважаючи на відсутність позитивнішого результату тотальної тиреоїдектомії порівняно з лобектомією на загальне виживання пацієнтів із ранньою стадією локалізованого МР ЩЗ, вважають, що лобектомія може бути адекватним обсягом хірургічного втручання для такої групи пацієнтів [28, 29]. Цей варіант лікування пропонують також для хворих із 1-ою стадією хвороби віком понад 60 років, бо якщо для молодших пацієнтів спостерігали значну різницю в тривалості виживання хворих, яким виконана лобектомія, та хворими, які перенесли тотальне видалення ЩЗ, проте для пацієнтів віком понад 60 років суттєвої різниці у виживанні між такими групами хворих не спостерігали [30]. Вважають також, що в пацієнтів із МК діаметром пухлини $\leq 1,0$ см і без віддалених метастазів, за умов негативного тесту на наявність мутацій протоонкогену *RET* і відсутності значного підвищення рівня КЦ у сироватці крові після гемітиреоїдектомії, виконувати повну тиреоїдектомію не обов'язково [31]. Перешкодою до ширшого впровадження лобектомії в лікуванні МР ЩЗ є часта мультифокальність навіть маленьких пухлин.

Сучасні настанови щодо лікування пацієнтів із МР ЩЗ передбачають необхідність гранично повно оцінити характер регіонарного метастатичного ураження. Ретельна операція є єдиним сучасним лікувальним варіантом для локалізованої МК і мінімальним її обсягом має розглядатися тотальна тиреоїдектомія, доповнена у всіх випадках центральною дисекцією лімфатичних вузлів шиї (видалення паратрахеальної клітковини VI рівня – від під'язикової кістки вздовж трахеї – через високу частоту ураження центральних лімфатичних вузлів і мету максимально зменшити потребу в повторних операціях у вже прооперованого пацієнта. Крім того, ATA рекомендує таку операцію в усіх випадках, коли доопераційний рівень КЦ перевищує верхню межу норми. Цей підхід, зважаючи на рівень КЦ та результати ультразвукового дослідження, є стандартним лікуванням як для спадкових,

так і для спорадичних пухлин. Профілактичну дисекцію лімфовузлів центрального відсіку не рекомендують для пацієнтів із маленькими пухлинами, які обмежені лише залозою, та при концентрації КЦ до 20 пг/мл через відсутність ризику метастазування [2, 23].

Хоча більшість авторів визнають такий стандартний підхід (тотальна тиреоїдектомія з центральною дисекцією лімфатичних вузлів), проте досі відсутні єдині рекомендації щодо необхідності та обсягу профілактичної латеральної лімфатичної дисекції [7, 32]. Залежність кількості уражених латеральних лімфовузлів ший від кількості таких у центральному відсіку відома [33], а наявність невизначених до операції метастазів у латеральні лімфатичні вузли збільшує ризик повторної операції. У зв'язку з цим вказують на недостатнє застосування дисекції тільки лімфовузлів центрального відсіку, що може призвести до виникнення рецидивів [34]. Дехто рекомендує виконувати профілактичну латеральну дисекцію лімфовузлів, враховуючи рівень КЦ у крові, який може бути показником регіонарного метастазування. Інші іпсилатеральну дисекцію ший проводять лише в тих пацієнтів, які страждають на спорадичний МР з метастазами в бічні шийні лімфовузли чи в пацієнтів із метастатичним ураженням центрального відділу ший. Хтось рекомендує обмежити обсяг лімфатичної дисекції лише тими ділянками, де уражені лімфатичні вузли були діагностовані до операції [2, 7, 8, 27, 35, 36].

Щодо рівня КЦ як показника, який є важливим для визначення обсягу лімфодисекції, то для випадків, коли базальний рівень КЦ перевищує 200 пг/мл, АТА пропонує варіант завершення дисекції лімфовузлів у контрлатеральному до пухлини відділі, навіть коли в ньому відсутні метастатичні ураження [2]. Рекомендації ESMO, зазвичай, пропонують тотальну тиреоїдектомію з двосторонньою центральною та іпсилатеральною лімфодисекцією принаймні на рівнях ІА, ІІ і ІV в пацієнтів із негативними результатами УЗД ший, якщо рівень КЦ у сироватці крові становить 50-200 пг/мл. Рекомендують визначати обсяг лімфодисекції, застосовуючи градієнт базального вмісту КЦ: якщо рівень гормону становить 20-50 пг/мл передбачена дисекція лімфовузлів центрального відділу; якщо рівень КЦ від 50 до 200 пг/мл – виконувати центральну та іпсилатеральну до пухлини бічну дисекцію; якщо базальний вміст КЦ понад 200 пг/мл – дисекцію

лімфовузлів контрлатеральної сторони [7]. Існує також думка, що при концентрації КЦ до 100 пг/мл необхідно виконувати лімфодисекцію в центральному відділі, а від 100 до 300 пг/мл – додатково в латеральному та контрлатеральному [35].

При розв'язанні проблеми щодо обсягу лімфодисекції у хворих зі спорадичними пухлинами та пухлинами, які пов'язані з мутацією *RET*, рекомендують враховувати вірогідність різної частоти метастазів до лімфатичних вузлів центрального відсіку, іпсилатерального латерального відділу чи в контрлатеральному відділі. Зважаючи на це, пропонують новий алгоритм, який враховуючи природу пухлини, заснований на величині базальної концентрації КЦ у крові за відсутності доопераційних доказів метастазування: при спорадичних пухлинах мінімальним обсягом хірургічного втручання є тотальна тиреоїдектомія та лімфодисекція центрального відсіку, а в разі вмісту КЦ у межах 240-600 пг/мл операцію треба доповнити профілактичною латеральною лімфодисекцією іпсилатерально до пухлини. При високому рівні КЦ (понад 600 пг/мл) необхідно додати лімфодисекцію в контрлатеральному до пухлини відділі. Для хворих, у яких виявлена мутація *RET*, граничні значення КЦ суворіші: до 140 пг/мл, 140-199 пг/мл і понад 200 пг/мл, відповідно [7]. Комбінація базального рівня КЦ, результатів передопераційного УЗД і тип МК можуть допомогти в процесі прийняття рішення щодо обсягу лімфодисекції в кожному конкретному випадку.

Рекомендації NCCN при визначенні обсягу лімфодисекції враховують розмір пухлини: тотальну тиреоїдектомію і центральну лімфодисекцію розглядають для одnobічної МК розміром до 1 см. Двобічна центральна лімфодисекція показана для всіх пацієнтів із двобічною локалізацією пухлини чи МК розміром понад 1 см [25]. Рекомендують враховувати такий можливий об'єм оперативного втручання і при одnobічних пухлинах і пухлинах менш як 1 см, хоча для остаточних висновків даних на цей час бракує [12]. Ще об'ємнішу бічну дисекцію ший (рівні ІІ-V) розглядають для хворих із MEN-2А чи сімейним МР ШЗ у випадку метастазування до лімфовузлів центрального відсіку і за пухлин розміром понад 1 см [25]. Якщо МК є поширеною, рекомендують поряд із тиреоїдектомією також обов'язково проводити дисекцію

Огляди

лімфатичних вузлів усіх залучених компартментів, зважаючи при цьому на збереження функції гортані, ковтання і діяльності прищитоподібних залоз. Дуже важливим є індивідуалізація хірургічних рішень, які приймають відповідно до тривалості життя пацієнта та наявності супутніх захворювань.

Обговорюючи важливість розміру пухлини в прийнятті рішення щодо обсягу хірургічного втручання, наголошують: розмір МК прогнозує наявність метастазів до лімфовузлів, а наявність останніх, своєю чергою, прогнозує віддалені метастази, які майже ніколи не виникають у разі відсутності ураження лімфатичних вузлів ший. У хворих із метастазами МК до лімфовузлів віддалені метастази виявляли в 13,8 раза частіше порівняно з пацієнтами, що не мали уражених лімфовузлів ший. При цьому наявність метастазування до лімфатичних вузлів сприяє віддаленому навіть більше, ніж первинний розмір пухлини [37]. Але питання про те, чи слід пацієнтам із МК ЩЗ, які мають неоперабельні віддалені метастази, проводити первинну хірургічну резекцію залишається все ж спірним. Результати останніх спостережень свідчать, що серед хворих із віддаленими метастазами МК, яким проведена тиреоїдектомія та лімфодисекція, відмічена менша смертність та вищі показники терміну виживання порівняно з хворими, яким операція на ЩЗ проведена не була. Отже, таку стандартну хірургічну тактику вважають доцільною і для пацієнтів із віддаленими метастазами МК ЩЗ [38].

Слід зазначити, що терміни проведення профілактичного хірургічного лікування хворих із синдромами MEN-2 мають деякі особливості, які пов'язані з локалізацією мутацій *RET*, що лежить в основі визначення ризику МР ЩЗ при цих синдромах [2]. Пацієнтам із генетичною мутацією *RET* групи найвищого ризику тиреоїдектомію необхідно виконати в можливо більш ранні терміни (впродовж 1-го року життя). Пацієнтам із генетичною мутацією *RET* групи високого ризику операцію бажано провести в 5-річному віці чи раніше, якщо під час щорічного обстеження виявлено, що базальний рівень КТ перевищує 40 пг/мл чи є клінічні дані про наявність вузла МР ЩЗ та/або метастатичне ураження лімфатичних вузлів ший. Пацієнтам із мутацією *RET* групи помірного ризику МР ЩЗ рекомендовано щорічне обстеження, починаючи

з 5-річного віку, а оперативне лікування призначають за тих же обставин що і хворим із групи високого ризику МР ЩЗ. Рішення про виконання лімфодисекції приймається на підставі клінічних даних про регіонарне метастазування [2].

У членів родини хворого, у яких виявили наявність мутацій гена *RET* необхідно проведення профілактичної операції навіть за відсутності будь-яких симптомів хвороби. Зважаючи на стовідсоткову пенетрантність МК у складі синдромів MEN-2, дітям, носіям дефектного гена, рекомендують виконання профілактичної тиреоїдектомії у віці 3-5 років у хворих із синдромом MEN-2A чи родинною МК і одразу після виявлення мутації *RET* (краще у віці 3-6 місяців) при синдромі MEN-2B. Превентивна тиреоїдектомія, яка виконана дітям із підтвердженими мутаціями *RET*, дозволяє уникнути розвитку МК і її ускладнень, що є основною причиною летальності в цій групі пацієнтів [2].

Представляючи дані щодо хірургічного лікування МР ЩЗ, слід наголосити, що рекомендації АТА були створені з метою стандартизації клінічного догляду за пацієнтами, а також підвищення якості та тривалості їх життя. Але багато хто на практиці не дотримується рекомендацій виконання латеральної лімфодисекції, бо не у всіх країнах світу прийнята практика поєднання центральної та двобічної дисекції ший [39].

Використовуючи базу даних «Програми спостереження, епідеміології та кінцевих результатів» (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program database (2000-2018)), схеми лікування МР ЩЗ були оцінені з точки зору дотримання рекомендацій АТА 2015 року. Ця перевірка показала, що частота хірургічних втручань, які відповідають рекомендаціям, із часом збільшилася з 63% у 2009 р. до 76% у 2016-2018 рр. [4]. Лікування МР в аналізі схильності до рекомендацій не відповідало рекомендаціям майже в третині випадків і найчастіше це було у випадках локалізованого, неінвазивного захворювання. Чинниками, що пов'язані з дискордантним лікуванням, були жіноча стать, старший вік, лікування в неакадемічному закладі та проживання у віддалених від лікувального закладу місцевостях [40].

Післяопераційне введення пацієнтів

Успішне післяопераційне лікування пацієнтів із МР ЩЗ вимагає отримання результатів щодо рівня біомаркерів МК, інформації про історію хвороби, результати мутаційного аналізу генів

RET та останніх знань із рекомендацій щодо ведення хворих на МР [41].

У післяопераційний період із метою оцінки функції прищитоподібних залоз і ризику гіпаратиреозу (або гіперпаратиреозу у віддаленому післяопераційному періоді) проводять щорічний моніторинг рівня іонізованого кальцію в сироватці крові та паратгормону. Пацієнти потребують постійного приймання аналогів гормонів ЩЗ, препаратів вітаміну D₃ [2].

Характер і необхідність післяопераційного лікування пацієнтів із МК ЩЗ залежить від рівня КЦ і РЕА в крові, які є показниками наявності залишкового захворювання. Оскільки вміст КЦ у крові після видалення карциноми знижується повільно, тому стандартизація термінів визначення його рівня має вирішальне значення [26]. Документи АТА рекомендують вимірювання вмісту КЦ чи РЕА в сироватці крові через 3 місяці після операції [2]. Документи ESMO і NCCN пропонують післяопераційний моніторинг рівня КЦ і РЕА в динаміці – через 1, 2 чи 3 місяці після операції [23, 25].

Нормалізація концентрації гормону в пацієнтів без метастазів до лімфовузлів спостерігається через 3,5-6,0 днів після видалення пухлини [42]. Водночас пацієнтам із метастазами до лімфовузлів і доопераційним рівнем КТ понад 1000 пг/мл для нормалізації знадобилося в середньому 57,7 дня порівняно з 6,6 дня в тих, хто не мав метастазів. Час до нормалізації концентрації КЦ був пропорційним тяжкості метастатичного ураження. У тих хворих, які мали більше, ніж 10 лімфовузлів, уражених метастазами, середній час до нормалізації рівня КЦ становив 57,1 дня порівняно з 5,2 дня в пацієнтів які мали 1-5 уражених вузлів і з 7,0 дня в пацієнтів із 6-10 ураженими вузлами [42]. Автори вважають, що це треба враховувати при плануванні часу першого тесту на концентрацію КЦ після операції. У пацієнтів зі стійкою гіперкальціонемією після операції час подвоєння рівня біохімічних маркерів використовують для моніторингу рецидиву, прогресування МК і терміну виживання пацієнтів. При цьому, вищу прогностичну цінність має час подвоєння рівня РЕА, порівняно з часом подвоєння рівня КЦ, тому рекомендують визначати обидва показники [2].

Стан захворювання після хірургічного лікування класифікують за 3-ма групами:

1) відмінна відповідь на лікування чи виліковність (рівень КЦ у крові <10-20 пг/мл чи не виявляється, рівень РЕА перебуває в межах норми, ризик персистенції МК ЩЗ мінімальний). Пацієнти вважаються вилікованими та мають найкращий прогноз; вони потребують щорічного моніторингу рівня РЕА і КЦ [12]. Зазначимо, що у випадку, коли з часом відбувається підвищення вмісту КЦ у крові чи діагностують ознаки структурного захворювання в пацієнтів, які раніше були класифіковані як такі, що мають відмінну відповідь чи вилікувались, визначають рецидив захворювання [7].

2) неповна біохімічна ремісія (відповідь) (рівень КЦ >20 пг/мл без ознак структурної персистенції). За підвищеного через два-три місяці після операції рівня КЦ (до 150 пг/мл) і/чи РЕА постулюють наявність залишкової хвороби. Пацієнтам рекомендовано визначення рівня КЦ і РЕА кожні 3-6 місяців для розрахунку часу їх подвоєння, УЗД та інші топічні дослідження – кожні 6-12 місяців залежно від часу подвоєння концентрації маркерів із метою виявлення можливого структурного рецидиву. Слід зазначити, що така невисока концентрація КЦ може бути асоційована тільки з місцево-поширеним процесом. Активне спостереження є оптимальним для більшості пацієнтів із безсимптомними маленькими метастазами до лімфовузлів [23, 25]. Повторні операції, як правило не є лікувальними й пов'язані з хірургічними ускладненнями, наприклад із перманентним гіпаратиреозом чи паралічем зворотного гортанного нерва [2, 12]. Віддалені метастази в такій ситуації можливі, проте за подібного рівня КЦ вони поодинокі, зазвичай невеликого розміру і, як правило, їх важко верифікувати.

3) негативна відповідь – якщо є чи рентгенологічне, чи цитологічне підтвердження захворювання, незалежно від рівня КЦ, або коли рівень КЦ перевищує 150 пг/мл. Хворим необхідне подальше обстеження, яке включає УЗД ший, КТ органів грудної клітини з контрастуванням, МРТ печінки з контрастним посиленням чи позитронно-емісійну томографію (ПЕТ) усього тіла з метою виявлення прогресування захворювання та потенційно можливого метастатичного ураження органів [2, 7, 27]. Чим вищий рівень КЦ, тим більша ймовірність існування віддалених метастазів. Виконання ПЕТ із ¹⁸F-DOPA і

Огляди

соматостатин-рецепторної скінтиграфії дозволяє більш точно стадіювати захворювання [43, 44]. Як чутливий метод діагностики МК, що рецидивують, пропонують імунно-ПЕТ із біспецифічними антитілами до РЕА [45].

У випадку відсутності доказів наявності метастазів і за безсимптомного перебігу хвороби необхідно продовжувати ретельний нагляд за пацієнтом (фізичний огляд та визначення концентрації КЦ і РЕА). Такий огляд необхідно проводити двічі на рік впродовж перших двох років після операції, а надалі – щорічно [2, 12]. Якщо рівень КЦ і РЕА залишається стабільно помірно підвищеним, подальші топічні дослідження не потрібні й підстав для лікування безсимптомного підвищеного рівня КЦ немає. Навпаки, якщо результати КТ позитивні, показана хірургічна резекція локальних залишкових уражень.

Варіанти ведення хворих із залишковою неоперабельною хворобою включають ретельне динамічне спостереження, зовнішню променеву терапію, місцеві методи лікування, такі як емболізація, радіочастотна, хіміо- чи кріоабляція, а також системне лікування: хіміотерапія, застосування інгібіторів тирозинкіназ, інгібіторів імунної контрольної точки. Тому підходи до лікування таких пацієнтів залежать від різних клінічних чинників, які включають: наявність симптомів, значне структурне прогресування, локалізацію метастазів, їх обсяг, тяжкість захворювання [2, 23, 25]. Так, післяопераційну зовнішню променеву терапію на ділянки шиї та середостіння слід розглядати в пацієнтів із високим ризиком обструкції дихальних шляхів та значним екстратиреоїдним розповсюдженням пухлини [2, 23, 25, 26]. У тяжких випадках слід розглянути паліативну терапію. Хворим із MEN-2A і MEN-2B доцільно також додатково проводити щорічні обстеження на гіперпаратиреоз і наявність феохромоцитому.

Хіміо-, променева, радіонуклідна та імунна терапія

Радіоїодтерапія в лікуванні МР ЩЗ неефективна через відсутність здатності С-клітин накопичувати йод [19, 21].

Класична хіміотерапія та її комбінації в лікуванні МР ЩЗ малоефективні та можуть застосовуватися в пацієнтів із множинними метастатичними вогнищами, які не відповідають на інші терапевтичні заходи. До 2012 року класичні

хіміотерапевтичні методи лікування, які могли бути запропоновані для лікування МР ЩЗ, включали застосування 5-фторурацилу, дакарбазину, стрептозотоцину чи терапію на основі доксорубіцину. Ефективність цих методів лікування була посередньою, із максимальною частотою об'єктивної відповіді від 5 до 25%. Відтоді як стали доступними для використання інгібітори рецепторних тирозинкіназ (ІТК) класична хіміотерапія для лікування МР ЩЗ втратила своє практичне значення [46]. Хоча якщо захворювання прогресує, навіть на тлі лікування ІТК, допускають застосування дакарбазину разом з ІТК чи комбінованої хіміотерапії [25, 26].

Роль зовнішньої променевої терапії при поширеній МК ЩЗ обмежується його застосуванням у пацієнтів, для яких хірургічне або таргетне лікування неможливі чи протипоказані. Високо фракціоновані дози опромінення під час фракціонованої стереотаксичної променевої терапії застосовують для лікування метастазів, зменшення симптомів, пов'язаних із захворюванням, чи для його стабілізації. Фракціоновані та загальні дози опромінення коливаються в межах 5-12 Гр і 8-44 Гр відповідно [47]. І хоча автори відмічають ефективність високодозової фракціонованої променевої терапії при метастатичному ураженні МК кісток чи печінки, однак, для її підтвердження необхідні подальші спостереження на значній групі пацієнтів.

При неоперабельних метастазах МК ЩЗ у печінці використовують також інші місцеві методи лікування, наприклад, черезшкірну абляцію етанолом чи радіочастотну абляцію [2]. Однак, оскільки метастази в печінці часто бувають множинними і дисемінованими, хірургічне втручання та методи черезшкірної абляції не завжди ефективні. У цьому клінічному контексті, поки що, єдиним терапевтичним варіантом може бути хіміоемболізація чи системна терапія.

В останній час для лікування високоваскуляризованих метастазів МК до печінки запропоновано застосування трансартеріальної радіоемболізації, що по суті є внутрішньою променевою терапією, під час якої мікросфери, наповнені ⁹⁰Ітрієм (β-випромінення), через мікрокатетер доставляють у печінкові артерії, що постачають кров до метастазів [48]. Наслідком такого впливу є індукований радіацією некроз пухлини зі збереженням паренхіми печінки. Впродовж 12-18 місяців після застосування спостерігали

зменшення об'єму печінки, зниження вмісту в крові КЦ (що не досягало норми у зв'язку з наявністю в пацієнтів метастазів до інших органів), відсутність прогресування і стабілізацію хвороби. Ефект внутрішньої променевої терапії в пілотному дослідженні дозволили зробити висновок, що вона є ефективною в лікуванні метастазів МК до печінки. Відсутність тяжких ускладнень і гарна переносимість робить її дійсно реальною терапевтичною стратегією, яка дозволяє відкласти на декілька місяців (при гальмуванні метастатичного процесу) застосування системної таргетної терапії ІТК які, як відомо, мають низку побічних ефектів, що погіршують якість життя пацієнтів [48].

Серед різних методів терапії раку (імунотерапія, вакцини, радіоімунотерапія з використанням радіоактивно мічених моноклональних антитіл, радіоємболізація) практичний інтерес представляє радіонуклідна терапія з використанням синтетичних аналогів для пептидних рецепторів (Peptide Receptor Radionuclide Therapy, PRRT), які вибірково експресуються в клітинах нейроендокринних пухлин. Відомий ще з 1990-х років факт, що клітини деяких (але не всіх) МК ЩЗ демонструють експресію рецепторів соматостатину підтверджений їх зв'язуванням з аналогами гормону при скануванні з використанням октреотиду чи при проведенні ПЕТ [46]. Рецептори соматостатину на клітинній поверхні нейроендокринних тиреоїдних пухлин беруть участь у регуляції клітинної проліферації, тому питання про ефективність векторизованої внутрішньої променевої терапії з використанням радіоактивно мічених аналогів соматостатину для лікування МК ЩЗ, клітини яких експресують ці рецептори, було логічним у пошуку низки нових методів лікування МР.

З цією метою були синтезовані аналоги соматостатину, зокрема, мічені лютецієм (^{177}Lu -октреотат), ітрієм (^{90}Y -DOTA-[D-Phe1-Tyr3]-октреотид) чи галієм (^{68}Ga -DOTA-соматостатин), де DOTA є циклічним хелатором для зв'язку пептиду з радіоактивними металами [49]. Вони мають неоднакові фізичні характеристики, зокрема діапазони випромінювання, що призводить до різного максимального рівня його проникнення в тканини. Оскільки ^{90}Y має найвищу енергію та максимальну глибину проникнення в тканини, ^{90}Y -DOTA-[D-Phe1-Tyr3]-октреотид краще підходить для пухлин/метастазів великого розміру

з поганою васкуляризацією. З іншого боку, ^{177}Lu випромінює проміжну енергію, придатну для невеликих пухлин.

Лікування ^{90}Y -DOTA-[D-Phe1-Tyr3]-октреотидом знижувало рівень КЦ у сироватці крові та підвищувало термін виживання пацієнтів, які мали позитивну відповідь на лікування. Радіонуклідна терапія з використанням ^{177}Lu -октреотату може бути варіантом для пацієнтів із МР ЩЗ, пухлини яких при октреотидному скануванні продемонстрували високий рівень поглинання ^{111}In -діетилентриамін пентаоцтової кислоти та експресію одного з рецепторів соматостатину [50]. При проведенні ПЕТ/КТ лише у 26% пацієнтів виявляли авідність, а в 11% високу авідність пухлини до ^{68}Ga -DOTA-соматостатину. На жаль, PRRT має обмежену ефективність, проте її все ще вважають перспективним варіантом лікування МР ЩЗ в окремих пацієнтів [44]. Інструкції ESMO також рекомендують в певних випадках використовувати радіонуклідну терапію синтетичними аналогами соматостатину [23].

Слід зазначити, що продовжуються широкі дослідження цілої низки інших синтетичних аналогів соматостатину, мічених різними радіонуклідами, для терапії онкологічних захворювань, проте мова про використання їх для терапії МР ЩЗ ще не йде [51].

Комплексний систематичний огляд, ефективності й безпеки PRRT у лікуванні метастатичного МР ЩЗ показав, що вона може підтримувати стабільність захворювання з невеликою кількістю побічних ускладнень. У короткочасному періоді токсичність препарату легка і мінуща, а довгострокова зустрічається рідко. Водночас зазначають, що PRRT, особливо з ^{90}Y -DOTA-[D-Phe1-Tyr3]-октреотид, може бути токсичним для кісткового мозку і нирок; останні є основним органом, що обмежує активність радіофармпрепарату. Аналіз літератури дозволив зробити висновок, що брак доказів щодо ефективності та безпеки застосування PRRT аналогами соматостатину, потребує подальших багатоцентрових рандомізованих клінічних досліджень [52].

Цікаво, що останні дані вказують на надмірну експресію рецепторів холецистокініну-2 (ССК2R) у клітинах МК ЩЗ. Застосування аналогів холецистокініну-2 (як і аналогів соматостатину) є перспективним шляхом до

Огляди

діагностичної візуалізації та цільової терапії МР ЩЗ. Показано, що $^{111}\text{In}[\text{In}]\text{-CP04}$ (ліганд ССК2R) є безпечним і ефективним радіофарм-препаратом із багатообіцяючими тераностичними характеристиками для пацієнтів із МР ЩЗ [53].

Хоча роль імунотерапії є перспективною при лікуванні анапластичного раку ЩЗ, на сьогодні вважають, що для деяких МК імунотерапія з використанням інгібіторів імунної контрольної точки також може мати гарний терапевтичний ефект. Серед таких інгібіторів відмічають пембролізумаб, який пропонують для лікування пацієнтів із МР ЩЗ з високим мутаційним навантаженням на тканини пухлини [25, 54]. Крім того, ніволумаб й іпіліумаб наразі проходять 2-у фазу випробувань для лікування рецидивуючої чи метастатичної МК ЩЗ [55].

Адаптивна Т-клітинна імунотерапія з використанням модифікованого химерного антигенного рецептора Т-клітин (CARTs) показала обнадійливі результати в лікуванні раку, але розвиток такої терапії ускладнюється доступністю відповідних цільових антигенів. Один із таких – рецептор сімейства нейротрофічного фактора альфа 4 (GFRa4) – був запропонований як імовірна антигенна мішень для терапії МК ЩЗ. Показано, що GFRa4 широко експресується в парафолікулярних клітинах ЩЗ та в клітинах МК. Сконструйовані костимуляторні домени на основі GFRa4-специфічних одноланцюгових варіабельних фрагментів викликали антиген-залежну цитотоксичність *in vitro* з утворенням цитокінів, що призводило до знищення пухлинних клітин, отриманих із МК. Подібні експерименти підтримують Т-клітинну імунотерапію як перспективне направлення для лікування метастатичної МК ЩЗ [56].

Системна таргетна терапія

Як зазначено вище, підходи до лікування запущених варіантів захворювання чи рецидивної метастатичної МК ЩЗ можуть включати хіміотерапію, PRRT, цільову зовнішню променеву чи місцеву терапію. На жаль усі вони мають дуже обмежену ефективність [23]. Тому існує очевидна потреба в розробці альтернативних терапевтичних стратегій контролю росту пухлини, а саме системної терапії з використанням препаратів, що впливають на патогенетичні причини захворювання (таргетну) [57]. Саме остання,

завдяки розробці нових ефективних цільових протипухлинних методів лікування, змінила тактику терапії в пацієнтів із поширеним МР ЩЗ, для яких хірургічне втручання, хоча і є основою лікування, проте не є достатнім у разі рецидивів чи наявності метастазів, особливо віддалених.

З'ясування ключової ролі тирозинкіназ у патогенезі МК ЩЗ відкрило нові можливості в лікуванні цього захворювання [58]. ІТК є системними агентами, дія яких спрямована на гальмування ангиогенезу і лімфоангиогенезу пухлини, пригнічення її росту і росту клітин у пухлинному середовищі, викликаючи гіпоксію в трансформованих клітинах і навколишніх тканинах.

Для розуміння дії ІТК дуже коротко нагадаємо, що в механізмах виникнення МК бере участь активація декількох онкогенних шляхів (**рис.**) [59, 60]. Зв'язування рецепторної кінази клітинної поверхні зі своїм лігандом призводить до димеризації рецептора, автофосфорильовання його цитоплазматичних доменів, зміну їх конформації, що призводить до активації внутрішньоклітинних каскадів сигнальних шляхів RAS/MAPK і PI3K/mTOR. Це індукує зміни чинників транскрипції, розширену експресію генів, які кодують клітинну проліферацію, ангиогенез та лімфоангиогенез. Блокування ІТК відповідних тирозинкіназних рецепторів і, отже, активності внутрішньоклітинних каскадів пригнічує онкогенез [61].

Впродовж останнього десятиліття два багатоцільових ІТК – вандетаніб і кабозантиніб отримали схвалення Управлінням з контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів (Food and Drug Administration, FDA) щодо їх використання для лікування МР ЩЗ. Дія першого спрямована на рецепторну тирозинкіназу RET, рецептори фактора росту ендотелію судин (VEGFR-2/3) і рецептор епідермального фактора росту (EGFR), а другий є потужним інгібітором Met (рецептор фактора росту гепатоцитів), рецепторних тирозинкіназ RET і VEGFR-1/2/3, тирозин-протеїнкіназу Kit, тропоміозинову рецепторну кіназу B, fms-подібну тирозинкіназу 3, тирозин-рецепторну протеїнкіназу UFO і рецептор ангиопоетину-1 [62, 63]. Таке ж схвалення отримали нещодавно (у 2020 році) і два потужних селективних інгібітори RET – сельперкатиніб і пралсетиніб [64].

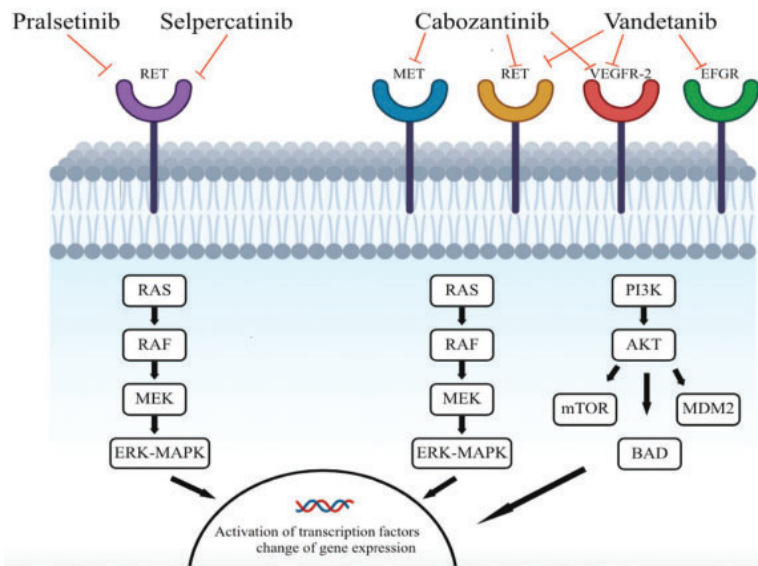


Рис. Механізм дії пралсетинібу, селперкатинібу, кабозантинібу та вандетанібу через різні рецепторні тирозинкінази на відповідні внутрішньоклітинні каскади сигнальних шляхів, які беруть участь в онкогенезі МК [60].

Примітки: RET – змінений під час трансфекції; MET – рецептор тирозин-протеїнкінази чи рецептор фактора росту гепатоцитів; VEGFR-2 – рецептор фактора росту епітелію судин 2; EGFR – рецептор епідермального фактора росту; RAS – саркома шкура; RAF – фібросаркома, що швидко розвивається; MEK – мітоген-активована протеїнкіназа кінза-1; ERK – кіназа, що регулюється позаклітинними сигналами; MAPK – мітоген-активована протеїнкіназа; PI3K – фосфатидилінозитол-3-кіназа; AKT – протеїнкіназа B; mTOR – мішень рапаміцину в савців; MDM2 – білок, що зв'язує p53; BAD – асоційований із BCL2 агоніст клітинної смерті.

Fig. The mechanism of action of pralsetinib, selpercatinib, cabozantinib, and vandetanib through

different receptor tyrosine kinases on the relevant intracellular cascades of signaling pathways involved in the oncogenesis of medullary carcinoma [60].

Notes: RET – rearranged during transfection; MET – tyrosine-protein kinase met or hepatocyte growth factor receptor; VEGFR-2 – vascular epithelial growth factor 2; EGFR – epidermal growth factor receptor; RAS – rat sarcoma; RAF – rapidly accelerated fibrosarcoma; MEK – mitogen-activated protein kinase kinase-1; ERK – extracellular regulated kinase; MAPK – mitogen-activated protein kinase; PI3K – phosphoinositide 3 kinases; AKT – protein kinase B; mTOR – mammalian target of rapamycin; MDM2 – mouse double minute 2; BAD – BCL2 associated agonist of cell death.

Застосування вандетанібу і кабозантинібу – цих перших із відомих на сьогодні ІТК показало підвищення тривалості перебігу хвороби без її прогресування та терміну загального виживання пацієнтів із поширеним метастатичним МР ЩЗ [26, 65]. За результатами ретроспективного аналізу вивчення їх ефективності, останніх багаточетрових досліджень та проведеного метааналізу було зроблено висновок, що препарати є ефективними в лікуванні більшості пацієнтів із МР ЩЗ [66-69].

Водночас немає чітких доказів і існують розбіжності в думках, який режим застосування вандетанібу і кабозантинібу кращий. За деякими даними кабозантиніб є ефективнішим як терапія другої лінії [70], за іншими, гірший прогноз у пацієнтів, які отримували кабозантиніб, швидше за все, був пов'язаний із його використанням як препарату саме другої лінії після неефективності лікування вандетанібом. Не виключають також ступінь їх впливу на активність численних тирозинкіназ [66]. Так, лікування кабозантинібом виявило значніший ефект у пацієнтів із МК, які мали мутацію *RET* M918T [71]. На жаль, ці препарати мають низку побічних ефектів, які пов'язані з багатоцільовим профілем їх дії, що сильно впливає на якість життя

пацієнтів і можливість довготривалого лікування [48, 71]. Серед побічних ускладнень є досить тяжкі, наприклад, порушення функції надниркових залоз [72], тому при виборі першої схеми лікування між вандетанібом і кабозантинібом слід враховувати індивідуально в кожного пацієнта потенційну токсичність препаратів. Вважають важливим також відмітити, що дія вандетанібу спрямована, зокрема, на інгібування EGFR, який є рецептором, що сприяє активації RET-кінази. Через високу поширеність мутацій *RET* у МК інгібування EGFR може опосередковано провокувати активність раку [61].

Хоча препарати, дія яких спрямована на інгібування рецепторних тирозинкіназ, не виліковують пацієнтів, проте вони можуть уповільнити ріст пухлини, змінити несприятливі ефекти мутацій, подовжити термін життя хворих, для яких традиційні методи лікування є неефективними. Більш того, показано, що ІТК можуть «зворотно» змінити онкогенез, що дозволяє традиційним методам лікування знову стати ефективними [73].

Зважаючи на те, що ІТК є цитостатичними препаратами, які впливають на ракові клітини, проте не знищують їх кількість, лікування необхідно продовжувати до тих пір, поки є докази

Огляди

клінічної користі, а поява резистентності до ІТК є основною причиною, за якої з часом терапія препаратами стає неефективною [62]. Дійсно, припинення прийому ліків внаслідок прогресування захворювання чи токсичності препаратів спостерігається в 40-55% пацієнтів [69]. Резистентність на вандетаніб і кабозантиніб (після початкової відповіді на лікування), ймовірно, розвивається через активацію альтернативних шляхів виживання пухлинних клітин [62].

У разі, якщо клінічне застосування вандетанібу чи кабозантинібу недоступне, документи NCCN рекомендують використовувати в клінічних дослідженнях також інші ІТК, більшість з яких розроблені для інгібування не тільки RET-кінази, а і кількох інших сигнальних шляхів, включаючи передачу сигналів FGF/VEGF – сульфатиніб, сунітиніб, ленватиніб, сорафеніб, анлотиніб і пазопаніб [25, 62, 74]. Серед них сунітиніб, анлотиніб і ленватиніб мають непогані показники щодо реакції на лікування [75, 76], а сульфатиніб, який не впливає на RET-кінази, а мішенню для якого є FGFR/VEGFR, виявив потужну протипухлинну активність, яка пов'язана з інгібуванням зазначеного сигнального шляху [62]. Застосування таких препаратів, як альтернативи для традиційних ІТК, дія яких спрямована на RET-кінази, є важливим, особливо в пацієнтів із МК ЩЗ, яка негативна щодо мутацій *RET*. Припускають, що ІТК можуть бути першим варіантом лікування в пацієнтів із локально поширеною метастатичною МК, за яким назначається регіональне лікування за допомогою операції та/чи зовнішньої променевої терапії [77].

Вивчають також можливість використання комбінованих схем лікування, наприклад, застосування сорафенібу та цисплатини (обоє в низьких дозах). Лікувальний ефект такої комбінації заснований на пригніченні проліферації пухлинних клітин і нових кровоносних судин, активації апоптозу при дії сорафенібу, а також порушенні функцій ДНК, спричиненої пошкодженням її основ під впливом цисплатини. На думку авторів це може сприяти розв'язанню проблеми резистентності до лікування ІТК [78].

Специфічні інгібітори RET – це терапевтична революція в лікуванні метастатичного МР, який прогресує чи є неоперабельним. З 2017 року вони стали доступними в 1 і 2 фазах клінічних досліджень, результати яких були опубліковані зовсім нещодавно [46, 79]. Як вказано

вище, двоє з них (селперкатиніб і пралсетиніб) вже офіційно схвалені для лікування МР ЩЗ [25, 64, 80]. Схвалення ґрунтувалося на результатах досліджень LIBRETTO-001 («A Phase 1/2 Study of Oral Selpercatinib (LOXO-292) in Patients With Advanced Solid Tumors, Including RET Fusion-Positive Solid Tumors, Medullary Thyroid Cancer, and Other Tumors With RET Activation (LIBRETTO-001)», ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03157128) і ARROW («A Phase 1/2 Study of the Highly-selective RET Inhibitor, BLU-667, in Patients With Thyroid Cancer, Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) and Other Advanced Solid Tumors», ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03037385), що продемонстрували тривалий загальний рівень відповіді на лікування – близько в 70% серед пацієнтів із МК ЩЗ, які мають мутації *RET* і які раніше не отримували лікування, або призначення відбувалося після терапії вандетанібом чи кабозантинібом [79, 81-85].

Селперкатиніб і пралсетиніб – це високоселективні низькомолекулярні інгібітори RET-кінази, які мають дуже високу спорідненість щодо інгібування точкових мутацій *RET*, включаючи мутацію V804M, яка відповідальна за резистентність до ІТК [86]. Крім того, препарати можуть застосовуватися у хворих зі спорадичним МР ЩЗ за наявності соматичних мутацій *RET* [25]. Порівняно з лікуванням вандетанібом чи кабозантинібом, лікування специфічними інгібіторами RET-кінази у 8-28 разів ефективніше проти *RET* дикого типу [87].

У пацієнтів із МР ЩЗ, які раніше не отримували лікування, позитивну відповідь на селперкатиніб спостерігали впродовж майже 6 місяців, тоді як у тих, хто раніше приймав кабозантиніб чи вандетаніб, цей термін становив приблизно 4 місяці [79]. Існуює інформація про надтривалий позитивний ефект лікування селперкатинібом хворого з первинно неоперабельною широко метастатичною *RET*-мутованою МК: після терапії препаратом із позитивною відповіддю, пацієнту була проведена тотальна тиреоїдектомія з подальшим відновленням приймання селперкатинібу. Через 21 місяць після початку лікування все ще спостерігали стабілізацію метастатичного захворювання з динамічним зниженням рівня КЦ у крові [83].

Слід зазначити, що і для селективних RET-інгібіторів також можливий розвиток

резистентності, механізми виникнення якої до кінця не зрозумілі [88]. При аналізі пухлинної ДНК у крові пацієнтів, в яких після позитивної відповіді на лікування селперкатинібом спостерігали прогресування захворювання, була встановлена наявність мутації *RET* G810, яка, можливо, і відповідає за резистентність до препарату [89].

У більшості випадків лікування селперкатинібом чи пралсетинібом добре переноситься з переважно слабкими токсичними ефектами. Більшість побічних явищ, що виникали при лікуванні, були низького ступеня тяжкості (1-2-го ступеня). Найпоширеніші у різних серіях досліджень: сухість у роті, нейтропенія, лімфопенія, тромбоцитопенія, анемія, астения, діарея, закріп, зниження рівня фосфатів, гіпокальціємія, гіпонатріємія, підвищення активності печінкових ферментів, периферичні набряки та головний біль, подовження інтервалу QT на електрокардіограмі [59, 79, 82, 86, 90-92]. При цьому зазначають, що відсоток випадків артеріальної гіпертензії був суттєво вищим серед хворих, які приймали *RET*-селективні інгібітори [60].

У дослідженні *ARROW* приблизно 40% пацієнтів мали підтверджені метастази в мозок. Зважаючи на те, що в деяких пацієнтів лікування пралсетинібом було ефективним щодо цих метастатичних уражень, вважають цілком вірогідною можливість проникнення ліків через гематоенцефалічний бар'єр і можливий вплив препарату на мозок, що викликає неврологічні симптоми, які спостерігали в певній частині хворих. Подібний стан потребує швидкого припинення приймання препарату для уникнення можливого незворотного погіршення стану хворого і спонукає до високого ступеня обережності при застосуванні пралсетинібу [93].

Порівнюючи переносимість препаратів при лікуванні ІТК і селективними інгібіторами *RET*-кіназ, встановлено, що в разі терапії вандетанібом необхідність зниження дози через побічні ефекти 3-го чи 4-го ступеня спостерігали в 35% випадків; при застосуванні кабозантинібу – у 79% пацієнтів. Припинення лікування було необхідним у 12% і 16% випадків відповідно. При терапії пралсетинібом 4% пацієнтів, а селперкатинібом лише 0,6% пацієнтів вимушені були припинити лікування та в третині випадків необхідно було зниження дози препарату [79, 91, 92].

Залишаються відкритими низка питань щодо таргетного лікування МР ЩЗ, а саме: не встановлені точні критерії прийняття рішення про застосування таргетних препаратів; не з'ясовано місце селективних *RET*-інгібіторів у терапевтичній стратегії лікування, зокрема через відсутність доказових досліджень порівняння їх ефективності з ефективністю багатоцільових ІТК; не ясна черговість застосування – який препарат слід вибирати першою лінією, а який – другою; не встановлені рекомендації щодо вибору препарату, зважаючи на рівень мутаційного навантаження пухлини, швидкості її прогресування, наявності симптомів МР ЩЗ; не визначена тривалість лікування та причини розвитку резистентності до дії ліків; є проблема їх непереносимості та впливу на якість життя пацієнтів [46, 94]. Подальші дослідження селективних інгібіторів мають підтвердити їх ефективність, визначити стратегії неoad'ювантної терапії та боротьби з резистентністю до них, щоб, зрештою, покращити результати лікування пацієнтів з агресивними МК ЩЗ [95].

Поряд із подальшими дослідженнями механізмів дії нових мультикіназних ІТК, селективних інгібіторів *RET*, інгібіторів імунної контрольної точки, клітинної імунотерапії необхідно визначити відповідні комбіновані схеми, до яких можуть бути залучені різні терапевтичні стратегії. Зрештою, індивідуальний підхід, заснований на основі молекулярної стратифікації видається найкращим варіантом для лікування МР ЩЗ.

Список використаної літератури

1. Newbold K. Molecular genotyping in medullary thyroid cancer. *Curr Opin Oncol.* 2023 Jan 1;35(1):10-14. doi: 10.1097/CCO.0000000000000915.
2. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2015 Jun;25(6):567-610. doi: 10.1089/thy.2014.0335.
3. Miranda-Filho A, Lortet-Tieulent J, Bray F, Cao B, Franceschi S, Vaccarella S, et al. Thyroid cancer incidence trends by histology in 25 countries: a population-based study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021 Apr;9(4):225-34. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00027-9.
4. Frisco NA, Gunn AH, Wang F, Stang MT, Kazaure HS, Scheri RP. Guideline adherence and practice patterns in the management of medullary thyroid cancer. *J Surg Res.* 2023 Jan;281:214-222. doi: 10.1016/j.jss.2022.08.039.
5. Kondratovich V, Leonova T, Shepelkevich A, Dydyska Y, Sosedkova A, Chakhovich T, et al. Characteristics of medullary thyroid cancer in the Republic of Belarus and prognosis factors. 23rd European Congress of Endocrinology; 22-26 May 2021. *Endocrine Abstracts.* Bioscientifica; 2021 May;73:AEP668. doi: 10.1530/endoabs.73.AEP668.

Огляди

6. Jaber T, Dadu R, Hu MI. Medullary thyroid carcinoma. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2021 Oct 1;28(5):540-6. doi: 10.1097/MED.0000000000000662.
7. Juez LD, Mercader E, Amunategui I, Febrero B, Rodríguez JM, Gómez-Ramírez J, et al. Extension of prophylactic surgery in medullary thyroid carcinoma. Differences between sporadic and hereditary tumours according to calcitonin levels and lymph node involvement. *World J Surg.* 2022 Apr;46(4):820-8. doi: 10.1007/s00268-022-06448-6.
8. Viola D, Elisei R. Management of medullary thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2019 Mar;48(1):285-301. doi: 10.1016/j.ecl.2018.11.006.
9. Raue F, Bruckner T, Frank-Raue K. Long-term outcomes and aggressiveness of hereditary medullary thyroid carcinoma: 40 years of experience at one center. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 Oct 1;104(10):4264-72. doi: 10.1210/je.2019-00516.
10. Castinetti F, Waguespack SG, Machens A, Uchino S, Hasse-Lazar K, Sanso G, et al. Natural history, treatment, and long-term follow up of patients with multiple endocrine neoplasia type 2B: an international, multicentre, retrospective study. *Lancet: Diabet Endocrinol.* 2019 Mar;7(3):213-20. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30336-X.
11. Elisei R, Tacito A, Ramone T, Ciampi R, Bottici V, Cappagli V, et al. Twenty-five years experience on RET genetic screening on hereditary MTC: an update on the prevalence of germline RET mutations. *Genes (Basel).* 2019 Sep 10;10(9):698. doi: 10.3390/genes10090698.
12. Master SR, Burns B. Medullary thyroid cancer. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459354/ [Accessed 20th January 2023].*
13. Mathiesen JS, Kroustrup JP, Vestergaard P, Stochholm K, Poulsen PL, Rasmussen ÅK, et al. Survival and long-term biochemical cure in medullary thyroid carcinoma in Denmark 1997-2014: a nationwide study. *Thyroid.* 2019 Mar;29(3):368-77. doi: 10.1089/thy.2018.0564.
14. Tate JG, Bamford S, Jubb HC, Sondka Z, Beare DM, Bindal N, et al. COSMIC: the catalogue of somatic mutations in cancer. *Nucleic Acids Res.* 2019 Jan 8;47(D1):D941-7. doi: 10.1093/nar/gky1015.
15. Saltiki K, Simeakis G, Karapanou O, Alevizaki M. Management of endocrine disease: Medullary thyroid cancer: from molecular biology and therapeutic pitfalls to future targeted treatment perspectives. *Eur J Endocrinol.* 2022 Jul 26;187(3):R53-63. doi: 10.1530/EJE-22-0312.
16. Vaclavikova E, Pekova B, Sykora V, Moravcova J, Mastnikova K, Novak Z, et al. Somatic BRAF V600E mutation in a patient with medullary thyroid carcinoma. 44th Annual Meeting of the European Thyroid Association. 10-13 September 2022, Brussels, Belgium. *Endocrine Abstracts. Bioscientifica; 2022 Sep;84:PS3-14-131.* doi: 10.1530/endoabs.84.PS3-14-131.
17. Fugazzola L. Medullary thyroid cancer – an update. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2023 Jan;37(1):101655. doi: 10.1016/j.beem.2022.101655.
18. Kim SJ, Yun HJ, Shin SJ, Lee YS, Chang HS. Serum calcitonin-negative medullary thyroid carcinoma: a case series of 19 patients in a single center. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Nov 5;12:747704. doi: 10.3389/fendo.2021.747704.
19. Clayman G. Medullary thyroid cancer overview. *HealthCentral.* 2018 Apr 27. Available from: <https://www.healthcentral.com/condition/thyroid-cancer/thyroid-cancer-medullary-cancer> [Accessed 20th January 2023].
20. Bartz-Kurycki MA, Oluwo OE, Morris-Wiseman LF. Medullary thyroid carcinoma: recent advances in identification, treatment, and prognosis. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2021 Oct 8;12:20420188211049611. doi: 10.1177/20420188211049611.
21. Green K, Hintze J, O'Neill JP. Surgical aspects and controversies in the management of medullary thyroid cancer. *Ir J Med Sci.* 2022 Dec;191(6):2461-6. doi: 10.1007/s11845-021-02886-8.
22. Brzhezovsky VZh, Smirnova EA, Kazubskaya TP, Tkachev SI. The diagnosis and treatment of medullary thyroid cancer. *Tumors of the Head and Neck.* 2013;(2):25-30. Russian.
23. Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, et al. Thyroid cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019 Dec 1;30(12):1856-83. doi: 10.1093/annonc/mdz400.
24. Ito Y, Onoda N, Okamoto T. The revised clinical practice guidelines on the management of thyroid tumors by the Japan Associations of Endocrine Surgeons: core questions and recommendations for treatments of thyroid cancer. *Endocr J.* 2020 Jul 28;67(7):669-717. doi: 10.1507/endocrj.EJ20-0025.
25. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: thyroid carcinoma. Plymouth Meeting: NCCN; 2021. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf [Accessed 14th January 2021].
26. Kim M, Kim BH. Current guidelines for management of medullary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2021 Jun;36(3):514-24. doi: 10.3803/EnM.2021.1082.
27. Patel KN, Yip L, Lubitz CC, Grubbs EG, Miller BS, Shen W, et al. The American Association of Endocrine Surgeons guidelines for the definitive surgical management of thyroid disease in adults. *Ann Surg.* 2020 Mar;271(3):e21-e93. doi: 10.1097/SLA.0000000000003580.
28. Zhang J, Gu P, Huang D, Zhao J, Zheng X, Gao M. Surgical selection and prognostic analysis in patients with unilateral sporadic medullary thyroid carcinoma. *Langenbecks Arch Surg.* 2022 Nov;407(7):3013-23. doi: 10.1007/s00423-022-02591-9.
29. Liang W, Shi J, Zhang H, Lv G, Wang T, Wang Y, et al. Total thyroidectomy vs thyroid lobectomy for localized medullary thyroid cancer in adults: A propensity-matched survival analysis. *Surgery.* 2022 Nov;172(5):1385-91. doi: 10.1016/j.surg.2022.06.023.
30. Yang B, Niu G, Li X, Ma F, Ma Y, Hu S. Lobectomy may be more appropriate for patients with early-stage medullary thyroid cancer older than 60 years old. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Oct 21;13:1015319. doi: 10.3389/fendo.2022.1015319.
31. Gui Z, Wang Z, Xiang J, Sun W, He L, Dong W, et al. Incidental T1 stage medullary thyroid carcinoma: The effect of tumour diameter on prognosis and therapeutic implications. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2022 Sep;97(3):355-62. doi: 10.1111/cen.14702.
32. Niederle MB, Riss P, Selberherr A, Koperek O, Kaserer K, Niederle B, et al. Omission of lateral lymph node dissection in medullary thyroid cancer without a desmoplastic stromal reaction. *Br J Surg.* 2021 Mar 12;108(2):174-81. doi: 10.1093/bjs/znaa047.
33. Machens A, Hauptmann S, Dralle H. Prediction of lateral lymph node metastases in medullary thyroid cancer. *Br J Surg.* 2008 May;95(5):586-91. doi: 10.1002/bjs.6075.
34. Kuo EJ, Sho S, Li N, Zanocco KA, Yeh MW, Livhits MJ. Risk factors associated with reoperation and disease-specific mortality in patients with medullary thyroid carcinoma. *JAMA Surg.* 2018 Jan 1;153(1):52-9. doi: 10.1001/jamasurg.2017.3555.
35. Park H, Park J, Choi MS, Kim J, Kim H, Shin JH, et al. Preoperative serum calcitonin and its correlation with extent of lymph node metastasis in medullary thyroid carcinoma. *Cancers (Basel).* 2020 Oct 9;12(10):2894. doi: 10.3390/cancers12102894.
36. Niederle MB, Scheuba C, Riss P, Selberherr A, Koperek O, Niederle B. Early diagnosis of medullary thyroid cancer: are calcitonin stimulation tests still indicated in the era of highly sensitive calcitonin immunoassays? *Thyroid.* 2020 Jul;30(7):974-84. doi: 10.1089/thy.2019.0785.
37. Machens A, Lorenz K, Weber F, Dralle H. Exceptionality of distant metastases in nodenegative hereditary and sporadic medullary thyroid cancer: lessons learned. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 Jul 13;106(8):e2968-79. doi: 10.1210/clinem/dgab214.
38. Zhuang SM, Xie LE, Pang F, Zhong QY, Sun XM, Wen WP, et al. Role of primary tumor resection in patients with metastatic medullary thyroid cancer who have unresectable distant metastases. *Head Neck.* 2021 Nov;43(11):3386-92. doi: 10.1002/hed.26840.
39. Chaudhry AF, Khosla K, Muriuki CW. Isolated medullary thyroid carcinoma: a case report. *Ann Thyroid.* 2021 Jun 30;6:13. doi: 10.21037/aot-21-4.
40. McMullin JL, Sharma J, Gillespie T, Patel SG, Weber CJ, Saunders ND. Improved adherence to ATA medullary thyroid cancer treatment guidelines. *Ann Surg Oncol.* 2022 Nov 11. doi: 10.1245/s10434-022-12734-3.

41. Eckelt F, Pfaeffle R, Kiess W, Kratzsch J. Calcitonin and complementary biomarkers in the diagnosis of hereditary medullary thyroid carcinoma in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2021 Sep 21;34(12):1491-504. doi: 10.1515/jpem-2021-0163.
42. Machens A, Lorenz K, Dralle H. Time to calcitonin normalization after surgery for node negative and node-positive medullary thyroid cancer. *Br J Surg.* 2019 Mar;106(4):412-8. doi: 10.1002/bjs.11071.
43. Klain M, Hadoux J, Nappi C, Finessi M, Ambrosio R, Schlumberger M, et al. Imaging medullary thyroid cancer patients with detectable serum markers: state of the art and future perspectives. *Endocrine.* 2022 Feb;75(2):330-7. doi: 10.1007/s12020-021-02930-8.
44. Hayes AR, Crawford A, Al Riyami K, Tang C, Bomanji J, Baldeweg SE, et al. Metastatic medullary thyroid cancer: the role of 68Gallium-DOTA-somatostatin analogue PET/CT and peptide receptor radionuclide therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 Nov 19;106(12):e4903-16. doi: 10.1210/clinem/dgab588.
45. Bodet-Milin C, Faivre-Chauvet A, Carlier T, Ansquer C, Rauscher A, Frampas E, et al. Anti-CEA pretargeted immuno-PET shows higher sensitivity than DOPA PET/CT in detecting relapsing metastatic medullary thyroid carcinoma: post hoc analysis of the iPET-MTC study. *J Nucl Med.* 2021 Sep 1;62(9):1221-7. doi: 10.2967/jnumed.120.252791.
46. Puerto M, Borson-Chazot F, Tabarin A. Updates on therapy for medullary thyroid cancer in 2021. *Ann Endocrinol (Paris).* 2022 Apr;83(2):114-8. doi: 10.1016/j.ando.2021.12.002.
47. Kukulska A, Krajewska J, Kolosza Z, Grządziel A, Gajek M, Paliczka-Cieślak E, et al. Stereotactic radiotherapy is a useful treatment option for patients with medullary thyroid cancer. *BMC Endocr Disord.* 2021 Aug 9;21(1):160. doi: 10.1186/s12902-021-00832-4.
48. Puleo L, Agate L, Bargellini I, Boni G, Piaggi P, Traino C, et al. Yttrium-90 transarterial radioembolization for liver metastases from medullary thyroid cancer. *Eur Thyroid J.* 2022 Oct 17;11(6):e220130. doi: 10.1530/ETJ-22-0130.
49. Salavati A, Puranik A, Kulkarni HR, Budiawan H, Baum RP. Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) of medullary and nonmedullary thyroid cancer using radiolabeled somatostatin analogues. *Semin Nucl Med.* 2016 May;46(3):215-24. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2016.01.010.
50. Beukhof CM, Brabander T, van Nederveen FH, van Velthuisen MF, de Rijke YB, Hofland LJ, et al. Peptide receptor radionuclide therapy in patients with medullary thyroid carcinoma: predictors and pitfalls. *BMC Cancer.* 2019 Apr 5; 19(1):325. doi: 10.1186/s12885-019-5540-5.
51. Tishchenko VK, Petriev VM, Krylov VV, Vlasova OP, Shegai PV, Ivanov SA, et al. Radiolabeled somatostatin analogs for cancer treatment. *Review. Radiation and Risk.* 2022;31(2):76-96. Russian. doi: 10.21870/0131-3878-2022-31-2-76-96.
52. Maghsoomi Z, Emami Z, Malboosbaf R, Malek M, Khamseh ME. Efficacy and safety of peptide receptor radionuclide therapy in advanced radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer and metastatic medullary thyroid cancer: a systematic review. *BMC Cancer.* 2021 May 20;21(1):579. doi: 10.1186/s12885-021-08257-x.
53. Lezaic L, Erba PA, Decristoforo C, Zaletel K, Mikolajczak R, Maecke H, et al. [¹¹¹In]In-CP04 as a novel cholecystokinin-2 receptor ligand with theranostic potential in patients with progressive or metastatic medullary thyroid cancer: final results of a GRAN-T-MTC phase I clinical trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2023;50(3):892-907. doi: 10.1007/s00259-022-05992-6.
54. Marabelle A, Fakih M, Lopez J, Shah M, Shapira-Frummer R, Nakagawa K, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol.* 2020 Oct;21(10):1353-65. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30445-9.
55. Araque KA, Gubbi S, Klubo-Gwiedzinska J. Updates on the management of thyroid cancer. *Horm Metab Res.* 2020 Aug;52(8):562-77. doi: 10.1055/a-1089-7870.
56. Bhoj VG, Li L, Parvathaneni K, Zhang Z, Kacir S, Arhontoulis D, et al. Adoptive T cell immunotherapy for medullary thyroid carcinoma targeting GDNF family receptor alpha 4. *Mol Ther Oncolytics.* 2021 Jan 26;20:387-98. doi: 10.1016/j.omto.2021.01.012.
57. Ratajczak M, Gawel D, Godlewska M. Novel inhibitor-based therapies for thyroid cancer – an update. *Int J Mol Sci.* 2021 Oct 31;22(21):11829. doi: 10.3390/ijms222111829.
58. Verrienti A, Tallini G, Colato C, Boichard A, Checquolo S, Pecce V, et al. RET Mutation and Increased Angiogenesis in Medullary Thyroid Carcinomas. *Endocr.-Relat. Cancer.* 2016 Aug;23(8):665-76. doi: 10.1530/ERC-16-0132.
59. Kiesewetter B, Riss P, Scheuba C, Raderer M. How I treat medullary thyroid cancer. *ESMO Open.* 2021 Jun;6(3):100183. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100183.
60. Hojer Wang L, Wehland M, Wise PM, Infanger M, Grimm D, Kreissl MC. Cabozantinib, vandetanib, pralsetinib and seliparitinib as treatment for progressed medullary thyroid cancer with a main focus on hypertension as adverse effect. *Inter J Mol Sci.* 2023 Jan 24;24(3):2312. doi: 10.3390/ijms24032312.
61. Fallahi P, Ferrari SM, Galdiero MR, Varricchi G, Elia G, Ragusa F, et al. Molecular targets of tyrosine kinase inhibitors in thyroid cancer. *Semin Cancer Biol.* 2022 Feb;79:180-96. doi: 10.1016/j.semcancer.2020.11.013.
62. Saronni D, Gaudenzi G, Dicitore A, Carra S, Cantone MC, Borghi MO, et al. Preclinical evaluation of novel tyrosine-kinase inhibitors in medullary thyroid cancer. *Cancers (Basel).* 2022 Sep 13;14(18):4442. doi: 10.3390/cancers14184442.
63. Schmidinger M, Danesi R. Management of adverse events associated with cabozantinib therapy in renal cell carcinoma. *Oncologist.* 2018 Mar;23(3):306-15. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0335.
64. Matrone A, Gambale C, Prete A, Elisei R. Sporadic medullary thyroid carcinoma: Towards a precision medicine. *Front Endocrinol.* 2022 Mar 29;13:864253. doi: 10.3389/fendo.2022.864253.
65. Kreissl MC, Bastholt L, Elisei R, Haddad R, Hauch O, Jarzab B, et al. Efficacy and safety of vandetanib in progressive and symptomatic medullary thyroid cancer: post hoc analysis from the ZETA Trial. *J Clin Oncol.* 2020 Aug 20;38(24):2773-81. doi: 10.1200/JCO.19.02790.
66. Koehler VF, Adam P, Frank-Raue K, Raue F, Berg E, Hoster E, et al. Real-world efficacy and safety of cabozantinib and vandetanib in advanced medullary thyroid cancer. *Thyroid.* 2021 Mar;31(3):459-69. doi: 10.1089/thy.2020.0206.
67. Ramos HE, Hecht F, Berdelou A, Borget I, Lebouilleux S, Baudin E, et al. Long-term follow-up and safety of vandetanib for advanced medullary thyroid cancer. *Endocrine.* 2021 Feb;71(2):434-42. doi: 10.1007/s12020-020-02426-x.
68. Kim M, Yoon JH, Ahn J, Jeon MJ, Kim HK, Lim DJ, et al. Vandetanib for the management of advanced medullary thyroid cancer: a real-world multicenter experience. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2020 Sep;35(3):587-94. doi: 10.3803/EnM.2020.687.
69. Efstathiadou ZA, Tsentidis C, Bargiota A, Daraki V, Kotsa K, Ntali G, et al. Benefits and limitations of TKIs in patients with medullary thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Thyroid J.* 2021 Apr;10(2):125-39. doi: 10.1159/000509457.
70. Schlumberger M, Elisei R, Müller S, Schöffski P, Brose M, Shah M, et al. Overall survival analysis of EXAM, a phase III trial of cabozantinib in patients with radiographically progressive medullary thyroid carcinoma. *Ann Oncol.* 2017 Nov 1; 28(11):2813-9. doi: 10.1093/annonc/mdx479.
71. Krajewska J, Paliczka-Cieslik E, Jarzab B. Managing tyrosine kinase inhibitors side effects in thyroid cancer. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2017 Mar;12(2):117-27. doi: 10.1080/17446651.2017.1300526.
72. Valerio L, Matrone A, Agate L, Bottici V, Viola D, Cappagli V, et al. Primary adrenal insufficiency during tyrosine kinase inhibitors treatment in advanced thyroid cancer patients. *J Endocr Soc.* 2020 May 8;4(Suppl 1):MON-537. doi: 10.1210/jendso/bvaa046.1647.
73. Nylén C, Mechera R, Maréchal-Ross I, Tsang V, Chou A, Gill A, et al. Molecular markers guiding thyroid cancer management. *Cancers (Basel).* 2020 Aug 4;12(8):2164. doi: 10.3390/cancers12082164.
74. Matrone A, Prete A, Nervo A, Ragni A, Agate L, Molinaro E, et al. Lenvatinib as a salvage therapy for advanced metastatic medullary thyroid cancer. *J Endocrinol Invest.* 2021 Oct;44(10):2139-51. doi: 10.1007/s40618-020-01491-3.
75. Chen J, Ji Q, Bai C, Zheng X, Zhang Y, Shi F, et al. Surufatinib in Chinese patients with locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer and medullary thyroid cancer: a multicenter,

Огляди

- open-label, phase II trial. *Thyroid*. 2020 Sep;30(9):1245-53. doi: 10.1089/thy.2019.0453.
76. Li D, Chi Y, Chen X, Ge M, Zhang Y, Guo Z, et al. Anlotinib in locally advanced or metastatic medullary thyroid carcinoma: a randomized, double-blind phase IIB trial. *Clin Cancer Res*. 2021 Jul 1;27(13):3567-75. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-2950.
 77. Grasic Kuhar C, Lozar T, Besic N, Music Marolt M. Outcome of patients with locally advanced metastatic medullary thyroid cancer and induction therapy with tyrosine kinase inhibitors in Slovenia. *Adv Ther*. 2021 Dec;38(12):5684-99. doi: 10.1007/s12325-021-01940-2.
 78. Yun HJ, Lim JH, Kim SY, Kim SM, Park KC. Discovery of pharmaceutical composition for prevention and treatment in patient-derived metastatic medullary thyroid carcinoma model. *Biomedicines*. 2022 Aug 5;10(8):1901. doi: 10.3390/biomedicines10081901.
 79. Subbiah V, Hu MI, Wirth LJ, Schuler M, Mansfield AS, Curigliano G, et al. Pralsetinib for patients with advanced or metastatic RET-altered thyroid cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, registrational, phase 1/2 study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021 Aug;9(8):491-501. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00120-0.
 80. Bradford D, Larkins E, Mushti SL, Rodriguez L, Skinner AM, Helms WS, et al. FDA approval summary: selpercatinib for the treatment of lung and thyroid cancers with RET gene mutations or fusions. *Clin Cancer Res*. 2021 Apr 15;27(8):2130-5. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-3558.
 81. Gainor JF, Curigliano G, Kim DW, Lee DH, Besse B, Baik CS, et al. Pralsetinib for RET fusionpositive non-small-cell lung cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Oncol*. 2021 Jul;22(7):959-69. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00247-3.
 82. Wirth LJ, Robinson B, Boni V, Tan DSW, McCoach C, Massarelli E, et al. Patient-reported outcomes with selpercatinib treatment among patients with RET-mutant medullary thyroid cancer in the phase I/II LIBRETTO-001 trial. *Oncologist*. 2022 Feb 3;27(1):13-21. doi: 10.1002/onco.13977.
 83. Jozaghi Y, Zafero M, Williams MD, Gule-Monroe MK, Wang J, Grubbs EG, et al. Neoadjuvant selpercatinib for advanced medullary thyroid cancer. *Head Neck*. 2021 Jan;43(1):E7-E12. doi: 10.1002/hed.26527.
 84. Locantore P, Novizio R, Corsello A, Paragliola RM, Pontecorvi A, Corsello SM. Discovery, preclinical development, and clinical application of pralsetinib in the treatment of thyroid cancer. *Expert Opin Drug Discov*. 2022 Feb;17(2):101-7. doi: 10.1080/17460441.2022.1995351.
 85. Kim J, Bradford D, Larkins E, Pai-Scherf LH, Chatterjee S, Mishra-Kalyani PS, et al. FDA approval summary: pralsetinib for the treatment of lung and thyroid cancers with RET gene mutations or fusions. *Clin Cancer Res*. 2021 Oct 15;27(20):5452-6. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-0967.
 86. Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, Solomon B, Kang H, Lorch J, et al. Efficacy of selpercatinib in RET-altered thyroid cancers. *N Engl J Med*. 2020 Aug 27;383(9):825-35. doi: 10.1056/NEJMoa2005651.
 87. Subbiah V, Gainor JF, Rahal R, Brubaker JD, Kim JL, Maynard M, et al. Precision targeted therapy with BLU-667 for RET-driven cancers. *Cancer Discov*. 2018 Jul;8(7):836-49. doi: 10.1158/2159-8290.CD-18-0338.
 88. Subbiah V, Shen T, Terzyan SS, Liu X, Hu X, Patel KP, et al. Structural basis of acquired resistance to selpercatinib and pralsetinib mediated by non-gatekeeper RET mutations. *Ann Oncol*. 2021 Feb;32(2):261-8. doi: 10.1016/j.annonc.2020.10.599.
 89. Solomon BJ, Tan L, Lin JJ, Wong SQ, Hollizeck S, Ebata K, et al. RET solvent front mutations mediate acquired resistance to selective RET inhibition in RET-driven malignancies. *J Thorac Oncol*. 2020 Apr;15(4):541-9. doi: 10.1016/j.jtho.2020.01.006.
 90. Sherman EJ, Wirth LJ, Shah MH, Cabanillas ME, Robinson B, Laskin JJ, et al. Selpercatinib efficacy and safety in patients with RET-altered thyroid cancer: a clinical trial update. *J Clin Oncol*. 2021;39(15 suppl):6073. doi: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.6073.
 91. Markham A. Pralsetinib: first approval. *Drugs*. 2020 Nov;80(17):1865-70. doi: 10.1007/s40265-020-01427-4.
 92. Markham A. Selpercatinib: first approval. *Drugs*. 2020 Jul;80(11):1119-24. doi: 10.1007/s40265-020-01343-7.
 93. Shachar E, Peleg Hasson S, Blumenthal DT, Fraenkel M, Uri Y, Wolf I, et al. Practical lessons from treating medullary thyroid carcinoma patients harboring a RET-alteration: Pralsetinib-induced acute confusional state. *Acta Oncol*. 2022 Jul;61(7):819-823. doi: 10.1080/0284186X.2022.2071111.
 94. Krajewska J, Kukulska A, Oczko-Wojciechowska M, Jarzab B. Recent advances in precision medicine for the treatment of medullary thyroid cancer. *Expert Rev Prec Med Drug Devel*. 2021 Sep 3;6(5):307-15. doi: 10.1080/23808993.2021.1964952.
 95. Jager EC, Broekman KE, Kruijff S, Links TP. State of the art and future directions in the systemic treatment of medullary thyroid cancer. *Curr Opin Oncol*. 2022 Jan 1;34(1):1-8. doi: 10.1097/CCO.0000000000000798.

Список скорочень

КЦ – кальцитонін
МК – медулярна карцинома
МР – медулярний рак
РЕА – раково-ембріональний антиген
ЩЗ – щитоподібна залоза
АТА – Американська тиреоїдна асоціація
ESMO – Європейська асоціація медичних онкологів
ІТК – інгібітори рецепторних тирозинкіназ
NCCN – Національна загальна онкологічна мережа
PRRT – радіонуклідна терапія з використанням синтетичних аналогів пептидних рецепторів

Medullary thyroid cancer: features of medical and tactical approaches and postoperative management of patients

B.B. Guda, I.I. Komisarenko, N.Ya. Kobrynska,

I.V. Gamezardashvili

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

Abstract. An analysis of the current state of the problem of treatment of medullary thyroid cancer (MTC), which is officially recognized as an orphan disease, is presented. Medullary carcinomas (MC) are fundamentally different from other thyroid neoplasms, namely: they arise as a result of malignancy of parafollicular cells; have a specific hormonal marker – calcitonin (CT); progress more aggressively with more frequent relapses and higher patient mortality; are more often multicentric; the therapeutic arsenal against MC is limited. MTC is associated with a germline mutation (causes the development of MC, which is familial) or a somatic mutation (responsible for sporadic MC) in the *RET* proto-oncogene. Hereditary forms of thyroid MC are represented by three clinical variants: MC as part of multiple endocrine neoplasia syndromes – MEN-2A and MEN-2B – and familial MC, not burdened by other endocrine disorders. The prognosis of thyroid MC is disappointing for patients with distant metastases who are diagnosed at the preoperative stage. Detection of metastases is often difficult, because the ultrasound or cytological picture of the disease is atypical, and metastases are often microscopic and difficult or even impossible to identify. The clinical behavior of MC is sometimes unusual, as metastatic disease can remain stable for decades, undergoing sudden, unexpected, and rapid progression. The peculiarities of MTC,

to some extent, are reflected in the tactics of its treatment. Modern guidelines provide for the need for an extremely complete assessment of the nature of regional metastatic lesions. Extensive thorough surgery is the only treatment option for localized MK, and a total thyroidectomy, supplemented in all cases by a central dissection of the lymph nodes of the neck, is recognized as a minimal amount of surgical intervention. The necessity and extent of prophylactic lateral lymphatic dissection is widely debated. The size of the tumor, the presence, localization and number of metastases detected at the preoperative stage, the basal or stimulated content of CT in the blood of patients are discussed as factors that determine the volume of surgery. The terms and scope of surgery for carriers of the mutant *RET* gene and their family members depend on the type of mutation, the age of the patients and the type of MEN-2 syndrome. In the postoperative period, in order to assess the function of the parathyroid glands and the risk of hypoparathyroidism, the level of ionized calcium in the blood serum is constantly monitored. Patients need lifelong thyroid hormone analogues, vitamin D and calcium preparations. The state of the disease after surgical treatment is classified into 3 groups: excellent response to treatment or curability, incomplete biochemical response, negative response. Approaches to the postoperative treatment of patients depend on various clinical factors, which include: the presence of symptoms, significant structural progression, localization of metastases, their volume, the level of CT in the blood and its doubling time, the severity of the disease. Management options for patients with residual unresectable disease include close observation, external beam radiation therapy, local treatments such as embolization, radiofrequency, chemo- or cryoablation, and systemic treatment (chemotherapy, use of immune checkpoint inhibitors, etc.). The features of modern targeted therapy with the use of multityrosine kinase inhibitors (vandetanib, cabozantinib) and specific RET inhibitors (selpercatinib and pralsetinib), which are already officially approved for the treatment of MTC, are considered. Questions regarding the targeted treatment MTC, which are still open today, have been identified.

Keywords: medullary thyroid cancer, surgical treatment, radiation, systemic and targeted therapy.

Для цитування: Гуда ББ, Комісаренко ІІ, Кобринська НЯ, Гамезардашвілі ІВ. Медулярний рак щитоподібної залози: особливості лікувально-тактичних підходів та післяопераційного менеджменту пацієнтів. *Ендокринологія*. 2023;28(3):254-269. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-3.254.

Адреса для листування: Гуда Богдан Богданович, bguda@ukr.net; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Гуда Богдан Богданович, д-р мед. наук, завідувач відділу ендокринних орфанних захворювань та ендокринної хірургії, ORCID: 0000-0002-9181-0679; Комісаренко Ігор Ігорович, науковий співробітник відділу ендокринних орфанних захворювань та ендокринної хірургії, ORCID: 0000-0002-1808-667X; Кобринська Наталія Яремівна, завідувачка консультативно-поліклінічного відділення, ORCID: 0000-0001-8698-9793; Гамезардашвілі Ірина Валеріївна, молодший науковий співробітник відділу ендокринних орфанних захворювань та ендокринної хірургії, ORCID: 0000-0002-6158-8528.

Особистий внесок: Гуда Б.Б. – концепція та дизайн дослідження, аналіз даних літератури, написання статті; Комісаренко І.І., Кобринська Т.Я., Гамезардашвілі І.В. – збір та аналіз даних літератури, підготовка й оформлення статті.

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

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

Стаття: надійшла до редакції 19.02.2023 р.; перероблена 12.07.2023 р.; прийнята до друку 15.09.2023 р.; надрукована 30.09.2023 р.

For citation: Guda BB, Komisarenko II, Kobrynska NYa, Gamezardashvili IV. Medullary thyroid cancer: features of medical and tactical approaches and postoperative management of patients. *Endokrynologia*. 2023;28(3):254-269. DOI:10.31793/1680-1466.2023.28-3.254.

Correspondence address: Guda Bogdan Bogdanovich, bguda@ukr.net; State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Vyshgorodska Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Guda Bogdan Bogdanovich, Dr Sci. (Medicine), Head of the Department of Orphan Endocrine Diseases and Endocrine Surgery, ORCID: 0000-0002-9181-0679; Komisarenko Ihor Ihorovych, Researcher of the Department of Orphan Endocrine Diseases and Endocrine Surgery, ORCID: 0000-0002-1808-667X; Kobrynska Natalia Yarimivna., Head of the Consultative-Polyclinic Department, ORCID: 0000-0001-8698-9793; Gamezardashvili Irina Valeriivna, Junior Researcher of the Department of Orphan Endocrine Diseases and Endocrine Surgery, ORCID: 0000-0002-6158-8528.

Personal contribution: Guda B.B. – research concept and design, literature data analysis, article writing; Komisarenko I.I., Kobrynska N.Ya., Gamezardashvili I.V. – collection and analysis of literature data, preparation and design of the article.

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

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

Article: received February 19, 2023; revised July 12, 2023; accepted September 15, 2023; published September 30, 2023.

Ураження органів травлення при цукровому діабеті

М.О. Боровець,
О.М. Радченко,
Х.А. Москва,
О.Й. Комариця,
А.М. Урбанович

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Резюме. Цукровий діабет (ЦД) є однією з визначальних проблем сучасної ендокринології. Це спричинено значним зростанням захворюваності на цю недугу за останні десятиріччя, подовженням життя пацієнтів завдяки все більш ефективній сучасній цукрознижувальній терапії, малорухомому та стресовому способу життя сучасних мешканців України. Ураження шлунково-кишкового тракту (ШКТ) розвиваються та прогресують вже на момент постановки хворому діагнозу ЦД. Також слід розуміти, що захворювання органів травлення при ЦД формуються та наростають за умов поганого глікемічного контролю захворювання; наявності ожиріння, інсулінорезистентності, порушень ліпідного метаболізму та зі збільшенням тривалості ЦД. Серед цих уражень виділяють гастроінтестинальні зміни, в основі виникнення яких, у першу чергу, лежить діабетична нейропатія (патологія екстра- та інтраорганної інервації), ураження блукаючого нерва; так і стани, пов'язані з гормонально-метаболічними змінами, що є наслідком не тільки порушеного тканинного метаболізму, а й виражених судинних змін. Крім цього, дослідження останніх років доводять, що одним із не менш важливих факторів впливу на процеси в ШКТ та печінці є мікробіота кишківника, що охоплює широке коло мікроорганізмів. Діабетичне ураження печінки пов'язане перш за все із її жировою інфільтрацією, спричиненою недостатністю інсуліну, збідненням печінки глікогеном, посиленням ліполізу на периферії, мобілізацією вільних жирних кислот та тригліцеридів із жирової тканини та підвищеним транспортом їх у печінку, що веде до розвитку гепатостеатозу та стеатогепатиту. Розвиток метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки також спричиняє прогресування серцево-судинних ускладнень ЦД. Наявність уражень ШКТ у хворих на ЦД потребує спостереження лікарів різних спеціальностей. Надзвичайно важливо в щоденній лікарській практиці враховувати стан органів травлення при виборі тактики як цукрознижувальної, так і будь-якої іншої терапії.

Ключові слова: цукровий діабет, шлунково-кишковий тракт, метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки.

ЦД – захворювання обміну речовин зі стійкою гіперглікемією, дефектом секреції інсуліну та/або інсулінорезистентністю. Сутністю ЦД є стан хронічної гіперглікемії, що є основою численних ускладнень цього захворювання [1]. ЦД займає третє місце (після атеросклерозу і раку) серед хвороб, що є найбільш частою причиною інвалідизації та смертності хворих.

Поширеність ЦД у світі має стабільну тенденцію до підвищення. Слід зазначити, що саме пацієнти із ЦД 2-го типу складають близько 90% усіх хворих на ЦД, а з них понад 80% мають надлишкову масу тіла або ожиріння. За даними

експертів Міжнародної діабетичної федерації (International Diabetes Federation, IDF), опублікованими в грудні 2021 року в 10-у виданні Діабетичного атласу 537 млн дорослих осіб (віком 20-79 років) у світі живуть із ЦД. У країнах Європи 1 із 11 дорослих живе з діагнозом ЦД; крім того, 1 із 3 дорослих живе з недиагностованим ЦД. Згідно з даними 10-го Діабетичного Атласу в Україні нараховано 2 млн 325 тис. дорослих осіб із ЦД, причому кількість пацієнтів подвоїлась за останні 10 років [2]. ЦД – це також величезне фінансове навантаження для систем охорони здоров'я країн. Так, приблизно 12%

видатків на охорону здоров'я зумовлені саме ЦД і налічують мільярди доларів США, із них 80% йдуть на лікування ускладнень ЦД.

У 60-80% випадків перебіг ЦД супроводжується ураженням органів травлення, що обов'язково необхідно враховувати, зокрема, при призначенні цукрознижувальної та іншої терапії. Серед цих уражень виділяють гастроінтестинальні зміни (дисфункція стравоходу, гастропатія, сповільнення евакуації шлункового вмісту, діабетична діарея, закрепи, нетримання калу), в основі виникнення яких, у першу чергу, лежить діабетична нейропатія (патологія екстра- та інтраорганної інервації), ураження блукаючого нерва [3]; так і стани, пов'язані з гормонально-метаболічними змінами, що є наслідком не тільки порушеного тканинного метаболізму, а й виражених судинних змін [4]. Ураження ШКТ при ЦД формуються та наростають за умов поганого глікемічного контролю захворювання та зі збільшенням тривалості ЦД [5, 6].

Так, у дебюті захворювання виражена декомпенсація ЦД часто супроводжується диспепсичними явищами: нудотою, втратою апетиту, які при розвитку кетозу, кетоацидозу набувають інтенсивності та можуть супроводжуватись болем у животі, блювотою. Розвиток пре- та коматозного стану може супроводжуватись клінікою, подібною до картини гострого живота: розвитком геморагічного діатезу зі шлунково-кишковими кровотечами, що виникає внаслідок зневоднення, порушення мікроциркуляції та електролітного дисбалансу. При вчасній та адекватній медикаментозній корекції цих порушень ця симптоматика піддається зворотному розвитку.

Окрім вищезгаданих розладів на початку захворювання в більшості хворих є скарги на розлади функції травного каналу. Коло 50% пацієнтів при тривалій декомпенсації ЦД мають ознаки хронічного гастриту або гастродуоденіту. Спостерігається шлункова гіперсекреція із підвищеною кислотністю. Із прогресуванням захворювання порушується моторика шлунка та кишок на фоні ураження автономної нервової системи, знижується кислотоутворювальна та ферментативна функції шлунка, у 60% пацієнтів спостерігається гіпоацидний стан та ахілія, що служить причиною розвитку хронічного гіпоацидного гастриту, гастродуоденіту, гіпотонії та розширення шлунка [7].

Зі збільшенням тривалості ЦД може розвиватись гастроінтестинальна нейропатія, яка

проявляється порушенням функції стравоходу, шлунка, дванадцятипалої кишки й кишківника. Зокрема, діабетична езофагопатія виявляється зниженням перистальтичної активності стравоходу, його розширенням, зниженням тону нижнього стравохідного сфінктера, амплітуди й швидкості його скорочень, що призводить до уповільнення проходження їжі. Клінічно у хворих з'являються дисфагії, печія, можлива виразка стравоходу. Шлунково-стравохідний рефлюкс може спричинити розвиток езофагіту, а також мікроаспірацію шлункового вмісту в бронхолегеневу систему з подальшим розвитком запального процесу. Діабетична гастропатія також характеризується розвитком дискінетичних явищ по гіпотонічному, гіпомоторному типу – з'являються симптоми шлункової дисфагії, тяжкість і тупі болі в епігастрії, іноді блювота напередодні з'їденою їжею. Рентгенологічно виявляється зниження перистальтики шлунка або його парез, уповільнення спорожнення шлунка, значне його розширення. Ускладнення спостерігається в пацієнтів із великою тривалістю захворювання. Характерне зниження секреторної й кислотоутворюючої функції шлунка. При біопсії слизової оболонки шлунка виявляються ознаки діабетичної мікроангіопатії. Атонія шлунка на фоні капілярпатії, ерозія слизової оболонки, порушення мікроциркуляції може викликати шлункову кровотечу або симптомокомплекс «гострого живота». У близько 20% хворих на ЦД із тривалістю захворювання понад 5 років виявляються ознаки хронічного гастриту, спочатку поверхневого, згодом атрофічного зі зниженням секреторної та кислотоутворювальної функції шлунка [8, 9].

Діабетична дуоденопатія виявляється у 25% хворих на ЦД, супроводжується зниженням тону і розширенням дванадцятипалої кишки та її цибулини.

Діабетична холецистопатія – одна з форм діабетичної вісцеральної нейропатії. Проявляється зниженням скорочувальної здатності жовчного міхура на фоні підвищення тону сфінктерного апарату жовчовивідних шляхів. На ранніх стадіях ЦД найбільш часті дискінезії по гіпертонічному типу, при значному діабетичному стажі – по гіпотонічному типу. Змінена реактивність організму, застійні явища в жовчному міхурі призводять до розвитку холециститу і жовчнокам'яної хвороби [10].

Огляди

Специфічним та виснажливим ускладнення ЦД – є діабетична ентеропатія. Характерними її проявами є пронос та стеаторея. У деяких пацієнтів розвиток діабетичної ентеропатії призводить до синдрому діабетичної невропатичної кахексії. Але в більшості пацієнтів втрата ваги тіла незначна. Найчастіше пронос має періодичний характер, але може спостерігатись протягом кількох місяців або років.

Виділяють три основні форми ураження кишківника при ЦД: діабетичну діарею, діабетичну ентеропатію з переважним ураженням тонкого кишківника та з переважним ураженням товстого кишківника.

Діабетична діарея – проявляється раптовим посиленням перистальтики тонкого кишківника з появою періодично виникаючих профузних проносів до 20-30 дефекації на добу, переважно в нічний час або рано вранці. Можлива мимовільна дефекація. Діабетична діарея частіше не супроводжується зниженням ваги, не корелює з типом ЦД і ступенем тяжкості захворювання.

Діабетична ентеропатія з переважним ураженням тонкого кишківника відрізняється тяжким перебігом, частими загостреннями, часто поєднується із харчовою і лікарською алергією. Клінічно виявляється вираженими спастичними мігруючими болями в животі, рідше – тупими болями в мезогастрії. У деяких хворих ці симптоми поєднуються з проявами хронічного дуоденіта та вегетативно-вісцеральними пароксизмами по типу демпінг-синдрому. При копрологічному дослідженні виявляють ентеральний копрологічний синдром. Морфологічне дослідження біоптатів слизової кишківника свідчить про наявність імунного запального процесу – набряк та інфільтрація власної пластинки слизової оболонки кишківника активними макрофагами, плазмацитами та тучними клітинами.

Діабетична ентеропатія з переважним ураженням товстого кишківника проявляється звичними закрепками із затримкою дефекації протягом 3-7 днів із наступними імперативними позивами на дефекацію і поліфекалією, неповним випорожненням кишківника або виділенням «овечого калу». Багатоденна затримка дефекації супроводжується місцевими симптомами кишкової дисфункції (метеоризм, відчуття важкості, тупі болі) і симптомами загальної інтоксикації. Закрепи можуть чергуватися з короткочасними епізодами проносів – виділенням рідкого калу зі слизом. При копрологічному

дослідженні – дистальноколітичний і дискінетичний синдром. Морфологічно виявляються ознаки атрофії слизової оболонки кишківника [11, 12].

Загальновідомим є зв'язок ЦД 2-го типу, ожиріння та метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки. Проте дослідження останніх років доводять, що одним із не менш важливих факторів впливу на процеси в ШКТ та печінці є мікробіота кишківника, що охоплює широке коло мікроорганізмів. Переважна їх маса локалізується в товстому кишківнику та, до меншої міри – у нижньому відділі тонкого кишківника. Тисячі метаболітів, що утворюються внаслідок симбіотичного життя господаря та мікробіоти, взаємодіють із рецепторами клітин (наприклад, епітеліальних чи печінкових) і викликають широкий спектр фізіологічних реакцій [13, 14].

Упродовж останніх років роль дисбактеріозу кишківника пов'язують із великим числом захворювань, адже це пошкоджуючий фактор який робить його стінку більш проникною, що призводить до збільшення поглинання вільних жирних кислот, бактеріальної міграції та паралельного вивільнення токсичних бактеріальних продуктів, ліпополісахариду та прозапальних цитокінів, які ініціюють та підтримують запалення.

Хоча дисбактеріоз кишківника присутній на кожній стадії захворювання печінки, зараз не існує єдиної мікробної сигнатури, яка б розрізняла або прогнозувала, які пацієнти будуть еволюціонувати від стеатозу до стеатогепатиту і гепатоцелюлярної карциноми. Використовуючи секвенування 16S рРНК, більшість пацієнтів зі стеатозом та стеатогепатитом демонструють підвищену кількість Bacteroidetes та відмінності в присутності Firmicutes, що призводить до зниження співвідношення Firmicutes/Bacteroidetes у більшості досліджень. Вони також представляють підвищену частку видів, що належать до *Clostridium*, *Anaerobacter*, *Streptococcus*, *Escherichia* та *Lactobacillus*, моді як *Oscillibacter*, *Flavonifaractor*, *Odoribacter* та *Alistipes* spp. є менш помітними. Порівняно зі здоровим контролем, пацієнти зі стеатогепатитом демонструють вищу кількість протеобактерій, Enterobacteriaceae та *Escherichia* spp., тоді як *Faecalibacterium prausnitzii* та *Akkermansia muciniphila* зменшуються.

Складність діагностики полягає також у суттєвих відмінностях композитного складу

мікробіоти кишківника в залежності від регіону проживання, різними групами населення та різними стадіями метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки, що ускладнює формування уявлення про наявність чіткого профілю мікробіоти кишківника в таких пацієнтів [15].

Відсутність строгого глікемічного контролю ЦД призводить також до ураження гепатобіліарної системи з порушенням жовчоутворювальної та жовчовидільної функцій, що супроводжується розвитком жовчокам'яної хвороби, дискінезії жовчних шляхів, хронічного холециститу. Діабетичні гепатопатії є поширеною патологією гепатобіліарної системи при ЦД – морфофункціональні зміни печінки спостерігаються у 23-48% хворих.

Діабетичне ураження печінки пов'язане перш за все з її жировою інфільтрацією, спричиненою недостатністю інсуліну, збідненням печінки глікогеном, посиленням ліполізу на периферії, мобілізацією вільних жирних кислот та тригліцеридів із жирової тканини та підвищеним транспортом їх у печінку, що веде до розвитку гепатостеатозу та надалі й стеатогепатиту. Тривало наявна жирова інфільтрація може також супроводжуватись розвитком змін циротичного характеру. Діабетичний цироз печінки характеризується ознаками портальної гіпертензії, змінами шкіри, гепатолієнальним синдромом, печінково-клітинною недостатністю, синдромами холестазу, цитолізу, імунного запалення [16-18].

При ретроспективному аналізі результатів обстеження 238 хворих із вперше виявленим ЦД 2-го типу (62% жінок та 36% чоловіків, вік $54,82 \pm 5,20$ року), які лікувались стаціонарно у КЗ ЛОР «Львівському обласному державному клінічному лікувально-діагностичному ендокринологічному центрі» морфофункціональні зміни печінки виявлено в 126 пацієнтів (52,9% від загальної кількості). В аналіз не включались хворі з клінічно вираженими ознаками ураження печінки, вірусними гепатитами та печінковою недостатністю.

Відомо, амінотрансферази – ферменти, що каталізують взаємне перетворення амінокислот і α -кетокислот шляхом перенесення аміногрупи. Аланінамінотрансфераза (АЛТ) і аспартатамінотрансфераза (АСТ), є ферментами, які беруть участь у передаванні аміногруп аспартату та аланіну до кетоглутарової кислоти, і маркерами захворювань печінки [19]. АСТ наявна в печінці

та інших органах (серцевий м'яз, скелетний м'яз, нирки, мозок). Натомість АЛТ – переважно в печінці, тому її рівень є більш специфічним маркером пошкодження гепатоциту [20, 21]. Підвищений рівень АСТ за відсутності змін рівня АЛТ вказує на можливі серцеві чи м'язові захворювання. Багатьма дослідниками підвищення АЛТ визнано маркером жирової хвороби печінки, хоча значення цього показника перебувають у діапазоні, який зараз вважається «нормою» в значній частині досліджень щодо метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки [22].

Сонографічні ознаки ураження печінки спостерігались у 126 обстежених хворих, серед них підвищення рівнів трансаміназ виявлено в 94 пацієнтів (40,7% від загальної кількості). Відповідні діагнози були виставлені лише 25 пацієнтам (10,5% від загальної кількості), що вказує на недостатню увагу лікарів до стану печінки при ЦД 2-го типу.

Також було проведено аналіз відмінностей рівнів АЛТ та АСТ в обстежених нами пацієнтів із вперше виявленим ЦД 2-го типу в залежності від виявлення морфофункціональних змін печінки. Так, у групі хворих із вперше виявленим ЦД 2-го типу із наявними морфофункціональними змінами печінки ($n=126$) рівень АЛТ становив $52,75 \pm 3,39$ Од/л, а в групі із відсутніми морфофункціональними змінами печінки ($n=112$) вміст АЛТ становив $24,12 \pm 3,20$ Од/л ($p < 0,05$) (референтні значення: < 32 Од/л у жінок та < 42 Од/л у чоловіків). При аналізі вмісту АСТ у цих же групах виявлено подібну ситуацію: у групі хворих із вперше виявленим ЦД 2-го типу з наявними морфофункціональними змінами печінки ($n=126$) рівень АСТ становив $47,40 \pm 3,19$ Од/л, а в групі з відсутніми морфофункціональними змінами печінки ($n=112$) вміст АСТ становив $21,30 \pm 2,80$ Од/л ($p < 0,05$) (референтні значення: < 31 Од/л у жінок та < 37 Од/л у чоловіків). Тобто зростання рівня трансаміназ слугує маркером прогресування жирової хвороби печінки.

У науковій літературі зустрічається використання коефіцієнта де Рітиса (De Ritis coefficient), що вираховується співвідношенням АСТ/АЛТ та враховується для визначення функціонального стану печінки (референтне значення: $1,33 \pm 0,42$). Зміщення коефіцієнта де Рітиса до вищих значень свідчить про ураження серцевого м'яза або критичного розпаду та руйнування гепатоцитів. Нами обчислений коефіцієнт де Рітиса

Огляди

в пацієнтів із підвищеним рівнем трансаміназ становив 0,89, що слугує додатковим підґрунтям для більш уважного пошуку та виявлення уражень печінки в цієї категорії пацієнтів. Адже, із літературних джерел відомо, що в пацієнтів із нетоксичним стеатозом та стеатогепатитом цей коефіцієнт при обчисленні не перевищує 1,0 [23].

Також слід пам'ятати, що гепатомегалія є обов'язковим проявом синдромів Моріака (Mauriac syndrom) і Нобекура (Nebecourt syndrom) в дітей, що страждають на ЦД 1-го типу. При синдромі Моріака гепатомегалія поєднується з округлим місяцеподібним обличчям, затримкою росту, підвищеним відкладенням жиру на грудях, животі й стегнах. Селезінка не пальпується, асцит не розвивається. Синдром Нобекура включає наявність жирової інфільтрації печінки, відставання в рості та статевому розвитку в дітей зі зниженою масою тіла [24].

Наявність уражень ШКТ у хворих на ЦД потребує спостереження лікарів різних спеціальностей. Надзвичайно важливо в щоденній лікарській практиці враховувати стан органів травлення при виборі тактики як цукрознижувальної, так і будь-якої іншої терапії.

Список використаної літератури

- Боднар ПМ, Комісаренко ЮІ, Михальчишин ГП, Бобрик МІ, Шуляренко ЛВ, Приступок ОМ, та ін. Ендокринологія: підручник для студ. вищих мед. навч. закладів. 5-те вид., оновл. та доповн. Вінниця: Нова книга; 2020. 536 с. (Bodnar PM, Komisarenko YuI, Mikhalchyshyn GP, Bobryk MI, Shulyarenko LV, Prystupyuk OM, et al. Endocrinology: textbook for students. higher med. education institutions. 5th edition, updated and additional. Vinnytsia: New book. 2020. 536 p. Ukrainian).
- Magliano DJ, Boyko EJ; IDF diabetes atlas 10th edition scientific committee. IDF diabetes atlas [Internet]. 10th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2021.
- Du YT, Rayner CK, Jones KL, Talley NJ, Horowitz M. Gastrointestinal symptoms in diabetes: prevalence, assessment, pathogenesis, and management. *Diabetes Care*. 2018 Mar;41(3):627-37. doi: 10.2337/dc17-1536.
- Camilleri M. Upper gastrointestinal manifestations of diabetes. In: Vella A, editor. *Clinical dilemmas in diabetes*, second edition. Wiley-Blackwell; 2021. p. 269-79. doi: 10.1002/9781119603207.ch22.
- Leeds JS, Hadjivassiliou M, Tesfaye S, Sanders DS. Lower gastrointestinal symptoms are associated with worse glycemic control and quality of life in type 1 diabetes mellitus. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2018 May 29;6(1):e000514. doi: 10.1136/bmjdr-2018-000514.
- Asgharnezhad M, Joukar F, Fathalipour M, Khosousi M, Hassanipour S, Pourshams A, et al. Gastrointestinal symptoms in patients with diabetes mellitus and non-diabetic: A cross-sectional study in north of Iran. *Diabetes Metab Syndr*. 2019 May-Jun;13(3):2236-40. doi: 10.1016/j.dsx.2019.05.028.
- Hosseiniyasab Nodoushan SA, Nabavi A. The Interaction of Helicobacter pylori infection and type 2 diabetes mellitus. *Adv Biomed Res*. 2019 Feb 27;8:15. doi: 10.4103/abr.abr_37_18.
- Ha JO, Lee TH, Lee CW, Park JY, Choi SH, Park HS, et al. Prevalence and risk factors of gastroesophageal reflux disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab J*. 2016 Aug;40(4):297-307. doi: 10.4093/dmj.2016.40.4.297.
- Lacy BE, Crowell MD, Mathis C, Bauer D, Heinberg LJ. Gastroparesis: quality of life and health care utilization. *J Clin Gastroenterol*. 2018 Jan;52(1):20-4. doi: 10.1097/MCG.0000000000000728.
- Chhabra A, Grover S, Vij A, Singh AP. Gallbladder disease in type-2 diabetes mellitus patients. *Int J Med and Dent Sci*. 2013;2(1):7-15. doi: 10.18311/ijmds/2013/19815.
- Gould M, Sellin JH. Diabetic diarrhea. *Curr Gastroenterol Rep*. 2009 Oct;11(5):354-9. doi: 10.1007/s11894-009-0054-y.
- Meldgaard T, Olesen SS, Farmer AD, Krogh K, Wendel AA, Brock B, et al. Diabetic enteropathy: from molecule to mechanism-based treatment. *J Diabetes Res*. 2018 Sep 16;2018:3827301. doi: 10.1155/2018/3827301.
- Москва ХА, Кіхтяк ОП, Лаповець ЛЄ, Урбанович АМ. Зміни мікробиоти кишківника під впливом метформіну, піоглітазону та левотироксину у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу, надмірною вагою та гіпотиреозом. Проблеми ендокринної патології. 2022;79(4):45-51 (Moskva KhA, Kikhtyak OP, Lapovets LY, Urbanovych AM. Changes in the gut microbiota under the influence of metformin, pioglitazone, and levothyroxine in overweight patients with type 2 diabetes mellitus and hypothyroidism. *Problems of Endocrine Pathology*. Ukrainian). doi: 10.21856/j-PEP.2022.4.06.
- Боровець МО, Урбанович АМ. Мікробіота та ендокринно-метаболичні захворювання. Діабет Ожиріння Метаболичний синдром. 2020;(1):28-34 (Borovets MO, Urbanovych AM. Microbiota and endocrine-metabolic diseases. *Diabetes Obesity Metabolic syndrome*. 2020;(1):28-34. Ukrainian).
- Vallianou N, Christodoulatos GS, Karampela I, Tsiligris D, Magkos F, Stratigou T, et al. Understanding the role of the gut microbiome and microbial metabolites in non-alcoholic fatty liver disease: current evidence and perspectives. *Biomolecules*. 2021 Dec 31;12(1):56. doi: 10.3390/biom12010056.
- Урбанович АМ. Неалкогольний стеатогепатит у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу: сучасний погляд на проблему. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2009;(2):38-42 (Urbanovych AM. Nonalcoholic steatohepatitis in patients with type 2 diabetes mellitus: a current perspective. *International journal of endocrinology*. 2009;(2):38-42. Ukrainian).
- Радченко ОМ. Стратегія і тактика профілактики уражень печінки. Гепатологія. 2019;(1):65-74 (Radchenko OM. Strategy and tactics of liver disorders prevention. *Gepatologia*. 2019;(1):65-74. Ukrainian).
- Радченко ОМ. Неалкогольна жирова хвороба печінки: проблеми лікування. Раціональна фармакотерапія. 2012;(3):9-13 (Radchenko OM. Non-alcoholic fatty liver disease: problems of treatment. *Rational Pharmacotherapy*. 2012;(3):9-13. Ukrainian).
- Karmen A, Wroblewski F, Ladue JS. Transaminase activity in human blood. *J Clin Invest*. 1955 Jan;34(1):126-31. doi: 10.1172/JCI103055.
- Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, Gretch DR, Koff RS, Seeff LB. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. I. Performance characteristics of laboratory tests. *Clin Chem*. 2000 Dec;46(12):2027-49.
- Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, Gretch DR, Koff RS, Seeff LB. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. II. Recommendations for use of laboratory tests in screening, diagnosis, and monitoring. *Clin Chem*. 2000 Dec;46(12):2050-68. doi: 10.1093/clinchem/46.12.2050.
- Martin-Rodriguez JL, Gonzalez-Cantero J, Gonzalez-Cantero A, Arrebola JP, Gonzalez-Calvin JL. Diagnostic accuracy of serum alanine aminotransferase as biomarker for nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance in healthy subjects, using 3T MR spectroscopy. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Apr;96(17):e6770. doi: 10.1097/MD.00000000000006770.
- Макаренко ТМ, Радченко ОМ. Співвідношення біохімічних показників крові в медичній практиці: клініко-діагностичне значення. Практикуючий лікар. 2017;6(2):49-53 (Makarenko TM, Radchenko OM. Correlation of biochemical indicators of blood in medical practice: clinical and diagnostic value. *The Practitioner*. 2017;6(2):49-53. Ukrainian).
- Fitzpatrick E, Cotoi C, Quaglia A, Sakellariou S, Ford-Adams ME, Hadzi N. Hepatopathy of Mauriac syndrome: a retrospective review from a tertiary liver centre. *Arch Dis Child*. 2014 Apr;99(4):354-7. doi: 10.1136/archdischild-2013-304426.

Список скорочень

АЛТ – аланінамінотрансфераза
АСТ – аспаргатамінотрансфераза
ЦД – цукровий діабет
ШКТ – шлунково-кишковий тракт

Diabetes related gastrointestinal system disorders

**M.O. Borovets, O.M. Radchenko, Kh.A. Moskva,
 O.Yo. Komarytsya, A.M. Urbanovych**

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

Abstract. Diabetes mellitus (DM) is one of global problems in modern endocrinology. This is due to a significant increase in the incidence of this disease over the past decades, the prolongation of patients' lives thanks to the increasingly effective modern hypoglycemic therapy, the sedentary and stressful lifestyle of modern Ukrainians. Disorders of the gastrointestinal tract develop and progress already at the time of the patient's diagnosis of DM. It should also be understood that diseases of the digestive system in DM are formed and grow with poor glycemic control of the disease; the presence of obesity, insulin resistance, lipid metabolism disorders and with an increasing DM duration. Among these abnormalities, gastrointestinal changes are distinguished, which are primarily based on diabetic neuropathy (pathology of extra- and intraorganic innervation), damage to the vagus nerve; and conditions associated with hormonal and metabolic changes, which are the result of not only disturbed tissue metabolism, but also pronounced vascular changes. In addition, recent studies prove, that one of equally important factors influencing the processes in the gastrointestinal tract and liver is the intestinal microbiota, which covers a wide range of microorganisms. Diabetic hepatopathy is associated primarily with its fatty infiltration caused by insulin deficiency, liver glycogen depletion, increased lipolysis in the periphery, mobilization of free fatty acids and triglycerides from adipose tissue and their increased transport to the liver. The development of metabolically associated fatty liver disease also leads to the progression of cardiovascular complications of DM. The presence of gastrointestinal abnormalities in patients with DM requires monitoring by doctors of various specialties. It is extremely important in daily medical practice to take into account the state of the digestive organs when choosing the tactics of both hypoglycemic and any other therapy.

Keywords: diabetes mellitus, gastrointestinal system, metabolically associated fatty liver dysfunction.

Для цитування: Боровець МО, Радченко ОМ, Москва ХА, Комариця ОЙ, Урбанович АМ. Ураження органів травлення при цукровому діабеті. Ендокринологія. 2023;28(3):270-275. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-3.270.

Адреса для листування: Урбанович Аліна Мечиславівна, alinaur@dr.com; Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, Львів 79010, Україна.

Відомості про авторів: Боровець Мирослава Олегівна, аспірант кафедри внутрішньої медицини №2, ORCID: 0000-0003-4096-355X; Радченко Олена Мирославівна, д-р мед. наук, професор кафедри внутрішньої медицини №2, ORCID: 0000-0003-1108-963X; Москва Христина Андріївна, канд. мед. наук, доцент кафедри ендокринології, ORCID:

0000-0003-3366-1975; Комариця Орест Йосипович, канд. мед. наук, доцент, завідувач кафедри внутрішньої медицини №2, ORCID: 0000-0002-5822-8281; Урбанович Аліна Мечиславівна, д-р мед. наук, проф., завідувачка кафедри ендокринології, ORCID: 0000-0003-3676-7345.

Особистий внесок: Боровець М.О. – аналіз літератури, пошук та аналіз даних, підготовка статті до друку, Радченко О.М. – аналіз проблеми, розробка концепції статті, Москва Х.А. – аналіз літератури, пошук та аналіз даних, Комариця О.Й. – аналіз літератури, пошук та аналіз даних, Урбанович А.М. – аналіз проблеми, розробка концепції статті, редагування статті.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування МОН України за планами науково-дослідних робіт «Особливості та маркери перебігу внутрішніх хвороб за умов поєднання з метаболічним синдромом та метаболічно-асоційованою жировою хворобою печінки» кафедри внутрішньої медицини №2 Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького (№ держреєстрації 0122U00165) та «Особливості патогенезу, діагностики та лікування захворювань серцево-судинної, травної, ендокринної та дихальної систем в клініці та експерименті» кафедри ендокринології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького (№ держреєстрації 0120U002142).

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

Стаття: надійшла до редакції 28.02.2023 р.; перероблена 09.05.2023 р.; прийнята до друку 15.09.2023 р.; надрукована 30.09.2023 р.

For citation: Borovets MO, Radchenko OM, Moskva KhA, Komarytsya OYo, Urbanovych AM. Diabetes related gastrointestinal system disorders. Endokrynologia. 2023;28(3):270-275. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-3.270.

Correspondence address. Alina Urbanovych, alinaur@dr.com; Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska street, 69, Lviv, 79010, Ukraine.

Information about the authors: Myroslava Olehivna Borovets, PhD-student at the Department of Internal Medicine №2, ORCID: 0000-0003-4096-355X; Radchenko Olena Myroslavivna, Dr. Sci. (Medicine), Professor of the Department of Internal Medicine №2, ORCID: 0000-0003-1108-963X; Moskva Khrystyna Andriivna, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor of the Department of Endocrinology, ORCID: 0000-0003-3366-1975; Komarytsya Orest Yosypovych, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Internal Medicine №2, ORCID: 0000-0002-5822-8281; Urbanovych Alina Mechyslavivna, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Head of the Department of Endocrinology, ORCID: 0000-0003-3676-7345.

Personal contribution: Borovets M.O. – analysis of literature, data search and analysis, drafting the article, Radchenko O.M. – analysis of the problem, conception of the article, Moskva Kh.A. – literature analysis, data search and analysis, Komarytsya O.Yo. – literature analysis, data search and analysis, Urbanovych A.M. – analysis of the problem, conception of the article, editing the article.

Funding: the article was prepared within the budgetary funding of the Ministry of Education and Science of Ukraine under the plans of research work «Features and markers of internal diseases in combination with metabolic syndrome and metabolically associated fatty liver disease» of the Department of Internal Medicine №2 of Danylo Halytsky Lviv National Medical University (state registration number 0122U00165) and «Features of pathogenesis, diagnosis and treatment of cardiovascular, digestive, endocrine and respiratory system diseases in clinic and experiment» of the Department of Endocrinology of Danylo Halytsky Lviv National Medical University (state registration number 0120U002142).

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

Article: received February 28, 2023; revised May 09, 2023; accepted September 15, 2023; published September 30, 2023.

Вітамін D і поліморфізм гена VDR як можливі ланки генетичного патогенезу ожиріння та цукрового діабету в дітей та підлітків

Т.М. Маліновська,
В.Л. Орленко,
В.В. Попова,
Л.К. Соколова,
В.І. Кравченко,
Ю.В. Булдігіна

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

Резюме. Поширеність дефіциту вітаміну D (віт D) серед дитячого населення щороку збільшується, паралельно із цим зростає і захворюваність на різноманітну ендокринну патологію в дітей та підлітків. І вже наприкінці XX століття почалося активне вивчення позакісткових функцій віт D. Тоді було виявлено, що віт D, а саме його активна форма 1,25-дигідрокси-вітаміну за своїм впливом на організм схожа більше на гормон, ніж на класичні вітаміни. Опосередковуючи свій вплив на клітини через рецептор віт D (Vitamin D receptor, VDR), віт D впливає не тільки на гомеостаз кальцію та фосфору, а й на баланс імунної системи, на рівні певних гормонів (зокрема, паратиреоїдний гормон (ПТГ)) і протизапальних цитокінів. Через те що ендокринна система загалом пов'язана і являє собою один механізм, то і дефіцит віт D може викликати певні порушення її ланок. Дедалі більше з'являється досліджень про можливий тригерний вплив дефіциту віт D на розвиток цукрового діабету 1-го типу (ЦД1) та інших аутоімунних захворювань. Були проведені дослідження, які продемонстрували протекторний вплив приймання препаратів віт D вагітними та маляками до року на можливий розвиток ЦД1. Повідомляється також про дослідження, які демонструють, що приймання віт D у пацієнтів із вже виявленим ЦД1 та ЦД 2-го типу (ЦД2) покращувало глікемічні показники й зменшувало ймовірність появи ускладнень. Також є численні дані про безпосередній вплив зниження рівнів віт D на розвиток ожиріння й збільшення інсулінорезистентності в дітей та підлітків. При цьому існують деякі дослідження і метааналізи, які не знайшли вищезгаданої ролі віт D у розвитку ЦД1, ЦД2 й ожиріння серед дітей та підлітків. Надалі потрібне більше досліджень для розуміння ролі віт D у розвитку ожиріння й ЦД у дітей та підлітків.

Ключові слова: діти та підлітки, вітамін D, поліморфізм гена VDR, вітамін D-зв'язуючий глобулін, паратиреоїдний гормон, цукровий діабет, ожиріння, лікування.

У сучасному світі все більше населення переселяється у великі міські агломерації, змінюючи свій звичний ритм життя. Ненормований робочий день, перебування більшість часу в

зачинених неінсольованих приміщеннях, нічні зміни та інші чинники негативно впливають на організм загалом, і сучасна медична наука продовжує активне вивчення цього впливу.

Звичайно, страждає й ендокринна система, яка виконує регулюючу функцію. Вплив різних чинників навколишнього середовища на гормональний гомеостаз є предметом численних досліджень.

Сучасний ритм життя, тривале перебування за екраном комп'ютера, зменшення в раціоні продуктів, збагачених віт D, призводить до зниження рівнів віт D в організмі дитини [1]. Хоча вплив віт D на формування кісткової системи та кальцієвий гомеостаз вивчений вже давно [2], щороку з'являється все більше інформації про можливий взаємозв'язок між дефіцитом віт D і розвитком різноманітної патології різних органів та систем, таких як серцево-судинні захворювання, автоімунні захворювання (системний червоний вовчак, хвороба Крона, ЦД1, хвороба Грейвса), онкологічні захворювання тощо [3-5]. Низький рівень віт D не можна виключити як причину ожиріння через його ще не повністю вивчений вплив через VDR, виявлені в жировій тканині.

Дефіцит віт D пов'язаний із підвищеним ризиком майже всіх основних захворювань людини, зокрема метаболічних захворювань. Віт D через його рецептор є головним регулятором функції прищитоподібних залоз.

Віт D метаболізується в організмі в три етапи: 25-гідроксилювання (печінка), 1α -гідроксилювання (активація нирки) та 24-гідроксилювання (деактивація печінки) [6]. У результаті цих перетворень синтезується гормональна активна форма 1,25-дигідроксिवітаміну D, яка чинить свою дію через з'єднання з VDR. Фізіологічні дії VDR та його ліганду полягають не лише в добре відомій регуляції поглинання й транспорту кальцію та фосфору, що контролює формування кісткової тканини, але також в їхній значній участі в контролі імунних функцій і клітинного росту та диференціювання [7]. VDR трапляється більше ніж у 38 тканинах нашого організму й регулює щонайменше експресію одинадцяти генів, які кодують сталість кісткового та мінерального гомеостазу, процеси старіння [8].

Активну форму віт D ($1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$), за властивостями, можна сприймати саме як гормон, який за характером дії, будовою можна віднести до стероїдних гормонів, що впливає на свій організм через зв'язок із VDR [9].

Вітамін D та поліморфізм гена VDR, який впливає на експресію або структуру білка VDR,

можуть бути залученими до генетичного патогенезу багатьох захворювань, зокрема ожиріння та ЦД.

ПТГ і кальцитріол (1,25-дигідроксिवітамін D_3) є двома основними гормонами, що регулюють мінеральний обмін в організмі людини, відіграють важливу роль у підтримці кальцієвого та фосфатного гомеостазу, а також у розвитку та підтримці здоров'я кісток. ПТГ є основним стимулятором синтезу віт D у нирках, тоді як віт D спричиняє негативний зворотний зв'язок на секрецію ПТГ. ПТГ виділяється прищитоподібними залозами при низьких рівнях кальцію в сироватці крові та відновлює рівень кальцію шляхом посилення резорбції кісток, посилення реабсорбції кальцію в нирках і стимуляції синтезу кальцитріолу. Згодом кальцитріол забезпечує сигнал негативного зворотного зв'язку до прищитоподібних залоз і пригнічує транскрипцію гена ПТГ, припиняючи вивільнення ПТГ [10, 11].

Основною функцією ПТГ і основним фізіологічним регулятором є циркуляція іонізованого кальцію. Вплив ПТГ на кишківник, нирки та кістки підтримує рівень кальцію в сироватці крові в межах жорсткого діапазону. ПТГ має зворотний вплив на фосфатний обмін. Навпаки, віт D чинить стимулюючу дію як на кальцієвий, так і на фосфатний гомеостаз, відіграючи ключову роль у забезпеченні достатніх мінералів для нормального формування кісток. ПТГ є основним ендокринним регулятором метаболізму віт D [12].

Обидва гормони діють узгоджено з нещодавно відкритими фактором росту фібробластів-23 і Klotho – гормонами, які переважно беруть участь у метаболізмі фосфатів та діють у тісному ланцюзі зворотного зв'язку [10]. Фактор росту фібробластів-23 є ключовим регулятором метаболізму віт D. Він знижує біосинтез $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, пригнічуючи транскрипцію 1α -гідроксилази, і збільшує її деградацію, стимулюючи транскрипцію 24-гідроксилази в проксимальних каналцях нирки, тим самим знижуючи вироблення нирками $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. З іншого боку, ПТГ має протилежну дію на метаболізм віт D: він стимулює синтез $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ і пригнічує його катаболізм [13, 14].

1,25-дигідроксिवітамін D_3 ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) є природним лігандом для VDR. Після зв'язування ліганду VDR гетеродимеризується з рецептором ретиноїду X і зв'язується з

Огляди

елементами відповіді на віт D у промоторній ділянці цільових генів, щоб індукувати/пригнічувати їхню експресію. Цільові гени, які були ідентифіковані, є гетерогенними за своєю природою та відображають широкий спектр біологічної активності 1,25(OH)(2)D₃. Показана універсальна наявність VDR в організмі людини – в імунній і репродуктивній системах, у м'язах, мозку, шкірі та печінці, а також в ендокринних органах (підшлункова залоза, гіпофіз, щитоподібна залоза і кора надниркових залоз) [15].

Окрім того, різні типи клітин (кератиноцити, моноцити, кістки, плацента) здатні метаболізувати 25-гідроксивітамін D₃ до 1,25(OH)(2)D(3) ферментом 25(OH)D(3)-1альфа-гідроксилазою, який кодується CYP27B1. Катаболізм 25(OH)D і 1,25(OH)₂D у нирках та всіх клітинах-мішенях віт D опосередковується 24-гідроксилазою, ключовим ферментом шляху інактивації вітаміну D [16]. Комбінована наявність CYP27B1 і специфічного рецептора в кількох тканинах дала уявлення про паракринну/автокринну роль 1,25(OH)(2)D(3).

Сам віт D є біологічно неактивним і потребує метаболічної активації за допомогою двох етапів гідроксилювання, що відбуваються в печінці та нирках. Шлях активації віт D включає 25- та подальше 1α-гідроксилювання. Етап 25-гідроксилювання відбувається в печінці, утворюючи найпоширенішу циркулюючу форму віт D, 25-гідроксивітамін D (25(OH)D) [13]. ПТГ посилює вироблення нирками 1,25(OH)₂D шляхом стимуляції експресії ферменту CYP27B1, відповідального за біосинтез активного віт D, а також шляхом зниження експресії CYP24A1, тим самим пригнічуючи катаболізм віт D [16, 17].

Більшість віт D та його метаболітів у крові зв'язані з вітамін D-зв'язуючим глобуліном (BD-3Г). BD-3Г є поліморфним білком і має структуру, споріднену з альбуміном і сімейством генів α-фетопротейну [18]. BD-3Г транспортує 25(OH)D із печінки в нирки та інші органи для подальшого перетворення в біологічно найактивнішу форму віт D, 1,25-дигідроксивітамін D [1,25(OH)₂D]. BD-3Г зв'язує від 85 до 90% загального циркулюючого 25(OH)D і 85% загального циркулюючого 1,25(OH)₂D [18, 19]. Віт D також може зв'язуватися з альбуміном або хіломікронами на нижчих рівнях [20].

Існує шість поширених фенотипів BD-3Г: Gc 1S/1S, Gc 1S/2, Gc 1F/1F, Gc 1S/1F, Gc 1F/2 і

Gc 2/2, які відрізняються за своїм амінокислотним складом і глікозилюванням [21]. Поліморфний BD-3Г відрізняється здатністю зв'язувати метаболіти віт D, а фенотип визначає плазмові концентрації 25(OH)D та 1,25(OH)₂D [22-24]. BD-3Г позитивно корелює з метаболітами віт D у сироватці крові, показаний зв'язок між генотипами Gc BD-3Г та концентраціями 25(OH)D і ПТГ; окрім того, генетичні варіації BD-3Г впливають на нарощування кісткової маси в підлітковому віці [25, 26].

Сироватковий 25-гідроксивітамін D [25(OH)D] вважається найбільш надійним маркером статусу віт D. Концентрації 25(OH)D частково генетично детерміновані [26-28]. Існує негативна кореляція між 25(OH)D і концентрацією ПТГ у сироватці крові [29, 30]. Протягом останніх двох десятиліть проводяться активні дослідження участі різних форм віт D, поліморфізмів гена VDR у розвитку різноманітної ендокринної патології.

Вітамін D та ЦД1

ЦД1 є доволі поширеним автоімунним захворюванням, маніфестація котрого трапляється переважно в дитячому віці та характеризується ураженням бета-клітин і розвитком абсолютної інсулінової недостатності. Останніми роками захворюваність на ЦД1 зростає в усьому світі; під час досліджень виявлено зростання захворюваності на ЦД1 в 114 популяціях із 57 країн світу [31].

Хоча автоімунні механізми розвитку ЦД1 непогано вивчені, але поєднання генетичної схильності та чинників навколишнього середовища, які й запускають вищезгадані механізми, вивчені недосконало [32]. Одним із таких чинників у деяких дослідженнях називають дефіцит віт D [32-34]; навпаки, є дослідження, які заперечують зв'язок віт D із розвитком ЦД1 [35-37]. Метааналіз чотирьох великих досліджень підтвердив зниження ризику розвитку ЦД1 в немовлят при прийманні препаратів віт D [38].

VDR був виявлений практично в усіх імунних клітинах, від антигенпрезентуючих клітин (макрофаги, В-клітини, дендритні клітини) до Т-лімфоцитів [34, 35]. Дія віт D на імунну систему проявляється як через стимулювання вродженої імунної системи посиленням хемотаксису та фагоцитарної здатності клітин вродженого імунітету, активацією антимікробних пептидів

дефензину β_2 й антимікробного пептиду кателіцидину [39], так і на набутий імунітет через регуляцію проліферації Т- і В-клітин [40]. Безпосередня дія активної форми віт D-кальцитріолу виявляється в експресії кількох генів, які регулюють проліферацію, диференціацію та функціонування клітин імунної системи [41]. Віт D безпосередньо пригнічує вироблення інтерлейкіну-17, -12 на транскрипційному рівні й активує Т-супресорні клітини, збільшуючи їхню популяцію та сприяючи індукції імунологічної толерантності [34].

Було виконано достатньо досліджень щодо безпосереднього впливу віт D на β -клітини підшлункової залози, в основному дослідження виконувалися на щурах і мишах. Під час досліджень було виявлено, що дефіцит віт D збільшує показники захворюваності та ранній початок ЦД1 в ранньому віці в мишей [42]. Спостерігалось значне зменшення інфільтрації острівців підшлункової залози лімфоцитами, покращення виживання β -клітин та значне сповільнення прогресування ЦД1 в мишей, яким вводили аналоги віт D, порівняно з мишами, які не отримували препарат [43]. Дефіцит віт D пригнічував секрецію інсуліну в підшлункових залозах мишей [44]. Також існують дослідження на мишах, у котрих при нефункціонуючому VDR була порушена секреція інсуліну підшлунковою залозою [45, 46].

У багатьох дослідженнях вивчали зв'язок поліморфізмів VDR із розвитком ЦД1, хоча результати дуже залежали від походження популяцій при визначенні конкретних поліморфізмів. Так, J. Zhang et al. провели метааналіз 26 досліджень поліморфізму VDR у пацієнтів із ЦД1 [47]. Під час аналізу було виявлено вірогідний сильний зв'язок із генотипом Bsm IBb+BB та ризиком розвитку ЦД1 (OR=1,30, 95% CI=1,03-1,63, $p=0,03$ for BB+Bb vs. bb), втім при дослідженні інших трьох поліморфізмів (Fok I, Ara I, Taq I) зв'язку з розвитком ЦД1 не спостерігалось. Більшість авторів вказує саме на зв'язок поліморфізму VDR Bsm I з розвитком та особливостями перебігу ЦД1 [47-50]. Наприклад, окремі генотипи поліморфізму VDR Bsm I та Taq I пов'язані з вищими рівнями стимульованого C-пептиду в пацієнтів із ЦД1, що сприяло покращенню клінічної і метаболічної компенсації захворювання [49].

Також автори деяких досліджень повідомляли про зв'язок поліморфізму гена, що кодує рецептор VD-3Г, із розвитком та перебігом ЦД1 через порушення з'єднання VD-3Г із 1,25-гідроксикальциферолом і, як наслідок, зниження концентрації останнього [24]. Результати масштабних досліджень поліморфізмів генів, які регулюють синтез і концентрацію вітаміну D (CYP24A1, DHCR7/NADSY1, CYP2R1, AMDHD1) [50], свідчать про асоціацію цих поліморфізмів із суттєвим зниженням рівнів віт D та відповіддю на терапію препаратами віт D, що в майбутньому, теоретично, може бути пов'язано з розвитком ЦД1.

Також є дослідження, яке свідчить про синергічний ефект кількох алелів у локусах DHCR7, GC, CYP2R1 та CYP24A1 на схильність до ЦД1 через роль цих генів у метаболізмі віт D та їхньому впливі на рівні віт D у сироватці крові [51]. Проте існують інші дані 7 метааналізів «випадок-контроль» і трьох когортних досліджень поліморфізму багатьох генів, пов'язаних із віт D (CYP2R1 rs10741657, CYP2R1 rs117913124, DHCR7/NADSYN1 rs12785878, GC rs3755967, CYP24A1 rs17216707, AMDHD1 rs10745742 і SEC23A rs8018720), у яких не було виявлено зв'язку з розвитком ЦД1 [35].

Зараз проводяться активні дослідження щодо пошуку спорідненості різних поліморфізмів VDR із розвитком і перебігом ЦД1. Вищезгадані приклади досліджень можуть свідчити про зв'язок із розвитком ЦД1 певних поліморфізмів VDR, а саме – Bsm I та Fok I, які контролюють дію та синтез віт D. Більш практично орієнтованими є саме дослідження щодо визначення впливу приймання препаратів віт D на розвиток ЦД1 в майбутньому [52]. Одне з перших масштабних досліджень (10 366 дітей віком до одного року) впливу приймання препаратів віт D на розвиток ЦД1 провели Е. Нуррönen et al. у Фінляндії [53]. ЦД1 був діагностований у 81 дитини, а приймання препаратів віт D асоціювалося зі зниженою частотою розвитку ЦД1 серед немовлят. Також дослідження, що підтверджує профілактику розвитку ЦД1 шляхом приймання віт D, було виконано в 7 центрах в Європі у вигляді «випадок-контроль», під час якого було обстежено 820 пацієнтів і 2335 контрольних суб'єктів [54]. Результати дослідження свідчать про те, що віт D може сприяти імунній модуляції, захищаючи від розвитку ЦД1. Як підтвердження впливу

Огляди

віт D на захворюваність ЦД1 можна надати дослідження, яке виявило вищу захворюваність ЦД1 у північних регіонах планети (Фінляндія, Швеція, Норвегія), де історично більший відсоток дефіциту віт D через меншу інсоляцію [54].

Багато інтервенційних досліджень свідчать про сприятливий вплив добавок віт D у пацієнтів, у яких вже виявлено ЦД1. При подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні було встановлено збільшення рівнів хемокінового ліганду 2, рівнів T-супресорів та рівнів стимульованого C-пептиду через 18 місяців від початку приймання 2000 МО холекальциферолу [55]. Також є дані про покращення показників глікованого гемоглобіну, C-пептиду в пацієнтів із ЦД1 на тлі приймання холекальциферолу впродовж року [56, 57].

Віт D може справляти вплив на ризик розвитку ЦД1. Вважають можливим визначення поліморфізмів VDR для оцінки ризику розвитку ЦД1. Крім того, дефіцит віт D дуже поширений у пацієнтів із ЦД1 [33]. Але дані є досить суперечливими та потребують подальших досліджень для оцінки ролі віт D у розвитку, діагностиці та моніторингу ЦД1.

Вітамін D та ЦД2

Хоча ЦД2 набагато менш поширений серед дитячого населення, ніж ЦД1, але є переконливі дані про те, що захворюваність на ЦД2 продовжує швидко зростати. Так, показано підвищення захворюваності на ЦД2 серед дівчаток у Великобританії [58]. В Ірландії спостерігається збільшення надлишкової маси тіла (МТ) і поширеності ЦД останні 10 років серед дітей та підлітків [59]. У Китаї розповсюдженість ЦД2 залишається на низькому рівні серед молоді, але деякі фактори (надмірна МТ, ожиріння, інсулінорезистентність (ІР)), які пов'язані з ним, були значно поширені [60].

Останні дослідження пов'язують зростання захворюваності на ЦД2 саме зі збільшенням середньої МТ, зменшенням фізичної активності та накопиченням генетичних варіацій, які збільшують ризик розвитку ЦД2 в популяції [61].

У регіонах із підвищеною захворюваністю на ЦД2 підвищується і поширеність дефіциту віт D [62, 63]. Хоча ці дані можна пов'язати із загальною тенденцією зміни способу життя, гіподинамією та страхом перед раком шкіри, а

не з можливим взаємозв'язком між дефіцитом віт D і ЦД2.

Існує декілька механізмів можливого впливу віт D на рівні глюкози та ІР у пацієнтів із ЦД. Віт D бере активну участь у протизапальних процесах [34]. Це може вплинути на хронічні запальні процеси, які становлять основу патогенезу розвитку ІР при ЦД2 [64]. Також повідомляється про збільшення виділення інсуліну β-клітинами під впливом добавок віт D [64-66] та збільшення надходження кальцію до β-клітин [67]. Є дані, які демонструють зв'язок віт D із дисфункцією ендотелію і, як наслідок, збільшення ризику прогресування ускладнень у пацієнтів із ЦД2 [68].

Доволі багато досліджень пов'язують розвиток ускладнень при ЦД2 та віт D, наприклад, із діабетичною нейропатією [69], діабетичною стопою [70], периферичною нейропатією [71], ретинопатією [72], серцево-судинними ускладненнями [73] тощо. Однак відомості про патогенетичний зв'язок віт D із розвитком ІР та ЦД2 суперечливі. Так, метааналіз, проведений за результатами 10 рандомізованих контрольованих досліджень, не показав вірогідного сприятливого впливу віт D на ІР [74].

В іншому подвійному сліпому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні не було виявлено позитивного впливу віт D на показники глікемії в 77 жінок із зайвою МТ або ожирінням при прийманні 25 мг/добу протягом 12 тижнів [75]. Ще один системний огляд, який включав результати 15 клінічних досліджень, також не виявив достатньо доказів позитивного ефекту добавок віт D як засобу для покращення показників глікемії або зменшення резистентності до інсуліну в пацієнтів із ЦД2 [76].

У деяких дослідженнях, навпаки, було виявлено зв'язок віт D із розвитком ЦД2. У дослідженні M. Tohidi et al. було відібрано 761 пацієнт, у яких контролювали рівні віт D протягом 3,6 року. Було виявлено, що концентрації віт D впливають на рівні захворюваності ЦД2 нелінійним типом, причому ризик починає різко зростати при рівнях віт D менше ніж 10 нг/мл [77]. Цікаві результати отримано при проведенні 11-річного норвезького дослідження – у когорті із 6119 осіб встановлено, що початковий рівень віт D у сироватці крові був обернено пропорційно пов'язаний із подальшим розвитком ЦД2, але не після коригування індексу маси тіла (ІМТ) [78].

Не вдалося знайти достатньо досліджень про вивчення зв'язку віт D та його гена VDR із розвитком ЦД2 саме в дітей через незначну поширеність ЦД2 серед дитячого населення. Однак збільшення захворюваності на ЦД2 серед дітей та підлітків, збільшення поширення дефіциту віт D у тій самій віковій групі останні 10 років, а також виявлені патогенетичні зв'язки й дослідження взаємозв'язку віт D та ЦД2 спонукають до подальших досліджень для повнішої оцінки впливу віт D на розвиток ЦД2 у дітей і підлітків.

Вітамін D та ожиріння

Віт D насамперед є необхідним для кісткового метаболізму шляхом підтримки фосфорно-кальцієвого гомеостазу, проліферації та диференціації клітин. Проте показано, що VDR знаходяться в більшості клітин і тканин людини, унаслідок чого віт D справляє багато позаскелетних ефектів. Так, доведена участь віт D у функціонуванні гіпоталамо-гіпофізарної системи [79], щитоподібної залози [80, 81]; встановлено зв'язок дефіциту віт D із ЦД2 [82], ІР [83], дисліпідемією [84, 85].

Оскільки віт D є жиророзчинним, він має здатність накопичуватись у жировій тканині. Відповідно, за наявності надлишку жирової тканини при ожирінні рівень віт D у жировій тканині підвищується, а в плазмі крові людини – знижується [86, 87]. Через ліпофільну природу віт D пацієнти з надмірною МТ/ожирінням мають підвищений ризик недостатньої концентрації 25-гідроксिवітаміну D у крові. Дефіцит віт D, своєю чергою, має кілька відомих позаскелетних наслідків серед дітей та підлітків (ранній розвиток артеріальної гіпертонії, дисліпідемія, ІР тощо).

Асоціацію віт D з ожирінням підтверджують численні наукові дослідження [88, 89]. У дітей італійської популяції з ожирінням лише 19% пацієнтів мали нормальний рівень віт D, тоді як майже половина цієї популяції демонструє явний дефіцит віт D [90]. У 68,2% дітей із нормальною МТ виявлено нормальний рівень віт D, а в 31,8% – явний дефіцит віт D. Дефіцит віт D мали 44,4% осіб з ожирінням і лише 18,9% мали рівень віт D понад 30 нг/мл. Недостатність 25(ОН)D була пов'язана з надмірною МТ або ожирінням після поправки на основні змінні (OR=1,73; 95% ДІ 1,05-2,84) [91].

Метааналіз даних, отриманих при обстеженні 24 600 дітей з ожирінням, показав наявність високого ризику дефіциту віт D у дітей з ожирінням [92]. Зменшення фізичної активності, часу перебування на свіжому повітрі та сонячному світлі, надмірний час перебування перед екраном (телебачення, комп'ютери та планшети) також можуть мати певний зв'язок із розвитком надлишкової МТ і гіповітамінозу D [93].

Встановлено, що недостатність/дефіцит віт D спостерігалися відповідно в 32,2% і 56,3% дітей та підлітків із надлишковою МТ або ожирінням (абдомінального та глутео-феморального типу) на тлі дієцефальної дисфункції. Виявлено залежність між величиною ІМТ та рівнем віт D – із підвищенням ІМТ рівень віт D знижувався в 38,0% обстежених [94]. Окрім того, автори показали, що важкість ожиріння пов'язана з рівнями 25-гідроксикальциферолу (25(ОН)D) – встановлено зниження рівня 25(ОН)D у дітей і підлітків із надмірною МТ (69,30±5,14 нмоль/л) та ожирінням І ст. (52,60±4,17 нмоль/л), і значний дефіцит віт D в осіб із II та III ст. ожиріння (36,20±3,75 нмоль/л, 23,10±3,12 нмоль/л відповідно). С.В. Turer et al. також відзначили, що 50% дітей із важкою формою ожиріння страждають на гіповітаміноз D та мають вдвічі вищий ризик розвитку дефіциту віт D, ніж діти з нормальною МТ [95].

Дефіцит/недостатність віт D асоціюються з надлишковою МТ/ожирінням навіть у країнах із сонячним кліматом. Так, показано, що дефіцит віт D найбільш характерний для дітей-мешканців Тунісу (Північна Африка), які мають ожиріння, ІМТ негативно корелює з рівнем віт D ($p=0.001$, $r=-0.51$). Із 30 обстежених дітей у 6 був діагностований метаболічний синдром із наявною негативною кореляцією між рівнем віт D й окружністю талії, систолічним артеріальним тиском, рівнями тригліцеридів та інсуліну НОМА-ІР [96]. К. Huang et al. також підтвердили негативний зв'язок віт D і НОМА-ІР при ожирінні в дітей та підлітків-мешканців Китаю [97]. L. Wang et al. при обстеженні 278 дітей та підлітків встановили лінійну асоціацію між НОМА-ІР, ІМТ і дефіцитом віт D [98]. Дослідження серед дітей Малайзії підкреслюють наявність високої поширеності неоптимального статусу віт D серед міських дітей молодшого шкільного віку в тропічній країні, а також важливу потребу у відповідних втручаннях для

Огляди

вирішення як проблем ожиріння, так і поганого статусу віт D у дітей [99].

S. Bellone et al. [90] не виявили відмінностей між дітьми препубертатного та пубертатного віку щодо рівня віт D, однак інші автори показали зниження рівнів віт D у пубертатному віці, вплив ІМТ на статус віт D [100]. Вважають, що статеве дозрівання може бути чинником ризику дефіциту віт D, який зазвичай трапляється в дітей з ожирінням [101]. Показано, що середні рівні віт D становили 19,5 і 31,6 нг/мл у дітей пубертатного та препубертатного віку з ожирінням відповідно. Дефіцит віт D мали близько 75% осіб з ожирінням у пубертатному періоді та 46% з ожирінням у препубертатному віці. Улітку, восени та взимку рівень віт D був значно нижчим в осіб зі статевим дозріванням порівняно з особами, які не мали ознак статевого дозрівання. Вважають, що дефіцит/недостатність віт D у дітей віком 12-17 років є більш серйозними, ніж у дітей 6-11 років [102].

З огляду на те, що рівень віт D негативно пов'язаний з ІМТ, він має позитивну кореляцію з рівнем BD-3Г. Встановлено, що в пацієнтів із надмірною МТ/ожирінням відбувається суттєве зниження вмісту BD-3Г порівняно з групою контролю ($p < 0,05$). Рівні BD-3Г були вірогідно нижчими в групі хворих з ожирінням. У 63,6% спостережень встановлено підвищення рівня віт D із підвищенням BD-3Г. При ІМТ > 30 кг/м² спостерігається різке зниження рівня BD-3Г. Рівень 25(OH)D до 50 нмоль/л асоціюється з вірогідно нижчими рівнями BD-3Г порівняно з групою осіб, які мали рівень 25(OH)D вищий за 50 нмоль/л [94].

Ген VDR широко експресується в різних тканинах, включаючи адипоцити та бета-клітини підшлункової залози. На думку деяких авторів, поліморфізм одного нуклеотиду rs1544410 або Bsm I в інтронній ділянці гена VDR асоціюється з рівнями віт D, ожирінням і резистентністю до інсуліну [103]. Показано, що діти-носії генотипу AA Bsm I мали значно нижчі рівні 25(OH)D ($p = 0,001$) порівняно з іншими генотипами. Значних відмінностей між генотипами щодо параметрів ожиріння не виявлено. Генотип AA асоціювався з вищим ризиком дефіциту віт D ($p = 0,03$) і резистентності до інсуліну ($p = 0,03$) порівняно з GG. Алель A був значно пов'язаний із підвищеним ризиком дефіциту віт D порівняно з алелем G (OR=1,63 (95% ДІ 1,03-2,59,

$p = 0,04$)). У пацієнтів з одночасним дефіцитом віт D наявність алеля A значно підвищувала ризик IP порівняно з алелем G (OR=2,66 (95% ДІ 1,36-5,19, $p = 0,004$)). Тобто, ці автори встановили в цій малайзійській популяції суттєвий зв'язок поліморфізму VDR Bsm I з дефіцитом віт D та резистентністю до інсуліну, але не з ожирінням.

В інших дослідженнях хоча і були виявлені статистично значущі відмінності в концентраціях віт D між різними генотипами чотирьох поліморфізмів гена VDR, багатофакторний аналіз не виявив жодного зв'язку після коригування клінічних параметрів, які, як відомо, впливають на статус віт D. Окрім того, також не було виявлено зв'язку між ожирінням і поліморфізмами чотирьох генів VDR [104].

Однак нові дослідження показали асоціацію між ожирінням у дитячому віці не тільки з дефіцитом віт D, а й з поліморфізмами гена VDR, такими як одонуклеотидними поліморфізмами Taq I, Bsm I, Apa I, Fok I і Cdx 2 [105]. Автори вважають, що нижчі рівні віт D у сироватці крові та поліморфізм гена VDR пов'язані зі схильністю до ожиріння в дітей та його серйозними наслідками.

З метою оцінки зв'язку між поліморфізмом VDR і генетичною сприйнятливістю до компонентів метаболічного синдрому, ЦД2 і дефіциту віт D у населення Саудівської Аравії було проведено генотипування TaqI, BsmI, ApaI та FokI одонуклеотидних поліморфізмів гена VDR. Показано, що генотип CT та алель T BsmI були пов'язані з нижчими рівнями холестерину ліпопротеїдів високої щільності [OR=0,60 (0,37, 0,96), $p = 0,03$] та ожирінням [OR=1,4 (1,0, 1,90), $p = 0,04$] відповідно. Генотип CT і домінуюча модель CT+TT BsmI асоціювалися з підвищеним ризиком ЦД [OR=1,7 (1,2, 2,4), $p = 0,007$] і [OR=1,5 (1,1, 2,2), $p = 0,01$] відповідно. Навпаки, генотипи CT і CT+CC FokI продемонстрували зв'язок зі зниженим ризиком ЦД [OR=0,70 (0,49, 0,99), $p = 0,05$] і [OR=0,67 (0,48, 0,94), $p = 0,02$] відповідно. Алель C FokI асоціювався з меншим ризиком розвитку ЦД2 [OR=0,73 (0,56, 0,95), $p = 0,02$]. Поширеність дефіциту віт D була нижчою в суб'єктів із генотипом AC ApaI [OR=0,34 (0,14, 0,80), $p = 0,01$]. Компоненти метаболічного синдрому, такі як ожиріння, низький рівень дисліпідемії і ЦД2, були пов'язані з геном VDR. FokI та BsmI мають захисну та полегшувальну дію на ризик ЦД2, тоді як генотип

АраI був пов'язаний зі зниженим дефіцитом віт D [106].

Наявність зв'язку ожиріння з дефіцитом віт D і поліморфізмом гена VDR може допомогти у вивченні значення VDR при підвищеному ризику розвитку ожиріння та сприяти визначенню нових терапевтичних стратегій для цього метаболічного стану.

Цікаво відзначити, що діти, які страждають на ожиріння, не показують такої самої ефективною відповіді на приймання добавок віт D у стандартних дозах порівняно з дітьми контрольних груп [107]. Запропоновано стратегії добавки препаратів віт D для дітей із надмірною МТ/ожирінням, однак їхня ефективність залишається суперечливою. Результати проведених 23 клінічних досліджень показали суперечливі дані щодо корекції/профілактики метаболічних або серцево-судинних наслідків дефіциту віт D у дітей із надмірною МТ/ожирінням. Добавки віт D дещо підвищували рівень 25(OH)D у дітей із надмірною МТ/ожирінням, однак вплив на метаболічні та серцево-судинні ускладнення залишався малоефективним [108].

Отже, на сьогодні відсутній консенсус щодо універсальних рекомендацій відносно дози для лікування гіповітамінозу D у пацієнтів з ожирінням. Деякі автори пропонують збільшити дозу, що використовується регулярно [109]. Враховуючи вплив віт D на ліпідний та вуглеводний обміни, розвиток ІР, імунологічні процеси, є доцільним приділяти увагу статусу віт D при обстеженні пацієнтів із надлишковою МТ/ожирінням і розробці практичних рекомендацій щодо лікування таких пацієнтів із метою запобігання небажаним наслідкам дефіциту віт D.

Важливими є зміни способу життя в педіатричній популяції, а саме заохочування дитини до фізичних вправ, боротьба з малорухливим способом життя, скорочення та контроль часу, проведеного за комп'ютером, використання здорових харчових звичок, із метою зменшення поширеності надмірної МТ/ожиріння в дітей і підлітків, максимально уникати впливу супутніх захворювань, включаючи дефіцит віт D [109]. Орієнтація на спосіб життя за допомогою здорового харчування та фізичних вправ має бути першим варіантом лікування, який вплине як на дисметаболічний стан, пов'язаний з ожирінням, так і на дефіцит віт D.

Список використаної літератури

1. Saraff V, Shaw N. Sunshine and vitamin D. *Arch Dis Child*. 2016 Feb;101(2):190-2. doi: 10.1136/archdischild-2014-307214.
2. Miller WL, Imel EA. Rickets, Vitamin D, and Ca/P metabolism. *Horm Res Paediatr*. 2022;95(6):579-92. doi: 10.1159/000527011.
3. Zittermann A, Trummer C, Theiler-Schwetz V, Lerchbaum E, März W, Pilz S. Vitamin D and cardiovascular disease: An updated narrative review. *Int J Mol Sci*. 2021 Mar 12;22(6):2896. doi: 10.3390/ijms22062896.
4. Murdaca G, Tonacci A, Negrini S, Greco M, Borro M, Puppo F, Gangemi S. Emerging role of vitamin D in autoimmune diseases: An update on evidence and therapeutic implications. *Autoimmun Rev*. 2019 Sep;18(9):102350. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102350.
5. Hossain S, Beydoun MA, Beydoun HA, Chen X, Zonderman AB, Wood RJ. Vitamin D and breast cancer: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Clin Nutr ESPEN*. 2019 Apr;30:170-84. doi: 10.1016/j.clnesp.2018.12.085.
6. Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol*. 2014 Mar 20;21(3):319-29. doi: 10.1016/j.chembiol.2013.12.016.
7. Carlberg C, Seuter S, Heikkinen S. The first genome-wide view of vitamin D receptor locations and their mechanistic implications. *Anticancer Res*. 2012 Jan;32(1):271-82. PMID: 22213316.
8. Haussler MR, Jurutka PW, Mizwicki M, Norman AW. Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1 α ,25(OH) $_2$ vitamin D $_3$: genomic and non-genomic mechanisms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011 Aug;25(4):543-59. doi: 10.1016/j.beem.2011.05.010.
9. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiol Rev*. 2016 Jan;96(1):365-408. doi: 10.1152/physrev.00014.2015.
10. Kumar S, Kelly AS. Review of childhood obesity: From epidemiology, etiology, and comorbidities to clinical assessment and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2017 Feb;92(2):251-65. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.09.017.
11. Khundmiri SJ, Murray RD, Lederer E. PTH and vitamin D. *Compr Physiol*. 2016;6(2):561-601. doi: 10.1002/cphy.c140071.
12. Jeon SM, Shin EA. Exploring vitamin D metabolism and function in cancer. *Exp Mol Med*. 2018;50(4):1-14. doi: 10.1038/s12276-018-0038-9.
13. Garabedian M, Holick MF, Deluca HF, Boyle IT Control of 25-hydroxycholecalciferol metabolism by parathyroid glands. *Proc. Natl. Acad.Sci. USA*. 1972;69:1673-76. doi: 10.1073/pnas.69.7.1673
14. Latic N, Erben RG. Interaction of vitamin D with peptide hormones with emphasis on parathyroid hormone, FGF23, and the renin-angiotensin-aldosterone system. *Nutrients*. 2022 Dec 6;14(23):5186. doi: 10.3390/nu14235186.
15. Verstuyf A, Carmeliet G, Bouillon R, Mathieu C. Vitamin D: a pleiotropic hormone. *Kidney Int*. 2010 Jul;78(2):140-5. doi: 10.1038/ki.2010.17.
16. Jones G, Prosser DE, Kaufmann M. 25-Hydroxyvitamin D-24-hydroxylase (CYP24A1): its important role in the degradation of vitamin D. *Arch Biochem Biophys*. 2012 Jul 1;523(1):9-18. doi: 10.1016/j.abb.2011.11.003.
17. Bienaimé F, Prié D, Friedlander G, Souberbielle JC. Vitamin D metabolism and activity in the parathyroid gland. *Mol Cell Endocrinol*. 2011 Dec 5;347(1-2):30-41. doi: 10.1016/j.mce.2011.05.031.
18. Speeckaert M, Huang G, Delanghe JR, Taes YE. Biological and clinical aspects of the vitamin D binding protein (Gc-globulin) and its polymorphism. *Clin Chim Acta*. 2006 Oct;372(1-2):33-42. doi: 10.1016/j.cca.2006.03.011.
19. Bikle DD, Gee E, Halloran B, Kowalski MA, Ryzen E, Haddad JG. Assessment of the free fraction of 25-hydroxyvitamin D in serum and its regulation by albumin and the vitamin D-binding protein. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986 Oct;63(4):954-9. doi: 10.1210/jcem-63-4-954.
20. Bikle DD, Siiteri PK, Ryzen E, Haddad JG. Serum protein binding of 1,25-dihydroxyvitamin D: a reevaluation by direct

Огляди

- measurement of free metabolite levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985 Nov;61(5):969-75. doi: 10.1210/jcem-61-5-969.
21. Haddad JG. Plasma vitamin D-binding protein (Gc-globulin): multiple tasks. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1995 Jun;53(1-6):579-82. doi: 10.1016/0960-0760(95)00104-8.
 22. Cleve H, Constans J. The mutants of the vitamin-D-binding protein: more than 120 variants of the GC/DBP system. *Vox Sang.* 1988;54(4):215-25. doi: 10.1111/j.1423-0410.1988.tb03908.x.
 23. Lauridsen AL, Vestergaard P, Nexø E. Mean serum concentration of vitamin D-binding protein (Gc globulin) is related to the Gc phenotype in women. *Clin Chem.* 2001 Apr;47(4):753-6.
 24. Arnaud J, Constans J. Affinity differences for vitamin D metabolites associated with the genetic isoforms of the human serum carrier protein (DBP). *Hum Genet.* 1993 Sep;92(2):183-8. doi: 10.1007/BF00219689.
 25. Lauridsen AL, Vestergaard P, Hermann AP, Brot C, Heickendorff L, Mosekilde L, Nexø E. Plasma concentrations of 25-hydroxy-vitamin D and 1,25-dihydroxy-vitamin D are related to the phenotype of Gc (vitamin D-binding protein): a cross-sectional study on 595 early postmenopausal women. *Calcif Tissue Int.* 2005 Jul;77(1):15-22. doi: 10.1007/s00223-004-0227-5.
 26. Pekkinen M, Saarnio E, Viljakainen HT, Kokkonen E, Jakobsen J, Cashman K, et al. Vitamin D binding protein genotype is associated with serum 25-hydroxyvitamin D and PTH concentrations, as well as bone health in children and adolescents in Finland. *PLoS One.* 2014 Jan 30;9(1):e87292. doi: 10.1371/journal.pone.0087292.
 27. Hunter D, De Lange M, Snieder H, MacGregor AJ, Swaminathan R, Thakker RV, Spector TD. Genetic contribution to bone metabolism, calcium excretion, and vitamin D and parathyroid hormone regulation. *J Bone Miner Res.* 2001 Feb;16(2):371-8. doi: 10.1359/jbmr.2001.16.2.371.
 28. Wjst M, Altmüller J, Braig C, Bahnweg M, André E. A genome-wide linkage scan for 25-OH-D(3) and 1,25-(OH)₂-D₃ serum levels in asthma families. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007 Mar;103(3-5):799-802. doi: 10.1016/j.jsmb.2006.12.053.
 29. Shea MK, Benjamin EJ, Dupuis J, Massaro JM, Jacques PF, D'Agostino RB Sr, et al. Genetic and non-genetic correlates of vitamins K and D. *Eur J Clin Nutr.* 2009 Apr;63(4):458-64. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602959.
 30. Sai AJ, Walters RW, Fang X, Gallagher JC. Relationship between vitamin D, parathyroid hormone, and bone health. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Mar;96(3):E436-46. doi: 10.1210/jc.2010-1886.
 31. Vehik K, Dabelea D. The changing epidemiology of type 1 diabetes: why is it going through the roof? *Diabetes Metab Res Rev.* 2011 Jan;27(1):3-13. doi: 10.1002/dmrr.1141.
 32. Paschou SA, Papadopoulou-Marketou N, Chrousos GP, Kanakantantou C. On type 1 diabetes mellitus pathogenesis. *Endocr Connect.* 2018 Jan;7(1):R38-R46. doi: 10.1530/EC-17-0347.
 33. Yu J, Sharma P, Girgis CM, Gunton JE. Vitamin D and beta cells in type 1 diabetes: A systematic review. *Int J Mol Sci.* 2022 Nov 20;23(22):14434. doi: 10.3390/ijms232214434.
 34. 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.
 35. Prietl B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients.* 2013 Jul 5;5(7):2502-21. doi: 10.3390/nu5072502.
 36. Najjar L, Sutherland J, Zhou A, Hyppönen E. Vitamin D and type 1 diabetes risk: A systematic review and meta-analysis of genetic evidence. *Nutrients.* 2021 Nov 26;13(12):4260. doi: 10.3390/nu13124260.
 37. Manousaki D, Harroud A, Mitchell RE, Ross S, Forgetta V, Timpson NJ, et al. Vitamin D levels and risk of type 1 diabetes: A Mendelian randomization study. *PLoS Med.* 2021 Feb 25;18(2):e1003536. doi: 10.1371/journal.pmed.1003536. Erratum in: *PLoS Med.* 2021 Apr 29;18(4):e1003624.
 38. Nascimento BF, Moreira CFF, da Fonseca ER, Fedeszen PMK, de Paula TP, de Sena ASS, et al. Effects of vitamin D supplementation on glycemic control of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: a systematic review. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2022 Jul 18;35(8):973-88. doi: 10.1515/jpem-2022-0044.
 39. Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child.* 2008 Jun;93(6):512-7. doi: 10.1136/adc.2007.128579.
 40. Gombart AF, Borregaard N, Koeffler HP. Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *FASEB J.* 2005 Jul;19(9):1067-77. doi: 10.1096/fj.04-3284com.
 41. Cantorna MT. Mechanisms underlying the effect of vitamin D on the immune system. *Proc Nutr Soc.* 2010 Aug;69(3):286-9. doi: 10.1017/S0029665110001722.
 42. Caprio S, Infante M, Calanchini M, Mammi C, Fabbri A. Vitamin D: not just the bone. Evidence for beneficial pleiotropic extraskeletal effects. *Eat Weight Disord.* 2017 Mar;22(1):27-41. doi: 10.1007/s40519-016-0312-6.
 43. Giulietti A, Gysemans C, Staffels K, van Etten E, Decallonne B, Overbergh L, et al. Vitamin D deficiency in early life accelerates Type 1 diabetes in non-obese diabetic mice. *Diabetologia.* 2004 Mar;47(3):451-62. doi: 10.1007/s00125-004-1329-3.
 44. Gregori S, Giarratana N, Smirillo M, Adorini L. A 1 α ,25-dihydroxyvitamin D(3) analog enhances regulatory T-cells and arrests autoimmune diabetes in NOD mice. *Diabetes.* 2002 May;51(5):1367-74. doi: 10.2337/diabetes.51.5.1367.
 45. Norman AW, Frankel JB, Heldt AM, Grodsky GM. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. *Science.* 1980 Aug 15;209(4458):823-5. doi: 10.1126/science.6250216.
 46. Zeitz U, Weber K, Soegiarto DW, Wolf E, Balling R, Erben RG. Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor. *FASEB J.* 2003 Mar;17(3):509-11. doi: 10.1096/fj.02-0424fje.
 47. Zhang J, Li W, Liu J, Wu W, Ouyang H, Zhang Q, et al. Polymorphisms in the vitamin D receptor gene and type 1 diabetes mellitus risk: an update by meta-analysis. *Mol Cell Endocrinol.* 2012 May 15;355(1):135-42. doi: 10.1016/j.mce.2012.02.003.
 48. Chang TJ, Lei HH, Yeh JI, Chiu KC, Lee KC, Chen MC, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms influence susceptibility to type 1 diabetes mellitus in the Taiwanese population. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000 May;52(5):575-80. doi: 10.1046/j.1365-2265.2000.00985.x.
 49. Sahin OA, Goksen D, Ozpinar A, Serdar M, Onay H. Association of vitamin D receptor polymorphisms and type 1 diabetes susceptibility in children: a meta-analysis. *Endocr Connect.* 2017 Apr;6(3):159-71. doi: 10.1530/EC-16-0110.
 50. Habibian N, Amoli MM, Abbasi F, Rabbani A, Alipour A, Sayarifard F, et al. Role of vitamin D and vitamin D receptor gene polymorphisms on residual beta cell function in children with type 1 diabetes mellitus. *Pharmacol Rep.* 2019 Apr;71(2):282-8. doi: 10.1016/j.pharep.2018.12.012.
 51. Jiang X, O'Reilly PF, Aschard H, Hsu YH, Richards JB, Dupuis J, et al. Genome-wide association study in 79,366 European-ancestry individuals informs the genetic architecture of 25-hydroxyvitamin D levels. *Nat Commun.* 2018 Jan 17;9(1):260. doi: 10.1038/s41467-017-02662-2.
 52. Almeida JT, Rodrigues D, Guimarães J, Lemos MC. Vitamin D pathway genetic variation and type 1 diabetes: A Case-Control Association Study. *Genes (Basel).* 2020 Aug 5;11(8):897. doi: 10.3390/genes11080897.
 53. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet.* 2001 Nov 3;358(9292):1500-3. doi: 10.1016/S0140-6736(01)06580-1.
 54. Vitamin D supplement in early childhood and risk for Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. *Diabetologia.* 1999 Jan;42(1):51-4. doi: 10.1007/s001250051112.
 55. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. *Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. Diabetes Care.* 2000 Oct;23(10):1516-26. doi: 10.2337/diacare.23.10.1516.
 56. Gabbay MA, Sato MN, Finazzo C, Duarte AJ, Dib SA. Effect of cholecalciferol as adjunctive therapy with insulin on protective immunologic profile and decline of residual β -cell function in

- new-onset type 1 diabetes mellitus. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2012 Jul 1;166(7):601-7. doi: 10.1001/archpediatrics.2012.164.
57. Panjiyar RP, Dayal D, Attri SV, Sachdeva N, Sharma R, Bhal-la AK. Sustained serum 25-hydroxyvitamin D concentrations for one year with cholecalciferol supplementation improves glycaemic control and slows the decline of residual β cell function in children with type 1 diabetes. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2018;2018(3):111-7. English. doi: 10.5114/pedm.2018.80992.
 58. Candler TP, Mahmoud O, Lynn RM, Majbar AA, Barrett TG, Shield JPH. Continuing rise of type 2 diabetes incidence in children and young people in the UK. *Diabet Med.* 2018 Jun;35(6):737-44. doi: 10.1111/dme.13609.
 59. O'Dea MI, O'Connell SM, O'Grady MJ. Prevalence and characteristics of paediatric type 2 diabetes in the republic of Ireland. *Diabet Med.* 2017 Nov;34(11):1603-7. doi: 10.1111/dme.13425.
 60. Zhu H, Zhang X, Li MZ, Xie J, Yang XL. Prevalence of type 2 diabetes and pre-diabetes among overweight or obese children in Tianjin, China. *Diabet Med.* 2013 Dec;30(12):1457-65. doi: 10.1111/dme.12269.
 61. Barroso I. Genetics of type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2005 May;22(5):517-35. doi: 10.1111/j.1464-5491.2005.01550.x.
 62. Yoon KH, Lee JH, Kim JW, Cho JH, Choi YH, Ko SH, et al. Epidemic obesity and type 2 diabetes in Asia. *Lancet.* 2006 Nov 11;368(9548):1681-8. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69703-1.
 63. Lim SK, Kung AW, Sompongse S, Soontrapa S, Tsai KS. Vitamin D inadequacy in postmenopausal women in Eastern Asia. *Curr Med Res Opin.* 2008 Jan;24(1):99-106. doi: 10.1185/030079908x253429.
 64. Kolb H, Mandrup-Poulsen T. An immune origin of type 2 diabetes? *Diabetologia.* 2005 Jun;48(6):1038-50. doi: 10.1007/s00125-005-1764-9.
 65. Barendse E. Vitamin D role and use in prediabetes. *Endocr Pract.* 2010 May-Jun;16(3):476-85. doi: 10.4158/EP09195.RA.
 66. Borissova AM, Tankova T, Kirilov G, Dakovska L, Kovacheva R. The effect of vitamin D3 on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *Int J Clin Pract.* 2003 May;57(4):258-61.
 67. Bland R, Markovic D, Hills CE, Hughes SV, Chan SL, Squires PE, Hewison M. Expression of 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase in pancreatic islets. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004 May;89-90(1-5):121-5. doi: 10.1016/j.jsbmb.2004.03.115.
 68. Sugden JA, Davies JI, Witham MD, Morris AD, Struthers AD. Vitamin D improves endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus and low vitamin D levels. *Diabet Med.* 2008 Mar;25(3):320-5. doi: 10.1111/j.1464-5491.2007.02360.x.
 69. Hitman GA. Vitamin D, diabetic neuropathy and supplementation post-gestational diabetes. *Diabet Med.* 2012 Jan;29(1):1. doi: 10.1111/j.1464-5491.2011.03524.x.
 70. Greenhagen RM, Frykberg RG, Wukich DK. Serum vitamin D and diabetic foot complications. *Diabet Foot Ankle.* 2019 Feb 19;10(1):1579631. doi: 10.1080/2000625X.2019.1579631.
 71. Shillo P, Selvarajah D, Greig M, Gandhi R, Rao G, Wilkinson ID, et al. Reduced vitamin D levels in painful diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med.* 2019 Jan;36(1):44-51. doi: 10.1111/dme.13798.
 72. He R, Shen J, Liu F, Zeng H, Li L, Yu H, et al. Vitamin D deficiency increases the risk of retinopathy in Chinese patients with type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2014 Dec;31(12):1657-64. doi: 10.1111/dme.12581.
 73. Jarvandi S, Joseph L, Gougeon R, Dasgupta K. Vitamin supplementation and blood pressure in type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2012 Oct;29(10):1253-9. doi: 10.1111/j.1464-5491.2012.03627.x.
 74. Poolsup N, Suksomboon N, Plordplong N. Effect of vitamin D supplementation on insulin resistance and glycaemic control in prediabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med.* 2016 Mar;33(3):290-9. doi: 10.1111/dme.12893.
 75. Salehpour A, Shidfar F, Hosseinpanah F, Vafa M, Razaghi M, Amiri F. Does vitamin D3 supplementation improve glucose homeostasis in overweight or obese women? A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Diabet Med.* 2013 Dec;30(12):1477-81. doi: 10.1111/dme.12273.
 76. George PS, Pearson ER, Witham MD. Effect of vitamin D supplementation on glycaemic control and insulin resistance: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med.* 2012 Aug;29(8):e142-50. doi: 10.1111/j.1464-5491.2012.03672.x.
 77. Tohidi M, Bozorgmanesh M, Mohebi R, Khalili D, Saadat N, Khorrami N, et al. Non-linear association between 25-hydroxyvitamin D and the incidence of type 2 diabetes: a community-based nested case-control study. *Diabet Med.* 2013 Aug;30(8):934-8. doi: 10.1111/dme.12180.
 78. Grimnes G, Emaus N, Joakimsen RM, Figenschau Y, Jenssen T, Njølstad I, et al. Baseline serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in the Tromsø Study 1994-95 and risk of developing type 2 diabetes mellitus during 11 years of follow-up. *Diabet Med.* 2010 Oct;27(10):1107-15. doi: 10.1111/j.1464-5491.2010.03092.x.
 79. 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.
 80. Kim D. The role of vitamin D in thyroid diseases. *Int J Mol Sci.* 2017 Sep 12;18(9):1949. doi: 10.3390/ijms18091949.
 81. Babić Leko M, Jureško I, Rozić I, Pleić N, Gunjača I, Zemunik T. Vitamin D and the thyroid: A critical review of the current evidence. *Int J Mol Sci.* 2023 Feb 10;24(4):3586. doi: 10.3390/ijms24043586.
 82. Rafiq S, Jeppesen P. Is hypovitaminosis D related to incidence of type 2 diabetes and high fasting glucose level in healthy subjects: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutrients.* 2018;10:59. doi: 10.3390/nu10010059.
 83. Fu Z, Xu C, Shu Y, Xie Z, Lu C, Mo X. Serum 25-hydroxyvitamin D is associated with obesity and metabolic parameters in US children. *Public Health Nutr.* 2020;23:1214-22. doi: 10.1017/S13689800190001137.
 84. Ganji V, Zhang X, Shaikh N, Tangpricha V. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with prevalence of metabolic syndrome and various cardiometabolic risk factors in US children and adolescents based on assay-adjusted serum 25-hydroxyvitamin D data from NHANES 2001-2006. *Am J Clin Nutr.* 2011 Jul;94(1):225-33. doi: 10.3945/ajcn.111.013516.
 85. Kelishadi R, Farajzadegan Z, Bahreynian M. Association between vitamin D status and lipid profile in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Int J Food Sci Nutr.* 2014;65:404-10. doi: 10.3109/09637486.2014.886186.
 86. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr.* 2000 Sep;72(3):690-3. doi: 10.1093/ajcn/72.3.690.
 87. Antonucci R, Locci C, Clemente MG, Chicconi E, Antonucci L. Vitamin D deficiency in childhood: old lessons and current challenges. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2018 Mar 28;31(3):247-60. doi: 10.1515/jpem-2017-0391.
 88. Rahman S, Islam MT, Alam DS. Obesity and overweight in Bangladeshi children and adolescents: a scoping review. *BMC Public Health.* 2014 Jan 22;14:70. doi: 10.1186/1471-2458-14-70.
 89. Wakayo T, Whiting SJ, Belachew T. Vitamin D deficiency is associated with overweight and/or obesity among schoolchildren in Central Ethiopia: A Cross-Sectional Study. *Nutrients.* 2016 Apr 1;8(4):190. doi: 10.3390/nu8040190.
 90. Bellone S, Esposito S, Gigliore E, Genoni G, Fiorito C, Petri A, et al. Vitamin D levels in a paediatric population of normal weight and obese subjects. *J Endocrinol Invest.* 2014 Sep;37(9):805-9. doi: 10.1007/s40618-014-0108-3.
 91. Rojas LZ, Quintero-Lesmes DC, Gamboa-Delgado EM, Guio E, Serrano NC. Prevalence of vitamin D status and its association with overweight or obesity in a population of Colombian children and adolescents. *J Nutr Sci.* 2020 Nov 26;9:e55. doi: 10.1017/jns.2020.47.
 92. Fiamenghi VI, Mello ED. Vitamin D deficiency in children and adolescents with obesity: a meta-analysis. *J Pediatr (Rio J).* 2021 May-Jun;97(3):273-9. doi: 10.1016/j.jped.2020.08.006.
 93. Shulhai AM, Pavlyshyn H, Oleksandra S, Furdela V. The association between vitamin D deficiency and metabolic syndrome in Ukrainian adolescents with overweight and obesity. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2022 Jun;27(2):113-20. doi: 10.6065/apem.2142158.079.

Огляди

94. Большова ОВ, Малиновська ТМ, Спринчук НА, Каченюк ДА, Лукашук ІВ, Пахомова ВГ, та ін. Вітамін D, вітамін D-зв'язуючий білок і паратгормон у дітей і підлітків з ожирінням на тлі дисфункції гіпоталамусу. Український журнал Перинатологія і Педіатрія. 2023;2(94):97-105 (Bolshova OV, Malinivska TM, Sprynchuk NA, Kvachenyuk DA, Lukashuk IV, Pakhomova VH, et al. Vitamin D, vitamin D-binding protein and parathyroid hormone in obese children and adolescents with hypothalamic dysfunction. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023;2(94):97-105. Ukrainian). doi: 10.15574/PP.2023.94.97).
95. Turer CB, Lin H, Flores G. Prevalence of vitamin D deficiency among overweight and obese US children. *Pediatrics*. 2013 Jan;131(1):e152-61. doi: 10.1542/peds.2012-1711.
96. Yahyaoui S, Jmal L, Sammoud A, Abdenebi M, Jmal A, Boukthir S. Vitamin D deficiency is associated with metabolic syndrome in Tunisian children with obesity. *Tunis Med*. 2019 Dec;97(12):1353-6. PMID: 32173804.
97. Huang K, Jiang YJ, Fu JF, Liang JF, Zhu H, Zhu ZW, et al. The relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and glucose homeostasis in obese children and adolescents in zhejiang, China. *Endocr Pract*. 2015 Oct;21(10):1117-24. doi: 10.4158/EP15694.OR.
98. Wang L, Wang H, Wen H, Tao H, Zhao X. Relationship between HOMA-IR and serum vitamin D in Chinese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2016 Jul 1;29(7):777-81. doi: 10.1515/jpem-2015-0422.
99. Khor GL, Chee WS, Shariff ZM, Poh BK, Arumugam M, Rahman JA, Theobald HE. High prevalence of vitamin D insufficiency and its association with BMI-for-age among primary school children in Kuala Lumpur, Malaysia. *BMC Public Health*. 2011 Feb 11;11:95. doi: 10.1186/1471-2458-11-95.
100. Barja-Fernández S, Aguilera CM, Martínez-Silva I, Vazquez R, Gil-Campos M, Olza J, et al. 25-Hydroxyvitamin D levels of children are inversely related to adiposity assessed by body mass index. *J Physiol Biochem*. 2018 Feb;74(1):111-8. doi: 10.1007/s13105-017-0581-1.
101. Gutiérrez Medina S, Gavela-Pérez T, Domínguez-Garrido MN, Gutiérrez-Moreno E, Rovira A, Garcés C, Soriano-Guillén L. The influence of puberty on vitamin D status in obese children and the possible relation between vitamin D deficiency and insulin resistance. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2015 Jan;28(1-2):105-10. doi: 10.1515/jpem-2014-0033.
102. Sha Y, Huang L, Wang R, Yu B, Yao Y, Yu Y, Zhao Y. Vitamin D status and distribution in Beijing school aged children in 2016-2018. *Wei Sheng Yan Jiu*. 2022 Nov; 51(6):969-74. Chinese. doi: 10.19813/j.cnki.weishengyanjiu.2022.06.018.
103. Rahmadhani R, Zaharan NL, Mohamed Z, Moy FM, Jalaludin MY. The associations between VDR BsmI polymorphisms and risk of vitamin D deficiency, obesity and insulin resistance in adolescents residing in a tropical country. *PLoS One*. 2017 Jun 15;12(6):e0178695. doi: 10.1371/journal.pone.0178695.
104. Gariballa S, Al-Blawi GSM, Yasin J. Frequency of vitamin D receptor gene polymorphisms in a population with a very high prevalence of vitamin D deficiency, obesity, diabetes and hypertension. *Biomedicines*. 2023 Apr 18;11(4):1202. doi: 10.3390/biomedicines11041202.
105. Akter R, Afrose A, Sharmin S, Rezwan R, Rahman MR, Neelotpol S. A comprehensive look into the association of vitamin D levels and vitamin D receptor gene polymorphism with obesity in children. *Biomed Pharmacother*. 2022 Sep;153:113285. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113285.
106. Al-Daghri NM, Al-Attas OS, Alkharfy KM, Khan N, Mohammed AK, Vinodson B, et al. Association of VDR-gene variants with factors related to the metabolic syndrome, type 2 diabetes and vitamin D deficiency. *Gene*. 2014 Jun 1;542(2):129-33. doi: 10.1016/j.gene.2014.03.044.
107. Aguirre Castaneda R, Nader N, Weaver A, Singh R, Kumar S. Response to vitamin D3 supplementation in obese and non-obese Caucasian adolescents. *Horm Res Paediatr*. 2012;78(4):226-31. doi: 10.1159/000343446.
108. Corsello A, Macchi M, D'Oria V, Pigazzi C, Alberti I, Treglia G, et al. Effects of vitamin D supplementation in obese and overweight children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res*. 2023 Jun;192:106793. doi: 10.1016/j.phrs.2023.106793.
109. Vidailhet M, Mallet E, Bocquet A, Bresson JL, Briand A, Chouraqui JP, et al. Vitamin D: still a topical matter in children and adolescents. A position paper by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics. *Arch Pediatr*. 2012 Mar;19(3):316-28. doi: 10.1016/j.arcped.2011.12.015.

Список скорочень

ВД-ЗГ – вітамін D-зв'язуючий глобулін
ІР – інсулінорезистентність
ІМТ – індекс маси тіла
МТ – маса тіла
ПТТ – паратиреоїдний гормон
ЦД1 – цукровий діабет 1-го типу
ЦД2 – цукровий діабет 2-го типу
VDR – рецептор вітаміну D (Vitamin D receptor)

Vitamin D and VDR gene polymorphism as possible links in the genetic pathogenesis of obesity and diabetes mellitus in children and adolescents

T.M. Malinivska, V.L. Orlenko, V.V. Popova, L.K. Sokolova, V.I. Kravchenko, Yu.V. Buldyhina

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

Abstract. The prevalence of vitamin D (vit D) deficiency among the children's population is increasing every year, in parallel with this, the incidence of various endocrine pathologies in children and adolescents is also increasing. And since the end of the 20th century, an active study of the extrasosseous functions of vit D began. Then it was discovered that vit D, namely its active form 1,25-dihydroxyvitamin, is more like a hormone than classical vitamins in terms of its effect on the body. Mediating its effect on cells through the vitamin D receptor (VDR), vit D affects not only calcium and phosphorus homeostasis, but also the balance of the immune system, the level of certain hormones (parathyroid hormone) and anti-inflammatory cytokines. Just as the endocrine system as a whole is connected and represents one mechanism, vit D deficiency can cause certain malfunctions in its links. More and more researches are emerging about the possible triggering effect of vit D deficiency on the development of type 1 diabetes (T1D) and other autoimmune diseases. Studies were conducted which demonstrated the protective effect of taking vit D drugs by pregnant women and babies up to a year on the possible development of T1D. There is a study where taking of vitamin D by patients with T1D and type 2 diabetes (T2D) improved glycemic index and reduced the likelihood of complications. There are also numerous data on the direct impact of reduced vit D levels on the development of obesity and increased insulin resistance in children and adolescents. At the same time, there are some studies and meta-analyses that did not find the above-mentioned role of vit D in the development of T1D, T2D and obesity among children and adolescents. In the future, more researches are needed to understand the role of vit D in the development of endocrine pathology in children and adolescents.

Keywords: children and adolescents, vitamin D, VDR gene polymorphism, vitamin D-binding protein, parathyroid hormone, diabetes mellitus, obesity, treatment.

Для цитування: Маліновська ТМ, Орленко ВЛ, Попова ВВ, Соколова ЛК, Кравченко ВІ, Булдігіна ЮВ. Вітамін D і поліморфізм гена VDR як можливі ланки генетичного патогенезу ожиріння та цукрового діабету в дітей та підлітків. *Ендокринологія*. 2023;28(3):276-287. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-3.276.

Адрес для листування: Орленко Валерія Леонідівна, orleva@ukr.net; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Маліновська Тетяна Миколаївна, канд. мед. наук, провідний науковий співробітник відділу дитячої ендокринної патології, ORCID: 0000-0002-6534-8433; Орленко Валерія Леонідівна, д-р мед. наук, старш. наук. співроб., завідувачка науково-консультаційного відділу амбулаторно-профілактичної допомоги хворим з ендокринною патологією, ORCID: 0000-0002-8400-576X; Попова Вікторія Василівна, д-р мед. наук, старш. наук. співроб., завідувачка відділу профілактичної діабетології, ORCID: 0000-0002-4116-0671; Кравченко Віктор Іванович, д-р мед. наук, проф., завідувач відділу епідеміології ендокринних захворювань, ORCID: 0000-0001-7421-0981; Булдігіна Юлія Валеріївна, канд. мед. наук, старш. наук. співроб., провідний науковий співробітник відділу загальної ендокринної патології, ORCID: 0000000292192737; Соколова Любов Костянтинівна, д-р мед. наук, старш. наук. співроб., завідувачка відділу діабетології, ORCID: 0000-0003-0011-0106.

Особистий внесок: Маліновська Т.М. – вивчення літератури по темі, аналіз літературних джерел і написання тексту; Орленко В.Л. – вивчення літератури по темі, аналіз літературних джерел і написання тексту; Попова В.В. – вивчення літератури по темі, аналіз літературних джерел і написання тексту; Кравченко В.І. – аналіз літературних джерел і написання тексту; Булдігіна Ю.В. – написання, редагування статті; Соколова Л.К. – аналіз літератури та редагування тексту.

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 25.08.2023 р.; перероблена 01.09.2023 р.; прийнята до друку 15.09.2023 р.; надрукована 30.09.2023 р.

For citation: Malinovska TM, Orlenko VL, Popova VV, Sokolova LK, Kravchenko VI, Buldyhina YuV. Vitamin D and VDR gene polymorphism as possible links in the genetic pathogenesis of obesity and diabetes mellitus in children and adolescents. *Endokrynologia*. 2023;28(3): 276-287 DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-3.276.

Correspondence address: Orlenko Valeriia Leonidivna, orleva@ukr.net; State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Vyshgorodska Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Malinovska Tetyana Mykolayivna, Cand. Sci (Medicine), Leading Researcher of the Department of Pediatric Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0002-6534-8433; Orlenko Valeriia Leonidivna, Dr. Sci. (Medicine), Head of Department of Scientific and Advisory Preventive Care for Patients with Endocrine Disorders, ORCID: 0000-0002-8400-576X; Popova Victoria Vasyilivna, Dr. Sci. (Medicine), Senior Research Fellow, Head of the Prophylactic Endocrinology Department, ORCID: 0000-0002-4116-0671; Kravchenko Viktor Ivanovych, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Head of the Department of Epidemiology of Endocrine Diseases, ORCID: 0000-0001-7421-0981; Buldyhina Yuliya Valeriivna, Cand. Sci (Medicine), Senior of Science Collaborator, Leading Researcher of the Department of General Endocrine Pathology, ORCID: 0000000292192737; Sokolova Liubov Kostyantynivna, Dr. Sci. (Medicine), Senior Research Fellow, Head of Diabetology Department, ORCID: 0000-0003-0011-0106.

Personal contribution: Malinovska T.M. – study of literature on the topic, analysis of literary sources and writing a text; Orlenko V.L. – study of literature on the topic, analysis of literary sources and writing a text; Popova V.V. – study of literature on the topic, analysis of literary sources and writing a text; Kravchenko V.I. – analysis of literary sources and text writing; Buldyhina Yu.V. – writing, and editing an article; Sokolova L.K. – analysis of literature sources and text editing.

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 August 25, 2023; revised September 01, 2023; accepted September 15, 2023; published September 30, 2023.

Основні наукові досягнення відділу дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» як основа розвитку сучасної української дитячої ендокринології

О.В. Большова,
Н.А. Спринчук,
Т.М. Маліновська,
І.В. Лукашук,
Д.А. Кваченюк,
В.Г. Пахомова,
О.А. Вишневська,
О.Я. Самсон

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

Резюме. Відділ дитячої ендокринної патології (далі – Відділ) ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (далі – Інститут), сформований майже 50 років тому, на сьогодні є провідним закладом дитячої ендокринології в Україні. Стимул для створення Відділу в Україні було надано акад. В.П. Комісаренко, та підтриманий проф. Беніковою О.А., яка сформувала основні принципи української клінічної дитячої ендокринології. Головним напрямком наукових досліджень стало вивчення патології росту та статевого розвитку (СР) дітей та підлітків, яке і дотепер залишається пріоритетним науковим напрямком роботи Відділу. Поява нових сучасних біохімічних, гормональних, молекулярно-генетичних, інструментальних методів дослідження, зумовила принципово інший рівень проведення діагностики, диференційної діагностики, лікування ендокринної патології в дитячому та підлітковому віці. З кінця 1989 р. Відділ очолила канд. мед. наук О.В. Большова, під керівництвом якої цей напрямок набув подальшого розвитку. Так, уперше в Україні створено Реєстр хворих на низькорослість, викликану соматотропною недостатністю (СН), що дозво-

лило провести ретельне вивчення етіопатогенезу СН в дитячому та підлітковому віці, дозволяє отримувати коректні дані щодо кількості хворих на СН, визначати потреби в препаратах рекомбінантного гормону росту (рГР); уперше в Україні було здійснено комплексне клініко-гормональне дослідження стану фізичного та СР, вивчені механізми формування низькорослості, особливості функціонування системи гормон росту/інсуліноподібний чинник росту-1/ зв'язуючий білок інсуліноподібного чинника росту-3 (ГР/ІПЧР-1/ІПЧР-3Б-3) в дітей та підлітків на тлі різних ендокринних захворювань, вивчена динаміка змін цих показників у процесі лікування. Вперше виконано комплексне дослідження фізичного та гормонального стану, вивчені особливості секреції греліну в дітей із порушенням росту, запропоновані сучасні алгоритми діагностики та оптимальні схеми лікування дітей препубертатного віку з повною та частковою СН, затримкою внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР), ідіопатичною та сімейно-конституціональною низькорослістю та синдромом біологічно неактивного ГР (СБНГР). Запропоновані ефективні комбіновані схеми терапії з використанням рГР, препаратів цинку та вітаміну D (віт D). Вперше запропонована схема терапії препаратами рГР та аналогами, зокрема лютеїнізуючим гормоном-релізінг гормоном (ЛГ-РГ). Дослідження останніх років, головним чином, присвячені гормональним і молекулярно-генетичним дослідженням стану системи ГР/ІПЧР-1/ІПЧР-3Б-3/віт D/поліморфізм гена рецептора віт D та розробці сучасних методів діагностики та лікування на основі отриманих результатів. Крім того, велика увага приділяється вивченню особливостей етіопатогенезу, клініки та лікування цукрового діабету (ЦД) в дитячому та підлітковому віці. Результати досліджень стану щитоподібної залози в дітей та підлітків після впливу іонізуючого опромінювання внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС висвітлені в колективних наукових міжнародних публікаціях і монографіях. Колектив Відділу впровадив у практику охорони здоров'я України велику кількість нових методів діагностики та лікування різних захворювань залоз внутрішньої секреції в дитячому та підлітковому віці. Пріоритетність, актуальність і практична значущість цих розробок підтверджені патентами, монографіями, підручниками, посібниками, публікаціями у вітчизняних та міжнародних виданнях.

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

Минуло майже 50 років від дня створення Відділу Інституту. З моменту відкриття та до 1989 року науковим керівником Відділу була проф. Бенікова Олена Абрамівна, а з грудня 1989 року – д-р мед. наук, проф., лікар вищої категорії, заслужений лікар України Большова Олена Василівна. Завідувачкою клінічної частини відділу до 2005 р. була лікар вищої категорії Белякова Лариса Сергіївна, надалі – д-р мед. наук, лікар вищої категорії Спринчук Наталя Андріївна.

За цей час у Відділі виконано понад 10 науково-дослідних робіт, захищено 17 кандидатських та 3 докторські дисертації. Результати досліджень висвітлені в численних наукових публікаціях, монографіях, посібниках для лікарів, підручниках для студентів медичних вищих навчальних закладів України та методичних рекомендаціях, отриманих патентах, запропонованих нововведеннях і технологіях із діагностики та лікування ендокринних захворювань у дитячому та підлітковому віці.

Наукові дослідження й клінічні спостереження проф. Бенікової О.А. та її учнів стали основою для розвитку і становлення дитячої ендокринології в нашій країні [1, 2]. В основному дослідження

були присвячені вивченню диференціально-діагностичних критеріїв чоловічого [3, 4] та жіночого гіпогонадізму [5, 6], функції наднирників у дітей із церебральним, гіпофізарним і соматогенним нанизмом [7], стану вуглеводного обміну у хворих із різними формами затримки росту [8, 9], а також інструментальним [10, 11] та генетичним методам дослідження дітей із порушенням росту та СР [12].

Пріоритетним напрямком наукових досліджень була і залишається дотепер одна з найважливіших проблем сучасної ендокринології, а саме – патологія росту та статевого дозрівання дітей та підлітків.

Експериментальні дослідження, поява нових біохімічних, гормональних, молекулярно-генетичних, інструментальних методів дослідження обумовили принципово інший рівень проведення діагностики, диференційної діагностики, лікування різних клінічних форм дефіциту ГР (ДГР) та інших захворювань ендокринних залоз у дітей та підлітків [13-17].

Патологія росту займає одне з провідних місць у структурі дитячої ендокринної патології. Низькорослість супроводжує більшість ендокринних захворювань у дитячому та підлітковому віці,

Лекції

часто асоціюється з порушенням СР, та, поряд із лікуванням основної патології, потребує призначення додаткових медикаментозних засобів, спрямованих на корекцію показників фізичного розвитку [18, 19]. Виникнення затриманого або прискореного фізичного та СР зумовлено порушеннями в «системі росту» (ГР, ростові фактори, гонадотропіни, паратгормон, тиреоїдні та статеві гормони, інсулін, віт D, есенціальні мікроелементи) в дітей із СН, сімейно-конституціональною затримкою росту, нецукровим діабетом, передчасним статевим дозріванням, дисфункцією гіпоталамуса (ДГ), ожирінням, гіпокортицизмом і гіперкортицизмом, уродженим гіпотиреозом, гіпопаратиреозом, псевдогіпопаратиреозом, вродженою дисфункцією кори наднирників, синдромом Шерешевського-Тернера, інтерсексуалізмом, спондило-епіфізарною дисплазією [20-22].

Вперше в Україні створено Реєстр хворих на низькорослість, викликану СН. Це дозволило ретельно вивчити етіопатогенез СН у дитячому та підлітковому віці, простежити динаміку росту та СР хворих, які отримували препарати рГР та таких, які не лікувалися. Створення Реєстру дозволяє отримати коректні дані щодо кількості хворих на СН, визначити потреби в препаратах рГР [23, 24]. Вперше в Україні було здійснено комплексне дослідження стану фізичного та СР дітей та підлітків з ендокринною патологією, наведено механізми формування низькорослості на тлі різних ендокринних захворювань. Дані, внесені до Реєстру, були передані в МОЗ України та стали основою для першого республіканського реєстру пацієнтів із ДГР.

У значної частини пацієнтів із низькорослістю встановлено наявність порушень у системі ГР/чинники росту, у першу чергу, це стосується такого захворювання як СН, за якого відбувається різке зниження ГР, ІПЧР-1 та ІПЧР-ЗБ-З [13]. На кінцевий зріст дітей, хворих на ДГР, найвагоміший вплив мають: вік і зріст хворого на початку лікування, тривалість лікування та його ефективність, особливості пубертату (термін пубертатного періоду, кістковий вік і зріст хворого на момент початку пубертату) [25, 26]. За незадовільним прогнозом росту доцільним є застосування медикаментозного гальмування початку пубертації аналогами ЛГ-РГ. Виявлено наявність обмежених резервів секреції ГР у дітей із сімейно-конституціональною низькорослістю, що призводить до затримки росту. Показано, що на відміну від дітей, хворих на СН, діти

з затримкою росту сімейно-конституціонального генезу мають нормальні рівні ІПЧР-1 (відповідно кістковому віку) як у допубертатному, так і в пубертатному періоді, що може бути використано як допоміжний метод диференціальної діагностики СН та сімейно-конституціональної затримки росту [27].

У частини пацієнтів низькорослість спостерігається на тлі збереженого або несуттєво зниженого викиду ГР при проведенні діагностичних тестів. Однією з таких форм низькорослості є ЗВУР, яка становить приблизно 20% від усіх випадків низькорослості в дітей. З'ясування характеру соматотропної функції в таких дітей та визначення груп пацієнтів із ЗВУР, які потребують лікування рГР важливо не тільки для корекції росту, а й для запобігання таких метаболічних негативних наслідків, як серцево-судинні захворювання, інсулінорезистентність, цукровий діабет 2-го типу, порушення розвитку нервової системи, когнітивні порушення. Вперше виконано комплексне дослідження фізичного та гормонального стану дітей препубертатного віку з низькорослістю, які народилися з ознаками ЗВУР [28]. Вперше визначений вміст віт D та його взаємозв'язок із ІПЧР-1 у такої групи пацієнтів [29], а також вперше в Україні вивчено вміст кислотно-лабільної субодиноці в плазмі крові дітей препубертатного віку з низькорослістю внаслідок ЗВУР та нормальним вмістом ГР [30]. Доведено, що дефіцит росту в дітей із ЗВУР асоціювався зі значущим зниженням рівнів ІПЧР-1 та ІПЧР-ЗБ-З тривалий час після народження і супроводжувався вірогідним зниженням рівнів кислотно-лабільної субодиноці в сироватці крові, до того ж у 36,0% випадків виявлено різке зниження цього показника ($>$ мінус 1,5 SD), незалежно від стану соматотропної функції. Встановлено, що найнижчі рівні кислотно-лабільної субодиноці пов'язані з найбільшим відставанням у рості пацієнтів із ЗВУР. Крім того, встановлено прямий кореляційний зв'язок між зниженими рівнями кислотно-лабільної субодиноці та ІПЧР-1.

Відставання в зрості та СР є частим ускладненням цукрового діабету 1-го типу (ЦД1) в дітей та підлітків і спостерігається відповідно у 27,2% та в 10,3% пацієнтів [31]. До порушення росту найбільше схильні ті діти, в яких ЦД1 маніфестував у ранньому віці (особливо до 5 року життя), діти, які мають тяжкі діабетичні ускладнення (у першу чергу, універсальну діабетичну ангіопатію та гепатопатію) та поганий глікемічний контроль

захворювання. Маніфестація ЦД в дітей та підлітків супроводжується підвищенням соматотропної функції гіпофіза на перших етапах захворювання, поліпшення глікемічного контролю призводить до зниження активності соматотрофів гіпофіза. Проведення функціональної проби з гормоном росту-рилізинг гормоном виявило зниження резервних можливостей соматотропної функції гіпофіза в дітей при тривалому, незадовільно контрольованому, ускладненому перебігу ЦД1 як із відставанням у рості, так і без нього. У дітей, які страждають ЦД1 як із відставанням у рості, так і без нього, відзначається десинхронізація ритму (збільшення частоти) та підвищення амплітуди викидів ГР у нічний час.

Порушення росту та СР встановлено також у дітей із нецукровим діабетом – відставання в рості (до мінус 4,5 стандартного відхилення, standard deviation, SD) та СР відзначається в більшості (85,72%) хворих усіх вікових груп у поєднанні з затримкою осифікації в чверті хворих [32]. Відставання фізичного та СР найхарактерніше для дітей, які захворіли в ранньому віці та не мали належної компенсації нецукрового діабету та дітей з органічним ураженням центральної нервової системи, що асоціювалося зі зниженням стимульованої та спонтанної секреції ГР й зниженням рівнів ІПЧР-1 і ІПЧР-ЗБ-3. Доведена роль часткової недостатності ГР та зниження рівнів ІПЧР-1 і ІПЧР-ЗБ-3 в механізмі виникнення низькорослості в дітей, хворих на нецукровий діабет [33].

Діти та підлітки з ДГ мають прискорення фізичного розвитку у всіх вікових групах на тлі підвищеного рівня ІПЧР-1, зниженого рівня ІПЧР-ЗБ-3, нормального базального та високого стимульованого рівнів ГР. Показано, що підвищення рівня ІПЧР-1 та інсуліну на тлі зниження рівня ІПЧР-ЗБ-3 сприяє досягненню нормального або високого росту хворих на ДГ. У хлопчиків із ДГ та затримкою статевого дозрівання виявлено зниження рівня лютеїнізуючого гормону в крові при нормальному вмісті ФСГ та тестостерону. У віці від 11 до 16 років у більшості дівчаток і хлопчиків спостерігається підвищення базального рівня пролактину в крові, що супроводжується порушенням оваріально-менструального циклу в дівчат та затримкою статевого дозрівання у хлопців. Встановлена пряма залежність порушення секреції ГР від відсотка надлишку маси тіла (МТ) [34].

Значна затримка росту (до 5,4 SD) та СР спостерігаються у хворих на уроджений гіпотиреоз за умови затриманих термінів лікування та

супроводжуються порушенням у системі ГР-ІПЧР-1- ІПЧР-ЗБ-3, а саме – відбувається вірогідне зниження рівнів спонтанного, базального та стимульованого ГР, показників ІПЧР-1 і ІПЧР-ЗБ-3 [35]. Замісна терапія L-тироксидом вже на першому році лікування призводить до значного, але неповного відновлення темпів росту та нормалізації рівнів ГР і ІПЧР-1 у третини хворих.

Для дітей, хворих на ідіопатичний гіпопаратиреоз, характерною є затримка росту (до – 3 SDS) та нормальний СР, а для хворих на псевдогіпопаратиреоз – поєднання затримки росту та прискорення СР зі значним надлишком МТ. Зниження стимульованого рівня ГР спостерігали у хворих на аутоімунне поліендокринне захворювання 1-го типу, які мали затримку росту та СР внаслідок довготривалого застосування кортикостероїдів і кетоконазолу. Вперше встановлено, що виражена затримка росту (до мінус 3 SD) в дітей, хворих на псевдогіпопаратиреоз, зумовлена вірогідним зниженням стимульованого рівня ГР та рівнів ІПЧР-1 та ІПЧР-ЗБ-3 на тлі наявності надлишку МТ (≥ 2 SD) і прискореного СР. У хворих на гіпопаратиреоз і псевдогіпопаратиреоз необхідно визначати базальну і стимульовану секрецію ГР та рівні ІПЧР-1 із метою визначення категорії пацієнтів, які потребують лікування препаратами рГР [36].

У пацієнтів із гіперкортицизмом (хвороба та синдром Іценка-Кушинга) була виражена затримка росту (≥ 3 SD) і СР на тлі різко зниженого стимульованого рівня ГР, зниженого вмісту ІПЧР-1 та ІПЧР-ЗБ-3 й затримки процесів осифікації (понад 2 роки); затримка росту супроводжується підвищеною МТ, диспластичним типом ожиріння; після хірургічного лікування секреція ГР і ростові чинники відновлюються лише частково [37]. Встановлено, що причиною низькорослості дітей із гіперкортицизмом є, у першу чергу, гіперкортизолемія та зниження спонтанної та стимульованої секреції ГР. Темпи росту хворого покращуються після нормалізації рівня кортизолу, попри те, що секреція ГР може залишатися зниженою.

Низькорослість також була при ураженні центральної нервової системи, а саме при центральному передчасному СР. Новим фактом є визначення суттєво підвищених рівнів ІПЧР-1 та ІПЧР-ЗБ-3 в крові дітей із центральним передчасним СР і вірогідним ($p < 0,01$) падінням цих показників на тлі лікування ЛГ-РГ [38].

Синтез, секреція й біологічна дія ГР та ІПЧР-1 відбуваються за участю багатьох чинників, у тому

Лекції

числі – есенціальних мікроелементів, до яких відносять цинк, селен, марганець, хром, мідь, залізо, йод, молібден, кобальт.

У наших дослідженнях вперше науково обґрунтовано необхідність вивчення показників вмісту есенціальних мікроелементів у сироватці крові та волоссі дітей із різними формами низькорослості з метою ранньої діагностики порушень мікроелементного забезпечення, що сприятиме підвищенню ефективності лікування захворювання. Вперше отримані відомості щодо забезпеченості есенціальними мікроелементами дітей із різними формами низькорослості з урахуванням віку та статі пацієнтів; встановлено наявність суттєвого дефіциту есенціальних мікроелементів (у першу чергу, цинку, селену, марганцю). Встановлено сильний кореляційний зв'язок між показниками ІПЧР-1 та цинку в плазмі крові в групі дітей із низькорослістю, спричиною СН; у волоссі виявлено вірогідний середній кореляційний зв'язок між цими показниками. У плазмі крові дітей із СБНГР встановлено вірогідний середній кореляційний зв'язок між показниками ІПЧР-1 та рівнем цинку в плазмі крові. Для пацієнтів із повною та частковою СН, СБНГР та сімейно-конституціональною низькорослістю характерним є суттєве зниження вмісту цинку в плазмі крові та волоссі дітей. У дітей із СН встановлено вірогідне зниження вмісту селену, марганцю, хрому, міді в плазмі крові, а в пацієнтів із СБНГР – зниження вмісту селену, хрому, міді [39-41].

Визначений суттєвий вплив додавання цинку на підвищення рівня ІПЧР-1 при комбінованій терапії в дітей із низькорослістю, що викликана СН та при сімейно-конституціональній затримці росту [42-45]. Ми запропонували ще один варіант комбінованої терапії для лікування низькорослості, що базується на визначенні факту суттєвого впливу цинку на підвищення рівня ІПЧР-1, який є важливим ланцюгом системи росту. Застосування препаратів цинку в комплексній терапії дітей із низькорослістю, зумовленою СН, та з сімейно-конституціональною формою затримки росту, сприяє вірогідному прискоренню швидкості росту, зменшенню ступеня відставання росту та кісткового віку, асоціюється з вірогідним збільшенням рівня ІПЧР-1 у плазмі крові. Включення до комплексної терапії препаратів, що містять цинк (цинк-сульфат) рекомендовано дітям, незалежно від віку, статі та ступеня відставання в рості. Рекомендовані дози цинк-сульфату становлять: для дітей від 4 до 10 років – 124 мг/добу, від 10 до 18 років – 248-

372 мг/добу. Доза препаратів рГР за такої умови повинна становити 25-30 мкг/кг/добу [46].

Однією з маловивчених проблем ендокринології є ДГР в пацієнтів постпубертатного віку. При маніфестації захворювання в дитячому віці головною метою лікування є досягнення задовільних показників росту протягом дитинства та юнацтва. Однак, не можна ігнорувати участь ГР в інших метаболічних процесах і безумовного значення наявності його дефіциту в пацієнтів молодого віку з погляду на формування патології серця, судин, кісткової тканини, нервової системи тощо. СН у підлітка в період переходу до дорослого віку після досягнення фінального росту та в молодих дорослих може призвести до серйозних порушень стану здоров'я.

На жаль, найбільш загальною практикою є припинення лікування пацієнтів із СН при досягненні фінального зросту. В Україні хворі з підтвердженою СН безплатно забезпечуються препаратами рГР до досягнення 18-річного віку. Після цього віку практично всі хворі припиняють лікування, що призводить до різкого погіршення як соматичного, так і психологічного стану пацієнтів. Відсутність патогенетичного лікування може призводити до накопичення низки чинників кардіоваскулярного ризику та мати негативний вплив на стан серцево-судинної системи, викликати гемодинамічні порушення і призводити до ранньої захворюваності та смертності вже в молодому віці. В Україні дослідження в цьому напрямку не проводились, і у 2014 році нами була розпочата робота з метою підвищення ефективності лікування, визначення чинників кардіоваскулярного ризику та профілактики серцево-судинних ускладнень у пацієнтів із СН, що виникла в дитячому віці та продовжує спостерігатися в молодому дорослому віці. У результаті виконаного дослідження вперше в Україні вивчені особливості показників ліпідного обміну в осіб із СН, що виникла в дитинстві та продовжує спостерігатись у молодому дорослому віці; вперше в Україні вивчені рівні високочутливого С-реактивного білка (С-РБ) за умови тривалого ДГР в пацієнтів із СН, що виникла в дитинстві та продовжує мати місце в молодому дорослому віці [47]. У молодих дорослих із ДГР, що виник у дитинстві, на тлі різкого зниження секреції ГР, ІПЧР-1 та ІПЧР-ЗБ-3 трапляється суттєве підвищення рівнів високочутливого С-РБ у плазмі крові пацієнтів обох статей порівняно з контролем. Це може значно підсилювати ризик розвитку раннього

атеросклерозу та серцево-судинних захворювань у хворих на СН вже в молодому віці. У молодих дорослих із СН, які не отримували лікування препаратами рГР, встановлено суттєве зниження стимульованого викиду ГР, рівнів ІПЧР-1 та ІПЧР-ЗБ-3 в плазмі крові що свідчить про наявність суворого ДГР, який продовжує спостерігатися після закінчення підліткового періоду. Встановлена сильна або дуже висока пряма кореляція рівнів ІПЧР-1 та рівня аполіпопротеїну А1 (апоА1), сильна або дуже висока зворотна кореляція рівнів ІПЧР-1 та рівня аполіпопротеїну В (апоВ), сильна або дуже висока зворотна кореляція рівнів ІПЧР-1 та співвідношення апоВ/апоА1). Встановлена сильна зворотна кореляція між рівнями С-РБ та рівнями ІПЧР-1 і ІПЧР-ЗБ-3. На тлі терапії препаратами рГР відбувається поступове підвищення рівнів ІПЧР-1 вже з самого початку терапії (через 6 міс. після терапії). СН із маніфестацією в дитинстві, яка зберігається в молодому дорослому віці, асоціюється із порушенням функції серцево-судинної системи, а саме – зниженням маси міокарда лівого шлуночка, стоншенням ендотеліальної стінки судин, збільшенням епікардіальної жирової тканини. Встановлені позитивні зміни на тлі призначення препаратів рГР [48, 49]. Науково обґрунтована доцільність продовження/відновлення терапії препаратами рГР із метою зниження факторів кардіоваскулярного ризику в пацієнтів молодого віку, що виникла в дитинстві [50].

Пацієнтам у віці 18 років та старшим із СН, що виникла в дитинстві, крім підтвердження наявності ДГР (визначення базального та стимульованого рівня ГР), необхідно додатково досліджувати рівні апоА1 і апоВ у сироватці крові та їхнє співвідношення, високочутливий С-РБ у крові. У разі виявлення збільшення рівнів апоВ і С-РБ, зниження рівнів апоА1 у крові пацієнту показано лікування препаратами рГР, починаючи з дози 0,033 мг/кг МТ з можливою корекцією дози надалі. Рекомендовано внесення отриманих даних до Протоколів обстеження і лікування пацієнтів із СН для раннього виявлення кардіоваскулярного ризику та профілактики серцево-судинної патології.

Поряд із вивченням низькорослості, що пов'язана з суттєвим ДГР, було виконано цікавий фрагмент щодо дослідження пацієнтів із СБНГР, за якого в пацієнта зі значним відставанням у рості визначають нормальний стимульований викид ГР разом на тлі значного зниження ІПЧР-1. Створення алгоритму диференційної діагностики

низькорослості на тлі збереженої соматотропної функції та прогнозування ефективності лікування таких хворих є вкрай важливим для визначення тактики лікування. Вперше виконано комплексне дослідження фізичного і гормонального стану дітей та підлітків, хворих на СБНГР, описані клінічні прояви й фенотип дітей, хворих на СБНГР [51].

Визначено, що нормальні базальні та стимульовані показники ГР разом із вірогідно зниженими значеннями ІПЧР-1, за шкалою стандартного відхилення – SD ІПЧР-1, є лабораторними критеріями СБНГР. Для підтвердження діагнозу СБНГР запропонована чотириденна проба на чутливість до ГР. Подальшого розвитку набуло застосування тесту на генерацію ІПЧР-1 до ГР для диференційної діагностики низькорослості зі збереженою соматотропною функцією і прогнозування лікування препаратами рГР [52, 53]. Вперше в Україні в пацієнтів із СБНГР встановлено найбільш суттєве підвищення греліну (Ghrelin, Ghr) в перші години після засинання та під час фізіологічного нічного піка ГР порівняно з дітьми, хворими на СН і здоровими [54].

Ожиріння серед дітей та підлітків України стабільно займає друге місце за поширеністю та рівнем захворюваності в структурі дитячої ендокринної патології та залишається значною медико-соціальною проблемою. Підліткове ожиріння, пов'язане в багатьох випадках із ДГ, асоціюється з високим ризиком розвитку артеріальної гіпертензії, атеросклерозу, ЦД, порушенням статевої функції тощо. За сучасними уявленнями, ДГ – це нейроендокринний синдром, зумовлений дисфункцією гіпоталамо-гіпофізарної системи та проявляється, головним чином, гормонально-обмінними порушеннями та вегетативно-судинними розладами. Збільшення МТ може бути зумовлене порушенням синтезу або продукції гормонів, що беруть участь у регуляції харчової поведінки. Ghr – відкритий нещодавно пептидний гормон, що має властивості рилізінг-ГР й інші метаболічні та ендокринні функції, відіграє важливу роль у регуляції біохімічних процесів, пов'язаних із травленням, в основному, шляхом впливу на синтез різних ферментів [55]. В Україні до недавнього часу не здійснювали досліджень щодо участі Ghr у патогенезі ендокринних захворювань у дитячому та підлітковому віці.

Ми виконали порівняльний аналіз рівнів лептину та Ghr у плазмі крові дітей і підлітків залежно від форми та ступеня ожиріння на тлі ДГ [56-58].

Лекції

Встановлено, що концентрація Ghg у крові має зворотну кореляцію з ІМТ, жировою МТ, розміром адипоцитів, концентрацією лептину, обестатина, із позитивним енергетичним балансом. Ожиріння на тлі ДГ в дітей та підлітків супроводжується низьким рівнем Ghg та високим рівнем лептину в плазмі крові. Рівень Ghg у дітей з ожирінням був вірогідно нижчим, ніж в осіб контрольної групи, і залежав від ступеня ожиріння. При ожирінні III рівень Ghg був найнижчим. Вміст Ghg у пацієнтів із ДГ вірогідно знижений і простежується тенденція до його зменшення за прогресування ожиріння.

Незалежно від статі, у дітей і підлітків гіперлептинемія та гіпогрелінемія значною мірою пов'язані зі ступенем та формою ожиріння. При вісцеро-абдомінальній формі ожиріння (порівняно з глітеофеморальною формою) зафіксовано істотно нижчий рівень Ghg та вищий рівень лептину. Також встановлено порушення добових ритмів секреції Ghg: його рівень натще значно знижений у дітей із метаболічним синдромом (МС). Визначення рівня Ghg дозволяє розширити арсенал специфічних маркерів ефективності лікування – ми встановили, що підвищення концентрації Ghg до норми на тлі лікування ожиріння, свідчить про ефективність лікування, при зниженні МТ, рівень Ghg підвищується до показників норми [59].

Вперше в Україні здійснено вивчення вмісту Ghg у дітей із СН, а саме дослідження впливу Ghg на секрецію ГР в пацієнтів із повною та частковою СН [60]. Встановлено підвищення вмісту Ghg у крові через 2 години після засинання як у хворих на СН, так і в здорових дітей. За результатами тесту з клонідином у пацієнтів із недостатністю ГР виявлено зниження рівня Ghg, що може свідчити про порушення зворотного зв'язку між секрецією ГР та вмістом Ghg у крові.

Особливості вуглеводного та ліпідного обміну в дітей та підлітків із МС свідчать про те, що вже в дитинстві відбувається формування патологічних ланок метаболізму, які серйозно загрожують у зрілому віці розвитком характерних для МС серцево-судинних й інших ускладнень [61]. Виявлення маркерів МС вже в такому молодому віці, на наш погляд, буде досить цінним для здійснення профілактичних і лікувальних заходів, спрямованих запобігати розвитку типових для МС серцево-судинних захворювань та їхніх ускладнень. Виявлені в дітей та підлітків асоціативні взаємозв'язки лептину з рівнем інсуліну і дисліпидемією переважно

при вісцеро-абдомінальному типу ожиріння, дозволяють говорити про вплив гіперлептинемії на формування і прогресування синдрому інсулінорезистентності й пов'язаних із ним захворювань [17].

Епідеміологічні дослідження в усьому світі демонструють важливу роль віт D у регуляції гормонально-метаболічного гомеостазу в організмі. Недостатність/дефіцит віт D, проблема, яка широко поширена в усьому світі та має доволі значний вплив на стан здоров'я людей.

Здійснені нами клінічні дослідження показали, що існує зв'язок між віт D та віссю ГР/ІПЧР-1 у дітей із СН. 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 МНГГ (83,33%), ніж з ізольованим ДГР (68,49%) внаслідок більшої частки дітей із 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 МНГГ на тлі значного дефіциту віт D спостерігався вірогідно менший пік стимульованого викиду ГР та вірогідно нижчий вміст ІПЧР-1. Проведення діагностики та лікування СН вимагає попередньої оцінки й моніторингу вмісту 25(ОН)D у сироватці крові пацієнтів для отримання коректного уявлення про стан системи ГР/ІПЧР-1 [62, 63].

За практично однакових ауксологічних показників (МТ, ступінь відставання в рості та кістковому віці) значна частка дітей із низькорослістю (часткова й повна СН, СБНГР) мала недостатність віт D. Пік викиду ГР при повній СН за умов дефіциту віт D був вірогідно нижчим, ніж у дітей із вмістом віт D понад 50 нмоль/л. У пацієнтів із частковою і повною СН, які мають різке зниження фонового, стимульованого рівнів ГР та різке зниження ІПЧР-1, встановлено прямий кореляційний зв'язок між цими показниками й рівнем віт D. У дітей із високим стимульованим рівнем ГР та низькими показниками ІПЧР-1 виявлено пряму кореляцію зі ступенем відставання в рості.

Вперше в Україні визначено рівень віт D у дітей препубертатного віку з низькорослістю внаслідок ЗВУР. Встановлено дефіцит віт D у 67,0% та недостатність у 33,0% пацієнтів із симетричною формою ЗВУР [29]. Діти з симетричним типом ЗВУР в 3,6 раза мали вищі шанси мати недостатність

віт D порівняно з асиметричним. Прямий кореляційний зв'язок між SD ІПЧР-1 та вмістом віт D встановлено в пацієнтів із симетричним типом ЗВУР. Наявність прямої кореляції між рівнем віт D і ГР та ІПЧР-1 має суттєве практичне значення, а саме є підґрунтям для додаткового призначення препаратів віт D пацієнтам із ДГР, які отримують лікування рГР.

Більшість дітей та підлітків із низькорослістю (СН, ідіопатична низькорослість, ЗВУР, СБНГР), а також пацієнти з ожирінням на тлі ДГ та з ЦД1 мають дефіцит або недостатність 25-гідроксикальциферолу в сироватці крові. Необхідне подальше дослідження стану системи ГР/ІПЧР-1 на тлі різного рівня забезпеченості віт D у дітей та підлітків з ендокринною патологією. Це допоможе встановити участь віт D у патогенезі різних форм низькорослості, що зі свого боку дозволить розробити низку сучасних рекомендацій із профілактики та лікування зазначених захворювань.

Наявність гіповітамінозу D потребує відповідної корекції, а саме – додавання до комплексної терапії препаратів віт D у вікових дозах. Дефіцит віт D у дітей із ДГР повинен бути нормалізований до початку терапії препаратами ГР. Додавання препаратів віт D дозволяє, незалежно від стану соматотропної функції гіпофіза, підвищити швидкість росту таких пацієнтів і досягти ними цільового кінцевого зросту. До переліку досліджень при обстеженні дітей із низькорослістю, ожирінням на тлі ДГ та з ЦД1 рекомендовано включати визначення рівня віт D у плазмі крові, незалежно від типу захворювання та стану соматотропної функції.

На сьогодні, за активного розвитку медико-молекулярної генетики та відкриття нових соматотропін-регулюючих біологічних чинників, таких як ІПЧР та їхні зв'язуючі білки, інтерлейкіни, грелін та інші, погляд на етіопатогенез, діагностику й лікування СН починає змінюватись.

Віт D діє через свій рецептор (vitamin D receptor, *VDR*), який відіграє ключову роль у мінералізації кісток, всмоктуванні кальцію в кишківнику та диференціюванні клітин. Функціональні дослідження кожного поліморфізму в гені *VDR* продовжуються, і в кількох дослідженнях показано, як поліморфізми *VDR* були пов'язані зі зростом людини [64]. Виконаний аналіз розподілення частот алелей та генотипів поліморфного локусу (rs1544410) гена *BsmI* в групі пацієнтів з ідіопатичною низькорослістю показав, що частота

алелей поліморфізму *BsmI VDR* становила 44,4% для алелі G і 55,6% для алелі A. Було встановлено, що носійство алелі A поліморфного локусу rs1544410 *BsmI* гена *VDR* вірогідно асоціюється з ризиком розвитку ідіопатичної низькорослості. У всіх дітей із ІН, незалежно від поліморфного локусу rs1544410 *BsmI* гена *VDR*, виявлено гіповітаміноз D. У дітей із поліморфним варіантом G/*GBsmI VDR* було виявлено дефіцит віт D, а в дітей із поліморфними варіантами G/A й A/A *BsmI VDR* виявлено недостатність віт D. ІПЧР-1 в усіх обстежених був у межах норми, однак найнижчий показник траплявся в пацієнтів із поліморфним варіантом G/*GBsmI VDR* [65].

Оцінка ризику розвитку СН на основі вивчення розподілу частот алелей та генотипів поліморфного локусу rs1544410 *BsmI* гена *VDR* показала, що найчастіше в дітей як з ізольованою СН, так і з множинною гіпофізарною недостатністю зустрічалась алель GA (43,8% та 83,3% відповідно). Аналіз розподілення частот алелей та генотипів поліморфного локусу (rs1544410) гена *Bsm I* в групі пацієнтів із СН показав, що в цілому по групі алель G/A була присутня в більше, ніж у половини пацієнтів (54,56%) та зустрічалась вдвічі частіше, ніж у групі порівняння. Носійство алелі G поліморфного локусу rs1544410 *Bsm I* гена *VDR* вірогідно асоціюється з ризиком розвитку СН [66].

Пацієнти – носії алелі G/A мали найменший ступінь відставання в рості – H-SDS вірогідно відрізнявся від H-SD пацієнтів, які мали алель A/A. При проведенні інсулінового тесту вірогідна різниця показників піка викиду ГР встановлена в пацієнтів-носіїв алелі GG та AA, GG та GA. Гіповітаміноз D мали 83,33% дітей із множинним дефіцитом гормонів гіпофіза та 68,49% з ізольованою СН. Недостатність віт D зафіксована в носіїв всіх трьох типів алелів. Поглиблене вивчення гена *VDR* дозволяє виявити поліморфні варіанти, які можуть призводити до структурних чи функціональних змін експресії білка та слугувати короткостроковим маркером потенціалу росту. Проте, дослідження *VDR* гена продовжуються, й у низці досліджень було показано суперечливі дані про розподіл частот генотипів різних локусів цього гена, що створює основу подальших робіт у цій галузі.

Вивчення віт D – стану та його взаємозв'язок із гормональними та імунологічними показниками розпочато також не тільки в пацієнтів із патологією росту, а й при ожирінні на тлі ДГ. Так, виконані дослідження рівнів 25(OH)D у плазмі крові дітей

Лекції

та підлітків з ожирінням на тлі ДГ виявили наявність дефіциту віт D у 56,3%, недостатність – у 32,2%, а нормальна забезпеченість – тільки в 11,5% пацієнтів з ожирінням. Рівні віт D-зв'язуючого білка були вірогідно нижчими в групі 25(ОН)D до 50 нмоль/л порівняно з групою 25(ОН)D понад 50 нмоль/л. У 18,8% обстежених рівень віт D знижувався з підвищенням рівня паратгормону. Рівні гормону в групі хворих з ожирінням були суттєво вищими, ніж у хворих із надлишковою МТ.

Порівняльний аналіз вмісту 25(ОН)D залежно від тяжкості ожиріння показав зниження його рівня в дітей та підлітків в залежності від ступеня ожиріння: надлишкова МТ – $69,3 \pm 5,14$ нмоль/л, 1-й ступінь – $52,6 \pm 4,17$ нмоль/л, 2-й ступінь – $36,2 \pm 3,75$ нмоль/л, 3-й ступінь – $23,1 \pm 3,12$ нмоль/л ($p < 0,05$). Отримані дані свідчать про необхідність продовження досліджень, спрямованих на встановлення взаємного впливу надлишкової жирової тканини та дефіциту віт D на метаболічні процеси.

Для застосування коректної терапії принципово важливим є чітке виділення кожної форми патології росту та СП, причин її виникнення, проведення диференційної діагностики з метою визначення тактики лікування, тому що неадекватна терапія (у першу чергу, гормональними препаратами) може бути чинником відсутності рістстимулюючого ефекту або навіть призвести до зниження показників дефінітивного росту. Результати виконаних багаторічних досліджень стали основою для запровадження нових та оптимізації чинних методів діагностики й лікування відставання в рості різної етіології, ЦД, захврювань щитоподібної залози, передчасного статевого дозрівання, ожиріння на тлі ДГ.

Відомо, що основною терапевтичною альтернативою для дітей із СН є терапія препаратами рГР, яка забезпечує збільшення як короткострокового, так і кінцевого зросту. Попри ефективність та доцільність лікування препаратами рГР, частина пацієнтів залишаються без лікування, відбуваються серйозні діагностичні помилки. У багатьох випадках лікування рГР розпочинають із запізненням або використовують неадекватні дози препарату, тому показники кінцевого зросту пацієнтів залишалися незадовільними. Ми довели доцільність призначення препаратів рГР дітям із відставанням у рості на тлі різної ендокринної патології. Препарати рГР є ефективним методом корекції росту не тільки при СН ($0,025$ - $0,035$ мг/кг/добу), а також при сімейній низькорослості ($0,04$ мг/кг/

добу), адреногенітальному синдромі ($0,04$ мг/кг/добу), синдромі Шерешевського-Тернера ($0,045$ - $0,05$ мг/кг/добу), спондило-епіфізарній дисплазії ($0,04$ - $0,08$ мг/кг/добу), ВУЗР [67-69]. У пацієнтів із СБНГР зареєстровано вірогідно нижчу чутливість до ГР порівняно з дітьми, хворими на СН. Оптимальною стартовою дозою препаратів рГР для лікування хворих на СБНГР є $0,035$ мг/кг на добу з подальшим підвищенням дози до $0,05$ мг/кг на добу при незадовільному ростовому ефекті. Три-вале лікування препаратами рГР в дозі $0,035$ мг/кг на добу та $0,05$ мг/кг на добу є ефективним і безпечним [70].

У рамках міжнародних досліджень доведено ефективність пролонгованого препарату рГР у пацієнтів препубертатного віку з СН, ефективність нових рістстимулюючих препаратів [71-74].

Виконано поглиблене вивчення клінічного та гормонального стану дітей препубертатного віку з СН на тлі довготривалої терапії рГР, вивчена динаміка вмісту ІПЧР-1 і ІПЧР-ЗБ-3 в сироватці крові дітей із ДГР на тлі лікування рГР. Доведено, що рівень ІПЧР-1 у хворих на СН є не тільки діагностичним, а й прогностичним критерієм ефективності лікування рГР [65]. Хворі на СН належать до групи ризику з розвитку гострої недостатності надниркових залоз у стресових ситуаціях. Тривала, постійна замісна терапія препаратами рГР стимулює фізичний розвиток, збільшує швидкість росту, покращує прогноз кінцевого зросту. Водночас на тлі лікування спостерігаються зміни в біохімічних (лужна фосфатаза) та гормональних (ІПЧР-1, ІПЧР-ЗБ-3, вільний T_4 , кортизол) показниках. Встановлено вірогідне підвищення рівня лужної фосфатази вже через 3 місяці після терапії рГР і стійке підвищення протягом 9 місяців лікування. Цей показник можна застосовувати як додатковий критерій ефективності лікування препаратами рГР. Початок лікування препаратами рГР у молодшому віці (до 8 років) призводить до досягнення оптимальних значень кінцевого зросту. Дітям препубертатного віку, хворим на СН, рекомендовано довготривалу терапію препаратами рГР з початковою дозою $0,025$ мг/кг МТ, яка поступово збільшується до оптимальної дози $0,033$ мг/кг.

Обґрунтована доцільність використання принципово нової схеми комбінованого лікування в дітей та підлітків із низькорослістю та незадовільним прогнозом кінцевого зросту [75, 76], яка дозволяє значно збільшити дефінітивний зріст хворих. Нова схема терапії включає комбіноване

застосування антигонадотропних препаратів і препаратів рГР. Поєднання препаратів рГР та аналогів ЛГ-РГ (трипторелін 1,8 мг при МТ до 30 кг та 3,75 мг – при МТ понад 30 кг 1 раз на 28 днів, або 11,25 мг один раз на 3 міс.) значно ефективніша для покращення показників росту, ніж монотерапія рГР у хворих із раннім або нормальним початком пубертатії та низьким прогнозованим зростом. Комбіноване лікування аналогами ЛГ-РГ та рГР показано дітям зі значною затримкою в рості та швидкому прогресуванні ознак статевого дозрівання. Таке лікування доцільно застосовувати при центральному передчасному СР, ізольованій СН, спонділо-епіфізарній дисплазії, адреногенітальному синдромі, СБНГР. Пролонгація тривалості періоду росту до закриття епіфізів призводить до вірогідного збільшення кінцевого зросту пацієнта, незалежно від статі.

Також запропонована та запроваджена схема комбінованої терапії (препарати рГР і віт D), яка сприяє вірогідному прискоренню росту (у середньому на плюс 0,8 см через 6 місяців після лікування, $p < 0,05$) в пацієнтів препубертатного віку, які народилися з ознаками ЗВУР [75].

У дітей із низькорослістю спостерігають різну ростову відповідь (РВ) на терапію рГР, яка є результатом інтегрованого балансу між дозою рГР та реакцією тканин хворого на рГР, а також залежить від дози препарату, віку дитини на початок терапії, генетичних й індивідуальних особливостей пацієнта. РВ характеризує чутливість дитини до рГР і відрізняється від традиційних показників, таких як абсолютна швидкість росту або відносна швидкість росту в SD, які вказують на абсолютний зріст або нормалізацію росту пацієнта порівняно з нормативним зростом за стандартними таблицями зросту дитячого населення.

Оскільки РВ на терапію рГР за 1-2 роки лікування є вищою і визначає загальний ростовий ефект, тому важливо мати точний прогноз РВ ще на початку терапії рГР. Доведено, що лікування рГР в дітей із СН супроводжується значним підвищенням швидкості росту в 76,7% дітей за перші 2 роки лікування. Виявлено пряму кореляційну залежність між приростом зросту SD за 1-й рік терапії й базальними показниками зросту в SDS та лужної фосфатази. Також доведено, що рівень ІПЧР-1 сироватки крові може слугувати як маркером ДГР, так і предиктором РВ на терапію рГР. Вперше розроблено та впроваджено в клінічну практику прогностичний алгоритм і прогностичну таблицю РВ

на терапію рГР для дітей із СН, що дозволить виявляти дітей із низькою РВ, в яких лікування рГР у стандартній дозі є менш ефективним [76].

Патологія щитоподібної залози також не перебуває поза увагою співробітників Відділу. Так, здійснено вивчення особливостей вегетативної регуляції серця, функціонального стану церебральних і периферичних судин у дітей пубертатного віку з гіпертрофічною формою автоімунного тиреоїдиту, досліджені можливості низько енергетичного лазерного впливу на організм при лікуванні автоімунного тиреоїдиту. Вперше встановлені деякі патофізіологічні механізми вегето-судинних змін і новий підхід до їхньої корекції, виявлено порушення (напруга або зниження) адаптаційно-приспосувальних механізмів організму. Визначено спосіб виявлення чинників ризику дистрофічних змін серцево-судинної системи при вродженому гіпотиреозі в дітей та підлітків [77, 78]. Встановлено особливості гіпофізарно-тиреоїдної системи в дітей із рідкісними формами низькорослості [79, 80].

Патологія щитоподібної залози й дотепер перебуває в центрі уваги з точки зору впливу іонізуючого випромінювання після аварії на Чорнобильській АЕС.

З перших днів після аварії співробітники Відділу багаторазово працювали в складі медичних бригад, виїжджали в постраждалі регіони України, здійснювали медичний огляд населення та надавали медичну допомогу, брали участь у дослідженнях стану ендокринної системи постраждалого населення. Результати досліджень було обговорено на конференціях різного рівня, зокрема на міжнародних конференціях і симпозіумах [81-84]. У після-аварійні роки продовжували здійснювати спостереження за дітьми та підлітками з контрольованих регіонів, лікування та моніторинг пацієнтів із доброякісними та злоякісними пухлинами щитоподібної залози [85-87]. Результати досліджень стану щитоподібної залози в дітей та підлітків після впливу іонізуючого опромінювання висвітлено в колективних наукових міжнародних публікаціях і монографіях [88-90].

У Відділі також виконані та виконуються дослідження, присвячені й іншому серйозному ендокринному захворюванню в дитячому та підлітковому віці, а саме – ЦД1 [91].

Вперше було виконано дослідження стану імунної системи при ЦД1 в дитячому та підлітковому віці, встановлено важливі імунологічні особливості, що притаманні дітям і підліткам із

Лекції

вперше виявленим ЦД1 – зниження вмісту в крові CD3⁺-клітин (загальної кількості Т-клітин), CD4⁺-клітин (Т-хелперів/індукторів) та CD56⁺-клітин (природних клітин-кілерів), вираженість цього зниження залежить від швидкості клінічної маніфестації й ступеня метаболічного контролю захворювання [92, 93].

Крім того, виконано комплексне інструментальне дослідження функціонального стану серцево-судинної системи в підлітків, хворих на ЦД1, виявлено порушення вегетативної регуляції ритму серця, мозкових і периферичних судин зумовлених змінами як симпатичних, так і парасимпатичних впливів вегетативного контролю, вперше здійснено дослідження стану периферичної гемодинаміки в дітей із ЦД1 [94]. У 72% хворих спостерігаються різноспрямовані порушення адаптаційно-приспосувальних механізмів (їхнє напруження – у 13,4% та зниження – у 58,5% пацієнтів). Частіше напруження адаптаційно-приспосувальних механізмів реєструється за тривалості ЦД1 понад 5 років, а їхнє зниження – за поганого глікемічного контролю. Зміни тонуусу мозгових артерій дрібного та середнього калібру відмічаються вже на першому році захворювання навіть при суб- та оптимальному глікемічному контролі.

Виконаний порівняльний аналіз глікемічного контролю в дітей та підлітків із ЦД1 на інсулінотерапії шляхом багаторазових ін'єкцій інсуліну та помпової інсулінотерапії з урахуванням безперервного моніторингу глікемії. Доведена ефективність використання моніторингу в дітей та підлітків для індивідуалізованої оцінки рівня глікемії, за такої умови цільовим показником А1с вважають його значення <7,0%. Однак, у кожному випадку рівень цільового А1с повинен бути індивідуалізованим для кожного пацієнта. Використання безперервного моніторингу глікемії в поєднанні з інсуліновою помпою, як правило, є ефективнішим, особливо, якщо моніторинг інтегрується в помпу із сенсорним підсиленням. Доцільно проводити безперервний моніторинг глікемії дітям і підліткам із ЦД1 незалежно від тривалості хвороби та способу інсулінотерапії [95].

У дітей із ЦД1 встановлено наявність екзокринної недостатності підшлункової залози [96]. Розроблено практичні рекомендації для раннього виявлення коморбідного стану при ЦД1 – целиакії (верифіковано визначенням алелі генів HLA-DQ2/DQ8), яка може впливати на стан панкреатодуоденальної системи, викликаючи в ній різні

морфофункціональні порушення, що можуть мати несприятливий вплив на перебіг ЦД1. У 24% дітей із ЦД1 діагностовано типову целиакію (інтестинальні прояви та синдром мальабсорбції I та II ступенів), у 26,3% – атипову целиакію, у 26,3% (гастроінтестинальні прояви: порушення об'єму та консистенції випорожнень, метеоризм, абдомінальний біль, знижений апетит) [97].

Результати виконаних досліджень набули широкого впровадження в роботу дитячих лікувальних закладів України, у навчальний процес педіатричного факультету Національного медичного університету ім. акад. О.О. Богомольця та кафедри ендокринології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, були використані при розробці нормативних документів МОЗ України [98-100], стали основою перших республіканських реєстрів пацієнтів із СН і пацієнтів із ЦД1, висвітлені в багатьох підручниках [101-107], посібниках для студентів та лікарів різного профілю [108-113].

Таким чином, Відділ є підрозділом, в якому було сформовано передумови створення нового самостійного напрямку в медицині – спеціальності «дитяча ендокринологія». Співробітники Відділу спільно з іншими підрозділами Інституту на сучасному науковому та методичному рівні проводять цікаві, актуальні дослідження, які складають основу для подальшого розвитку клінічної дитячої ендокринології. Більшість досліджень проведено вперше в Україні і є пріоритетними у вивченні етіопатогенезу, клінічних особливостей, діагностики, диференційної діагностики, лікування основних захворювань ендокринної системи в дитячому та підлітковому віці.

Список використаної літератури

1. Benikova YeA. Diagnosis, differential diagnosis and evaluation of treatment outcomes for the main forms of growth retardation [author's abstract]. Kiev; 1971. 44 p. Russian.
2. Benikova YeA, Kurbanov TG. Growth disorders in children and adolescents. Kyiv: Zdorovya; 1976. 117 p. Russian.
3. Benikova YeA, Demchenko VN, Yuginov OG, Zlatnik AA, Makarenko GI, Yermenko VN, et al. Selective venography of the testicles and testosterone levels in selective blood samples of patients with cryptorchidism. Problems of Endocrinology. 1982;(12):38-42. Russian.
4. Reznikov AG, Varga SV, Benikova YeA, Boyarskaya OYA, Volkova NV, Demchenko VN, et al. A new functional test using the antiandrogen niflotide for the study of gonadotropic reserves of the hypothalamic-pituitary system. Problems of Endocrinology. 1985;(2):15-8. Russian.
5. Bolshova YeV. Disorders of the sexual development of girls due to gonadal dysgenesis. In: Krupko-Bolshova YuA. Gynecological endocrinology of girls and girls. Kyiv: Zdorovya; 1986. p. 121-43. Russian.

6. Bolshova YeV. Comparative study of the effectiveness of various methods of treating patients with Shereshevsky-Turner syndrome. *Problems of Endocrinology*. 1987;(5):36-40. Russian.
7. Дерев'яно ДІ. Глюкокортикоїдна функція надниркових залоз у хворих на гіпофізарний нанізм. *Педіатрія, акушерство і гінекологія*. 1969;(5):21-21 (Derevyanko DI. Glucocorticoid function of adrenal glands in patients with pituitary dwarfism. *Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*. 1969;(5):21-21. Ukrainian).
8. Смирнов АГ. Обґрунтування інсулінотерапії при різних формах затримки росту. *Педіатрія, акушерство і гінекологія*. 1971;(3):6-8 (Smyrnov AN. Justification of insulin therapy for various forms of growth retardation. *Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*. 1971;(3):6-8. Ukrainian).
9. Smirnov AG. Status of carbohydrate metabolism in patients with various forms of growth retardation. *Problems of Endocrinology*. 1971;(4):7-11. Russian.
10. Bolshova OV, Golota OV. Ultrasound and hormonal criteria for the effectiveness of therapy in patients with the syndrome of «functioning» ovaries. *Endokrinologiya*. Kyiv: Zdorov'ya; 1988. Issue 18. p. 47-60. Russian.
11. Benikova YeA, Yuginov OG, Reznikov AG, Zlatnik AA, Yemrenko VN, Makarenko GI, et al. Clinical and radiological substantiation of the choice of tactics for the treatment of cryptorchidism. *Clinical Surgery*. 1982;(6):34-8. Russian.
12. Benikova YeA, Buzhiyevskaya TI, Silvanskaya YeM. Genetics of endocrine diseases. Kyiv: Naukova Dumka; 1993. 400 p. Russian.
13. Большова ОВ, Спринчук НА. Вміст інсуліноподібного фактору росту-1 у дітей та підлітків з різною ендокриною патологією. *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. 2005;(1):49-52 (Bolshova OV, Sprynchuk NA. The content of insulin-like growth factor-1 in children and adolescents with various endocrine pathologies. *Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*. 2005;(1):49-52. Ukrainian).
14. Спринчук НА. Клініко-діагностичні особливості та молекулярно-генетичні аспекти деяких форм низькорослості: ізольований дефіцит гормону росту, синдром біологічно неактивного гормону росту, рецепторна нечутливість до гормону росту (огляд літератури і власні дослідження). *Ендокринологія*. 2009;14(2):253-61 (Sprynchuk NA. Clinical-diagnostic features and molecular-genetic aspects of some forms of stunting: isolated deficiency of growth hormone, syndrome of biologically inactive growth hormone, receptor insensitivity to growth hormone (literature review and own research). *Endokrynologia*. 2009;14(2):253-61. Ukrainian).
15. Большова ОВ, Спринчук НА, Вишневіська ОА, Самсон ОЯ, Музь ВА, Пахомова ВГ, та ін. Затримка росту у дітей: діагностика, лікування, прогнозування ростової відповіді на лікування рекомбінантним гормоном росту (методичні рекомендації). Київ: Здоров'я; 2012. 34 с. (Bolshova OV, Sprynchuk NA, Vyshnevskaya OA, Samson OYa, Muz VA, Pakhomova VH, et al. Growth retardation in children: diagnosis, treatment, prediction of growth response to treatment with recombinant growth hormone (guidelines). Kyiv: Zdorov'ya; 2012. 34 p. Ukrainian).
16. Bolshova EV, Ryznychuk MA, Kvacheniuk DA. Analysis of the vitamin D receptor BSM1 gene polymorphism in children with growth hormone deficiency. *Wiadomosci Lekarskie*. 2021;74(3 Pt 1):498-503. doi: 10.36740/WLek202103121.
17. 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 із низькорослістю. *Репродуктивна ендокринологія*. 2022;(1-2):35-8 (Bolshova OV, Sprynchuk NA, Kvachenyuk 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. *Reproductive Endocrinology*. 2022;(1-2):35-8. Ukrainian). doi: 10.18370/2309-4117.2022.63.34-38.
18. Большова ОВ, Самсон ОЯ, Спринчук НА, Дерев'яно ДІ, Дерев'яно АА, Вишневіська ОА, та ін. Сучасні аспекти лікування низькорослості у дітей з передчасним статевим дозріванням (огляд літератури і власні дані). *Ендокринологія*. 2011;16(2):200-11 (Bolshova OV, Samson OYa, Sprynchuk NA, Derevyanko DI, Derevyanko AA, Vyshnev'ka OA, et al. Modern aspects of treatment of short stature in children with precocious puberty (literature review and own data). *Endokrynologia*. 2011;16(2):200-11. Ukrainian).
19. Большова ОВ, Самсон ОЯ, Спринчук НА. Шляхи оптимізації лікування хворих із незадовільним прогнозом кінцевого зросту. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2012;(2):54-61 (Bolshova OV, Samson OYa, Sprynchuk NA. Ways to optimize treatment in patients with poor prognosis of final growth. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*. 2012;(2):54-61. Ukrainian).
20. Большова ОВ, Самсон ОЯ, Спринчук НА, Вишневіська ОА, Музь НМ, Лукашук ІВ, та ін. Низькорослість: удосконалення діагностики та вибір оптимальної тактики лікування. *Український журнал дитячої ендокринології*. 2016;(2):35-43 (Bolshova OV, Samson OYa, Sprynchuk NA, Vyshnevskaya OA, Muz NM, Lukashuk IV, et al. Short stature: improving the diagnosis and choice of optimal treatment strategy. *Ukrainian Journal of Pediatric Endocrinology*. 2016;(2):35-43. Ukrainian).
21. Дерев'яно ГА, Большова ОВ, Дерев'яно ДІ, Самсон ОЯ. Особливості клінічного перебігу захворювання та фізичного розвитку хворих на інтерсексуалізм (методичні рекомендації). *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. 2004; 2:44-7 (Derevyanko GA, Bolshova OV, Derevyanko DI, Samson OYa. Peculiarities of the clinical course of the disease and physical development of patients with intersexualism (guidelines). *Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*. 2004;(2):44-7. Ukrainian).
22. Большова ОВ, Самсон ОЯ, Вишневіська ОА, Лукашук ІВ. Порушення статевого розвитку у хворих з генетично детермінованими синдромами. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2005;(1):26-32 (Bolshova OV, Samson OYa, Vyshnevskaya OA, Lukashuk IV. Disorders of sexual development in patients with genetically determined syndromes. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*. 2005;(1):26-32. Ukrainian).
23. Bolshova YeV, Matyushko IV. Ukrainian register of growth pathology [abstract]. In: 3rd International Symposium of Novo Nordisk; 1998 Sep 17-19; Крым, Ukraina. 1998. p. 43-4. Russian.
24. Большова ОВ, Спринчук НА, Вишневіська ОА. Клініка, діагностика та лікування затримки росту в дитячому та підлітковому віці (методичні рекомендації). Київ: Здоров'я; 2012. 25 с. (Bolshova OV, Sprynchuk NA, Vyshnevskaya OA. Clinic, diagnosis and treatment of growth retardation in childhood and adolescence (guidelines). Kyiv: Zdorov'ya; 2012. 25 p. Ukrainian).
25. Самсон ОЯ, Большова ОВ, Спринчук НА, Вишневіська ОА, Дерев'яно ДІ, Дерев'яно ГА, та ін. Статевий розвиток та його вплив на остаточний зріст хворих з різною ендокриною патологією. *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. 2006;(4):35-8 (Samson OYa, Bolshova OV, Sprynchuk NA, Vyshnevskaya OA, Derevyanko DI, Derevyanko GA, et al. Sexual development and its influence on the final height of patients with various endocrine pathologies. *Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*. 2006;(4):35-8. Ukrainian).
26. Большова ОВ, Самсон ОЯ, Музь ВА. Особливості перебігу пубертатного періоду у хворих з соматотропною недостатністю. *Методи медикаментозної корекції статевого дозрівання*. *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. 2005;(2):41-3 (Bolshova OV, Samson OYa, Muz VA. Peculiarities of the pubertal period in patients with somatotrophic insufficiency. *Methods of medical correction of puberty*. *Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*. 2005;(2):41-3. Ukrainian).
27. Большова ОВ, Спринчук НА, Пахомова ВГ, винахідники; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», патентовласник. Процес диференційної діагностики гіпофізарного та конституціонального нанізму. Патент України № 13889. 2006 Квіт 17 (Bolshova OV, Sprynchuk NA, Pakhomova VH, inventors; SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», assignee. The process of differential diagnosis of pituitary and constitutional dwarfism. Patent of Ukraine 13889. 2006 Apr 17. Ukrainian).
28. Bolshova YeV, Sprynchuk NA, Muz NN, Vishnevskaya OA, Kul'chitskaya NO. Features of the clinical and hormonal status of children and adolescents with intrauterine growth retardation. *Pediatrics*. Eastern Europe. 2015;9(1):79-87. Russian.
29. Большова ОВ, Музь НМ, Кваченюк ДА, Ризничук МО. Рівень вітаміну D у дітей з затримкою внутрішньоутробного розвитку на тлі нормосоматотропіемії. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2020;16(2):104-10 (Bolshova OV, Muz NM, Kvacheniuk DA, Ryznychuk MO. Vitamin D content in children with short stature due to intrauterine growth restriction against normosomatotropinemia.

Лекції

- International Journal of Endocrinology (Ukraine). 2020;16(2):104-10. Ukrainian). doi: 10.22141/2224-0721.16.2.2020.201294.
30. Большова ОВ, Музь НМ. Вміст кислотно-лабільної субодиниці в крові дітей з ознаками затримки внутрішньоутробного розвитку на тлі нормосоматотропінемії. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2020;16(1):32-8 (Bolshova OV, Muz NM. Acid-labile subunit content in the blood of children with signs of intrauterine growth retardation against the background of normosomatotropinemia. International Journal of Endocrinology (Ukraine). 2020;16(1):32-8. Ukrainian). doi: 10.22141/2224-0721.16.1.2020.199125.
 31. Попова ВВ. Динаміка соматостативного розвитку дітей, хворих на цукровий діабет, в залежності від клінічних особливостей перебігу захворювання [автореферат]. Київ: ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»; 1997. 19 с. (Porova VV. Dynamics of somatostatic development of children with diabetes, depending on the clinical features of the course of the disease [master's thesis]. Kyiv: State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 1997. 19 p. Ukrainian).
 32. Большова ОВ, Музь ВА. Діагностика та лікування нецукрового діабету (методичні рекомендації). Київ: Здоров'я; 2006. 26 с. (Bolshova OV, Muz VA. Diagnosis and treatment of diabetes insipidus (guidelines). Kyiv: Zdorov'ya; 2006. 26 p. Ukrainian).
 33. Большова ОВ, Музь ВА, Самсон ОЯ. Нецукровий діабет у дітей та підлітків. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2009;20(2):55-7 (Bolshova OV, Muz VA, Samson OYa. Diabetes insipidus in children and adolescents. International Journal of Endocrinology (Ukraine). 2009;20(2):55-7. Ukrainian).
 34. Малиновська ТМ, Большова ОВ. Особливості фізичного розвитку дітей та підлітків з гіпоталамічним синдромом пубертатного періоду. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2004;(6):23-7 (Malinovska TM, Bolshova OV. Peculiarities of physical development of children and adolescents with hypothalamic syndrome during puberty. Pediatrics, Obstetrics and Gynecology. 2004;(6):23-7. Ukrainian).
 35. Bolshova EV. Hypothyroidism in children and adolescents. In: Karachentsev YuI, Kazakov AV, Kravchun NA, P'ina IM, editors. 100 Selected Lectures on Endocrinology (second issue). Kharkiv: S.A.M.; 2014. p. 389-401. (Russian).
 36. Дерев'янюк ГА, Большова ОВ, Шевченко ПО, Дерев'янюк ДІ. Діагностика і клінічні ознаки первинного гіперпаратиреозу у дітей (огляд літератури і власні спостереження). Ендокринологія. 2004;9(2):19-20 (Derevyanko HA, Bolshova OV, Shevchenko IYu, Derevyanko DI. Diagnosis and clinical signs of primary hyperparathyroidism in children (literature review and own observations). Endokrynologia. 2004;9(2):19-20. Ukrainian).
 37. Большова ОВ, Малиновська ТМ. Особливості фізичного та статевого розвитку дітей та підлітків з порушенням функції кори надниркових залоз. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2011;(5):26-31 (Bolshova OV, Malinovska TM. Peculiarities of physical and sexual development of children and adolescents with impaired function of the adrenal cortex. Pediatrics, Obstetrics and Gynecology. 2011;(5):26-31. Ukrainian).
 38. Большова ОВ, Самсон ОЯ, Спринчук НА, Вишневіська ОА. Клініка та лікування передчасного статевого розвитку, викликаного пухлинами головного мозку. Педіатрія, акушерства та гінекологія. 2003;(2):61-3 (Bolshova OV, Samson OYa, Sprynchuk NA, Vyshnevskaya OA. Clinic and treatment of premature sexual development caused by brain tumors. Pediatrics, Obstetrics and Gynecology. 2003;(2):61-3. Ukrainian).
 39. Большова ОВ, Пахомова ВГ. Вміст есенціальних мікроелементів у волоссі дітей з низькорослістю внаслідок соматотропної недостатності. Science Rise: Medical Science. 2016;4(3): 58-64 (Bolshova OV, Pakhomova VH. Content of essential trace elements in the hair of children with short stature due to somatotrophic insufficiency. Science Rise: Medical Science. 2016;4(3):58-64. Ukrainian). doi: 10.15587/2313-8416.2016.67690.
 40. Большова ОВ, Пахомова ВГ. Вміст інсуліноподібного фактора росту 1 та есенціальних мікроелементів у плазмі крові в дітей із різними формами низькорослості. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2016;(3):70-5 (Bolshova OV, Pakhomova VH. The content of insulin-like growth factor 1 and essential trace elements in blood plasma in children with various forms of short stature. International Journal of Endocrinology (Ukraine). 2016;(3):70-5. Ukrainian).
 41. Пахомова ВГ, Большова ОВ. Вміст есенціальних мікроелементів в організмі дітей з відставанням у зрості в залежності від ступеня низькорослості. Science Rise: Medical Science. 2016;(2):50-6 (Pakhomova VH, Bolshova OV. The content of essential trace elements in the body of children with growth retardation depending on the degree of short stature. Science Rise: Medical Science. 2016;(2):50-6. Ukrainian). doi: 10.15587/2519-4798.2016.72754.
 42. Большова ОВ, Пахомова ВГ, винахідники; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» патентовласник. Спосіб корекції сімейно-конституціональної затримки росту у дітей. Патент України № 72818. 2012 Чер 25 (Bolshova OV, Pakhomova VH, inventors; SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», assignee. The method of correction of family-constitutional growth retardation in children. Patent of Ukraine 72818. 2012 June 25. Ukrainian).
 43. Пахомова ВГ, Большова ОВ, винахідники; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», патентовласник. Спосіб лікування затримки росту у дітей з соматотропною недостатністю. Патент України № 71055. 2012 Сер 17 (Pakhomova VH, Bolshova OV, inventors; SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», assignee. The method of treatment of growth retardation in children with somatotrophic deficiency. Patent of Ukraine 71055. 2012 Aug 17. Ukrainian).
 44. Большова ОВ, Пахомова ВГ. Корекція затримки росту у дітей з соматотропною недостатністю (нововведення). Інформаційний бюлетень Національної академії медичних наук України. Випуск 41. Київ; 2016. С. 33 (Bolshova OV, Pakhomova VH. Correction of growth retardation in children with somatotrophic deficiency (innovation). Newsletter of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine. Issue 41. Kyiv; 2016. p. 33. Ukrainian).
 45. Большова ОВ, Ткачова ТО, Вишневіська ОА. Рівень С-реактивного білка в плазмі крові молодих дорослих із соматотропною недостатністю, що виникла в дитинстві. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2016; (4):9-13 (Bolshova OV, Tkachova TO, Vyshnevskaya OA. Level of C-reactive protein in blood plasma of young adults with childhood-onset somatotrophic insufficiency. International Journal of Endocrinology (Ukraine). 2016;(4):9-13. Ukrainian).
 46. Большова ОВ, Вишневіська ОА, Музь ВА, Ткачова ТО, Малиновська ТМ, Самсон ОЯ. Дефіцит гормону росту в молодих дорослих із маніфестацією в дитячому віці: ліпідний спектр та стан серцево-судинної системи (огляд літератури та власні спостереження). Ендокринологія. 2015;20(1):438-46 (Bolshova OV, Vyshnevskaya OA, Muz VA, Tkachova TO, Malinovska TM, Samson OYa. Growth hormone deficiency in young adults presenting in childhood: lipid profile and cardiovascular status (review of the literature and own observations). Endokrynologia. 2015;20(1):438-46. Ukrainian).
 47. Ткачова ТО, Вишневіська ОА, Большова ОВ. Вивчення рівнів аполіпопротеїнів А1, аполіпопротеїнів В у сироватці крові та їх співвідношення у молодих дорослих з нелікованою соматотропною недостатністю з маніфестацією в дитинстві. Science Rise: Medical Science. 2016;(9):58-63 (Tkachova TO, Vyshnevskaya OA, Bolshova OV. Evaluation of apolipoprotein A1, apolipoprotein B levels in the blood serum and their ratio in young adults with untreated somatotrophic deficiency appeared in childhood. Science Rise: Medical Science. 2016;(9):58-63. Ukrainian). doi: 10.15587/2519-4798.2016.77799.
 48. Большова ОВ, Ткачова ТО, винахідники; «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», патентовласник. Спосіб визначення необхідності тривалої замісної терапії препаратами гормону росту у осіб постпубертатного віку та молодих дорослих з соматотропною недостатністю. Патент України № 101192. 2015 Сер 25 (Bolshova OV, Tkachova TO, inventors; SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine»; assignee. A method of determining the need for long-term replacement therapy with growth hormone drugs in post-pubertal individuals and young adults with somatotrophic insufficiency. Patent of Ukraine 101192. 2015 Aug 25. Ukrainian).
 49. Спринчук НА. Клінічні особливості пацієнтів, хворих на синдром біологічно неактивного гормону росту. Міжнародний медичний

- журнал. 2019;25(2):65-9 (Sprynchuk NA. Clinical features of patients with syndrome of biologically inactive growth hormone. *International Medical Journal*. 2019;25(2):65-9. Ukrainian).
50. Спринчук НА, Большова ОВ, 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 (Sprynchuk NA, Bolshova OV, inventors; SI «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, Kovarsky type, and receptor insensitivity to growth hormone in children with short stature. Patent of Ukraine 63324. 2011 Oct 10. Ukrainian).
 51. Спринчук НА, Самсон ОЯ, Большова ОВ. Роль тесту на генерацію інсуліноподібного фактору росту-1 в діагностиці та прогнозі лікування дітей із збереженою соматотропною функцією. Сучасна педіатрія. 2019;(2):35-40 (Sprynchuk NA, Samson OYA, Bolshova OV. The role of insulin-like growth factor-1 generation test in diagnosis and prognosis of treatment for children with a preserved somatotrophic function. *Sovremennaya Pediatriya*. 2019;(2):35-40. Ukrainian). doi: 10.15574/SP.2019.98.35.
 52. Спринчук НА, Большова ОВ. Вміст греліну в плазмі крові дітей із синдромом біологічно неактивного гормону росту. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2018;14(5):9-15 (Sprynchuk NA, Bolshova OV. Ghrelin content in blood plasma of children with biologically inactive growth hormone syndrome. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2018;14(5):9-15. Ukrainian). doi: 10.22141/2224-0721.14.5.2018.142678.
 53. Sato T, Nakamura Y, Shiimura Y, Ohgusu H, Kangawa K, Kojima M. Structure, regulation and function of ghrelin. *J Biochem*. 2012 Feb;151(2):119-28. doi: 10.1093/jb/mvr134.
 54. Малиновська ТМ. Грелін – структура, функції та його роль в організмі (огляд літератури). *Ендокринологія*. 2009;11(2):263-72 (Malinovska TM. Ghrelin - structure, functions and its role in the body (literature review). *Endokrynologia*. 2009;11(2):263-72. Ukrainian).
 55. Большова ОВ, Малиновська ТМ. Вміст греліну та лептину в плазмі крові в дітей та підлітків із дисфункцією гіпоталамуса. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2018;14(8):719-24 (Bolshova OV, Malinovska TM. The content of ghrelin and leptin in the blood plasma of children and adolescents with hypothalamic dysfunction. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2018;14(8):719-24. Ukrainian). doi: 10.22141/2224-0721.14.8.2018.154849.
 56. Bolshova EV, Malinovska TN. Serum Ghrelin (Ghr) level in adolescents with hypothalamic dysfunction (HD) associated with obesity. *International conference on childhood obesity: conference book*; 2017 Jul 5-8; Lisbon, Portugal. p. 89. Available from: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/http://cioi-childhoodobesity.com/wp-content/uploads/2017/09/BOOK-CIOI-2017.pdf. [Accessed 10th April 2023].
 57. Большова ОВ, Малиновська ТМ, винахідники; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» патентовласник. Спосіб контролю ефективності зниження маси тіла дітей та підлітків з ожирінням на тлі дисфункції гіпоталамуса. Патент України № 129213. 2018 Жов 25 (Bolshova OV, Malinovska TM, inventors; SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine»; assignee. The method of controlling the effectiveness of reducing the body weight of children and adolescents with obesity against the background of hypothalamic dysfunction. Patent of Ukraine 129213. 2018 Oct 25. Ukrainian).
 58. Большова ОВ, Самсон ОЯ, Кульчицька НО, Вишневецька ОА, Спринчук НА, Малиновська ТМ, та ін. Вміст греліну у крові хворих на соматотропну недостатність. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2011;(1):45-9 (Bolshova OV, Samson OYA, Kulchitskaya NO, Vyshnevskaya OA, Sprynchuk NA, Malinovskaya TM, et al. Ghrelin secretion in growth hormone deficient patients. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*. 2011;(1):45-9. Ukrainian). doi: 0.24026/1818-1384.1(34).2011.86160.
 59. Малиновська ТМ, Большова ОВ. Метаболічний синдром у дітей та підлітків: особливості клінічного перебігу, показників вуглеводного та ліпідного обміну. *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. 2011;(4):172-7 (Malinovska TM, Bolshova OV. Metabolic syndrome in children and adolescents: features of the clinical course, indicators of carbohydrate and lipid metabolism. *Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*. 2011;(4):172-7. Ukrainian).
 60. Большова ОВ, Малиновська ТМ. Метаболічний синдром у дітей та підлітків: етіологія, патогенез та клінічні прояви. *Український журнал дитячої ендокринології*. 2013;(3):46-53 (Bolshova OV, Malinovska TM. Metabolic syndrome in children and adolescents: etiology, pathogenesis and clinical manifestations. *Ukrainian Journal of Pediatric Endocrinology*. 2013;(3):46-53. Ukrainian).
 61. Большова ОВ, Кваченюк ДА, Ризничук МО. Система гормону росту/інсуліноподібний чинник росту-1 та вміст вітаміну D у дітей з соматотропною недостатністю. *Ендокринологія*. 2023;28(1):67-74 (Bolshova OV, Kvachenyuk DA, Ryznychuk MO. Growth hormone/insulin-like growth factor-1 system and vitamin D content in children with somatotrophic deficiency. *Endokrynologia*. 2023;28(1):67-74. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2023.28-1.67.
 62. van der Sluis IM, de Muinck Keizer-Schrama SM, Krenning EP, Pols HA, Uitterlinden AG. Vitamin D receptor gene polymorphism predicts height and bone size, rather than bone density in children and young adults. *Calcif Tissue Int*. 2003 Oct;73(4):332-8. doi: 10.1007/s00223-002-2130-2.
 63. Ryznychuk M, Bolshova O, Kvachenyuk D, Sprynchuk N, Malinovska T. Genetic features of children with idiopathic short stature. *Wiad Lek*. 2023;76(2):320-5. doi: 10.36740/WLek202302111.
 64. Большова ОВ, Ризничук МО, Кваченюк ДА, Спринчук НА, Лукашук ІВ, Пахомова ВГ, та ін. Оцінка ризику розвитку соматотропної недостатності залежно від розподілу частот алелей і генотипів поліморфного локусу rs1544410 BsmI гена рецептора вітаміну D. Сучасна педіатрія. Україна. 2023;(1):16-22 (Bolshova OV, Ryznychuk MO, Kvacheniuk DA, Sprynchuk NA, Lukashuk IV, Pakhomova VG, et al. Evaluation of the risk of development of Growth hormone deficiency depending on the distribution of frequency of alleles and genotypes of the polymorphic locus rs1544410 BsmI of the vit D receptor gene. *Modern Pediatrics*. Ukraine. 2023;(1):16-22. Ukrainian). doi: 10.15574/SP.2023.129.16.
 65. Большова ОВ, Дерев'янюк ДІ, Дерев'янюк ГА, винахідники; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», патентовласник. Процес лікування затримки росту у дітей зі спонділо-епіфізарною дисплазією в період пубертації. Патент України № 7250. 2005 Чер 15 (Bolshova OV, Derevyanko DI, Derevyanko GA, inventors; SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», assignee. The process of treatment of growth retardation in children with spondylo-epiphyseal dysplasia during puberty. Patent of Ukraine 7250. 2005 Jun 15. Ukrainian).
 66. Большова ОВ, Музь НМ. Оптиміальні дози препарату рекомбінантного гормону росту (rGH) з метою корекції росту у дітей допубертатного віку із затримкою внутрішньоутробного розвитку (інформаційний лист №57-2020). Київ: ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», Укрмедпатентінформ МОЗ України; 2020. 4 с. (Bolshova OV, Muz NM. Optimal doses of recombinant growth hormone (rGH) for growth correction in prepubescent children with intrauterine growth retardation (information letter No. 57-2020). Kyiv: SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Ukrmedpatentinform of the Ministry of Health of Ukraine; 2020. 4 p. Ukrainian).
 67. Большова ОВ, Вишневецька ОА, Спринчук НА. Застосування гормону росту в дітей із соматотропною недостатністю та синдромом Шерешевського-Тернера. *Ліки України*. 2004;(12):95-9 (Bolshova OV, Vyshnevskaya OA, Sprynchuk NA. Use of growth hormone in children with somatotrophic deficiency and Shereshevsky-Turner syndrome. *Medicines of Ukraine*. 2004;(12):95-9. Ukrainian).
 68. Спринчук НА. Роль тесту на чутливість до соматотропіну в діагностиці синдрому біологічно неактивного гормону росту. *Ендокринологія*. 2010;15(2):287-90 (Sprynchuk NA. The role of the somatotropin sensitivity test in the diagnosis of biologically inactive growth hormone syndrome. *Endokrynologia*. 2010;15(2):287-90. Ukrainian).
 69. Khadilkar V, Radjuk KA, Bolshova E, Khadgawat R, El Kholly M, Desai M, et al. 24-month use of fonce-weekly GH, LB03002, in

Лекції

- prepubertal children with GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Jan;99(1):126-32. doi: 10.1210/jc.2013-2502.
70. Malievskiy O, Aryaev M, Zelinska N, Bolshova E, Senatorova G, Oroszlán G, et al. 24-Month efficacy and safety of once weekly and every other week administration of GX-H9, hybrid FC-fused long-acting human growth hormone: a phase 2 study in children with growth hormone deficiency. *JESOCI.* 2020 Apr;4(Suppl 1):A1091.
 71. Säwendahl L, Battelino T, Brod M, Højby Rasmussen M, Horikawa R, Juul RV, et al. Once-weekly somapacitan vs daily GH in children with GH deficiency: results from a randomized phase 2 trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Apr 1;105(4):e1847-61. doi: 10.1210/clinem/dgz310.
 72. Csákváry V, Ammer N, Bagci EB, Bolshova OV, Damholt BB, Katanic D, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of macimorelin in children with suspected growth hormone deficiency: an open-label, group comparison, dose-escalation trial. *Horm Res Paediatr.* 2021;94(7-8):239-50. doi: 10.1159/000519232.
 73. Вишнеvsка ОА, Большова ОВ, Самсон ОЯ, винахідники; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», патентовласник. Спосіб прогнозування ефективності лікування препаратами гормону росту дітей з соматотропною недостатністю. Патент України № 35094. 2008 Сер 26 (Vyshnevskaya OA, Bolshova OV, Samson OYa, inventors; SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», assignee. The method of predicting the effectiveness of treatment with growth hormone drugs in children with somatotrophic deficiency. Patent of Ukraine 35094. 2008 Aug 26. Ukrainian).
 74. Большова-Зубковська ОВ, Спринчук НА, винахідники; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» патентовласник. Спосіб лікування адреногенітального синдрому у дітей та підлітків з недостатнім збільшенням росту. Патент України № 70748. 2004 Жов 15 (Bol'shova-Zubkov'ska OV, Sprynchuk NA, inventors; SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine»; assignee. Method of treatment of adrenogenital syndrome in children and adolescents with insufficient growth. Patent of Ukraine 70748. 2004 Oct 15. Ukrainian).
 75. Большова ОВ, Музь НМ, Кваченюк ДА, Ризничук МО, винахідники; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», патентовласник. Спосіб комбінованого лікування низькорослості у осіб пренубертатного віку з затримкою внутрішньоутробного розвитку. Патент України № 143159. 2020 Лип 10 (Bolshova OV, Muz' NM, Kvachenyuk DA, Ryznychuk MO, inventors; SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine»; assignee. Method of combined treatment of stunting in prepubescent persons with intrauterine growth retardation. Patent of Ukraine No. 143159. 2020 Jul 10. Ukrainian).
 76. Большова ОВ, Лукашук ІВ. Соматотропна недостатність: прогнозування ефективності терапії рекомбінантним гормоном росту (огляд літератури та власні дані). Проблеми ендокринної патології. 2011;(3):72-82 (Bolshova OV, Lukashuk IV. Somatotrophic deficiency: predicting the efficacy of recombinant growth hormone therapy (literature review and own data). *Problems of Endocrine Pathology.* 2011; (3):72-82. Ukrainian).
 77. Музь ВА, Большова ОВ, Самсон ОЯ, винахідники; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», патентовласник. Спосіб виявлення факторів ризику дистрофічних змін серцево-судинної системи при вродженому гіпотиреозі у дітей та підлітків. Патент України № 33880. 2008 Лип 10 (Muz VA, Bolshova OV, Samson OYa, inventors; SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine»; assignee. The method of identifying risk factors for dystrophic changes in the cardiovascular system in congenital hypothyroidism in children and adolescents. Patent of Ukraine 33880. 2008 Jul 10. Ukrainian).
 78. Большова ОВ, Спринчук НА. Зміни серцево-судинної системи у разі ендокринних захворювань у дітей. В кн.: Мошчак ПС, Марушко ЮВ, редактори. Кардіологія дитячого і підліткового віку (науково-практичний посібник). Київ: Вища школа; 2006. с. 327-40 (Bolshova OV, Sprynchuk NA. Changes in the cardiovascular system in case of endocrine diseases in children. In: Moshchych PS, Marushko YuV, editors. *Cardiology of childhood and adolescence (scientific and practical manual).* Kyiv: Vyshcha shkola; 2006. p. 327-40. Ukrainian).
 79. Спринчук НА, Большова ОВ. Вплив лікування рекомбінантним гормоном росту на стан гіпофізарно-тиреїдної та гіпофізарно-надниркової систем у дітей з синдромом біологічно неактивного гормону росту. *Science Rise: Medical Science.* 2019;(2):19-22 (Sprynchuk NA, Bolshova OV. The effect of treatment with recombinant growth hormone on the state of the pituitary-thyroid and pituitary-adrenal systems in children with biologically inactive growth hormone syndrome. *Science Rise: Medical Science.* 2019;(2):19-22. Ukrainian). doi: 10.15587/2519-4798.2019.161763.
 80. Музь НМ, Большова ОВ. Функція щитовидної залози у доношених дітей із внутрішньоутробною затримкою росту на тлі терапії рекомбінантним гормоном росту. *Science Rise: Medical Science.* 2017;(11):48-51 (Muz NM, Bolshova OV. Thyroid function in full-term children with intrauterine growth retardation on the background of recombinant growth hormone therapy. *Science Rise: Medical Science.* 2017;(11):48-51. Ukrainian).
 81. Romanenko AYе, Tronko ND, Markov VV, Oleynik VA, Benikova YeA, Bolshova YeV, et al. The size and function of the thyroid gland in children and adolescents who were in contact with ionizing radiation as a result of the accident at the Chernobyl nuclear power plant. *Problems of Radiation Medicine.* Issue 1. Kyiv: Zdorov'ya; 1988. p. 3-10. Russian.
 82. Большова ОВ, Дерев'янюк ДІ, Боярська ОЯ. Формування груп ризику серед дітей, що зазнали впливу іонізуючої радіації. В кн.: 3 Конгрес СФУЛП, 1990 Сер 3-16, Київ-Львів, Україна. С. 29 (Bolshova EV, Derevyanko DI, Boyarska OYa. Formation of risk groups among children exposed to ionizing radiation. In: 3rd Congress of WFUMS. 1990 Aug 3-16, Kyiv-Lviv, Ukraine. p. 29. Ukrainian).
 83. Tronko ND, Bogdanova TI, Bolshova YEY, Kravchenko VI, Rybakov SY, Oleynik VA, et al. Incidence and clinical and morphological characteristics of thyroid cancer in children and adolescents in Ukraine after the accident at the Chernobyl nuclear power plant. *WHO Expert Meeting on Thyroid Cancer,* 1993 Oct 18-21, Kyiv-Geneva. 17 p. Russian.
 84. Bolsova EV. Clinical presentation of observation on thyroid cancer in children aged up to 14. In: *Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and European Society for Paediatric Endocrinology. Fourth Joint Meeting.* June 3-7, 1993, San Francisco, California. Abstracts. *Pediatr Res.* 1993 May;33(5 Suppl):S1-92. p. 595.
 85. Tronko ND, Bol'shova YeV, Bogdanova TI, et al. Medical consequences of the Chernobyl accident: thyroid diseases in children. In: *Thyroid studies in Ukraine.* WHO: Geneva, 1996. p. 312-22. Russian.
 86. Tronko ND, Bogdanova TI, Bolshova YeV, Oleinik VA, Epstein YeV, Zak KP, et al. Priorities in scientific research of thyroid pathology in children of Ukraine affected by the Chernobyl accident. In: *Nagasaki Sh (ed.). Nagasaki Symposium on Chernobyl: Update and Future: Excerpta Medica, Intern. Congress Series 1074, Elsevier, North-Holland,* 1994. p. 217-26.
 87. Tronko MD, Bogdanova TI, Komissarenko IV, Epstein EV, Oliynyk V, Kovalenko A, et al. Thyroid cancer in children and adolescents in Ukraine (Analysis of the situation in 1994). In: *Jamashita Sh. (ed). Nagasaki symposium: Radiation and Human Health: Excerpta Medica, Intern. Congress Series 1103; Elsevier, North-Holland.* 1996. p. 3-14.
 88. Neta G, Hatch M, Kitahara CM, Ostroumova E, Bolshova EV, Tereshchenko VP, et al. In utero exposure to iodine-131 from Chernobyl fallout and anthropometric characteristics in adolescence. *Radiat Res.* 2014 Mar;181(3):293-301. doi: 10.1667/RR13304.1.
 89. Hatch M, Little MP, Brenner AV, Cahoon EK, Tereshchenko V, Chaikovska L, et al. Neonatal outcomes following exposure in utero to fallout from Chernobyl. *Eur J Epidemiol.* 2017 Dec;32(12):1075-88. doi: 10.1007/s10654-017-0299-y.
 90. Hatch M, Brenner AV, Cahoon EK, Drozdovitch V, Little MP, Bogdanova T, et al. Thyroid cancer and benign nodules after exposure in utero to fallout from Chernobyl. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 Jan 1;104(1):41-8. doi: 10.1210/jc.2018-00847.
 91. Тронько МД, Большова ОВ, Соколова ЛК. Цукровий діабет 1-го типу: етіологія, патогенез, клініка, діагностика та лікування. *Практикуючий лікар.* 2021;(3):26-35 (Tronko MD, Bolshova OV, Sokolova LK. Type 1 diabetes mellitus: etiology, pathogenesis, clinic, diagnosis and treatment. *The Praktitioner.* 2021;(3):26-35. Ukrainian).

92. Афанасьєва ВВ, Грузов МА, Маліновська ТМ, Большова-Зубковська ОВ, Зак КП, винахідники; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», патенто власник. Спосіб виявлення підвиду цукрового діабету 1 типу зі спадковим зниженням природних клітин-кілерів у дітей. Патент України 53524. 2003 Січ 15 (Afanasyeva VV, Hruzov MA, Malinovska TM, Bolshova-Zubkovska OV, Zak KP, inventors; SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine»; assignee. Method of detection of a subspecies of type 1 diabetes with hereditary decrease in natural killer cells in children. Patent of Ukraine 53524. 2003 Jan 15. Ukrainian).
93. Zak KP, Malinovskaya TN, Tronko ND. Immunity in children with diabetes mellitus. Kyiv: Kniha muzy; 2002. 112 p. (Russian).
94. Зубкова СТ, Музь ВА. Стан мозкового та периферичного кровообігу у дітей, хворих на цукровий діабет. Педіатрія, акушерство і гінекологія. 1999;(3):27-9 (Zubkova ST, Muz VA. State of cerebral and peripheral blood circulation in children with diabetes. Pediatrics, Obstetrics and Gynecology. 1999;(3):27-9. Ukrainian).
95. Большова ОВ, Самсон ОЯ, Лукашук ІВ, Спринчук НА, Маліновська ТМ, Музь НМ, та ін. Переваги безперервного моніторингу глікемії для оптимізації глікемічного контролю цукрового діабету 1 типу у дітей та підлітків. Проблеми ендокринної патології. 2022;(1):15-9 (Bolshova OV, Samson OYa, Lukashuk IV, Sprynchuk NA, Malinovska TM, Muz NM, et al. Benefits of continuous glycemic monitoring in type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. Problems of Endocrine Pathology. 2022;(1):15-9. Ukrainian). doi: 10.21856/j-PEP.2022.1.02.
96. Большова ОВ, Лукашук ІВ, Лукашук ВД. Панкреатична екзокринна недостатність та її корекція у дітей з цукровим діабетом 1 типу в поєднанні з целіакією. Лікарська справа. 2015 Січ-Бер(1-2):167-9 (Bolshova YeV, Lukashuk IV, Lukashuk VD. Pancreatic exocrine insufficiency and its correction in children with type 1 diabetes in combination with celiac disease. Likars'ka Sprava. 2015 Jan-Mar;(1-2):167-9. Ukrainian).
97. Большова ОВ, Пахомова ВГ, Спринчук НА. Клінічний випадок цукрового діабету 1 типу в поєднанні з целіакією в дитячому віці. Ендокринологія. 2013;18(4):78-84 (Bolshova OV, Pakhomova VH, Sprynchuk NA. Clinical case of type 1 diabetes mellitus joint with celiac disease in childhood. Endokrynologia. 2013;18(4):78-84. Ukrainian).
98. Міністерство охорони здоров'я України. Тимчасові стандарти обсягів діагностичних досліджень, лікувальних заходів та критерії якості лікування дітей. Наказ № 226 від 27.07.1998 р. (Ministry of Health of Ukraine. Temporary standards of diagnostic research, therapeutic measures and criteria for the quality of treatment of children. Order No. 226 dated 27.07.1998. Ukrainian). Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0226282-98#Text>. [Accessed 10th April 2023].
99. Міністерство охорони здоров'я України. Тимчасові нормативи надання медичної допомоги дитячому населенню в умовах амбулаторно-поліклінічних закладів. Наказ № 502 від 28.12.2002 р. (Ministry of Health of Ukraine. Temporary standards for providing medical care to the child population in outpatient polyclinic facilities. Order No. 502 dated 28.12.2002. Ukrainian). Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0502282-02#Text>. [Accessed 10th April 2023].
100. Міністерство охорони здоров'я України. Протоколи надання медичної допомоги дітям за спеціалістю «Дитяча ендокринологія». Наказ № 254 від 27.04.2006 р. (Ministry of Health of Ukraine. Protocols for providing medical care to children in the specialty «Pediatric Endocrinology». Order No. 254 dated 27.04.2006. Ukrainian). Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0254282-06#Text>. [Accessed 10th April 2023].
101. Большова ОВ. Захворювання залоз внутрішньої секреції у дитячому та підлітковому віці. В кн.: Мошчич ПС, редактор. Медицина дитинства. Київ: Здоров'я; 1999. с. 381-453 (Bolshova OV. Diseases of endocrine glands in childhood and adolescence. In: Moshchych PS, editor. Medicine of childhood. Kyiv: Zdorovya; 1999. p. 381-453. Ukrainian).
102. Большова ОВ, Тронько МД. Захворювання залоз внутрішньої секреції. В кн.: Сідельников ВМ, Бережний ВВ, редактори. Дитячі хвороби. Київ: Здоров'я; 1999. с. 581-648 (Bolshova OV, Tronko MD. Diseases of endocrine glands. In: Sidelnikov VM, Berezhnyy VV, editors. Children's diseases. Kyiv: Zdorovya; 1999. p. 581-648. Ukrainian).
103. Большова-Зубковська ОВ. Захворювання ендокринних залоз у дитячому віці. В кн.: Єфімов АС, редактор. Ендокринологія: підручник для лікарів-інтернів вищих медичних навчальних закладів IV рівня акредитації. Київ: Вища школа; 2004. с. 414-48 (Bolshova-Zubkovska OV. Diseases of endocrine glands in childhood. In: Yefimov AS, editor. Endocrinology: a textbook for interns of higher medical educational institutions of the IV level of accreditation. Kyiv: Vyshcha shkola; 2004. p. 414-48. Ukrainian).
104. Большова ОВ, Майданник ВГ, Довгодько ВВ. Соматотропна недостатність. В кн.: Боднар ПМ, редактор. Ендокринологія: підручник для студентів вищих медичних навчальних закладів IV рівня акредитації. Вінниця: Нова Книга; 2010. с. 77-87 (Bolshova OV, Maydannik VH, Dovhodko VV. Somatotrophic insufficiency. In: Bodnar PM, editor. Endocrinology: a textbook for students of higher medical educational institutions of the IV level of accreditation. Vinnytsya: Nova knyha; 2010. p. 77-87. Ukrainian).
105. Большова ОВ. Соматотропна недостатність. В кн.: Комісаренко ЮІ, Михальчишин ГП, редактори. Ендокринологія: підручник для студентів вищих медичних навчальних закладів IV рівня акредитації. 5-е вид., оновлене та доповнене. Вінниця: Нова книга; 2020. С. 68-71. (Bolshova OV. Somatotrophic insufficiency. In: Komisarenko YuI, Mykhalychshyn HP, editors. Endocrinology: a textbook for students of higher medical educational institutions of the IV level of accreditation. 5th ed., updated and supplemented. Vinnytsya: Nova knyha; 2020. p. 68-71. Ukrainian).
106. Большова ОВ. Нецукровий діабет. В кн.: Комісаренко ЮІ, Михальчишин ГП, редактори. Ендокринологія: підручник для студентів вищих медичних навчальних закладів IV рівня акредитації. 5-е вид., оновлене та доповнене. Вінниця: Нова книга; 2020. С. 68-71. (Bolshova OV. Diabetes insipidus. In: Komisarenko YuI, Mykhalychshyn HP, editors. Endocrinology: a textbook for students of higher medical educational institutions of the IV level of accreditation. 5th ed., updated and supplemented. Vinnytsya: Nova knyha; 2020. p. 68-71. Ukrainian).
107. Большова ОВ, Майданник ВГ. Цукровий діабет. В кн.: Комісаренко ЮІ, Михальчишин ГП, редактори. Ендокринологія: підручник для студентів вищих медичних навчальних закладів IV рівня акредитації. 5-е вид., оновлене та доповнене. Вінниця: Нова книга; 2020. с. 342-59. (Bolshova OV, Maydannik VH. Diabetes mellitus. In: Komisarenko YuI, Mykhalychshyn HP, editors. Endocrinology: a textbook for students of higher medical educational institutions of the IV level of accreditation. 5th ed., updated and supplemented. Vinnytsya: Nova knyha; 2020. p. 342-59. Ukrainian).
108. Тронько МД, Большова ОВ, редактори. Клінічна ендокринологія дитячого та підліткового віку. Науково-методичний посібник для лікарів. Київ: Бібліотека «Здоров'я України»; 2016. 704 с. (Tronko MD, Bolshova OV, editors. Clinical endocrinology of childhood and adolescence. Naukovo-metodychny posibnyk dlya likariv. Kyiv: Biblioteka Zdorov'ya Ukrainy; 2016. 704 p. Ukrainian).
109. Тронько МД, Большова ОВ, редактори. Рациональна діагностика та лікування ендокринних захворювань у дітей та підлітків. Довідник лікаря «Дитячий ендокринолог». Київ: Здоров'я. 2008. 380 с. (Tronko MD, Bolshova OV, editors. Rational diagnostics and treatment of endocrine diseases in children and adolescents. Doctor's guide «Child endocrinologist». Kyiv: Zdorovya; 2008. 380 p. Ukrainian).
110. Tronko MD, Bolshova OV, editors. Handbook of an endocrinologist. Kyiv: Doctor-Media. 2012. 450 p. Russian.
111. Тронько НД, Большова ОВ, редактори. Довідник з клінічної ендокринології. Бібліотечка практикуючого лікаря. Київ: Медкнига. 2020. 368 с. (Tronko MD, Bolshova OV, editors. Handbook of clinical endocrinology. Biblioteka praktykuyuchoho likarya. Kyiv: Medknyha. 2020. 368 p. Ukrainian).
112. Тронько МД, Большова ОВ, Ткач СМ, редактори. Мала енциклопедія ендокринолога. Бібліотечка практикуючого лікаря. Київ: Медкнига. 2022. 424 с. (Tronko MD, Bolshova OV, Tkach SM, editors. Small encyclopedia of an endocrinologist. Bibliotekha praktykuyuchoho likarya. Kyiv: Medknyha. 2022. 424 p. Ukrainian).
113. Тронько МД, Большова ОВ, Ховака ВВ. Фармакотерапія ендокринних захворювань. Книга 1. Цукровий діабет та його ускладнення. Київ: «Видавничий дім Медкнига». 2023. 163 с. (Tron-

Лекції

ko MD, Bolshova OV, Khovaka VV. Pharmacotherapy of endocrine diseases. Book 1. Diabetes and its complications. Kyiv: «Vydavnychy dim Medknyha». 2023. 163 p. Ukrainian).

Список скорочень

Апо – аполіпропротеїн
Відділ – Відділ дитячої ендокринної патології
віт D – вітамін D
ГР – гормон росту
ДГ – дисфункція гіпоталамуса
ДГР – дефіцит гормону росту
Інститут – ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
ЗВУР – затримка внутрішньоутробного розвитку
ЛГ-РГ – лютеїнізуючий гормон-рилізінг гормон
ІПЧР-1 – інсуліноподібний чинник росту-1
ІПЧР-ЗБ-3 – зв'язуючий білок інсуліно-подібного чинника росту-3
МС – метаболічний синдром
МТ – маса тіла
РВ – ростова відповідь
рГР – рекомбінантний гормон росту
СБНГР – синдром біологічно неактивного гормону росту
СН – соматотропна недостатність
СР – статевий розвиток
SD – стандартне відхилення
С-РБ – С-реактивний білок
ЦД – цукровий діабет
ЦД1 – цукровий діабет 1-го типу
Ghr – грелін (ghrelin)
VDR – рецептор вітаміна D (vitamin D receptor)

The main scientific achievements of the Department of Pediatric Endocrine Pathology of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» as a basis for the development of modern Ukrainian pediatric endocrinology

O.V. Bolshova, N.A. Sprynchuk, T.M. Malinowska, I.V. Lukashuk, D.A. Kvachenyuk, V.H. Pakhomova, O.A. Vyshnevskaya, O.Ya. Samson
 State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Abstract. Department of Pediatric Endocrine Pathology (DPEP) of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», formed almost 50 years ago, today is the leading institution of pediatric endocrinology in Ukraine. The initiative to create a department of pediatric endocrinology in Ukraine was provided by Acad. V.P. Komisarenko and supported by prof. Benikova O.A., who formed the basic principles of Ukrainian clinical pediatric endocrinology. The main direction of scientific researches was studying the pathology of growth and sexual development of children and adolescents, which still remains a priority scientific direction of the DPEP work; however, the emergence of new modern biochemical, hormonal, molecular

genetic, instrumental methods of research, experimental studies have led to a fundamentally different level of diagnosis, differential diagnosis, treatment of endocrine pathology in children and adolescence. Since the end of 1989, DPEP was headed by candidate of medical sciences O.V. Bolshova, under whose leadership this direction was further developed. Thus, for the first time in Ukraine, the Registry of patients with short stature caused by growth hormone deficiency (GHD) was created, which made it possible to conduct a thorough study of the etiopathogenesis of GHD in childhood and adolescence, allows obtaining correct data on the number of GHD patients, determining the need for rGH; for the first time in Ukraine, a comprehensive clinical and hormonal study of the state of physical and sexual development was carried out, the mechanisms of stature formation, the features of the functioning of the GH/IGF-1/IGF-BP-3 system in children and adolescents against the background of various endocrine diseases, and the dynamics of changes in these indicators were studied in the process of treatment. For the first time, a comprehensive study of the physical and hormonal condition was performed, the features of ghrelin secretion in children with growth disorders were studied, modern diagnostic algorithms and optimal treatment regimens for prepubertal children with complete and partial GHD, intrauterine growth retardation, idiopathic and familial constitutional short stature, syndrome of biologically inactive growth hormone, were proposed. Effective combined therapy regimens with the use of rGH, zinc preparations and Vit D have been proposed. For the first time, a regimen of therapy with rGH and LH-RH analogues has been proposed. Recent studies are mainly devoted to hormonal and molecular genetic studies of the state of the GH/IGF-1/IGF-BP-3system/vitD/vitD receptor gene polymorphism and the development of modern diagnosis and treatment methods based on the results obtained. In addition, much attention is paid to the study of the features of the etiopathogenesis, clinic and treatment of diabetes mellitus in childhood and adolescence. The results of studies of the state of the thyroid gland in children and adolescents after exposure to ionizing radiation as a result of Chernobyl nuclear power plant are reflected in collective scientific international publications and monographs. Thanks our developments and many years of experience, the DPEP team introduced a large number of new methods of diagnosing and treating various diseases of the endocrine glands in childhood and adolescence into the practice of Ukrainian healthcare. The priority, relevance, and practical significance of these developments are confirmed by patents, monographs, textbooks, manuals, and publications in domestic and international journals.

Keywords: State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Department of Pediatric Endocrine Pathology, history, achievements, prospects.

Для цитування: Большова ОВ, Спринчук НА, Малиновська ТМ, Лукашук ІВ, Кваченюк ДА, Пахомова ВГ, Вишневіська ОА, Самсон ОЯ. Основні наукові досягнення відділу дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» як основа розвитку сучасної української

дитячої ендокринології. *Ендокринологія*. 2023;28(3):288-305. DOI: 10.31793/1680-14.66.2023.28-3.288.

Адреса для листування: Болшова 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: Болшова Олена Василівна, д-р мед. наук, проф., завідувачка відділу дитячої ендокринної патології, ORCID: 0000-0003-1999-6031; Спринчук Наталія Андріївна, д-р мед. наук, старш. наук. співроб., завідувачка відділення дитячої ендокринної патології, ORCID: 0000-0002-6729-6323; Малиновська Тетяна Миколаївна, канд. мед. наук, провідний науковий співробітник відділу дитячої ендокринної патології, ORCID: 0000-0002-6534-8433; Лукашук Ірина Вікторівна, канд. мед. наук, науковий співробітник відділу дитячої ендокринної патології, ORCID: 0000-0001-5850-7988; Кваченюк Дмитро Андрійович, лікар-ендокринолог відділу дитячої ендокринної патології, ORCID: 0000-0002-4670-2716; Пахомова Вікторія Геннадіївна, канд. мед. наук, лікар-ендокринолог відділу дитячої ендокринної патології, ORCID: 0000-0003-0044-4069; Вишнеvsька Ольга Анатоліївна, канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділу дитячої ендокринної патології, ORCID: 0000-0002-8668-8381; Самсон Оксана Ярославівна, канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділу дитячої ендокринної патології, ORCID: 0000-0002-9317-2367.

Особистий внесок: Болшова О.В. – концепція роботи, аналіз літератури, аналіз отриманих результатів, написання статті; Спринчук Н.А. – аналіз літератури, клінічне обстеження пацієнтів, аналіз отриманих результатів; Малиновська Т.М. – клінічне обстеження пацієнтів; Лукашук І.В. – клінічне обстеження пацієнтів; Кваченюк Д.А. – аналіз літератури, статистична обробка отриманих результатів, оформлення статті, клінічне обстеження пацієнтів; Пахомова В.Г. – клінічне обстеження пацієнтів; Вишнеvsька О.А. – клінічне обстеження пацієнтів, аналіз отриманих результатів; Самсон О.Я. – клінічне обстеження пацієнтів, аналіз отриманих результатів, переклад резюме.

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 18.05.2023 р.; перероблена 17.08.2023 р.; прийнята до друку 15.09.2023 р.; надрукована 30.09.2023 р.

For citation: Bolshova OV, Sprynchuk NA, Malinovska TM, Lukashuk IV, Kvachenyuk DA, Pakhomova VH, Vyshnevskya OA, Samson OYa. The main scientific achievements of the Department of Pediatric Endocrine

Pathology of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» as a basis for the development of modern Ukrainian pediatric endocrinology. *Endokrynologia*. 2023;28(3):288-305. DOI: 10.31793/1680-14.66.2023.28-3.288.

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 Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0003-1999-6031; Sprynchuk Nataliya Andriyivna, Dr. Sci. (Medicine), Chief of Department of Pediatric Endocrine Pathology, ORCID:0000-0002-6729-6323; Malinovska Tetyana Mykolayivna, Cand. Sci. (Medicine), Leading Researcher of the Department of Pediatric Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0002-6534-8433; Lukashuk Iryna Viktorivna, Cand. Sci. (Medicine), Researcher of the Department of Pediatric Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0001-5850-7988; Kvachenyuk Dmytro Andriyovych, Endocrinologist of the Department of Pediatric Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0002-4670-2716; Pakhomova Viktoriya Hennadiyivna, Cand. Sci. (Medicine), Endocrinologist of the Department of Pediatric Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0003-0044-4069; Vyshnevskya Olha Anatoliyivna, Cand. Sci. (Medicine), Senior Researcher of the Department of Pediatric Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0002-8668-8381; Samson Oksana Yaroslavivna, Cand. Sci. (Medicine), Senior Researcher of the Department of Pediatric Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0002-9317-2367.

Personal contribution: Bolshova O.V. – concept of the work, analysis of literary sources, analysis of the obtained results, writing the article consultation when editing an article; Sprynchuk N.A. – analysis of the literature, clinical examination of patients, analysis of the obtained results; Malinovska T.M. – clinical examination of patients; Lukashuk I.V. – clinical examination of patients; Kvachenyuk D.A. – literature analysis, statistical processing of the obtained results, clinical examination of patients, design of the article; Pakhomova V.G. – clinical examination of patients; Vishnevskya O.A. – clinical examination of patients, analysis of the obtained results; Samson O.Ya. – clinical examination of patients, analysis of obtained results, translation of abstract.

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 May 18, 2023; revised August 17, 2023; accepted September 15, 2023; published September 30, 2023.

32-а Міжнародна медична виставка
Public Health



4-6 **ЖОВТНЯ** **2023**

Київ, Міжнародний Виставковий Центр (M) 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
EXPO

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


www.publichealth.com.ua


ЕУТИРОКС®


Оригінальний левотироксин



 Удосконалена формула^{1,2,3}

 Відповідність сучасним^{1,2,3}
специфікаційним вимогам

 Унікальна лінійка
з 6 дозувань⁴

 Інноваційна система
захисту від фальсифікації⁵

ТОЧНЕ ДОЗУВАННЯ – ЕФЕКТИВНЕ ЛІКУВАННЯ!



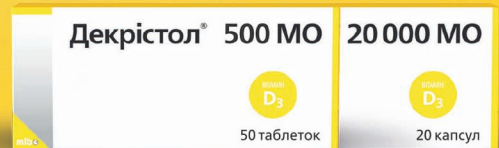
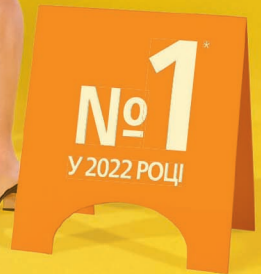
UA-EUTH-EIM-012023-059 UA-EUT-00022

Скорочена інструкція

Інформація для медичників та фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики
Склад: діюча речовина: левотироксин натрію, допоміжні речовини: маніт (E421); крохмаль кукурудзяний; желатин; натрію кроскармелоза; кислота лимонна безводна; магній стеарат. 1 таблетка містить левотироксин натрію 25 мкг, або 50 мкг, або 75 мкг, або 100 мкг, або 125 мкг, або 150 мкг. Лікарська форма. Таблетки. Фармакотерапевтична група. Препарати гормонів для системного застосування (за винятком статевих гормонів та інсуліну). Препарати для лікування захворювань щитоподібної залози. Тиреоїдні препарати. Левотироксин натрію. Код АТХ N03A A01. Фармакологічні властивості. Синтетичний левотироксин, який міститься у препараті Еутирокс, виявляє ефекти, ідентичні тим, які має гормон, що секретується щитоподібною залозою. Перетворюється на Т3 (трийодтиронін) у периферичних органах, і як ендогенний гормон впливає на Т3-рецептори. Немає різниці між функціями ендогенного гормону і екогенного левотироксину. Показання. Еутирокс 25–200 мкг. Лікування доброякісного еутиреїдного зоба. Профілактика рецидивів після оперативного лікування еутиреїдного зоба, залежно від рівня гормону в післяопераційний період. Як замісна терапія при гіпотиреозі. Супресивна терапія раку щитоподібної залози. Еутирокс 25–100 мкг. Як допоміжний препарат під час проведення антитиреоїдної терапії при гіпертиреозі. Еутирокс 100/150/200 мкг. Як діагностичний засіб при проведенні тесту тиреоїдної супресії. Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до будь-якого компонента препарату. Недостатність надниркових залоз, гіпофізарна недостатність, тиреотоксикоз, які не лікувалися. Гострий інфаркт міокарда, гострий міокардит, гострий панкреатит. Комбінована терапія левотироксином та антитиреоїдними засобами у період вагітності не призначається. Побічні реакції. Клінічні симптоми гіпертиреозу можуть виникати при передозуванні, у разі перевищення дози індивідуальної переносимості левотироксину, якщо дозу швидко підвищувати на початку лікування. Серцеві аритмії (миготлива аритмія, екстрасистоля), тахікардія, стенокардія, відчуття серцебиття, припливи, головний біль, безсоння, відчуття тривоги, псевдоопух мозку, тремор, блонвання, діарея, зменшення маси тіла, підвищене потовиділення, м'язова слабкість та судороги, підвищення температури тіла, розлади менструального циклу. При підвищеній чутливості до компонентів препарату можуть спостерігатися алергічні реакції на шкірі та з боку дихальних шляхів, включаючи шкірні висипання, свербіж, кропив'янку, задишку. Надходила інформація про випадки розвитку ангіоневротичного набряку (набряк Квінке), (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкція для медичного застосування). Категорія відпуску. За рецептом. Рп. UA/8388/01/01, UA/8388/01/02, UA/8388/01/03, UA/8388/01/04, UA/8388/01/05, UA/8388/01/06. Виробник. Мерк Хелскеа КГаА, Німеччина / Merck HealthCare KGaA, Germany. Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника: ТОВ «Асіно Україна», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. Повна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування препаратів.
1. Concordat, D., Gondia, P., Montastruc, J.L. et al. Levothyroxine® New and Old Formulations: Are they Switchable for Millions of Patients?. Clin Pharmacokinet 58, 827–833 (2019). 2. Gotwald-Hostalek U, Uhl W, Wolna P, Kahaly GJ. New levothyroxine formulation meeting 95–105% specification over the whole shelf-life: results from two pharmacokinetic trials. Curr Med Res Opin. 2017 Feb; 33(2):169–174. 3. Lipp HP, Hostalek U. A new formulation of levothyroxine engineered to meet new specification standards. Curr Med Res Opin. 2019 Jan;35(1):147–150. 4. ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ЕУТИРОКС UA/8388/01/01, UA/8388/01/02, UA/8388/01/03, UA/8388/01/04, UA/8388/01/05, UA/8388/01/06. 5. Внутрішня інформація компанії Merck.

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.
Інструкція для медичного застосування Декрістол® 500 MO. Круглі, білі/лілово-білі 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 (порошкової форми)) 12,5 мкг, 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 спеціальної терапії остеопорозу у дорослих. Протипоказання. Гіперчувствливість 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 б змогу оцінити частоту, не проводилися. Більш детальна інформація про можливі побічні реакції та протипоказання міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Дата останнього перегляду інструкції – 23.09.2021. Категорія відпуску: Без рецепта. Реєстраційне посвідчення № UA/18957/01/01, наказ МОЗ України № 2034.



*Згідно даних Sale out системи дослідження «Pharmatrend» – бренд Декрістол® займає перше місце в груповому відрізку (середній розмір лікарських засобів АТС 5 рівня А11С С05 колекальциферол та дегідрата моногідрата та вітамінотвірних речовин) за підсумками 2022 року.
**Зображення упаковок Декрістол® у даному рекламному матеріалі відзнялися від оригінальних упаковок, що представлені в аптечних мережах України.
Виробник: miba GmbH Arzneimittel, Німеччина www.dekristol.com.ua
Представник в Україні: ТОВ «Мібе Україна» 01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13. Тел./факс: (044) 254-39-36

Декрістол® 20 000 MO. Круглі прозорі м'які капсули, по 20 капсул. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 капсула містить колекальциферолу 200 мкг, що відповідає 20 МО або 20 000 МО вітаміну D3. Показання. Лікування клінічно підтвердженого дефіциту вітаміну D у дорослих; профілактика дефіциту вітаміну D у пацієнтів з високим ризиком нестачі вітаміну D. Протипоказання. Падіння чутливості до антібіотичних речовин, адреналіну або будь-яких інших допоміжних речовин, що містяться в лікарському засобі. Гіперкальціємія. Гіперкальціємія. Гіперпаратеноз D. Псевдогіперпаратеноз. Нейропатія. Ниркова недостатність. Саркоїдоз. Туберкульоз. Додатковий прийом вітаміну D. Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому. Нечасто (від 1/1000 до < 1/100): гіперкальціємія та гіперкальціурія. Детальна інформація про можливі побічні реакції міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Реєстраційне посвідчення № UA/17901/01/01. Дата останнього перегляду інструкції – 16.01.21 р. № 60. Категорія відпуску: За рецептом.

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