

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 29

№1

2024

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 ліпоєва. 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. Надати слід продовжити прийом Tiogami® у таблетках у дозі 600 мг на добу. Одночасний прийом їжі може перешкодити всмоктуванню 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 травної 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, знизюється рівень цукру в крові. Були повідомлення про випадки гіпоглікемічних станів, а саме: запаморочення, підвищене потовиділення, головний біль та порушення зору. З боку ниркової системи: дуже рідко алергічні реакції, у тому числі шкірні висипання, кропив'янка (уртикарія висипання), свербіж, утруднене дихання. Частота побічних ефектів: аутоімунний неспецифічний 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; склад: 50 мл розчину містить 1,2% магніюмоу сіль α -ліпоєвої кислоти 1167,7 мг (що відповідає 600 мг α -ліпоєвої кислоти). Лікарська форма. Розчин для інфузій. Фармакологічні властивості. α -ліпоєва кислота зазнає значних змін при первинному проходженні через печінку. Спостерігаються значні міжіндивідуальні коливання у системній доступності α -ліпоєвої кислоти. Виводиться нирками переважно у вигляді метаболітів. Утворення метаболітів відбувається у результаті окиснення обох ланцюгів та кон'югації. Період напіввиведення Tiogami® Турбо з 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 ліпоєвої 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 A, Amelov A, Barinov A, Dyck PJ, Gurieva I, Low PA, Munzel U, Yaksho N, Raz I, Novosadova M, Maus J, Samigullin R. Oral Treatment With α -Lipoic Acid Improves Symptomatic Diabetic Polyneuropathy: The SYDNEY 2 trial. Diabet Care. 2006 Nov; 29(11):2365-2370.

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

2024

ТОМ 29, № 1

VOLUME 29, No. 1

Науково-практичний медичний журнал
Scientific medical journal

Заснований у квітні 1996 р.
Founded in April 1996

Виходить 4 рази на рік
Frequency — 4 times a year

Scopus

Google
Scholar



OAJI
.net

Open Academic
Journals Index

ICJ
JOURNALS
MASTER LIST

Загальнодержавна реферативна база даних «Україніка наукова»

УРЖ «Джерело»

Київ
Kyiv

Ендокринологія

2024 Том 29, №1

DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-1

Засновник: Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка Національної академії медичних наук України»
Свідоцтво про державну реєстрацію КВ № 14099-3070 ПР від 17.06.2008

Наказом Міністерства освіти і науки України від 02.07.2020 р. № 886 журнал внесено до Переліку наукових фахових видань України (медичні науки)

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

Наказом Міністерства освіти і науки України від 20.12.2023 р. № 1543 журнал включено до категорії «А» Переліку наукових фахових видань України за медичними (222) і біологічними (091) спеціальностями.

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., Зінич О.В., Караченцев Ю.І., Кравченко В.І., Лучицький Є.В., Місюра К.В., Попова В.В., Пушкарьов В.М., Резніков О.Г., Скрипник Н.В., Спринчук Н.А., Товкай О.А., Урбанович А.М., Халангот М.Д., Dagogo-Jack S. (Сполучені Штати Америки), Yamashita S. (Японія)

АДРЕСА РЕДАКЦІЇ:

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

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

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

Затверджено до друку Вченою радою Державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка Національної академії медичних наук України» від 08.03.2024 (протокол №3)

*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 рекламної-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 08.03.2024 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», 2024
© ТОВ «Видавничий дім Медкнига», 2024

ENDOKRYNOLOGIA

2024 Volume 29, No.1

DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-1

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

According to the Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine dated 20.12.2023 N 1543, the journal is included in category «A» of the List of specific scientific publishings of Ukraine by medical (222) and biological (091) specialties.

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., Misiura K.V., Popova V.V., Pushkarev V.M., Reznikov O.G., Skrypnyk N.V., Sprynchuk N.A., Tovkai O.A., Urbanovych A.M., Vlasenko M.V., Zynych O.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» (08 March, 2024, Protocol N3)

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

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

For printing on 08.03.2024. 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», 2024
© «Publishing house MEDKNYHA» LLC, 2024

Діаформін® SR



ДОСТУПНІ
ЛІКИ
Урядова
програма

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. Фармакотерапевтична група. 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 протікають з ризиком розвитку порушень функції 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 рекомендують застосовувати: Алкоголь, йодовмісні рентгеноконтрастні речовини. (повну інформацію див. розділі «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». Місцезнаходження 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. Відкрите, порівняльне, рандомізоване, перекресне клінічне випробування з оцінки біоеквівалентності досліджуваного препарату Metformin, таблетки пролонгованої дії, 500 мг та 1000 мг (АТ «Фармак», Україна) тарферентного препарату Glucophage® XR500 мг та 1000 мг («Merk Serono Ltd», Велика Британія), за участю здорових добровольців чоловіків та жінок при одноразовому прийому 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 МОЗ України від 20.02.2024 року № 279

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



Сінторікс

левотироксин натрію

і життя заграє
новими фарбами

25 • 50 • 75 • 100 • 125 • 150



- ▶ доведена біоеквівалентність до референтного левотироксину¹
- ▶ широкий спектр дозувань для зручної та безпечної титрації²
- ▶ відсутність лактози²

Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування можна знайти в інструкції до медичного застосування лікарського засобу Сінторікс

1. Comparative, randomized, two-period, two-treatment, two-sequence, single dose, open-label, crossover bioequivalence study of Levothyroxine sodium 150 µg tablets (JSC «Farma», Ukraine) versus Euthyrox® 150 µg tablet (MAH: Merck Serono GmbH Alsfelder Straße 17 64289 Darmstadt) in healthy subjects under fasting conditions.

2. **Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу СІНТОРІКС (SINTORIX).** **Склад:** діюча речовина: левотироксин натрію; 1 таблетка містить левотироксин натрію у перерахуванні на 100% речовину 25 мкг або 50 мкг, або 75 мкг, або 100 мкг, або 125 мкг, або 150 мкг; **допоміжні речовини:** маніт (E 421), крохмаль кукурудзяний, желатин, натрію кроскармелоза, магнію стеарат. **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. **Клінічні характеристики. Показання.** Сінторікс 25–200 мкг • Лікування доброякісного еутиреоїдного зоба. • Профілактика рецидивів після оперативного лікування еутиреоїдного зоба, залежно від рівня гормону в післяопераційний період. • Як замісна терапія при гіпотиреозі. • Супресивна терапія раку щитоподібної залози. Сінторікс 25–100 мкг • Як допоміжний препарат під час проведення антииреоїдної терапії при гіпертиреозі. Сінторікс 100/150/200 мкг • Як діагностичний засіб при проведенні тесту тиреоїдної супресії. **Протипоказання.** • Підвищена індивідуальна чутливість до будь-якого компонента лікарського засобу. • Недостатність надчиркових залоз, гіпофізарна недостатність, тиреотоксикоз, які не лікувалися. • Гострий інфаркт міокарда, гострий міокардит, гострий панкреатит. • Комбінована терапія левотироксином і антииреоїдними засобами у період вагітності не призначається (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»). **Спосіб застосування та дози.** **Дозування.** Для лікування кожного окремого пацієнта залежно від його індивідуальної потреби Сінторікс випускається у таблетках, які містять від 25 мкг до 150 мкг левотироксину натрію. Тому пацієнтам, як правило, призначають тільки по 1 таблетці на добу. Інформація щодо дозування має лише рекомендаційний характер. Добову дозу визначають індивідуально, залежно від лабораторних показників та клінічної картини захворювання. Добову дозу лікарського засобу приймають вранці натще, за 30 хвилин до їди, запиваючи невеликою кількістю води (пів склянки води). **Побічні реакції.** Клінічні симптоми гіпертиреозу можуть виникати при передозуванні, у разі перевищення індивідуальної переносної дози левотироксину, якщо дозу швидко збільшувати на початку лікування. **Термін придатності.** 2 роки. **Умови зберігання.** Не потребує спеціальних умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 10 таблеток у blisterі. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** АТ «Фармак». **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.** Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74. **Дата останнього перегляду.** 11.09.2023.

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.
Сінторікс 25 мкг Р.П. № UA/20184/01/01, Сінторікс 50 мкг Р.П. № UA/20184/01/02, Сінторікс 75 мкг Р.П. № UA/20184/01/03, Сінторікс 100 мкг Р.П. № UA/20184/01/04, Сінторікс 125 мкг Р.П. № UA/20184/01/05, Сінторікс 150 мкг Р.П. № UA/20184/01/06 від 13.09.2023 р. (наказ МОЗ України від 11.09.2023 р. № 1605.).
УКР/ПРОМО/03/2024/СНС/БАН/00

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



ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 5 Метаболічні, антропометричні та функціональні характеристики осіб із тяжким перебігом COVID-19 майже через 20 місяців після одужання: низька фізична активність і показники серцево-судинної витривалості

Кравченко В.І., Захарченко Т.Ф., Гур'янов В.Г., Ковтун В.А., Макаренко В.А., Яковенко О.М., Щупачинський В.Б. та Халангот М.Д.

- 17 Особливості вуглеводного і ліпідного обмінів залежно від фенотипу ожиріння

Секрет Т.В., Власенко М.В.

- 25 Аналіз поліморфізму TaqI гена рецептора вітаміну D у дітей із соматотропною недостатністю

Ризничук М.О., Большова О.В.

- 31 Чинники ризику метастазування папілярної карциноми щитоподібної залози до лімфовузлів шиї за доопераційного статусу пухлини N0

Гуда Б.Б., Остафійчук М.В.

ОГЛЯДИ

- 42 Серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду та метаболічний синдром. Основні фактори розвитку, роль епікардіального жиру

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

ORIGINAL PAPERS

- 5 Metabolic, anthropometric, and functional characteristics of individuals with severe COVID-19 nearly 20 months after recovery: low physical activity and cardiovascular endurance indicators

Kravchenko V.I., Zakharchenko T.F., Gurianov V.G., Kovtun V.A., Makarenko V.A., Yakovenko O.M., Shchupachynskiy V.B. and Khalangot M.D.

- 17 Characteristics of carbohydrate and lipid metabolism depending on the phenotype of obesity

Sekret T.V., Vlasenko M.V.

- 25 Analysis of vitamin D receptor gene polymorphism TaqI in children with growth hormone deficiency

Ryznychuk M.O., Bolshova O.V.

- 31 Risk factors for metastasis of papillary thyroid carcinoma to neck lymph nodes in preoperative N0 tumor status

Guda B.B., Ostafiychuk M.V.

REVIEW

- 42 Heart failure with preserved ejection fraction and the metabolic syndrome. The main factors of development, the role of epicardial fat

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

Зміст / Table of contents

58 Метаболічний синдром, ожиріння,
інсулінова резистентність і мелатонін

*Сергієнко В.О., Сегін В.Б., Гоцко М.Є.,
Сергієнко Л.М., Сергієнко О.О.*

58 Metabolic syndrome, obesity, insulin
resistance and melatonin

*Serhiyenko V.A., Segin V.B., Hotsko M.Ye.,
Serhiyenko L.M., Serhiyenko A.A.*

НАУКОВІ ГІПОТЕЗИ

66 Гіпотеза щодо ефектів супресивної
терапії в пацієнтів із папілярними
карциномами щитоподібної залози

Болгов М.Ю., Омельчук О.В., Янчій І.Р.

SCIENTIFIC HYPOTHESES

66 Hypothesis on effects of suppressive
therapy in patients with papillary
thyroid carcinoma

Bolgov M.Yu., Omelchuk O.V., Yanchiy I.R.

АКТУАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ

78 Результати роботи ДУ «Інститут
ендокринології та обміну речовин
ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
за 2023 рік

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

ACTUAL INFORMATION

78 The results of the work at the State
Institution «V.P. Komisarenko Institute
of Endocrinology and Metabolism
of the NAMS of Ukraine» for 2023

*Tronko M.D., Kovzun O.I., Sologub N.V.,
Honchar I.V., Pasteur I.P.*

86 Підсумки засідання ради експертів
«Сучасні можливості лікування
і запобігання прогресуванню судинних
ускладнень у пацієнтів з цукровим
діабетом»

Орленко В.Л.

86 Conclusions of experts council meeting
«Current treatment opportunities
and prevention of progression of vascular
complications in patients with diabetes
mellitus»

Orlenko V.L.

92 Рецензія на науково-практичне видання
«Болгов М.Ю., Омельчук О.В., Янчій І.Р.,
Зінич П.П., Комісаренко І.І., Ткаченко В.А.,
Тронько М.Д. Атлас безлігатурних
операцій на щитоподібній залозі. Київ:
Видавництво KIM; 2024. 168 с.»

Подпрятков С.Є.

92 Review on scientific and practical edition
«Bolhov M.Yu., Omelchuk O.V., Yanchiy I.R.,
Zynych P.P., Komisarenko I.I., Tkachenko V.A.,
Tronko M.D. Atlas of unligated thyroid
surgery. Kyiv: KIM Publishing House;
2024. 168 p.»

Podpryatov S.Ye.

94 До ювілею
Миколи Дмитровича Тронька

94 On the occasion of the anniversary
of Mykola Dmytrovych Tronko

АЛЬФА-ЛІПОН — ПРИ ДІАБЕТИЧНІЙ ПОЛІНЕЙРОПАТІЇ



АЛЬФА-ЛІПОН

Склад: 1 таблетка містить альфа-ліпоєвої (тіоктової) кислоти 300 мг або 600 мг. **Показання:** Парестезії при діабетичній полінейропатії. **Протипоказання:** Підвищена чутливість до поєднаної кислоти або до будь-якого з компонентів лікарського засобу. **Спосіб застосування та дози:** Ділова доза становить 600 мг тіоктової кислоти (2 таблетки по 300 мг або 1 таблетка по 600 мг), яку слід застосовувати у вигляді однокрової дози за 30 хвилин до вечірнього прийому їжі. Одноразове вживання ліки ускладнює вживання їжі. **Дітям:** Альфа-ліпон не слід призначати дітям, особливо щодо цієї високої категорії відсутній достатній досвід клінічного застосування.

Виробник: АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД»
Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування

Інформація про лікарський засіб призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. РП МОЗ України № UA/4766/01/01, UA/4766/01/02 з 30.11.2020. Перед застосуванням уважно ознайомтесь з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем.



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

ЗДОРОВ'Я В КАПСУЛІ



ЩОДНЯ



ЩОТИЖНЯ

Скорочена інструкція ВІДЕЇН (VIDEYIN)

Склад: діюча речовина: холекальциферол; 1 капсула містить холекальциферолу 500 мкг (вітаміну D3 — 20000 МО). **Лікарська форма.** Капсули м'які.
Фармакотерапевтична група. Вітаміни. Препарати вітаміну D та його аналогів. Холекальциферол. Код АТХ А11С С05. **Показання:** для лікування клінічно підтвердженого дефіциту вітаміну D у дорослих, для профілактики дефіциту вітаміну D у пацієнтів з високим ризиком, доповнення до специфічної терапії остеопорозу у пацієнтів із дефіцитом вітаміну D або з високим ризиком нестачі вітаміну D; **Противпоказання:** підвищена чутливість до компонентів лікарського засобу, гіперкальціємія, гіперкальціурія, гіпервітаміноз D, псевдогіпаратиреоз (потреба у вітаміні D може бути нижча, ніж у період нормальної чутливості до вітаміну, з ризиком тривалого передозування), нефролітаз (сечокам'яна хвороба); ниркова недостатність, саркоїдоз, туберкульоз; додатковий прийом вітаміну D (може призвести до передозування). **Спосіб застосування та дози:** Початкове лікування дефіциту вітаміну D: 40000 МО на тиждень (6–12 тижнів). Лікування дефіциту вітаміну D та підтримка його рівня: від 60000 до 120000 МО на місяць (до 6 місяців) Профілактика дефіциту вітаміну D: 20000 МО на тиждень (з листопада по квітень). Доповнення до специфічної терапії остеопорозу у пацієнтів з дефіцитом вітаміну D або у пацієнтів із ризиком нестачі вітаміну D: 20000-40000 МО на місяць у поєднанні з препаратом кальцію, якщо це є потрібним. **Діти.** Не рекомендується застосування лікарського засобу дітям та підліткам (віком до 18 років). **Термін придатності.** 3 роки. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 10 капсул у блистері; по 2 блистери в паці. **Категорія відпуску.** За рецептом.
Виробник. АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД».

Інформація про лікарський засіб, призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Відеїн - РП МОЗ України № UA/18050/01/03 від 23.04.2020; № UA/18050/01/04 від 15.08.2023. Перед застосуванням уважно ознайомтесь з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем.



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість Без компромісів!

DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-1.5

Metabolic, anthropometric, and functional characteristics of individuals with severe COVID-19 nearly 20 months after recovery: low physical activity and cardiovascular endurance indicators

V.I. Kravchenko¹,
T.F. Zakharchenko¹,
V.G. Gurianov²,
V.A. Kovtun¹,
V.A. Makarenko¹,
O.M. Yakovenko¹,
V.B. Shchupachynskyi³
and M.D. Khalangot^{1,4}

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

²Bohomolets National Medical University

³Kyiv Municipal Clinical Hospital №8

⁴Shupyk National Healthcare University of Ukraine

Abstract. Diabetes mellitus (DM) and age are associated with increased severity of viral illness and in-hospital mortality in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). It has also been suggested that COVID-19 and DM may independently or indirectly affect biological age (BA). **The aim.** To evaluate the metabolic, anthropometric and functional characteristics of patients who have recovered from severe forms of COVID-19 and to develop approaches to assess their BA. **Material and methods.** Persons who suffered a severe form of COVID-19 with radiologically confirmed pneumonia and were hospitalized in the 4th quarter of 2021 in one of the Kyiv municipal hospitals and were discharged, and persons of the control group without a history of hospitalization due to COVID-19. The documents of 164 patients were processed, 136 of them recovered. During 2023, telephone contact was made with 93 individuals, of whom 29, median age 67 (52-73) years, signed informed consent and were examined according to a program that included a glucose tolerance test, anthropometric measurements, body composition, glycated hemoglobin (HbA1c), functional study of cardiovascular and respiratory systems according to spirometry (FEV₁) and 6-minute walking test (6 MWT). Physical activity (PA) was objectively assessed according to the data of a 7-day actigraphy, which included quantitative assessment of metabolic equivalents of task (MET), moderate-intensity PA (MA) and vigorous PA (VA). Combined tooth attachment loss (AL) was assessed using a graduated periodontal probe (PCP2). The time period from the discharge of patients to the examination at

Оригінальні дослідження

the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» was 22.0 (21.0-23.0) months, median and Q_1-Q_{III} , respectively. The control group consisted of 10 people, median age 61.5 (53-69) years, who were not treated for COVID-19 in the hospital. **Results.** In 10 (34.5%) of the examined patients, DM was known earlier or diagnosed during the course of COVID-19. According to a medical archive analysis (2021), the diagnosis of DM in hospitalized patients for COVID-19 was associated with elevated levels of procalcitonin, D-dimer, and erythrocyte sedimentation rate. The proportions of newly detected DM (2023) in the COVID-19 group (6 cases, 31.6%) and the control group (1 case, 10%) were not statistically different. The same applies to the category of prediabetes detected by glucose tolerance test. Individuals in the COVID-19 group compared to the control group showed an increase in body mass index (BMI), $p=0.022$, a decrease in 6 MWT ($p=0.007$) and PA: MET ($p=0.015$), MA ($p=0.008$) and VA ($p=0.015$). There was a positive correlation between age and body fat percentage, combined AL, systolic blood pressure (SBP), HbA1c and a negative correlation between age and actigraphic measures and 6 MWT results. **Conclusions:** a study of 29 people with a history of severe COVID-19 found DM in 16 (55.1%) of them. In 34.5% of the studied people DM was diagnosed before or during the COVID-19, which may indicate a more severe course of the disease. However, an increase in newly diagnosed DM almost 2 years after recovery from severe COVID-19 has not yet been found. An increase in potential risk factors for DM (higher BMI, lower PA and functional endurance) was found in this group, comparing to the control. Correlations between age and characteristics of the studied subjects were identified, which can be used to assess BA. **Keywords:** severe COVID-19, survivors, glucose tolerance test, diabetes mellitus, physical activity, 6-minute walking test, spirometry.

In 2022, more than 2 years after the beginning of the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) pandemic, British DM researchers, reviewing several observational studies on DM and the COVID-19 pandemic, recognized that patients with DM were at increased risk of COVID-19-related hospitalization and mortality. Male gender, older age, obesity, poor glycemic control, impaired renal function, socioeconomic deprivation, and previous stroke or heart failure were associated with increased mortality from COVID-19 in both type 1 and type 2 DM. During the coronavirus pandemic, an increase in DM cases was observed. The British authors indicated the following issue related to DM and COVID-19 pandemic: was the infection of COVID-19 directly related to higher frequency of new DM cases, or was this due to a contribution of indirect factors, such as the long-term changes in the incidence of DM after the pandemic or long-term impact of COVID-19 on diabetic people [1].

According to the results of our observation study, DM was known in 150 of 1,097 hospitalized patients with a severe course of COVID-19 (13.7%), who were treated in the infectious disease hospital of Kostyantynivka (Donetsk Oblast, Ukraine) from 02/12/2020 to 07/01/2022. Mortality among patients with DM was higher: 20.0% vs. 12.4%, respectively ($p=0.014$). Male gender, older age, and fasting plasma glucose (FPG) were independently and positively associated with the risk of death in patients without DM [2]. During 2023, we focused on researching long-term treatment results of patients with COVID-19, who recovered in the 4th quarter of 2021 and were discharged from one

of the municipal hospitals of Kyiv. In particular, it was found that in patients with COVID-19 and DM known at the time of hospitalization, in-hospital mortality was three times higher than in patients without DM (unpublished data). Thus, the presence of DM was associated with a several-fold increase in mortality of hospitalized patients with COVID-19. The issue of newly diagnosed DM in recovered patients and the assessment of risk factors of DM and cardiovascular disease in this group remained unsolved. The influence of age-related factors on the mortality of patients with COVID-19 and the possibility of influencing these factors [3] called for a study at the beginning of the pandemic. Thus, Italian researchers discovered an acceleration of biological age after severe COVID-19 [4]. That is why another task of our research was the development of approaches to the assessment of biological age (BA) in patients with severe COVID-19.

Material and methods

Study design

An observational case-control study was conducted and included the following stages:

1) Studying archived medical documents of all patients with COVID-19 who were hospitalized in one of the departments in Kyiv Municipal Clinical Hospital N 8 in the 4th quarter of 2021;

2) Communicating with patients, who recovered after treatment for COVID-19 and inviting them to State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (IEM) for an interview;

3) Information about the study of patients and obtaining written informed consent during the interview, as well as clarifying the status of the patient with regard to known DM and its treatment, determining patient's general condition and suitability for the study.

Patients, who recovered after being treated at the hospital for COVID-19, as well as the members of the control group who agreed to be examined at IEM and signed an informed consent were evaluated. Their results are presented in this study.

Medical documents of 164 patients were analyzed, 136 patients of whom have recovered. Telephone contact was established with 93 patients of them and 29 signed the informed consent and were examined at IEM according to the protocol of this study. It should be noted that remote communication and the participation of patients in our study were hindered by the circumstances of the Russian invasion of Ukraine, due to the displacement of the population from Kyiv and Kyiv Oblast to other regions.

The time period from the discharge of patients to the examination at the IEM was 22.0 (21.0-23.0) months, median and Q_I - Q_{III} , respectively.

Biochemical measurements

Blood sampling was collected on an empty stomach and 2 hours after consuming a glucose solution (75 g of glucose was dissolved in 200 ml of water). Plasma was separated from blood cells no later than 30 minutes after blood sampling using centrifugation. Blood plasma glucose levels were determined with the Microlab-300 analyzer (Vital Scientific, Netherlands) using the glucose-oxidase method and the Liquick Cor-Glucose kit (Cormay, Poland). Assessment of HbA1c was performed with an express analyzer and test cartridges Clover A1c (Infopia OSANG Healthcare Co., Ltd, Korea) using the boronate affinity method. Regarding HbA1c measurement, this study was supported by the National Research Fund of Ukraine grant No. 2021.01/0213.

The categories of normal / impaired fasting glycemia and / or glucose tolerance and DM were determined according to the criteria of the World Health Organization (WHO, 1999), agreed with the International Diabetes Federation (IDF, 2006) [5]. Patients with fasting plasma glucose of 7.0 mmol/L and above or 11.1 mmol/L and above 2 hours after ingestion of 75 g of glucose (2hPG) were considered as DM. The third independent

criterion for DM was HbA1c, equal to or greater than 6.5% [6]. The category of increased DM risk included persons who reached the corresponding levels in any of the three categories of glycemia: FPG – from 5.6 to 6.9 mmol/L, 2hPG – from 7.8 to 11.0 mmol/L, HbA1c – from 5.7 to 6.4% [6].

Anthropometric measurements

Body weight and height were measured using certified electronic scales Seca 890 (Germany) and portable stadiometer Keller (Germany). BMI was calculated as the ratio of body weight in kg to height in meters squared. Body composition was assessed with the bioelectrical impedance method using the BODYSTAT device (<https://www.bodystat.com/>). In our study, indicators of body composition are presented as the percentage of fat in the body (body fat, %).

Determination of lung function

Lung function was determined by spirometry using a SP-10 portable spirograph (Heaco, China), measuring the forced expiratory volume in one second (FEV₁). Disposable mouthpieces were used, and the device was sterilized with a suitable solution Akadent Extra (Detrox Healthcare Kimya Sanayi A.S., Turkey, www.detrox.com.tr).

Assessment of cardiovascular endurance (fitness)

Cardiovascular fitness was determined using the 6 MWT. SBP and diastolic blood pressure (DBP) dynamics, heart rate (HR), respiratory rate, and oxygen saturation (SpO₂) were evaluated using a pulse oximeter, and the distance traveled in meters per 6 minutes.

The American Thoracic Society's Functional Standards Committee has developed guidelines for the use of the 6 MWT, which can be used to assess functional status, as well as in epidemiological studies. The distance covered in 6 minutes accurately predicts morbidity and mortality from cardiovascular diseases. Absolute contraindications are a history of unstable angina pectoris or myocardial infarction within the previous month. Relative contraindications are resting tachycardia (HR more than 120/min) or uncontrolled arterial hypertension. Two large studies involving thousands of elderly subjects undergoing 6 MWTs reported no adverse events [7-10].

Examination of gum health

Gum health was evaluated because the relevant marker is included in modern BA assessment models [11]. The depth of periodontal pockets was measured with a special graduated periodontal

Оригінальні дослідження

probe (PCP2) along the vertical axis of the tooth in three areas (mesiobuccal, buccal, and distal-lingual) from the marginal edge of the gums to the bottom of the periodontal pockets with a pressing force of no more than 0.25 newtons. Measurements were made along the surface in three areas of each tooth, after which their average value in mm was calculated (third molars were not taken into account) [11]. The results of the measurements were interpreted as follows: degree I – up to 4 mm, degree II – from 4.1 to 6.0 mm, degree III – more than 6.0 mm. The combined AL was estimated in millimeters by the distance from the enamel-cementum border to the bottom of the periodontal pockets of the gums, the value of which consisted of the sum of the depth of the periodontal pockets and the recession of the gums of each examined tooth [12-14]. The periodontal status was assessed based on these indicators. The periodontological examination card was filled out based on an objective examination by a dentist (V.A.M.).

Assessment of PA

We applied the description of categories and standards set out in the 2010 WHO recommendations to the levels of PA necessary to maintain health (Global recommendation on PA for health, WHO 2010) [15].

MA: on an absolute scale, moderate intensity defines PA that is performed 3.0-5.9 times more than the resting intensity. According to the scale relative to a person's personal capabilities, PA of average intensity is usually 5 or 6 on a scale from 0 to 10. VA: on an absolute scale, this intensity means PA that is 6.0 or more times the resting intensity for adults and, as a rule, 7.0 or more times for children and young people [16-18]. Aerobic activity, also called endurance, improves heart and respiratory function. MET also belongs to the category of PA and is an objective measure of the ratio of the amount of energy that a person spends during the performance of a certain PA in comparison with the standard, established under the condition of consuming 3.5 ml of oxygen per 1 kg of body weight per minute. This roughly equals to the energy expended while sitting quietly.

Adults aged 18 to 64 years should have at least 150 min of moderate-intensity aerobic PA per week or at least 75 min of VA per week, or an equivalent combination of moderate and VA.

To assess PA, we used accelerometry (actigraphy), which is proposed for epidemiological

studies in adults [15]. We used ActiGraph devices and software (<https://www.actigraphcorp.com/>) obtained under IAEA Technical Assistance Project RER 6034. To create a protocol containing quantitative PA categories such as METs, MA, VA we used the work of Canadian PA researchers in adults [16] and WHO recommendations [15, 17, 18]. In our study, we presented results, obtained from 38 people who agreed to constantly wear the device (accelerometer) for 7 days. Some details regarding the measurement of PA and body composition have been described by us previously [19].

The control group consisted of 10 people without COVID-19 hospital treatment during 2020-2023.

Statistical estimates

The statistical analysis was carried out using the MedCalc® Statistical Software version 22.018 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2024). The Shapiro-Wilk test was used to test the law of distribution of quantitative data. In case of non-normal distribution, median (Me) and interquartile range ($Q_I - Q_{III}$) or arithmetic mean with standard deviation were calculated (for normally distributed data). Comparisons were made using Wilcoxon's W-test or Student's test, accordingly. In all tests, a value of $p < 0.05$ was considered significant. Spearman's rank correlation or Pearson's linear correlation method was used to analyze the relationship between indicators. Calculation of the risk ratio for DM between groups was performed by determining the event risk and confidence intervals, employing Fisher's inverse sine transformation with Yates' correction for continuity.

The study was performed in accordance with the standards of the bioethical committee of IEM (permit dated April 1, 2021, №35/5-KE), of the main provisions of the «Convention on the Protection of Human Rights and Dignity in the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine», adopted by the Council of Europe on April 4, 1997 of Good Clinical Practice (GCP) from 1996, the Declaration of Helsinki of the World Medical Association «Ethical Principles of Medical Research with Human Subjects», adopted in June 1964 and revised during 1975-2008 and the Order of the Ministry of Health of Ukraine «On the approval of the Procedure for conducting clinical trials of medicinal products and examination of clinical trial materials and the Standard Regulations on the

Commission on Ethics» dated February 13, 2006 №66 with changes in 2006-2008.

Results and discussion

Anthropometric and clinical data extracted from the medical archive in 2021 for 29 patients who were examined by us in 2023 are presented in **Table 1**. During hospital treatment in 2021, the average levels of FPG and BMI in all COVID-19 inpatients were increased versus the usual normal parameters and even reached the criteria of DM (7.0 mmol/L or higher) and obesity (30 kg/m²), whereas SpO₂ was significantly decreased (90%) versus normal parameters (95% or higher). Average erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein test levels expectedly exceeded the norm (below 20 mm/hr and 5 mg/L respectively).

The patients were divided into 2 categories: patients without DM at the time of hospitalization (n=22) and patients who had this diagnosis (n=7). In addition to the expected difference in FPG levels, the DM subgroup showed higher levels of erythrocyte sedimentation rate, Diastolic BP, procalcitonin, and D-Dimer compared to the «No DM» subgroup. There was also a tendency towards decreasing of the relative number of lymphocytes

in the blood of diabetic patients. Almost a third of patients from this group were treated with mechanical ventilation.

The mean level of FPG in the «No DM» subgroup exceeded the normal level, and the median level of the relative number of lymphocytes in the DM subgroup was below normal: 14 (9-20) %, while the normal range is usually considered to be 18-42% [20]. A decrease in the relative number of lymphocytes was associated with an increased risk of 3-year mortality in people with chronic obstructive pulmonary disease [21].

During 2023, a study of the anthropometric, biochemical and functional indicators of 29 people with a severe form of COVID-19 with radiologically confirmed pneumonia, who were treated and discharged from Kyiv Municipal Clinical Hospital N8 in the 4th quarter of 2021, was conducted (**Table 2.1**). A similar research program was used for the control group: 10 people of a similar age who did not have severe COVID-19 and did not require hospitalization were examined.

Glucose tolerance according to the standard test was evaluated in only 27 subjects because this test was not performed in patients with known DM at the time of examination (n=10). Another

Table 1. Anthropometric and clinical indicators of the studied persons during their hospital treatment for COVID-19 pneumonia in 2021 depending on known DM

Characteristics	All patients (n=29)	No DM (n=22)	DM (n=7)	p (No DM vs. DM)
Age, yrs	61.9 (13.2)	60.6 (13.8)	66.1 (11.1)	0.336
BMI, kg/m ²	30.1 (4.7)	29.5 (4.6)	31.2 (5.1)	0.528
FPG, mmol/L	7.8 (6.0-11.8)	6.8 (5.8-8.6)	13.5 (11.1-22.1)	0.002
ESR, mm/hr	31.4 (13.6)	28.4 (13.6)	40.0 (9.9)	0.050
WBC, G/L	7.12 (2.5)	7.13 (2.5)	7.1 (2.7)	0.980
Lymphocytes, %	19.9 (7.5)	19 (15-27)	14 (9-20)	0.075
SpO ₂ , %	90 (80-94)	90.5 (84-95)	85.5 (75-92)	0.343
Temperature, °C	37.8 (37.2-38.5)	38.04 (1.1)	37.97 (0.8)	0.866
Systolic BP, mm Hg	140 (130-150)	140 (130-150)	145 (140-160)	0.126
Diastolic BP, mm Hg	90 (80-90)	90 (80-90)	95 (90-100)	0.035
Duration of hospital stay, days	13.5 (7.0)	13.3 (6.6)	14.1 (8.6)	0.782
Procalcitonin, ng/ml	0.1 (0-0.12)	0 (0-0.1)	0.14 (0.11-1.52)	0.019
D-Dimer, mg/L	0.518 (0.487)	0.252 (0.262)	1.050 (0.375)	0.007
CRP, mg/L	43.55 (24.20-103.15)	55.08 (41.6)	62.4 (47.6)	0.800
Treatment with mechanical ventilation, n (%)	2 (6.9)	0	2 (28.6)	0.082

Note: Data are medians and interquartile range (Q₁-Q₃) or means and standard deviations (SD) or n and %; SpO₂ – peripheral capillary oxygen saturation; WBC – white blood cells; ESR – erythrocyte sedimentation rate; CRP – C-reactive protein.

Оригінальні дослідження

2 individuals (1 person from the control group and 1 person from the COVID-19 group) refused to take the test at the last moment.

Table 2.1. Studied anthropometric, biochemical and functional indicators of all examined persons.

Characteristics	n	Me	Q _I	Q _{III}
Age, yrs	39	66	52	72
Fat, %	37	38	28.5	42.9
BMI, kg/m ²	39	28.9	25.9	34.6
FPG, mmol/L	39	5.64	5.33	6.71
2hPG, mmol/L	27	6.48	5.49	7.4
HbA1c, %	39	6.2	5.9	6.5
WBC, G/L	39	6.3	5.8	7.9
SBP, mm Hg	38	129.5	118	145
DBP, mm Hg	38	79	70	83
6 MWT, m	37	441	309	504
MET	38	1.18	1.11	1.33
MA, min/week	38	48.35	0	133
VA, min/week	38	0	0	12
AL, mm	37	2.41	2.06	3.05
FEV 1, L	38	2.37	1.82	3.04

Note: Fat, % – percentage of fat in the body; 2hPG – 2 hours after ingestion of 75 g of glucose; WBC – white blood cells.

Glucose tolerance according to the standard test was evaluated in only 27 subjects because this test was not performed in patients with known DM at the time of examination (n=10). Another 2 individuals (1 person from the control group and 1 person from the COVID-19 group) refused to take the test at the last moment.

Correlation analysis of the studied parameters revealed a positive correlation of age with the percentage of fat (Fat, % R=0.472), systolic blood pressure (R=0.514), AL (R=0.476) and a negative correlation with 6 MWT (R=-0.728), MET (R=-0.635), FEV 1 (R=-0.676) (Table 2.2).

According to Kendall's rank criterion a relationship was found between HbA1c and age: Tau=0.225, p=0.04. These data indicate the prospect of successfully creating a model of biological age. An interesting result was the detection of a negative correlation between the percentage of fat and indicators of PA (MET, MA, VA), the function of external respiration (FEV 1). However, the causal relationship remains unknown. 2hPG expectedly demonstrated a positive relationship with HbA1c. Meanwhile an increase in FPG positively correlates not only with HbA1c which indicates the adequacy of measurements, but also with systolic BP. HbA1c is positively correlated with BMI, SBP and negatively with MA.

Table 2.2. Correlation analysis of the studied variables

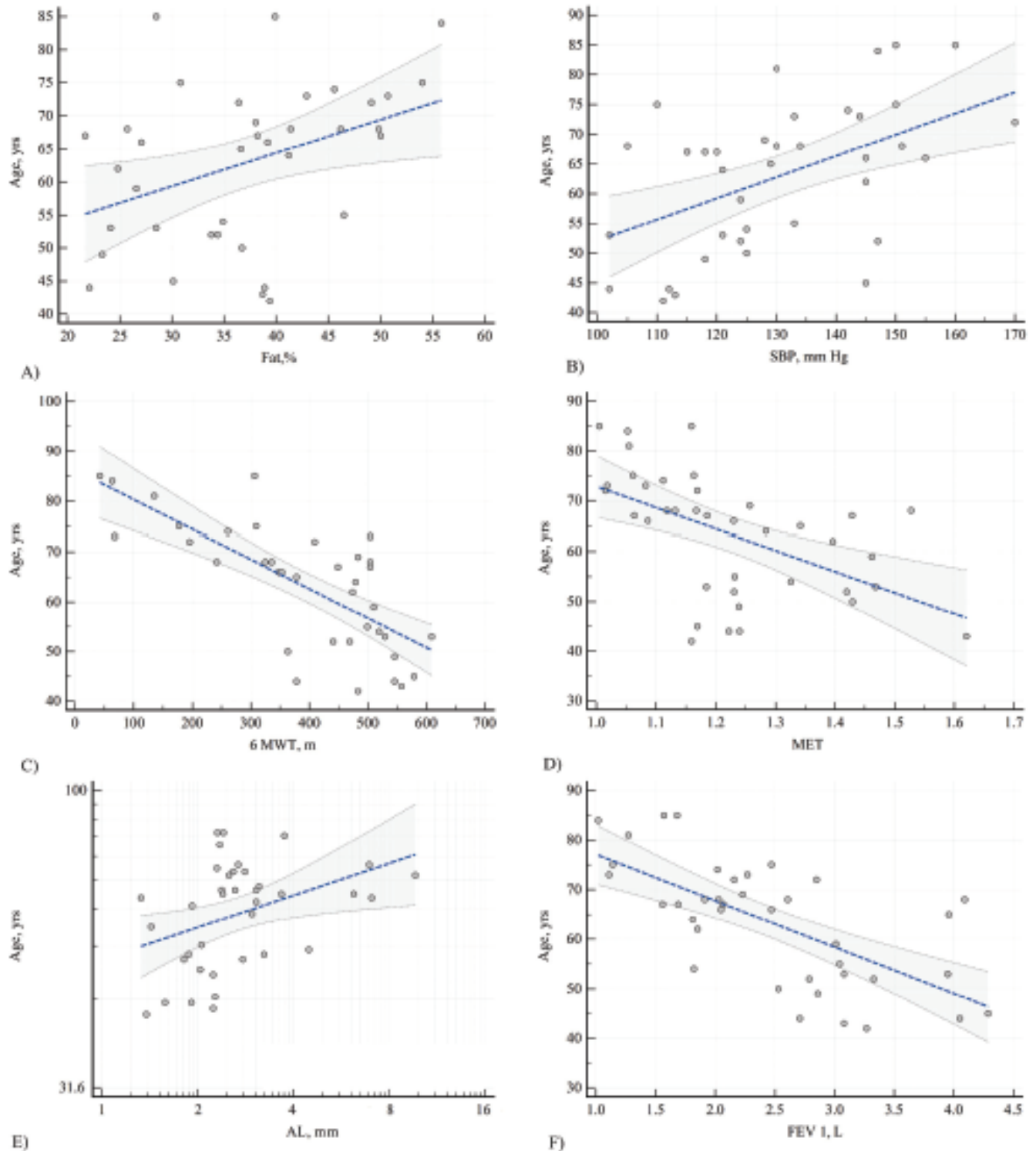
Variables	Age	Fat	BMI	FPG	2hPG	HbA1c	WBC	SBP	DBP	6 MWT	MET	MA	VA	AL	FEV 1
Age	-	0.5	-	-	-	-	-	0.5	-	-0.7	-0.6	-	-	0.5	-0.7
Fat	0.4	-	0.5	-	-	-	-	-	-	-0.6	-0.6	-0.4	-	-	-0.5
BMI	-	0.5	-	-	-	0.3	-	-	-	-0.4	-0.4	-0.4	-	-	-
FPG	-	-	-	-	-	0.8	-	0.3	-	-	-	-	-	-	-
2hPG	-	-	-	-	-	0.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-
HbA1c	-	-	0.3	0.8	0.5	-	-	0.3	-	-	-	-0.4	-	-	-
WBC	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SAT	0.5	-	-	0.3	-	0.3	-	-	0.5	-0.5	-0.3	-	-	-	-
DAT	-	-	-	-	-	-	-	0.5	-	-	-	-	-	-	-
6 MWT	-0.7	-0.6	-0.4	-	-	-	-	-0.5	-	-	0.7	0.4	0.4	-	0.7
MET	-0.6	-0.6	-0.4	-	-	-	-	-0.3	-	0.7	-	0.7	0.7	-0.4	0.6
MA	-	-0.4	-0.4	-	-	-0.4	-	-	-	0.4	0.7	-	0.6	-	-
VA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.4	0.7	0.6	-	-	-
AL	0.4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0.4	-	-	-	-0.4
FEV1	-0.6	-0.5	-	-	-	-	-	-	-	0.7	0.6	-	-	-0.4	-

Note: the given values of Spearman's rank correlation coefficients are statistically significantly (p<0.05) different from 0. The absence of a numerical value of the coefficients indicates the absence of a corresponding correlation relationship.

A 6 MWT negatively correlates not only with age, but also with indicators of obesity (Fat, %, BMI). SBP positively correlates with indicators of PA (MET, MA, VA) and the function of external respiration (FEV 1). Determining the causality of

this relationship should be the subject of further research.

The detected linear correlation between age and the studied indicators is presented in **Fig. 1**.



Оригінальні дослідження

Fig. 1A. Linear correlation between the percentage of fat (%) and age (years). 95% CI is presented.

Note: $Age=0.5026*Fat \%+44.29$ Sample size: $N=37$. Linear correlation coefficient $R=0.393$, number of degrees of freedom $k=35$. There is a linear correlation relationship, $R>0$ at the significance level $p=0.016$. Coefficient of determination= 0.154.

Fig. 1B. Linear correlation between SBP (mm Hg) and age (years). 95% CI is presented.

Note: $Age=0.3562*SBP+16.49$ Sample size: $N=38$. Linear correlation coefficient $R=0.522$, number of degrees of freedom $k=36$. There is a linear correlation relationship, $R>0$ at the significance level $p<0.001$. Coefficient of determination= 0.273.

Fig. 1C. Linear correlation between 6 MWT (m) and age (years). 95% CI is presented.

Note: $Age=-0.05893*6\ MWT+86.19$ Sample size: $N=37$. Linear correlation coefficient $R=-0.730$, number of degrees of freedom $k=35$. There is a linear correlation relationship, $R<0$ at the significance level $p<0.001$. Coefficient of determination= 0.533.

Fig. 1D. Linear correlation between MET and age (years). 95% CI is presented.

Note: $Age=-42.12*MET+114.9$ Sample size: $N=38$. Linear correlation coefficient $R=-0.532$, number of degrees of freedom $k=36$. There is a linear correlation relationship, $R<0$ at the significance level $p<0.001$. Coefficient of determination= 0.284.

Fig. 1E. Linear correlation between combined AL and age (years) using logarithmic transformation of variables. 95% CI is presented.

Note: The dependence is expressed by the equation $Age = 52*AL^{0.179}$. $\log(y) = 1.716 + 0.179 \log(x)$ $r=0.39$; $p=0.017$.

Fig. 1F. Linear correlation between FEV 1 and age. 95% CI is presented.

Note: $Age=-9.333*FEV\ 1+86.41$ Sample size: $N=38$. Linear correlation coefficient $R=-0.669$, number of degrees of freedom $k=36$. There is a linear correlation relationship, $R<0$ at the significance level $p<0.001$. Coefficient of determination= 0.448.

Study of indicators in control and after severe COVID-19 groups is presented in the **Table 3**. Indicator comparisons between the control and severe COVID-19 groups revealed a statistically significant difference in BMI ($p=0.022$), an indicator of cardiovascular endurance of 6 MWT ($p=0.007$), indicators of PA: MET ($p=0.015$), PA ($p=0.008$), IA ($p=0.015$).

Other compared indicators including those reflecting the presence or absence of DM or recognized categories of its risk did not differ.

The calculation of DM risk ratio in the control groups and after severe COVID-19 is presented in the **Table 4**. Patients with COVID-19 had statistically significant change in the risk ratio in the group of DM ($RR=5.5$, $p=0.027$) and previously

Table3. Indicators in control groups and in group after severe COVID-19

Indicators	Control Group	n	COVID-19	n	p
Age, yrs	61.5 (53-69)	10	67 (52-73)	29	0.469
Fat, %	36.21 (5.13)	10	37.39 (10.66)	29	0.657
BMI, kg/m ²	26.97 (4.16)	10	31.5 (5.44)	29	0.022
FPG, mmol/L	5.45 (5.30-6.05)	10	5.7 (5.47-6.77)	29	0.187
2hPG, mmol/L	6.49 (5.71-6.91)	9	6.43 (5.49-7.40)	18	0.877
HbA1c, %	6.1 (6.0-6.3)	10	6.2 (5.8-6.6)	29	0.584
Leukocytes, G/L	6.15 (5.6-7.2)	10	6.5 (5.9-8.0)	29	0.376
SBP, mm Hg	127 (18.54)	10	133.4 (17.81)	29	0.343
DBP, mm Hg	74.9 (6.04)	10	78.61 (10.26)	29	0.292
6 MWT, m	504 (479-519)	10	353 (242-483)	27	0.007
MET	1.305 (1.184-1.430)	10	1.165 (1.074-1.235)	28	0.015
MA, min / week	128.4 (75.6-155.4)	10	22.15 (0-101.85)	28	0.008
VA, min / week	11.62 (0-31.10)	10	0 (0)	28	0.015
AL, mm	2.55 (2.04-3.24)	10	2.41 (2.06-3.05)	27	0.934
FEV 1, L	2.4 (2.07-3.01)	10	2.31 (1.68-3.15)	28	0.643

Note: these data are medians and interquartile ranges or average values with standard deviation; p is the significance level of the difference between the control group and the COVID-19 group, Comparisons were made using Wilcoxon's W-test or Student's test.

known DM ($RR > 2.9$, $p = 0.044$), which indicates an increase in the proportion of DM (55.1%).

Table 4. Calculation of the risk ratio (RR) of DM in the control groups and after severe COVID-19

Categories of hyperglycemia	Control, n	COVID-19, n	RR	p
DM				
yes	1	16	5.5 (1.0-36.5)	0.027
no	9	13		
Prediabetes				
yes	8	9		0.568
no	1	4		
Known DM				
yes	0	10	>2.9	0.044
no	10	19		
Revealed DM				
yes	1	6		0.392
no	9	13		
IFG				
yes	3	3		0.968
no	6	10		
IGT				
yes	1	0		0.882
no	8	12		
HbA1c, % (5.7-6.4)				
yes	8	9		0.568
no	1	4		

Note: the risk ratio is indicated only if the risk is statistically significant; IFG – impaired fasting glucose, IGT – impaired glucose tolerance

Thus, the group of COVID-19 convalescents did not statistically differ from the control group in terms of the frequency of diagnosing new DM or its risk categories (IFG, IGT, prediabetic HbA1c level).

Among the 29 individuals studied nearly 2 years after suffering from severe COVID-19 and in a control group of 10 people, 10 cases of previously known DM (25.6%) were identified. Furthermore, based on criteria of FPG or 2hPG / HbA1c, 7 cases (17.9%) of newly diagnosed DM and 17 cases (43.6%) of prediabetes were discovered. It is important to highlight the notably high proportion of individuals with «prediabetes» levels of HbA1c in both the control group and among those with a history of severe COVID-19.

The overall number of diagnosed and already known DM in the COVID-19 group was 16 cases (55.1%) whereas the corresponding figure in the control group was 1 newly detected case (10.0%),

($p < 0.027$). Regarding the number of newly diagnosed DM the COVID-19 group (6 cases, 31.6%) and the control group did not statistically differ. The same applied to the category of prediabetes identified through impaired glycemia.

Individuals in the COVID-19 group showed reduced functional characteristic of the cardiovascular but not respiratory systems according to 6 MWT and FEV 1 data respectively.

Quantitative assessment of PA based on actigraphy data revealed a significant reduction in moderate and VA and METs in individuals of the COVID-19 group compared to the control group.

A positive correlation was found between age and Fat (in percentage), Diastolic BP, HbA1c, AL and a negative correlation between age and indicators of PA, 6 MWT.

Among 29 individuals, surveyed in 2023, who were hospitalized in 2021 due to COVID-19 induced pneumonia, a significant portion (55.1%) were patients with DM. In 34.5% of these persons DM was diagnosed before or during COVID-19 which may indicate a connection with the severe course of the disease that required hospitalization. Currently, we have not yet been able to establish a causal relationship between severe COVID-19 and the subsequent development of new DM. At the same time, the detection of reduced PA and cardiovascular and pulmonary endurance in those who have recovered indicates the presence of a significant risk of developing DM and cardiovascular diseases in this group.

In the systematic review of 14 observational studies, Italian researchers showed that the prevalence of DM among people with a previous infection with SARS-CoV-2 is ~16% and reaches 20% if we take into account people who have experienced severe forms of COVID-19. New-onset DM diagnosis ranged from 0.2% to 8.6% and the pooled proportion of new DM after at least 60 days from SARS-CoV-2 infection was 1.6% [22]. In this context, it is difficult to compare our data on DM prevalence / incidence (50% / 31.6% respectively) due to the small size of the group (29 survivors) and the long follow-up period (2 years).

Continued follow-up and re-examination of individuals with the COVID-19 and control groups may provide a more reliable estimate the risk of new-onset DM associated with COVID-19.

The functional (FEV 1, 6 MWT) tests we used to assess cardiovascular and respiratory function

Оригінальні дослідження

which were also used by other researchers of the consequences of COVID-19 within 12 months after the acute illness [23-25]. We consider the low level of 6 MWT, which we found 2 years after discharge from the hospital, to be a new result.

Our quantification of PA after COVID-19 using actigraphy may also be a first, as this method appears to have been previously only used to assess sleep characteristics in the context of the effects of COVID-19 [26].

An increase of potential DM risk factors (higher BMI, lower PA and functional endurance) was revealed in this group, comparing to the control. Correlations were found between the age and characteristics of the subjects (FEV1, AL, HbA1c), which can be used to evaluate BA in the near future.

Conclusions

A study of 29 people with a history of severe form of COVID-19 revealed DM in 16 of them (55.1%). In 34.5% of the studied DM was diagnosed before or during COVID-19, which may indicate a more severe disease course. However, an increase in newly diagnosed DM almost 2 years after recovery from severe COVID-19 has not yet been found. An increase in potential DM risk factors (higher BMI, lower PA and functional endurance) was found in this group compared to controls. Correlations between the age and the characteristics of the studied persons were revealed, which can be used to assess biological age.

References

1. Khunti K, Valabhji J, Misra S. Diabetes and the COVID-19 pandemic. *Diabetologia*. 2023 Feb;66(2):255-66. doi: 10.1007/s00125-022-05833-z.
2. Khalangot M, Sheichenko N, Gurianov V, Zakharchenko T, Kravchenko V, Tronko M. RAAS inhibitors are associated with a better chance of surviving of inpatients with Covid-19 without a diagnosis of diabetes mellitus, compared with similar patients who did not require antihypertensive therapy or were treated with other antihypertensives. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jan 19;14:1077959. doi: 10.3389/fendo.2023.1077959.
3. Mongelli A, Barbi V, Gottardi Zamperla M, Atlante S, Forleo L, Nesta M, et al. Evidence for biological age acceleration and telomere shortening in COVID-19 survivors. *Int J Mol Sci*. 2021 Jun 7;22(11):6151. doi: 10.3390/ijms22116151.
4. Blagosklonny MV. From causes of aging to death from COVID-19. *Aging (Albany NY)*. 2020 Jun 12;12(11):10004-21. doi: 10.18632/aging.103493.
5. World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: report of a WHO/IDF consultation. 2006. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43588/9241594934_eng.pdf?sequence=1 [Cited 20th December 2023].
6. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014 Jan;37 Suppl 1:S81-90. doi: 10.2337/dc14-S081.
7. Enright PL. The six-minute walk test. *Respir Care*. 2003 Aug;48(8):783-5.
8. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Jul 1;166(1):111-7. doi: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102.
9. Roomi J, Johnson MM, Waters K, Yohannes A, Helm A, Connolly MJ. Respiratory rehabilitation, exercise capacity and quality of life in chronic airways disease in old age. *Age Ageing*. 1996 Jan;25(1):12-6. doi: 10.1093/ageing/25.1.12.
10. Enright PL, McBurnie MA, Bittner V, Tracy RP, McNamee R, Arnold A, et al. Cardiovascular Health Study. The 6-min walk test: a quick measure of functional status in elderly adults. *Chest*. 2003 Feb;123(2):387-98. doi: 10.1378/chest.123.2.387.
11. Belsky DW, Caspi A, Houts R, Cohen HJ, Corcoran DL, Danese A, et al. Quantification of biological aging in young adults. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2015 Jul 28;112(30):E4104-10.
12. Kopchak OV. Evaluation of the clinical effectiveness of a modified technique of injecting PRP-therapy in complex treatment of generalized periodontitis patients with concomitant cardiovascular diseases. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017;7(5):868-77. doi: 10.5281/zenodo.1068348. (Ukrainian).
13. Moradi Haghgo J, Torkzaban P, Farhadian M, Moosavi Sedeh SA. Association between the severity of periodontitis, COVID-19, C-reactive protein and interleukin-6 levels in hospitalized patients: a case-control study. *BMC Oral Health*. 2023 Aug 11;23(1):556. doi: 10.1186/s12903-023-03270-x.
14. Botero JE, Yepes FL, Roldán N, Castrillón CA, Hincapie JP, Ochoa SP, et al. Tooth and periodontal clinical attachment loss are associated with hyperglycemia in patients with diabetes. *J Periodontol*. 2012 Oct;83(10):1245-50. doi: 10.1902/jop.2012.110681.
15. World Health Organization. Global strategy on diet, physical activity and health. Resolution WHA55.23. In: Fifty seventh World Health Assembly, Geneva, 17-22 May 2004. Resolutions and decisions, annexes. Geneva: World Health Organization; 2004. Available from: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA57/A57_REC1-en.pdf [Cited 20th December 2023].
16. Colley RC, Garriguet D, Janssen I, Craig CL, Clarke J, Tremblay MS. Physical activity of Canadian adults: accelerometer results from the 2007 to 2009 Canadian Health Measures Survey. *Health Rep*. 2011 Mar; 22(1):7-14.
17. The U.S. Department of Health and Human Services. 2008 physical activity guidelines for Americans. Available from: <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://health.gov/sites/default/files/2019-09/paguide.pdf> [Cited 20th December 2023].
18. Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, Borodulin K, Buman MP, Cardon G, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med*. 2020 Dec;54(24):1451-62. doi: 10.1136/bjsports-2020-102955.
19. Kravchenko VI, Zakharchenko TF, Pisarenko YuM, Kovtun VA, Gonchar IV, Khalangot MD. Anthropometric, biochemical and actigraphic characteristics of a population sample of randomly selected adult rural residents of Ukraine who were not diagnosed with «diabetes mellitus» at the time of the study. *Endokrynologia*. 2021;26(4):34356. doi: 10.31793/16801466.2021.264.343. (Ukrainian).
20. Omman Reebea A, Kini Ameet R. Leukocyte development, kinetics, and functions. In: Keohane Elaine M, Otto Catherine N, Walenga Jeanine N, (eds.). *Rodak's Hematology: Clinical Principles and Applications* (6th ed.). St. Louis, Missouri: Elsevier; 2020. pp. 117-35.
21. Acanfora D, Scicchitano P, Carone M, Acanfora C, Piscosquito G, Maestri R, et al. Relative lymphocyte count as an indicator of

- 3-year mortality in elderly people with severe COPD. *BMC Pulm Med.* 2018 Jul 13;18(1):116. doi: 10.1186/s12890-018-0685-6.
22. Bellia C, Andreoli A, D'Ippolito I, Scola L, Barraco S, Meloni M, et al. Prevalence and risk of new-onset diabetes mellitus after COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Sep 4;14:1215879. doi: 10.3389/fendo.2023.1215879.
 23. Eksombatchai D, Wongsinin T, Phongnarudech T, Thammaravanucupt K, Amornputtisathaporn N, Sungkanuparph S. Pulmonary function and six-minute-walk test in patients after recovery from COVID-19: a prospective cohort study. *PLoS One.* 2021 Sep 2;16(9):e0257040. doi: 10.1371/journal.pone.0257040.
 24. Curci C, Pisano F, Bonacci E, Camozzi DM, Ceravolo C, Bergonzi R, et al. Early rehabilitation in post-acute COVID-19 patients: data from an Italian COVID-19 Rehabilitation Unit and proposal of a treatment protocol. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2020 Oct;56(5):633-41. doi: 10.23736/S1973-9087.20.06339-X.
 25. André S, Bruyneel AV, Chirumberro A, Roman A, Claus M, Alard S, et al. Health-related quality of life improves in parallel with FEV1 and 6-minute walking distance test at between 3 and 12 months in critical COVID-19 survivors. *Am J Med Open.* 2023;10:100055. doi: 10.1016/j.ajmo.2023.100055.
 26. Ferreira-Souza LF, Julianelli-Peçanha M, Coelho-Oliveira AC, da Silva Bahia CMC, Paineiras-Domingos LL, Reis-Silva A, et al. Impacts of COVID-19 pandemic on sleep quality evaluated by wrist actigraphy: a systematic review. *J Clin Med.* 2023 Feb 2;12(3):1182. doi: 10.3390/jcm12031182.

Abbreviation

- AL** – attachment loss
BMI – body mass index
COVID-19 – coronavirus disease 2019
DBP – diastolic blood pressure
DM – diabetes mellitus
FEV 1 – forced expiratory volume in one second
FPG – fasting plasma glucose
HbA1c – glycated hemoglobin
IEM – State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»
MA – moderate-intensity physical activity
MET – metabolic equivalent of task
PA – physical activity
SBP – systolic blood pressure
VA – vigorous-intensity physical activity
6 MWT – 6-minute walking test

Acknowledgement

The authors are grateful to Ms. Oksana M. Opanasenko, employee of SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», for technical assistance in conducting this research study.

Метаболічні, антропометричні та функціональні характеристики осіб із тяжким перебігом COVID-19 майже через 20 місяців після одужання: низька фізична активність і показники серцево-судинної витривалості

В.І. Кравченко¹, Т.Ф. Захарченко¹, В.Г. Гур'янов², В.А. Ковтун¹, В.А. Макаренко¹, О.М. Яковенко¹, В.Б. Щупачинський³ та М.Д. Халангот^{1,4}

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

²Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

³КНП «Київська міська клінічна лікарня №98»

⁴Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика

Резюме. Цукровий діабет (ЦД) і вік асоціюються зі збільшенням тяжкості вірусних захворювань і внутрішньолікарняною смертністю пацієнтів із COVID-19. Також було припущено, що COVID-19 і ЦД можуть незалежно або опосередковано впливати на біологічний вік (БВ). **Мета.** Оцінити метаболічні, антропометричні та функціональні характеристики пацієнтів, які перенесли важку форму COVID-19, і розробити підходи до оцінки їхнього БВ. **Матеріал і методи.** Особи, які перенесли важку форму COVID-19 із рентгенологічно підтвердженою пневмонією, які перебували на стаціонарному лікуванні в 4 кварталі 2021 року в одній із міських лікарень м. Києва та були виписані, і особи контрольної групи без госпіталізації з приводу COVID-19 в анамнезі. Опрацьовано документи 164 пацієнтів, із них 136 одужали. Протягом 2023 року було здійснено телефонний контакт із 93 особами, з яких 29, медіана віку – 67 (52–73) років, підписали інформовану згоду та були обстежені за програмою, що включала тест на толерантність до глюкози (ГТТ), антропометричні вимірювання, композицію тіла, глікований гемоглобін (HbA1c), функціональні дослідження серцево-судинної та дихальної систем за даними спірометрії (FEV 1) та тесту 6-хвилинної ходьби (6 MWT). Фізичну активність (РА) об'єктивно оцінювали за даними 7-денної актиграфії, яка включала кількісну оцінку метаболічних еквівалентів (MET), РА середньої інтенсивності (МА) та РА високої інтенсивності (ВА). Комбіновану втрату прикріплення (AL) зубів оцінювали за допомогою градуйованого пародонтального зонда. Період часу від виписки хворих до обстеження в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» становив 22,0 (21,0–23,0) місяці, медіана та Q₁-Q₃ відповідно. Контрольну групу становили 10 осіб, медіана віку – 61,5 року (53–69 рр.), які не лікувались від COVID-19 у стаціонарі. **Результати.** У 10 (34,5%) обстежених пацієнтів ЦД був відомий раніше або діагностований під час перебігу COVID-19. Згідно з аналізом медичного архіву (2021), діагноз ЦД у госпіталізованих пацієнтів із приводу COVID-19 був пов'язаний із підвищеним рівнем прокальцитоніну (PCT), D-димеру та швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ). Частки вперше виявленого ЦД (2023) у групі COVID-19 (6 випадків, 31,6%) та групі контролю (1 випадок, 10%) статистично не відрізнялися. Те ж саме стосується категорії предіабету, виявленого за ГТТ. Особи з групи COVID-19 порівняно з контрольною показали збільшення індексу маси тіла (ІМТ), $p=0,022$, зниження показників 6 MWT ($p=0,007$) і РА: MET ($p=0,015$), МА ($p=0,008$) та ВА ($p=0,015$). Спостерігався позитивний кореляційний зв'язок між віком та відсотком жиру в тілі, комбінованою AL, систолічним артеріальним

Оригінальні дослідження

тиском (САТ), НbА1с та негативний кореляційний зв'язок між віком та актиграфічними показниками та результатами 6 MWT. **Висновки:** дослідження 29 осіб з анамнезом важкої форми COVID-19 виявило ЦД у 16 із них (55,1%). У 34,5% досліджуваних ЦД був діагностований до або під час COVID-19, що може свідчити про тяжчий перебіг хвороби. Однак, збільшення вперше діагностованого ЦД майже через 2 роки після одужання від важкої форми COVID-19 поки що не виявлено. У цій групі виявлено збільшення потенційних факторів ризику ЦД (вищій ІМТ, нижчі фізична активність та функціональна витривалість) порівняно з контролем. Виявлено кореляційні зв'язки між віком і характеристиками досліджуваних осіб, які можна використовувати для оцінки БВ.

Ключові слова: тяжкий перебіг COVID-19; ті, що вижили; тест толерантності до глюкози; цукровий діабет; фізична активність; 6-хвилинний тест ходьби; спірометрія.

For citation: Kravchenko VI, Zakharchenko TF, Gurianov VG, Kovtun VA, Makarenko VA, Yakovenko OM, Shchupachynskiy VB and Khalangot MD. Metabolic, anthropometric, and functional characteristics of individuals with severe COVID-19 nearly 20 months after recovery: low physical activity and cardiovascular endurance indicators. *Endokrynologia*. 2024;29(1):5-16. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-1.5.

Correspondence address: Zakharchenko Tamara Fedorivna, zata@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: Kravchenko Viktor Ivanovych, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Head of Department of Epidemiology of Endocrine Diseases, State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0003-0867-2023; Zakharchenko Tamara Fedorivna, Cand. Sci. (Biology), Senior Research Fellow, Senior Researcher of Department of Epidemiology of Endocrine Diseases, State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0002-4394-8833; Gurianov Vitaliy Hryhorovych, Cand. Sci. (Physics and Mathematics), Docent of the Department of Health Care Management, Bohomolets National Medical University, ORCID: 0000-0001-8509-6301; Kovtun Volodymyr Anatoliyovych, Leading Software Engineer of Department of Epidemiology of Endocrine Diseases, State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0003-4140-5744; Makarenko Viktoriya Andriivna, Dentist of the Polyclinic Department, State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0001-6632-9106; Yakovenko Oleksandr Mykhailovych, Head of the Day Hospital of the Polyclinic Department, State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0009-0007-5999-0968; Shchupachynskiy Volodymyr Bohdanovych, Head of the Department of Intensive Care and Resuscitation, Kyiv Municipal Clinical Hospital №8, ORCID: 0009-0009-5951-4085; Khalangot Mykola Dmytrovych, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Professor of Department of Endocrinology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, ORCID: 0000-0002-4632-5447.

Personal contribution: Kravchenko V.I. – writing and editing the article; Zakharchenko T.F. – data collection and analysis, preparation for article publication; Gurianov V.G. – statistical processing of research results; Kovtun V.A. – adjustment and technical support of functional research methods; Makarenko V.A., Yakovenko A.M., Shchupachynskiy V.B. – participation in the collection of material; Khalangot M.D. – concept and design of the study, analysis and interpretation of data.

Funding: the article was prepared within the budget funding of the NAMS of Ukraine according to the plan of research work «Study of the relationship between the course of COVID-19 and diabetes» of the State

Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine» (State registration № 0122U000412) and by the grant of the National Research Fund of Ukraine (State registration № 2021.01/0213) (partly).

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

Article: received January 21, 2024; revised March 01, 2024; accepted March 08, 2024; published March 30, 2024.

Для цитування: Кравченко ВІ, Захарченко ТФ, Гур'янов ВГ, Ковтун ВА, Макаренко ВА, Яковенко ОМ, Щупачинський ВБ та Халангот МД. Метаболічні, антропометричні та функціональні характеристики осіб із тяжким перебігом COVID-19 майже через 20 місяців після одужання: низька фізична активність і показники серцево-судинної витривалості. *Ендокринологія*. 2024;29(1):5-16. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-1.5.

Адреса для листування: Захарченко Тамара Федорівна, e-mail: zata@ukr.net, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Кравченко Віктор Іванович, д-р мед. наук, проф., завідувач відділу епідеміології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України, ORCID: 0000-0003-0867-2023; Захарченко Тамара Федорівна, канд. біол. наук, старш. наук. співроб., старша наукова співробітниця відділу епідеміології ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0002-4394-8833; Гур'янов Віталій Григорович, канд. фіз.-мат. наук, доцент кафедри менеджменту охорони здоров'я Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, ORCID: 0000-0001-8509-6301; Ковтун Володимир Анатолійович, провідний інженер-програміст відділу епідеміології ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0003-4140-5744; Макаренко Вікторія Андріївна, лікарка стоматолог поліклінічного відділення ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0001-6632-9106; Яковенко Олександр Михайлович, завідувач денного стаціонару поліклінічного відділення ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0009-0007-5999-0968; Щупачинський Володимир Богданович, завідувач відділення інтенсивної терапії та реанімації КНП «Київська міська клінічна лікарня №8», ORCID: 0009-0009-5951-4085; Халангот Микола Дмитрович, д-р мед. наук, проф., професор кафедри ендокринології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, ORCID: 0000-0002-4632-5447.

Особистий внесок: Кравченко В.І. – написання та редагування статті; Захарченко Т.Ф. – збір та аналіз даних, підготовка до публікації статті; Гур'янов В.Г. – статистичне оброблення результатів досліджень; Ковтун В.А. – налагодження та технічна підтримка функціональних методів дослідження; Макаренко В.А., Яковенко А.М., Щупачинський В.Б. – участь у зборі матеріалу; Халангот М.Д. – концепція та дизайн дослідження, аналіз та інтерпретація даних.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування НАМН України за планом науково-дослідної роботи «Дослідження зв'язку між перебігом і наслідками COVID-19 та цукровим діабетом» ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (№ державної реєстрації 0122U000412) і гранту Національного фонду досліджень України (№ державної реєстрації 2021.01/0213) (частково).

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

Стаття: надійшла до редакції 21.01.2024 р.; перероблена 01.03.2024 р.; прийнята до друку 08.03.2024 р.; надрукована 30.03.2024 р.

DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-1.17

Особливості вуглеводного і ліпідного обмінів залежно від фенотипу ожиріння

Т.В. Секрет,
М.В. Власенко

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Резюме. Метаболічний синдром (МС) та ожиріння проявляються різними фенотипами, які часто виникають під впливом нездорового способу життя, недостатньої фізичної активності та нераціонального харчування. Однак на цей час недостатньо вивчене питання щодо фенотипування ожиріння за метаболічними проявами та співвідношенням жирової тканини. **Мета.** Встановити закономірності антропометричних змін, показників вуглеводного і ліпідного обмінів (ВО, ЛО) залежно від фенотипу ожиріння. **Матеріал і методи.** На базі Вінницького обласного клінічного високоспеціалізованого ендокринологічного центру було обстежено 88 осіб (чоловіків – 25 осіб, жінок – 63 особи). Середній вік обстеженої групи становив $37,42 \pm 11,77$ року. В усіх пацієнтів збирали анамнез за шкалою оцінки ризику розвитку діабету, розробленою Фінською асоціацією діабету (The Finnish Diabetes Risk Score, FINDRISK), проводили об'єктивне обстеження, лабораторно визначали показники ВО і ЛО. На основі отриманих результатів була створена база даних в Excel (Microsoft Office 2007, США) та в програмному пакеті Statistica 7. **Результати.** Усі пацієнти були розподілені на 4 клінічні групи відповідно до 4-х фенотипів ожиріння (групи FI, FII, FIII і FIV). Було доведено, що навіть при нормальній масі тіла в пацієнтів починають відмічати метаболічні порушення, що можна пов'язати зі збільшенням об'єму талії (ОТ) і відсотка вісцерального жиру (ВЖ), тоді як у пацієнтів з ожирінням (група FIII) змін ВО і ЛО не було зафіксовано. Рівні систолічного і діастолічного артеріального тиску (САТ, ДАТ) не виходили за межі референтних значень, що підтверджує наявність метаболічно здорового ожиріння. Не виявлено вірогідної різниці при проведенні порівняльної характеристики між групами пацієнтів з ожирінням та без ожиріння ($p > 0,05$). Сила кореляційного зв'язку між відсотком ВЖ та показниками ВО і ЛО була значно вищою порівняно з індексом маси тіла (ІМТ). **Висновок.** Ступінь ожиріння не має принципового впливу на вираженість порушень ВО і ЛО, а в основі прогресування змін лежить саме зміна відсотка ВЖ.

Ключові слова: метаболічний синдром, фенотипи ожиріння, вісцеральний жир, цукровий діабет.

У дослідженнях останніх років розглядають багато нових патогенетичних та клінічних граней МС та розширюють спектр його етіологічних факторів, що визначає доцільність пошуку якісно нових підходів до профілактики та лікування цього захворювання. Згідно з даними різних авторів поширеність МС становить 10-84% і

залежить від статі, віку, етнічної приналежності та критеріїв діагностики. Однак найбільша його частота фіксується в економічно розвинених країнах. МС та ожиріння проявляються різними фенотипами, які часто виникають під впливом нездорового способу життя (недостатня фізична активність, нераціональне харчування, стресові ситуації тощо) [1].

Оригінальні дослідження

У 2009 р. Міжнародною асоціацією з вивчення ожиріння (The International Association for the Study of Obesity), Міжнародною діабетичною федерацією (International Diabetes Federation) та Національним інститутом серця, легень і крові США (National Institute of Heart, Lung, and Blood) опубліковано спільну заяву, згідно з якою МС діагностують при наявності трьох із п'яти факторів ризику: збільшений ОТ, підвищений рівень тригліцеридів (ТГ), знижений рівень холестерину (ХС) ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), підвищений артеріальний тиск, підвищений рівень глюкози натще (з урахуванням пацієнтів, які застосовують препарати для корекції зазначених дисметаболических станів). Варто зазначити, що з метою діагностики ожиріння брали до уваги не ІМТ, а ОТ.

Клінічні спостереження свідчать, що абдоминальне ожиріння (надлишок в організмі вісцеральної жирової тканини) більшою мірою асоціюється з прогнозом розвитку МС, цукрового діабету (ЦД) 2-го типу, серцево-судинних захворювань і смертності, ніж надлишок підшкірного жиру. Надлишок ВЖ може розвиватися як на основі певного гормонально-метаболического профілю, пов'язаного зі змінами рівнів статевих стероїдів на тлі загального ожиріння, так і у худорлявих людей при дисбалансі стресових/антистресових і/або анаболічних/катаболічних гормонів [2].

У зв'язку з цим розробляються нові методи й критерії індивідуальної оцінки ризиків для здоров'я, в яких можуть враховуватися антропометричні, функціональні, метаболическі показники, вираженість супутніх захворювань, психопатологічні прояви тощо. Клінічні дослідження продемонстрували, що відсоток ВЖ добре корелює зі ступенем інсулінорезистентності, кардіометаболическим ризиком і ЦД 2-го типу, тому відсоток ВЖ може бути використаний як засіб прогнозування і клінічний маркер наявності стану ІР/гіперінсулінемії, порушення топографії та функції жирової тканини й метаболических порушень, характерних для МС. Ці результати, отримані при обстеженні різних популяцій пацієнтів, зокрема хворих на ЦД 2-го типу, і стали обґрунтуванням гіпотези про те, що ВЖ може вважатися маркером дисфункції жирової тканини та непрямим відображенням ступеня кардіометаболического ризику [3].

Останні клінічні дослідження свідчать, що детальне метаболическе фенотипування людей з

ожирінням може стати корисним засобом для розкриття патофізіології порушень обміну речовин, виявлення осіб або підгруп високого ризику для визначення шляхів оптимізації стратегій профілактики та лікування кардіометаболических захворювань [4].

Доведено, що наявність загального ожиріння в більшості випадків є незалежним чинником ризику дисметаболических станів, однак клінічні спостереження виявили низку додаткових фенотипів ожиріння, які відрізняються за ступенем обмінних порушень і співвідношенням підшкірної та вісцеральної жирової тканини.

На сьогодні все ширше використовують патофізіологічну класифікацію фенотипів ожиріння, яка об'єднує внутрішні та зовнішні ознаки: з одного боку, враховується комплекс біохімічних показників (чутливість до інсуліну, характеристики ВО і ЛО), з іншого – артеріальний тиск, співвідношення підшкірного і черевного жиру.

Основні фенотипи, які відображають можливі поєднання метаболического профілю та ступеня ожиріння: метаболически здоровий із нормальною масою тіла; метаболически нездоровий із нормальною масою тіла, метаболически здорове ожиріння і метаболически нездорове ожиріння [5].

Однак на сьогодні питання саме прогнозування розвитку ЦД в пацієнтів України з різними фенотипами ожиріння за метаболическими проявами та співвідношенням жирової тканини є недостатньо вивченим. За даними останніх досліджень можна стверджувати, що до ЦД і надалі до розвитку серцево-судинних ускладнень схильні не тільки люди з явними метаболическими проявами, а й, на перший погляд, повністю здорові люди. Саме це розширює спектр пошуку можливих груп ризику цієї патології та забезпечує своєчасну профілактику порушень обміну речовин.

Мета роботи – встановити закономірності антропометричних змін, показників ВО і ЛО залежно від фенотипу ожиріння.

Матеріал і методи

Дослідження виконано відповідно до Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини як об'єкта дослідження». Усі пацієнти до початку дослідження були ознайомлені з детальною інформацією про дослідження. Кожен пацієнт, який був включений у дослі-

Таблиця 1. Характеристика хворих**Table 1.** Characteristics of patients

Показники Parameters	ФІ PhI	ФІІ PhII	ФІІІ PhIII	ФІV PhIV	Усього Total
Кількість хворих, n Number of patients, n	23	21	22	22	88
Стать, чоловіки/жінки Gender, male/female	5/18	6/15	8/14	6/16	25/63
Вік, роки Age, years	30,78±10,19	35,19±15,74	34,59±10,11	49,13±11,07	37,42±11,77

дження, добровільно підписав інформовану згоду щодо участі.

Протягом 2019-2021 рр. на базі Вінницького обласного клінічного високоспеціалізованого ендокринологічного центру було обстежено 88 осіб (25 чоловіків і 63 жінки), середній вік яких становив 37,42±11,77 року (табл. 1).

У всіх пацієнтів збирали анамнез за шкалою FINDRISK із метою визначення факторів ризику до ЦД. Вимірювання маси тіла і зросту проводили за допомогою підлогових ваг КРОКЕК та ростоміру з подальшим розрахунком ІМТ по Кетле: $ІМТ = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст (м)}^2$, розподіл жирової клітковини – за допомогою ваг-аналізатора InBody, ОТ – за допомогою сантиметрової стрічки по середній точці між нижнім краєм останнього ребра і верхньою частиною гребня клубової кістки (у см).

Також проводили тест толерантності до глюкози, визначали рівні глікованого гемоглобіну (HbA1c), ХС, ТГ, ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) і ЛПВЩ на біохімічному аналізаторі AU-480 («BeckmanCoulter, Inc.», США) і розраховували індекс атерогенності (ІА).

На основі отриманих результатів була створена база даних у програмі Excel (Microsoft Office 2007, США). Статистичну обробку результатів проведено за пакетом Statistica 7 (Stat Soft, USA). Для представлення результатів вимірювання кількісних показників розраховували їхнє середнє арифметичне значення та стандартні відхилення ($M \pm SD$). В усіх випадках вірогідними вважали відмінності при рівні $p < 0,05$.

Також проводили кореляційний аналіз з обчисленням коефіцієнта рангової кореляції за Spearman. Сила кореляційного зв'язку (r) вважалася позитивно високою – при $0,5 \leq r \leq 1,0$; середньою – при $0,3 \leq r \leq 0,5$; низькою – при $0,1 \leq r \leq 0,3$; відсутньою – при $0,0 \leq r \leq 0,09$.

Залежно від антропометричних та метаболічних показників усі пацієнти були розподілені на 4 фенотипи ожиріння: фенотип I (ФІ) – метаболічно здорове ожиріння при нормальній вазі), фенотип II (ФІІ) – метаболічно нездорове ожиріння при нормальній вазі, фенотип III (ФІІІ) – метаболічно здорове ожиріння і фенотип IV (ФІV) – метаболічно нездорове ожиріння (табл. 1). В обстежених не були діагностовані ЦД і гіперкортицизм, а також були відсутні анамнестичні дані щодо приймання глюкокортикостероїдів.

При проведенні статичної обробки результатів між статтю не було зафіксовано вірогідної різниці показників, тому в розрахунках використовували середній показник даних.

Пацієнти групи ФІ мали ІМТ до 30 кг/м² та відсутні зміни ВО і ЛО. В осіб групи ФІІ при ІМТ до 30 кг/м² відмічалися початкові зміни ВО і ЛО. У пацієнтів групи ФІІІ навіть при наявному ожирінні (ІМТ >30 кг/м²) не було метаболічних порушень, тоді як усі обстежені в групі ФІV мали ожиріння і порушення ВО і ЛО.

Надалі було проведено аналіз показників ВО і ЛО залежно від ІМТ, за результатами якого пацієнтів груп ФІ і ФІІ було об'єднано в клінічну групу I (в усіх обстежених ІМТ <30 кг/м²), а пацієнтів груп ФІІІ і ФІV – у клінічну групу II (ІМТ >30 кг/м²).

Результати та обговорення

Пацієнти групи ФІ мали ІМТ 24,37±2,42 кг/м², однак ОТ (96,4±2,03 см у чоловіків і 88,64±4,27 см у жінок) був вищим за нормативних значень, що прослідковується в усіх фенотипах ожиріння і може свідчити про початкові прояви інсулінорезистентності (табл. 2). Показники САТ і ДАТ були в межах референтних норм. На-

Оригінальні дослідження

віть при нормальній масі тіла в пацієнтів групи ФІІ вже починають відмічатися метаболічні порушення, що можна пов'язати зі зростанням ОТ та рівня ВЖ (табл. 2). У 16 пацієнтів цієї групи спостерігали підвищення артеріального тиску (САТ – $145,51 \pm 15,05$ мм рт. ст, ДАТ – $85,07 \pm 8,42$ мм рт. ст.). Ці показники були вірогідно вищими порівняно з групою ФІ ($p < 0,05$).

Однак у пацієнтів групи ФІІІ навіть при наявному ожирінні показники САТ і ДАТ не виходили за межі референтних значень, що свідчить про наявність метаболічно здорового ожиріння в цій групі на відміну від пацієнтів групи ФІV ($p < 0,05$), де спостерігаються основні компоненти МС, а рівень САТ і ДАТ підтверджують суттєву гіпертонічну хворобу (табл. 2).

Отримані результати підтверджують дані літератури про відмінність фенотипів ожиріння та важливість вчасного визначення до якої клінічної групи згідно з фенотипом належить пацієнт із метою попередження подальших ризиків розвитку метаболічних порушень [6].

Результати вивчення ВО і ЛО показали, що в пацієнтів групи ФІ не виявлено відповідних порушень (табл. 3, табл. 4).

У пацієнтів групи ФІІ згідно з даними вивчення ВО навіть при нормальній масі тіла діагностовано стан предіабету та виявлена дисліпідемія (табл. 3, табл. 4). Ці показники є вірогідно вищими порівняно з результатами в групі ФІ ($p < 0,05$).

Таблиця 2. Антропометричні показники залежно від фенотипу ожиріння

Table 2. Anthropometric indicators depending on the phenotype of obesity

Показники Indicators	ФІ PhI (n=23)	ФІІ PhII (n=21)	ФІІІ PhIII (n=22)	ФІV PhIV (n=22)	Референтні норми Reference norms
ІМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	24,37±2,42	24,45±0,67 ⁺	38,81±8,07 ^{+#}	33,09±2,07 ^{+#*}	18,5-24,9
ВЖ, % Visceral fat, %	10,91±2,93	12,85±2,45	19,40±5,87 ^{+#}	17,40±3,44 ^{+#*}	<9
ОТ, см WC, cm	89,57±6,62	95,34±6,78 ⁺	115,92±16,65 ⁺	107,92±12,41 ^{+#}	Жінки: <80 Чоловіки: <94
САТ, мм рт. ст. SBP, mm Hg	110,91±9,37	128,3±8,56 ⁺	115,90±4,53	136,09±10,69 ^{+#*}	<120
ДАТ, мм рт. ст. DBP, mm Hg	68,50±5,90	80,14±5,43 ⁺	73,40±5,43	82,52±6,31 ^{+#*}	<80

Примітка: вірогідна різниця ($p < 0,05$) порівняно з відповідними групами ФІ (⁺), ФІІ ([#]) і ФІІІ (^{*}).

Note: significant difference ($p < 0.05$) compared with the appropriate groups PhI (⁺), PhII ([#]) and PhIII (^{*}).

Таблиця 3. Показники вуглеводного обміну залежно від фенотипу ожиріння

Table 3. Indicators of carbohydrate metabolism depending on the phenotype of obesity

Показники Indicators	ФІ PhI (n=23)	ФІІ PhII (n=21)	ФІІІ PhIII (n=22)	ФІV PhIV (n=22)	Референтні норми Reference norms
Глюкоза натще, ммоль/л Fasting glucose, mmol/L	4,86±0,45	5,71±0,14 ⁺	4,85±0,43 [#]	5,79±0,14 ^{+#*}	3,3-5,5
ППГ, ммоль/л PPG, mmol/L	6,46±0,55	7,70±0,47 ⁺	6,70±0,65 [#]	8,56±1,11 ^{+#*}	≤7,8
HbA1c, %	5,11±0,25	5,72±0,10 ⁺	5,32±0,16 [#]	5,80±0,20 ^{+#*}	≤5,5

Примітка: вірогідна різниця ($p < 0,05$) порівняно з відповідними групами ФІ (⁺), ФІІ ([#]) і ФІІІ (^{*}).

Note: significant difference ($p < 0.05$) compared with the appropriate groups PhI (⁺), PhII ([#]) and PhIII (^{*}).

Таблиця 4. Показники ліпідного обміну залежно від фенотипу ожиріння
Table 4. Indicators of lipid metabolism depending on the phenotype of obesity

Показники Indicators	ФІ PhI (n=23)	ФІІ PhII (n=21)	ФІІІ PhIII (n=22)	ФІV PhIV (n=22)	Референтні норми Reference norms
ХС, ммоль/л Cholesterol, mmol/L	4,55±0,70	5,99±0,61 ⁺	5,18±0,14 [#]	6,48±1,09 ⁺⁺	<5,2
ТГ, ммоль/л Triglycerides, mmol/L	0,89±0,35	1,93±0,21 ⁺	1,17±0,38 [#]	1,93±0,52 ⁺⁺	<1,7
ЛПНЩ, ммоль/л LDL, mmol/L	2,61±0,37	3,88±0,51 ⁺	2,68±0,61 [#]	4,25±0,89 ⁺⁺	2,6-3,3
ЛПВЩ, ммоль/л HDL, mmol/L	1,26±0,17	1,11±0,08	1,66±0,46 [#]	1,12±0,08 ⁺⁺	1,03-1,55
ІА AI	2,04±0,54	3,96±0,68 ⁺	2,51±0,31 [#]	3,90±0,55 ⁺⁺	<3

Примітка: вірогідна різниця ($p < 0,05$) порівняно з відповідними групами ФІ (+), ФІІ (#) і ФІІІ (*).

Note: significant difference ($p < 0,05$) compared with the appropriate groups PhI (+), PhII (#) and PhIII (*).

Варто зазначити, що в пацієнтів групи ФІІІ навіть при ожирінні не будуть спостерігатися зміни вуглеводного і ліпідного профілів (табл. 3, табл. 4). Ці результати входять у референтні норми попри наявне ожиріння та є вірогідно нижчими порівняно з пацієнтами групи ФІІ ($p < 0,05$).

У пацієнтів групи ФІV було виявлено метаболічні порушення за наявного ожиріння (табл. 3, табл. 4). Результати обстеження пацієнтів групи ФІV є вірогідно вищими порівняно з пацієнтами групи ФІІІ ($p < 0,05$). За умови тривалого перебігу без належного лікування це може спровокувати ЦД.

За результатами порівняльної характеристики пацієнтів клінічної групи І (пацієнти з надлишковою вагою, ІМТ < 30 кг/м²) та клінічної групи ІІ (пацієнти з ожирінням, ІМТ > 30 кг/м²) відповідно до даних ВО не було зафіксовано вірогідної різниці між показниками глюкози на-

тще, ППГ і НbA1c (табл. 5). Але, у клінічній групі І у 23% пацієнтів було вперше діагностовано гіперглікемію натще й у 27% пацієнтів – порушення толерантності до глюкози, тоді як у клінічній групі ІІ у 19% пацієнтів – гіперглікемія натще й у 43% пацієнтів – порушення толерантності до глюкози.

За показниками ліпідного спектра (ХС, ЛПНЩ, ЛПВЩ і ТГ) не було виявлено вірогідної різниці між двома групами вищезгаданих пацієнтів (табл. 6). Однак гіперхолестеринемія виявлена в 57% пацієнтів клінічної групи І та в 70% пацієнтів клінічної групи ІІ. Гіпертригліцеридемія було зафіксовано в 32% пацієнтів клінічної групи І та в 40% пацієнтів клінічної групи ІІ. Концентрація ЛПНЩ була значно підвищена в обох групах, що можна пояснити проявом дисліпідемії. Концентрація ЛПВЩ була нижчою референтних значень у 39% пацієнтів клінічної групи І і в 43% пацієнтів клінічної гру-

Таблиця 5. Показники вуглеводного обміну залежно від антропометричних показників
Table 5. Indicators of carbohydrate metabolism depending on anthropometric indicators

Показники Indicators	Надлишкова вага Overweight (n=44)	Ожиріння Obesity (n=44)	Референтні норми Reference norms
Глюкоза натще, ммоль/л Fasting glucose, mmol/L	5,27±0,55	5,32±0,57 [*]	3,3-5,5
ППГ, ммоль/л PPG, mmol/L	7,05±0,79	7,63±1,30 [*]	≤7,8
НbA1c, %	5,40±0,36	5,56±0,30 [*]	≤5,5

Оригінальні дослідження

Таблиця 6. Показники ліпідного обміну залежно від антропометричних показників**Table 6.** Indicators of lipid metabolism depending on anthropometric indicators

Показники Indicators	Надлишкова вага Overweight (n=44)	Ожиріння Obesity (n=44)	Референтні норми Reference norms
ХС, ммоль/л Cholesterol, mmol/L	5,24±0,97	5,83±1,08*	<5,2
ТГ, ммоль/л Triglycerides, mmol/L	1,20±0,70	1,55±0,59*	<1,7
ЛПНЩ, ммоль/л LDL, mmol/L	3,22±0,77	3,46±1,09*	2,6-3,3
ЛПВЩ, ммоль/л HDL, mmol/L	1,09±0,16	1,08±0,36*	1,03-1,55
ІА AI	3,96±0,71	4,10±0,77*	<3

пи ІІ, але вірогідної різниці не було відзначено ($p>0,05$).

З метою визначення вирішального етіологічного чинника змін ВО та ЛО було проведено кореляційний аналіз, який показав слабкий зв'язок між ІМТ та показниками ВО (глюкозою натще, $r=0,11$; ППГ, $r=0,11$; HbA1c, $r=0,13$) і відсутність кореляції між ІМТ та показниками ЛО (ХС, $r=0,01$; ЛПНЩ, $r=0,05$; ТГ, $r=0,04$; ІА, $r=0,02$).

Дані літератури підтверджують отримані результати: ІМТ не є визначальним тригером у розвитку порушень ВО і ЛО [7].

Варто зазначити, що кореляційний зв'язок був сильнішим між відсотком ВЖ та такими показниками ВО і ЛО: глюкоза натще ($r=0,49$), ППГ ($r=0,31$), HbA1c ($r=0,39$), ХС ($r=0,67$), ЛПНЩ ($r=0,27$), ТГ ($r=0,23$) та ІА ($r=0,37$).

Це підтверджує дані літератури про важливість визначення саме відсотка ВЖ як основного предиктора розвитку метаболічних порушень у майбутньому [8], оскільки функція сірої жирової тканини тісно пов'язана з кардіо-метаболічним ризиком, незалежним від ступеня ожиріння [9].

Таким чином, при проведенні цього дослідження в осіб із різними фенотипами ожиріння було визначено, що ІМТ як показник надлишкової маси тіла та ступеня ожиріння не віддзеркалює тих важливих метаболічних порушень, які надалі сприяють формуванню МС і як наслідок розвитку порушення ВО та змін зі сторони серцево-судинної системи. Тому, при встановленні діагнозу «Ожиріння» необхідно обов'язково

враховувати його фенотип, визначаючи тактику лікування та профілактичні заходи відповідно до фенотипу ожиріння.

Отримані результати свідчать, що не завжди при ожирінні будуть зміни ВО і ЛО, що демонструють результати обстежень пацієнтів ФІІ, в яких показники ВО і ЛО були в межах норми. Разом із тим, в осіб групи ФІІ з нормальним ІМТ відзначаються початкові зміни метаболічних показників, що можна пов'язати зі зростанням ОТ та рівня ВЖ. Ці показники збільшуються в пацієнтів групи ФІІІ з розвитком у них метаболічних порушень. Як свідчать літературні дані та проведені дослідження, вісцеральне ожиріння більше асоціюється з прогнозом розвитку МС, ЦД 2-го типу, серцево-судинних захворювань і смертності, ніж надлишок підшкірного жиру [10].

Висновки

1. При оцінці клінічного значення ожиріння необхідно оцінювати ОТ, відсоток ВЖ як важливих показників абдомінального ожиріння, що впливають на його фенотип.
2. Ступінь вісцерального ожиріння є основним предиктором подальшого розвитку інсулінорезистентності, порушення ВО і ЛО, а також кардіометаболічних порушень, що характерно для груп ФІІ і ФІІІ.
3. Скринінг осіб на встановлення фенотипу ожиріння дасть можливість запобігти розвитку ЦД 2-го типу та серцево-судинної патології.

Список використаної літератури

- Alharbi TA, Ryan J, Freak-Poli R, Gasevic D, Scali J, Ritchie K, et al. The association of weight loss, weight status, and abdominal obesity with all-cause mortality in older adults. *Gerontology*. 2022;68(12):1366-74. doi: 10.1159/000522040.
- Zheng R, Zhou D, Zhu Y. The long-term prognosis of cardiovascular disease and all-cause mortality for metabolically healthy obesity: a systematic review and meta-analysis. *J Epidemiol Community Health*. 2016 Oct;70(10):1024-31. doi: 10.1136/jech-2015-206948.
- Liu L, Simon B, Shi J, Mallhi AK, Eisen HJ. Impact of diabetes mellitus on risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: Evidence on health outcomes and antidiabetic treatment in United States adults. *World J Diabetes*. 2016 Oct 15;7(18):449-61. doi: 10.4239/wjd.v7.i18.449.
- World Health Organization. Obesity and Overweight. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> [Accessed 7th November 2020].
- Bays HE, McCarthy W, Burrige K, Tondt J, Karjoo S, Christensen S, et al. Obesity Algorithm 2021. Available from: <https://obesitymedicine.org/wp-content/uploads/2021/01/2021-Obesity-Algorithm.pdf> [Accessed 7th August 2021].
- Зінич ОВ, Шупрович АА, Кушнар'ова НМ, Прибила ОВ, Ковальчук АВ, Гуріна НМ, та ін. Показники композиції тіла та обміну сечової кислоти як маркери метаболічного фенотипу у чоловіків з нормоурікемією, хворих на цукровий діабет 2 типу. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2020;4:50-60 (Zynych OV, Shuprovich AA, Kushnaryova NM, Prybyla OV, Kovalchuk AV, Gurina NM, et al. Indices of body composition and uric acid metabolism as markers of metabolic phenotype in normouricemic type 2 diabetic man. *Clinical Endocrinology Endocrine Surgery*. 2020;4:50-60. Ukrainian). doi: 10.30978/CEES-2020-4-50.
- Ighbariya A, Weiss R. Insulin resistance, prediabetes, metabolic syndrome: what should every pediatrician know? *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2017 Dec 30;9(Suppl 2):49-57. doi: 10.4274/jcrpe.2017.S005.
- Dorcely B, Katz K, Jagannathan R, Chiang SS, Oluwadare B, Goldberg IJ, et al. Novel biomarkers for prediabetes, diabetes, and associated complications. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2017 Aug 14;10:345-61. doi: 10.2147/DMSO.S100074.
- Мусієнко ВА, Марущак МІ. Генетичні маркери цукрового діабету 2 типу. *Медична та клінічна хімія*. 2019;21(4):184-91 (Musiienko VA, Marushchak MI. Genetic markers of type 2 diabetes. *Medical and Clinical Chemistry*. 2019;21(4):184-91). doi: 10.11603/mcch.2410-681X.2019.v.i4.10688.
- Guasch-Ferré M, Hruby A, Toledo E, Clish CB, Martínez-González MA, Salas-Salvadó J, et al. Metabolomics in prediabetes and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2016 May;39(5):833-46. doi: 10.2337/dc15-2251.

Список скорочень

ВЖ – вісцеральний жир
ВО – вуглеводний обмін
ДАТ – діастолічний артеріальний тиск
ІА – індекс атерогенності
ІМТ – індекс маси тіла
МС – метаболічний синдром
ЛО – ліпідний обмін
ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності
ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності
ОТ – об'єм талії
ППГ – постпрандіальна глюкоза
САТ – систолічний артеріальний тиск
ТГ – тригліцериди
ФІ-ФІV – фенотипи I-IV

ХС – холестерин
ЦД – цукровий діабет
НbA1c – глікований гемоглобін

Characteristics of carbohydrate and lipid metabolism depending on the phenotype of obesity

T.V. Sekret, M.V. Vlasenko

Vinnitsya National Pyrohov Memorial Medical University

Abstract. Metabolic syndrome and obesity are manifested by different phenotypes, which often occur under the influence of an unhealthy lifestyle, insufficient physical activity and irrational nutrition. However, at present, the issue of phenotyping obesity based on metabolic manifestations and adipose tissue ratio has not been sufficiently studied. **The aim.** To establish patterns of anthropometric changes, characteristics of carbohydrate and lipid metabolism depending on the obesity phenotype. **Material and methods.** On the basis of the Vinnitsya Regional Clinical Highly Specialized Endocrinological Center, 88 people were examined, (25 men and 63 women). The average age of the examined group was 37.42±11.77 years. All patients collected anamnesis using the diabetes risk assessment scale developed by the Finnish Diabetes Association (The Finnish Diabetes Risk Score, FINDRISK), underwent an objective examination, and laboratory determinations of lipid and carbohydrate metabolism. Based on the received data, a database was created in Excel (Microsoft Office 2007, USA) and in the Statistica 7 software package. **Results.** All patients were divided into 4 clinical groups, according to 4 obesity phenotypes. It has been proven that even with normal body weight, patients begin to notice metabolic disorders, which may be associated with an increase in waist circumferences and the percentage of visceral fat, while while in obese patients with phenotype III, no changes in carbohydrate and lipid metabolism were recorded. Systolic and diastolic blood pressure levels did not exceed the reference values, which confirms the presence of metabolically healthy obesity. No significant difference was found when comparing characteristics between the groups of obese and non-obese patients ($p>0.05$). The strength of the correlation between the percentage of visceral fat and indicators of lipid and carbohydrate metabolism was significantly higher compared to body mass index. **Conclusion.** The degree of obesity does not have a fundamental effect on the severity of carbohydrate and lipid metabolism disorders, and the progression of changes is based on changes in the percentage of visceral fat.

Keywords: metabolic syndrome, obesity phenotypes, visceral fat, diabetes.

Для цитування: Секрет ТВ, Власенко МВ. Особливості вуглеводного і ліпідного обміну залежно від фенотипу ожиріння. *Ендокринологія*. 2024;29(1):17-24. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-1.17.

Адреса для листування: Секрет Тетяна Вікторівна, sekrettv1994@gmail.com; Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, Вінниця 21018, Україна.

Відомості про авторів: Секрет Тетяна Вікторівна, асистентка кафедри ендокринології з курсом післядипломної освіти, ORCID: 0009-

Оригінальні дослідження

0006-1964-7068; Власенко Марина Володимирівна, д-рка мед. наук, проф., завідувачка кафедри ендокринології з курсом післядипломної освіти, ORCID: 0000-0003-3285-5727.

Особистий внесок: Секрет Т.В. – підготовка рукопису; Власенко М.В. – редагування рукопису.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування кафедри ендокринології з курсом післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова за планом науково-дослідної роботи «Взаємозв'язок між вуглеводним обміном, вітаміном D₃, інсулінорезистентністю та станом серцево-судинної системи в осіб із різними фенотипами ожиріння: генез, діагностика, профілактика» (№ державної реєстрації: 012U01209).

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

Стаття: надійшла до редакції 25.10.2023 р.; перероблена 24.01.2024 р.; прийнята до друку 08.03.2024 р.; надрукована 30.03.2024 р.

For citation: Sekret TV, Vlasenko MV. Characteristics of carbohydrate and lipid metabolism depending on the phenotype of obesity. *Endokrynologia. 2024;29(1):17-24.* DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-1.17.

Address for correspondence: Sekret Tetiana Viktorivna, sekrettv1994@gmail.com; Vinnytsia National Pyrohov Memorial Medical University, 56 Pyrohova Str., Vinnytsia 21018, Ukraine.

Information about the authors: Sekret Tetiana Viktorivna, Assistant of the Department of Endocrinology with a Post-Graduate Course, ORCID: 0009-0006-1964-7068; Vlasenko Maryna Volodymyrivna, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Head of the Department of Endocrinology with a Post-Graduate Course, ORCID: 0000-0003-3285-5727.

Personal contribution: Sekret T.V. – manuscript preparation; Vlasenko M.V. – manuscript editing.

Funding: the article was prepared within the budget funding of the Department of Endocrinology with a Post-Graduate Course of the Vinnytsia National Pyrohov Memorial Medical University according to the plan of research work «The relationship between carbohydrate metabolism, vitamin D₃, insulin resistance and the state of the cardiovascular system in persons with different obesity phenotypes: genesis, diagnosis, prevention» (state registration number: 012U01209).

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

Article: received October 25, 2023; revised January 24, 2024; accepted March 08, 2024; published March 30, 2024.

ЗОНІК (прегабалін) + ДІАКОБАЛ (метилкобаламін)

значне зменшення нейропатичного болю¹



Прегабалін – перша лінія лікування діабетичної полінейропатії²

Метилкобаламін – відіграє важливу роль у регенерації мієлінової оболонки та допомагає відновити функцію нерва при нейропатії¹

150–600 мг/добу перорально, розподілено на 2–3 прийоми^{3*}

1500 мкг/добу перорально до одного місяця⁴

Дослідження, наведені нижче, проводилися на діючих речовинах.

1. Dongre Y.U., Swami O.C. Sustained-release pregabalin with methylcobalamin in neuropathic pain: an Indian real-life experience. *Int J Gen Med.* 2013; 6:413-7. DOI: 10.2147/IJGM.S45271

2. Preston FG, Riley DR, Azmi S, Alam U. Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: Practical Guidance and Challenges for Clinical Management. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2023 Jun 2;16:1595-1612.

3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Зонік, капсули тверді по 150 мг. РП №UA/16350/01/01. Наказ МОЗ України №1397 від 03.08.2023.

* дозу можна збільшити до 300 мг на добу через 3–7 днів, а у разі необхідності – до максимальної дози 600 мг на добу ще після 7 днів.

4. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Діакобал, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 500 мкг. РП №UA/16294/01/01. Наказ МОЗ України №1352 від 29.07.2022.

5. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION LYRICA (pregabalin) Capsules, CV [Електронний ресурс] // FDA. – 2020. – Режим доступу до ресурсу: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/021446s040,%20022488s017bl.pdf.

ЗОНІК (ZONIC®) Р.П. МОЗ України № UA/16350/01/01. **Склад.** 1 капсула містить 150 мг прегабаліну. **Фармакотерапевтична група.** Протиепілептичні засоби. Код АТС N03A X16. **Показання.** Нейропатичний біль, епілепсія, генералізований тривожний розлад, фіброміалгія. **Протипоказання.** Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. **Побічні реакції.** Найчастішими побічними реакціями, які призводили до припинення застосування прегабаліну, були запаморочення і сонливість. **Інфекції та інвазії:** назофарингіт. **З боку крові та лімфатичної системи:** нейтропенія. **З боку імунної системи:** гіперчутливість, ангіоневротичний набряк, алергічні реакції, анафілактоїдні реакції. **З боку обміну речовин, метаболізму:** підвищення апетиту, втрата апетиту, гіпоглікемія. **З боку психіки:** ейфорія, сплутаність свідомості, дратівливість, дезорієнтація, безсоння тощо. **З боку серця:** тахікардія, атріовентрикулярна блокада першого ступеня. **З боку нервової системи:** запаморочення, сонливість, головний біль, атаксія, порушення координації тощо. **Категорія відпуску.** За рецептом.

ДІАКОБАЛ (DIAKOBAL®) РП: UA/16294/01/01 **Склад:** діюча речовина: метилкобаламін (methylcobalamin); 1 таблетка містить метилкобаламіну 500 мкг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Препарати вітаміну В₁₂ (ціанкобаламін та його аналоги). Код АТХ B03B A05. **Показання.** Периферична нейропатія. **Протипоказання.** Відомо гіперчутливість до метилкобаламіну або до інших компонентів препарату. Новоутворення, крім випадків, що супроводжуються мегалобластною анемією та дефіцитом вітаміну В₁₂. **Побічні реакції.** **З боку шлунково-кишкового тракту:** нудота, блювання, діарея. **З боку центральної нервової системи:** тривожність, головний біль, мігрень, збудження. **З боку серцево-судинної системи:** відчуття серцебиття, тахікардія. **З боку імунної системи:** реакції гіперчутливості, включаючи кропив'янку, анафілактичний шок. **З боку шкіри:** гіперемія, свербіж, висипання. **З боку системи крові та лімфатичної системи:** тромбоз, гіперкоагуляція. **Категорія відпуску.** За рецептом.



Прегабалін схвалено FDA для лікування ДПН⁵



Виробник: Кусум Хелтхкер Пвт Лтд.
Офіційний дистриб'ютор: ТОВ «Гледфарм ЛТД».
Тел.: (044) 495-82-88,
www.kusum.ua



Виробник: ТОВ «Кусум Фарм».
Офіційний дистриб'ютор: ТОВ «Гледфарм ЛТД».
Тел.: (044) 495-82-88,
www.kusum.ua

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.

М.В. Власенко, Ю.О. Кривов'яз

ХВОРОБА НИРОК ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ

Навчально-практичне видання

У виданні надано огляд проблем, які виникають у пацієнтів із цукровим діабетом із приводу уражень нирок. Воно допоможе кожному лікарю, який лікує хворих на цукровий діабет, своєчасно зрозуміти зміни видільної системи, обрати оптимальне рішення ведення таких пацієнтів. Ця робота ознайомить із сучасними підходами в розумінні підтримки гомеостазу глюкози на організм і впливу гіперглікемії на патологічні зміни в нирках. Публікація стане консультантом у питаннях, які цікавлять ендокринологів, терапевтів, сімейних лікарів, і допоможе в діагностиці, лікуванні, підтримці хворих із діабетичною нефропатією. Книга буде корисною всім лікарям, перед якими стоїть завдання профілактики розвитку хвороби нирок при цукровому діабеті, і розрахована як на лікарів загальної практики, так і вузьких спеціалістів – нефрологів та ендокринологів, а також студентів медичних університетів і лікарів-інтернів зі спеціальності «Внутрішня медицина», «Сімейна медицина».

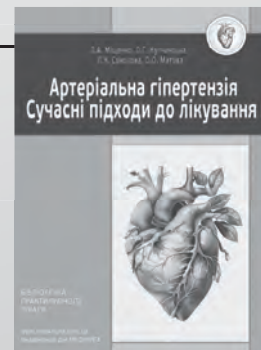


Л.А. Міщенко, О.Г. Купчинська, Л.К. Соколова, О.О. Матова

АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ Сучасні підходи до лікування

Науково-практичне видання

У монографії узагальнено та систематизовано сучасний вітчизняний і світовий досвід із надання допомоги хворим із артеріальною гіпертензією. Наведено класифікації та стандарти діагностики й лікування артеріальної гіпертензії. Особливий акцент зроблено на медикаментозній та немедикаментозній терапії артеріальної гіпертензії, а також на особливостях лікувальних підходів до коморбідних станів, пов'язаних із цим захворюванням. Видання буде корисним для кардіологів, лікарів загальної практики – сімейної медицини, а також для слухачів вищих медичних навчальних закладів післядипломної освіти і студентів медичних ВНЗів.



Гематологічні захворювання в клінічній практиці. Родіонова І.О., Дземан Н.А.	NEW
Практична психосоматика: тривога. Навчальний посібник. За заг. ред. О.О. Чабана, О.О. Хаустової	
Хвороба нирок при цукровому діабеті. М.В. Власенко, Ю.О. Кривов'яз	NEW
Артеріальна гіпертензія. Сучасні підходи до лікування. Л.А. Міщенко, О.Г. Купчинська, Л.К. Соколова, О.О. Матова	NEW
Нейростоматологія. Навчальний посібник для студентів стоматологічних факультетів. За редакцією Гриб В.А.	
Лабораторна діагностика, діагностичні тести в ендокринології. Власенко М.В., Біляєва К.С., Паламарчук А.В. та ін.	
Практична психосоматика: депресія. За заг. ред. О.С. Чабана, О.О. Хаустової.	
Довідник з клінічної ендокринології. За ред. Тронька М.Д., Большової О.В.	
Основи діагностики та лікування захворювань суглобів. Журавльова Л.В., Олійник М.О., Сікало Ю.К., Федоров В.О.	

Безкоштовна передплата на електронну версію журналу

ШАНОВНІ КОЛЕГИ!

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

Видавничого дому «МЕДКНИГА», необхідно:

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



DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-1.25

Аналіз поліморфізму TaqI гена рецептора вітаміну D у дітей із соматотропною недостатністю

М.О. Ризничук¹,
О.В. Большова²

¹Буковинський державний медичний університет

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

Резюме. Поліморфізми генів, що беруть участь у процесі зросту, є важливою причиною дефіциту гормону росту (ГР) (ізолювана форма) та низького зросту. Ізолюваний дефіцит ГР може викликатися генетичними дефектами приблизно в 10% пацієнтів, у 34% випадків це наслідок сімейної патології та 4% припадає на спорадичні випадки. **Мета.** Вивчення поліморфізму TaqI гена рецептора вітаміну D (гена *VDR*) у дітей із соматотропною недостатністю. **Матеріал і методи.** Проведено обстеження 36 дітей із соматотропною недостатністю препубертатного віку. Визначення TaqI поліморфізму гена *VDR* (rs731236) проводили за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів при виявленні їх шляхом електрофорезу в агарозному гелі. **Результати.** Найбільша кількість дітей із соматотропною недостатністю мали гетерозиготний генотип TaqI поліморфізму гена *VDR* (rs731236) (55,56%), гомозиготи по алелях Т/Т становили 33,33% та гомозиготи по алелях С/С – 11,11%. Найбільше відставання в рості встановлено в дітей-носіїв гомозиготного генотипу С/С, на другому місці були гомозиготи Т/Т, та діти-гетерозиготи по алелях Т/С мали найнижче відставання в зрості серед дітей із соматотропною недостатністю. Рівень інсуліноподібного чинника росту-1 (ІПЧР-1) у досліджуваних був знижений: найнижчий його рівень встановлено при гетерозиготному генотипі Т/С поліморфізму TaqI (rs731236). **Висновки.** Значна кількість дітей із соматотропною недостатністю мають гетерозиготний генотип Т/С поліморфізму TaqI (rs731236) на тлі вірогідно нижчих рівнів ІПЧР-1 і стимульованого рівня ГР порівняно з цими показниками в дітей-носіїв гомозиготного генотипу С/С. Піовітаміноз D виявлено у всіх пацієнтів із соматотропною недостатністю: дефіцит – у дітей із гомозиготним генотипом Т/Т ($42,08 \pm 15,70$ нмоль/л), а недостатність вітаміну D (віт D) – у носіїв гетерозиготного генотипу Т/С ($56,24 \pm 18,60$ нмоль/л) та гомозиготного генотипу С/С ($68,25 \pm 16,87$ нмоль/л).

Ключові слова: соматотропна недостатність, діти, TaqI поліморфізм гена рецептора вітаміну D, розподіл генотипів.

Поліморфізми генів, що беруть участь у процесі зросту, є важливою причиною ізолюваної форми дефіциту ГР та низького зросту пацієнта. У дослідженні Alatzoglou K.S. et al. (2014) було

виявлено, що ізолюваний дефіцит ГР може викликатися генетичними дефектами приблизно в 10% пацієнтів, у 34% випадків це наслідок сімейної патології, та 4% припадає на спорадичні ви-

Оригінальні дослідження

падки [1]. Частота низькорослості, що пов'язана з ізольованим дефіцитом ГР, коливається від 1:4000 до 1:10 000 живонароджень [2].

На секрецію ГР і, власне, на низький зріст можуть впливати кілька чинників, включаючи харчування, спосіб життя, гормональні та генетичні чинники [3-5]. Серед чинників рівень віт D вважається життєво важливим для росту та мінералізації кісток внаслідок його ключової ролі в регуляції обміну кальцію та фосфору в організмі [2]. Велика кількість досліджень вивчала вплив віт D на здоров'я людини та несприятливі наслідки його дефіциту [6].

Взаємодія між віт D та системою ГР/ПЧР-1 досить складна і на сьогодні до кінця не вивчена. ГР безпосередньо регулює активність ниркової 1-альфа-гідроксилази. З іншого боку, віт D збільшує рівень циркулюючого ПЧР-1, і тому, наявний дефіцит віт D слід нормалізувати перед вимірюванням концентрації ПЧР-1, щоб отримати надійні та об'єктивні значення останнього. Рівні віт D зазвичай нижчі в пацієнтів із дефіцитом ГР, і цей стан може ускладнюватися розвитком серцево-судинних захворювань та підвищувати метаболічний ризик [7].

У кількох дослідженнях повідомлялося про зв'язок між поліморфізмом генів, що пов'язані з віт D (в основному з рецепторами віт D), і ростом дитини [8, 9].

Поліморфізм генів, що беруть участь у процесах зросту може впливати на рівень ГР та, відповідно, викликати затримку зросту [10]. Крім того, визначення генетичних дефектів (пов'язаних із метаболічним шляхом ГР або віт D), має важливе значення в лікуванні цієї патології [11].

Мета роботи – вивчення поліморфізму TaqI гена *VDR* у дітей препубертатного віку із соматотропною недостатністю.

Матеріал і методи

Проведено обстеження 36 дітей із соматотропною недостатністю, які перебували на лікуванні в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

Були враховані: стать та вік пацієнта, антропометричні дані, рівень віт D у крові (виключені літні місяці набору хворих), кістковий вік, рівень ГР після стимуляційних тестів (клонідин,

інсулін), рівні ПЧР-1, рівень у крові загального та іонізованого кальцію. Середній вік дітей (28 хлопчиків, 8 дівчаток), включених у дослідження, становив $11,33 \pm 3,04$ року. Середнє відставання у зрості становило мінус $2,37 (\pm 0,78)$ SDS. На момент обстеження всі пацієнти знаходились в стані еутиреозу. У дослідження були включені діти, які не отримували препарати кальцію та віт D упродовж ≥ 6 місяців.

Для визначення поліморфних варіантів TaqI (rs731236) використовували модифіковані протоколи гена *VDR*, що передбачають використання олігонуклеотидних праймерів у техніці полімеразної ланцюгової реакції та наступного поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів при виявленні їх шляхом електрофорезу в агарозному гелі. Для генотипування венозну кров збирали в стерильних умовах у моновети об'ємом 2,7 мл із калієвою сіллю етилендіамінтетраоцтової кислоти («Sarstedt», Німеччина), що слугувала антикоагулянтом. Спочатку ДНК елімували з периферичної крові за допомогою комерційної Quick-DNA міні-тест-системи prepPlusKit («Zymo Research», США). Цільову ділянку гена ампліфікували за допомогою відповідного специфічного праймера (Metabion, Німеччина).

Ампліфікацію проводили за допомогою комерційного набору Dream Taq Green PCR Master Mix (2X) («Thermo Scientific», США) та специфічних праймерів («Metabion», Німеччина). Для відповідного теплового режиму полімеразної ланцюгової реакції застосовували підсилувач Flex Cycler («Analytik Jena», Німеччина).

Ампліфікований продукт (амплікони) піддавали гідролізу ендонуклеазами рестрикції TaqI (10 ОД/мкл) («Thermo Scientific», США). Рестрикційний гідроліз проводили відповідно до інструкції виробника в сухому блоковому нагрівачі протягом 16 год при 65°C для вивчення поліморфізму гена *VDR* TaqI.

Фермент TaqI (поліморфний варіант *VDR* TaqI) не потребував термічної інактивації згідно з інструкцією виробника. Стан рестрикційних фрагментів гена *VDR* (TaqI) аналізували в 2% гелі CSL-AG500 agarose («Clever Scientific Ltd», Великобританія) з використанням барвника броміду етидію. Для оцінки розміру фрагментів вводили маркер молекулярно-масового розміру – GeneRuler 100 bp DNA Ladder («Thermo

Scientific», США) та подальшою візуалізацією в транслюмінаторі за допомогою комп'ютерної програми «Vitran», забарвленому бромідом етидію.

Підсилювачі гена *VDR* TagI T/C (rs731236) піддавали гідролітичному розщепленню за наявності сайту рестрикції 5'-GAATGCN↓-3', у результаті чого утворювалися рестикти молекулярною масою 496 і 249 п. п. – генотип ТТ. Сайт рестрикції зникав при нуклеотидній заміні з Т на С, якщо розмір ампліфікованих фрагментів ДНК після взаємодії з нуклеазою рестрикції мали молекулярну масу 295, 249 і 201 п. п., тоді був зафіксований генотип СС. Відповідно, у гетерозиготному генотипі (ТС) спостерігали одночасно всі чотири типи фрагментів: 496, 295, 249 і 201 п. п.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою статистичних програм Microsoft Excel. Лабораторні показники представлені у формі арифметичних даних (середнє значення $(M \pm m)$).

Дослідження проводилося відповідно до основних принципів біоетики Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (4 квітня 1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої асоціації охорони здоров'я про етичні принципи проведення медичних досліджень за участю людей (1964-2013). Протокол дослідження погоджений Локальним етичним комітетом для всіх, хто брав участь. Комісія з біомедичної етики ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» порушень моральних і правових норм під час дослідження не виявила. Була отримана інформована згода учасників та їх батьків (опікунів).

Результати та обговорення

Вивчено показники зросту, рівень 25(OH) D у крові, рівні ГР, ПЧР-1, показники загального та іонізованого кальцію та фосфору сироватки в дітей із недостатністю ГР залежно від поліморфізму TagI гена *VDR* (табл.).

Встановлено, що найбільша кількість дітей були носіями гетерозиготної алелі Т/С (55,56%), гомозиготи по алелях Т/Т становили 33,33% та гомозиготи по алелях С/С – 11,11%.

Найбільше відставання в зрості спостерігали при гомозиготному генотипі С/С, на другому місці були гомозиготи Т/Т, діти-гетерозиготи

по алелям Т/С мали найменше відставання в зрості серед усіх пацієнтів із соматотропною недостатністю. Базальний рівень ГР був низьким у всіх досліджуваних групах незалежно від генотипу, але найнижчим був у носіїв гомозиготного генотипу С/С. Рівень ГР після стимуляційної проби з клонідином найнижчим був при гетерозиготному генотипі Т/С, та низьким – у гомозигот С/С та Т/Т, що вказувало на повну недостатність ГР в усіх пацієнтів, та підтверджувало діагноз соматотропної недостатності.

Рівень ПЧР-1 у всіх досліджуваних також був знижений, що теж вказувало на дефіцит ГР в організмі. Найнижчий його рівень встановлений при гетерозиготному генотипі Т/С.

Для визначення дефіциту віт D та його недостатність взято за основу рекомендації Інституту медицини та Комітету ендокринологів із клінічних настанов (2011). Згідно з цією класифікацією, дефіцит віт D у дітей та дорослих розглядається як клінічний синдром внаслідок низького рівня 25(OH)D у сироватці крові – нижче 20 нг/мл (50 нмоль/л). Рівень у сироватці крові 25 (OH) D від 21 до 29 нг/мл (від 50,1 до 74,9 нмоль/л) слід вважати як недостатність віт D. Нормальний рівень віт D дорівнює концентрації в сироватці крові 25 (OH) D вище 30 нг/мл (>75 нмоль/л).

Дефіцит віт D встановлено у дітей-гомозигот Т/Т, недостатність віт D спостерігали в дітей-гетерозигот С/Т та дітей-гомозигот С/С, що теж має суттєвий вплив на зріст дітей із недостатністю ГР та може бути однією з причин порушення зросту. Не дивлячись на дефіцит/недостатність віт D в організмі наших пацієнтів, рівні загального та іонізованого кальцію та фосфору були в межах вікових норм, що вказує на включення компенсаторних механізмів в організмі, та елімінацію кальцію з кісток, що теж може впливати на процеси росту дитини.

Як показують сучасні дослідження, віт D має важливий вплив на імунну регуляцію, апоптоз та ангиогенез [12], а також проліферацію клітин і їх диференціацію. Крім того, цей вітамін відіграє ключову роль у метаболізмі кальцію та фосфору, розвитку та щільності кісткової тканини зростаючого організму [13].

Віт D є прогормоном, що надходить переважно з їжею або внаслідок дермального синтезу під впливом сонячного світла; та ферментативно активується в два етапи – у печінці та нирках. Ак-

Оригінальні дослідження

Таблиця. Аналіз деяких показників сироватки крові в дітей із соматотропною недостатністю залежно від поліморфізму гена *VDR*
Table. Analysis of some serum parameters in children with growth hormone deficiency depending on polymorphism of *VDR* gene

Показники Parameters	Референтні значення Reference values	Генотип rs731236 Tag1 Genotype for Tag1 (rs 731236)		
		C/C	T/C	T/T
Кількість Number		4	20	12
SDS зросту HtSDS		-2,77±0,63	-2,16±0,61	-2,33±0,85
Базальний рівень ГР, нг/мл Basal level of growth hormone, ng/mL	0,05-14,90	0,20±0,02	0,45±0,05	0,84±0,03
Рівень ГР після стимуляційної проби з клонідином, нг/мл Growth hormone level after stimulation test with clonidine, ng/mL	>10 – норма > 10 – norm 7-10 – частковий дефіцит ГР 7-10 – partial growth hormone deficiency 5-7 – повний дефіцит ГР 5-7 – total growth hormone deficiency	4,60±0,90	3,80±0,05*	5,86±0,49*
Інсуліноподібний чинник зросту-1, нг/мл Insulin-like growth factor 1, ng/mL	>75 – норма >75 – norm 50-75 – недостатність 50-75 – insufficiency <50 – дефіцит <50 – deficiency	1,44±0,21	1,56±0,27	1,45±0,20
25(OH)D, нмоль/л 25(OH)D, nmol/L	1,26-1,94	2,38±0,06	2,44±0,11	2,47±0,11
Рівень фосфору сироватки крові, ммоль/л Serum phosphorus level, mmol/L	1,26-1,94	1,44±0,21	1,56±0,27	1,45±0,20
Рівень загального кальцію сироватки крові, ммоль/л Total serum calcium level, mmol/L	2,19-2,69	2,38±0,06	2,44±0,11	2,47±0,11
Рівень іонізованого кальцію сироватки крові, ммоль/л Serum ionized calcium level, mmol/L	1,09-1,35	1,15±0,05	1,21±0,05	1,22±0,07

тивна форма вітаміну (1,25(OH)₂D) вільно переходить у клітини через мембрани та зв'язується з ядерним рецептором віт D (*VDR*) з утворенням гетеродимерного комплексу з рецептором ретиноїду X (*RXR*), який, своєю чергою, через відповідні структури, у промоторній ділянці гена модулює транскрипцію останнього [14]. Таким чином, метаболізм віт D може безпосередньо впливати на експресію та регуляцію генів. Окремі

дослідники вивчали зв'язок між поліморфізмом гена *VDR* та захворюваннями шкіри (меланома, базаліома, вітиліго, хвороба Бехчета, псоріаз) [15-19]. Ген *VDR* локалізований на хромосомі 12q13.1 і численні поліморфізми ідентифіковані у промоторній ділянці гена.

Алелі FokI (T/C rs2228570), BsmI (G/A rs1544410)/ApaI (G/T rs7975232) і TaqI (T/C rs731236) знаходяться в екзоні 2, інтроні 8 та

екзоні 9 відповідно. Це найбільш вивчені алелі гена *VDR* у цьому поліморфному відрізку і їх роль досліджена при певних захворюваннях. Xiong D.H. et al. (2005) виявили сильний зв'язок між зростом дорослої людини та поліморфізмом TaqI [20]. Поліморфізм TaqI у гені *VDR* відіграє вирішальну роль у вертикальному зростанні нижньої щелепи та зменшенні нижньощелепно-го кута [21].

На сучасному етапі все більше наукових досліджень аналізують вплив віт D на організм людини та приділяють особливу увагу наслідкам його дефіциту. Хоча дефіцит віт D, як і раніше, залишається найпоширенішим типом дефіциту вітамінів у світі, його тривалий час не діагностують. Поширеність цього стану в усьому світі сильно варіює від країни до країни та в деяких випадках сягає 98% населення певної країни. За оцінками, близько 1 млрд людей у світі страждають на недостатність віт D, причому найбільша поширеність трапляється в дитячому віці [22, 23], водночас серед країн, у яких досліджувався поліморфізм TaqI, найвищий показник мінорних поліморфних частот був зареєстрований у Європі (0,47%) [24], що спонукає для подальшого вивчення стану віт D та поліморфізмів гена *VDR* при різних захворюваннях, зокрема при патології зросту в дітей та підлітків.

Висновки

Значна кількість дітей із соматотропною недостатністю (55,56%) мають гетерозиготний генотип T/C поліморфізму TaqI (rs731236) на тлі вірогідно нижчого рівня ПЧР-1 і стимульованого рівня ГР порівняно з цими показниками в дітей-носіїв гомозиготного генотипу C/C.

Гіповітаміноз D встановлений у всіх пацієнтів із соматотропною недостатністю: дефіцит – у дітей із гомозиготним генотипом T/T ($42,08 \pm 15,70$ нмоль/л), а недостатність віт D – у носіїв гетерозиготного генотипу T/C ($56,24 \pm 18,60$ нмоль/л) та гомозиготного генотипу C/C ($68,25 \pm 16,87$ нмоль/л).

Список використаної літератури

- Alatzoglou KS, Webb EA, Le Tissier P, Dattani MT. Isolated growth hormone deficiency (GHD) in childhood and adolescence: recent advances. *Endocr Rev.* 2014 Jun;35(3):376-432. doi: 10.1210/er.2013-1067.
- Esposito S, Leonardi A, Lanciotti L, Cofini M, Muzi G, Penta L. Vitamin D and growth hormone in children: a review of the current scientific knowledge. *J Transl Med.* 2019 Mar 18;17(1):87. doi: 10.1186/s12967-019-1840-4.
- Jawa A, Riaz SH, Khan Assir MZ, Afreen B, Riaz A, Akram J. Causes of short stature in Pakistani children found at an Endocrine Center. *Pak J Med Sci.* 2016 Nov-Dec;32(6):1321-5. doi: 10.12669/pjms.326.11077.
- Waqar Rabbani M, Imran Khan W, Bilal Afzal A, Rabbani W. Causes of short stature identified in children presenting at a tertiary care hospital in Multan Pakistan. *Pak J Med Sci.* 2013 Jan;29(1):53-7. doi: 10.12669/pjms.291.2688.
- Lashari SK, Korejo HB, Memon YM. To determine frequency of etiological factors in short statured patients presenting at an endocrine clinic of a tertiary care hospital. *Pak J Med Sci.* 2014 Jul;30(4):858-61.
- Rauch F. The rachitic bone. *Endocr Dev.* 2003;6:69-79. doi: 10.1159/000072770.
- Gou Z, Li F, Qiao F, Maimaititusvn G, Liu F. Causal associations between insulin-like growth factor 1 and vitamin D levels: a two-sample bidirectional Mendelian randomization study. *Front Nutr.* 2023 May 17;10:1162442. doi: 10.3389/fnut.2023.1162442.
- Fang Y, van Meurs JB, Rivadeneira F, van Schoor NM, van Leeuwen JP, Lips P, et al. Vitamin D receptor gene haplotype is associated with body height and bone size. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Apr;92(4):1491-501. doi: 10.1210/jc.2006-1134.
- d'Alésio A, Garabédian M, Sabatier JP, Guaydier-Souquière G, Marcelli C, Lemaçon A, et al. Two single-nucleotide polymorphisms in the human vitamin D receptor promoter change protein-DNA complex formation and are associated with height and vitamin D status in adolescent girls. *Hum Mol Genet.* 2005 Nov 15;14(22):3539-48. doi: 10.1093/hmg/ddi382.
- 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.
- Vasques GA, Andrade NLM, Jorge AAL. Genetic causes of isolated short stature. *Arch Endocrinol Metab.* 2019 Feb;63(1):70-8. doi: 10.20945/2359-3997000000105.
- Shapiro L, Chatterjee S, Ramadan DG, Davies KM, Savage MO, Metherell LA, et al. Whole-exome sequencing gives additional benefits compared to candidate gene sequencing in the molecular diagnosis of children with growth hormone or IGF-1 insensitivity. *Eur J Endocrinol.* 2017 Dec;177(6):485-501. doi: 10.1530/EJE-17-0453.
- Burns EM, Elmets CA, Yusuf N. Vitamin D and skin cancer. *Photochem Photobiol.* 2015 Jan-Feb;91(1):201-9. doi: 10.1111/php.12382.
- van den Bemd GJ, Pols HA, van Leeuwen JP. Anti-tumor effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 and vitamin D analogs. *Curr Pharm Des.* 2000 May;6(7):717-32. doi: 10.2174/1381612003400498.
- Haussler MR, Whitfield GK, Kaneko I, Haussler CA, Hsieh D, Hsieh JC, et al. Molecular mechanisms of vitamin D action. *Calcif Tissue Int.* 2013 Feb;92(2):77-98. doi: 10.1007/s00223-012-9619-0.
- Lee YH, Gyu Song G. Vitamin D receptor FokI, BsmI, TaqI, ApaI, and EcoRV polymorphisms and susceptibility to melanoma: a meta-analysis. *J BUON.* 2015 Jan-Feb;20(1):235-43.
- Kolahi S, Khabbazi A, Khodadadi H, Estiar MA, Hajjaliloo M, Emrahi L, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms in Iranian Azary patients with Behçet's disease. *Scand J Rheumatol.* 2015;44(2):163-7. doi: 10.3109/03009742.2014.945477.
- Albert B, Hahn H. Interaction of hedgehog and vitamin D signaling pathways in basal cell carcinomas. *Adv Exp Med Biol.* 2014;810:329-41. doi: 10.1007/978-1-4939-0437-2_18.
- Huang QQ, Liao YY, Ye XH, Fu JJ, Chen SD. Association between VDR polymorphisms and breast cancer: an updated and comparative meta-analysis of crude and adjusted odd ratios. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(2):847-53. doi: 10.7314/apjcp.2014.15.2.847.
- Xiong DH, Xu FH, Liu PY, Shen H, Long JR, Elze L, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms are linked to and associated with adult height. *J Med Genet.* 2005 Mar;42(3):228-34. doi: 10.1136/jmg.2004.024083.
- Telatar BC, Telatar GY, Saydam F. Association between TaqI polymorphism of vitamin D receptor gene and vertical growth of

Оригінальні дослідження

- the mandible: A cross-sectional study. *Korean J Orthod.* 2023 Sep 25;53(5):336-42. doi: 10.4041/kjod23.129.
22. Aydingöz IE, Bingül I, Dođru-Abbasođlu S, Vural P, Uysal M. Analysis of vitamin D receptor gene polymorphisms in vitiligo. *Dermatology.* 2012;224(4):361-8. doi: 10.1159/000339340.
 23. Esposito S, Leonardi A, Lanciotti L, Cofini M, Muzi G, Penta L. Vitamin D and growth hormone in children: a review of the current scientific knowledge. *J Transl Med.* 2019 Mar 18;17(1):87. doi: 10.1186/s12967-019-1840-4.
 24. Kim SY, Lohmueller KE, Albrechtsen A, Li Y, Korneliusen T, Tian G, et al. Estimation of allele frequency and association mapping using next-generation sequencing data. *BMC Bioinformatics.* 2011 Jun 11;12:231. doi: 10.1186/1471-2105-12-231.

Список скорочень

віт D – вітамін D
ГР – гормон росту
ІПЧР-1 – інсуліноподібний чинник росту-1
VDR – рецептор вітаміну D

Analysis of vitamin D receptor gene polymorphism Taq1 in children with growth hormone deficiency

М.О. Ryznychuk¹, О.В. Bolshova²

¹Bukovinian State Medical University

²State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Abstract. Polymorphisms of genes involved in the growth process are an important cause of growth hormone deficiency (isolated form) and short stature. Isolated growth hormone deficiency can be caused by genetic defects in about 10% of patients, in 34% of cases it is a consequence of familial pathology, and 4% are sporadic cases. **Aim.** The study of vitamin D receptor (*VDR*) gene polymorphism Taq1 in children with growth hormone deficiency. **Material and methods.** The examination of 36 children with growth hormone deficiency of prepubertal age was conducted. Determination of vitamin D receptor Taq1 (rs731236) gene polymorphism was performed using polymerase chain reaction method, followed by an analysis of the length of the restriction fragments when they are detected by agarose gel electrophoresis. **Results.** The largest number of children with growth hormone deficiency had a heterozygous genotype for the Taq1 polymorphism of the *VDR* gene (rs731236) (55.56%), homozygotes for T/T alleles accounted for 33.33%, and homozygotes for C/C alleles – 11.11%. The greatest growth retardation was found in children carrying the homozygous C/C genotype, followed by T/T homozygotes, and children heterozygous for T/C alleles had the lowest growth retardation among children with growth hormone deficiency. The level of IGF-1 in examined children was reduced: its lowest level was found in the heterozygous T/C genotype of the Taq1 (rs731236) polymorphism. **Conclusions.** A significant number of children with growth hormone deficiency (55.56%) have heterozygous T/C genotype of Taq1 (rs731236) polymorphism against the background of significantly lower levels of IGF-1 and stimulated growth hormone in comparison with these parameters in children carrying homozygous C/C genotype. Hypovitaminosis D was detected in all patients with growth hormone deficiency: vitamin D deficiency – in children with homozygous T/T genotype (42.08±15.70 nmol/L), and

vitamin D insufficiency – in carriers of heterozygous T/C genotype (56.24±±18.60 nmol/L) and homozygous C/C genotype (68.25±16.87 nmol/L).

Key words: growth hormone deficiency, children, Taq1 polymorphism of vitamin D receptor gene, genotype distribution.

Для цитування: Ризничук МО, Большова ОВ. Аналіз поліморфізму Taq1 гена рецептора вітаміну D у дітей із соматотропною недостатністю. *Ендокринологія.* 2024;29(1):25-30. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-1.25.

Адреса для листування: Ризничук Мар'яна Олександрівна, gysnichuk.mariana@gmail.com; Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, Чернівці 58001, Україна.

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

Особистий внесок: Ризничук М.О. – статистичний аналіз отриманих даних, написання тексту, клінічне обстеження пацієнтів, збір та обробка матеріалів; Большова О.В. – клінічне обстеження пацієнтів, концепція та дизайн дослідження.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування Національної академії медичних наук України за планом науково-дослідної роботи «Вивчити стан системи гормон росту/ростові фактори у дітей та підлітків з ендокринною патологією в залежності від забезпеченості вітаміном D і варіантів поліморфізму гена його рецептора» (№ державної реєстрації: 0122U000420).

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

Стаття: надійшла до редакції 10.01.2024 р.; перероблена 08.02.2024 р.; прийнята до друку 08.03.2024 р.; надрукована 30.03.2024 р..

For citation: Ryznychuk MO, Bolshova OV. Analysis of vitamin D receptor gene polymorphism Taq1 in children with growth hormone deficiency. *Endokrynologia.* 2024;29(1):25-30. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-1.25.

Correspondence address: Ryznychuk Mariana Oleksandrivna, ryznychuk.mariana@gmail.com; Bukovinian State Medical University, square Teatralna, 2, Chernivtsi 58001, Ukraine.

Information about the authors: Ryznychuk Mariana Oleksandrivna – Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor of the Department of Pediatrics and Medical Genetics of Bukovinian State Medical University, ORCID: 0000-0002-3632-2138; Bolshova Olena Vasylivna – Dr. Sci. (Medicine), Prof., Head of the Department of Pediatric Endocrine Pathology of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0003-1999-6031.

Personal contribution: Ryznychuk M.O. – statistical analysis of results, preparation and writing of the article, clinical examination of patients, collection and processing of materials; Bolshova O.V. – research concept and design, clinical examination of patients.

Funding: the article was prepared within the budget funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine according to the research work plan «To study the state of the growth hormone/growth factors system in children and adolescents with endocrine pathology depending on the supply of vitamin D and polymorphism variants of its receptor gene» (state registration number: 0122U000420).

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

Article: received January 10, 2024; revised February 08, 2024; accepted March 08, 2024; published March 30, 2024.

DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-1.31

Чинники ризику метастазування папілярної карциноми щитоподібної залози до лімфовузлів шиї за доопераційного статусу пухлини N0

Б.Б. Гуда,
М.В. Остафійчук

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

Резюме. Ураження лімфовузлів шиї метастазами папілярної карциноми (ПК) щитоподібної залози (ЩЗ), у переважній більшості випадків, починається з лімфатичного колектора центрального відділу (VI і VII зони лімфовідтоку). При цьому пацієнти з первинним статусом пухлини N0 (на підставі фізикального обстеження, передопераційної візуалізації та огляду під час операції) можуть мати «приховані» мікрومتастази (метастази) в лімфовузлах цієї локалізації, що є надважливим для стратифікації ризику виникнення латеральних і віддалених метастазів, а також післяопераційних рецидивів. **Мета.** Проаналізувати частоту метастазування ПК, зокрема до лімфовузлів центрального компартменту, залежно від низки можливих чинників ризику метастазування. **Матеріал і методи.** Ретроспективне когортне дослідження клінічних даних 566 пацієнтів, у яких доопераційне обстеження не виявило доказових ознак метастазів. Частоту регіонального метастазування оцінювали за відсотком у когорті пацієнтів із ПК категорій N1a+N1b+N1ab (сумарно), а також окремо за кожною категорією. **Результати.** Встановлено, що частота метастазування ПК в лімфовузлі шиї чоловіків вища порівняно з такою в жінок. Найсуттєвіше (у 2,2 раза) це стосується частоти метастазування в лімфовузлі VI чи VII зон лімфовідтоку (претрахеальні, паратрахеальні чи преларингеальні/Delphian, верхні медіастинальні), так і бічні лімфовузлі шиї (зони I, II, III, IV чи V, ретрофарингеальні лімфатичні вузли), що класифікується як категорія пухлини N1ab. Ризик виникнення метастазів різко знижується у хворих жінок (але не в чоловіків) у віці 31–40 років внаслідок зменшення його в разі пухлин категорії N1a і N1ab. Як у жінок, так і в чоловіків частота метастазів збільшена за пухлин розміром понад 1 см (категорії N1b і N1ab) порівняно з таким за мікрокарцином, а також при внутрішньоорганному метастазуванні – інтраїтиреоїдному та, особливо різко, за інвазії пухлинних клітин у капсулу пухлини (категорії N1a і N1ab). За екстраїтиреоїдної інвазії частота метастазування в жінок (але не в чоловіків) продовжує зростати; уражаються окремо при цьому також латеральні лімфовузлі (категорія N1b). Мультифокальність не є суттєвим чинником ризику, а наявність хронічного автоімунного тиреоїдиту (ХАІТ) захищає лімфовузлі усіх локацій від посиленого метастазування ПК. **Висновки.** Оцінка чинників високого ризику існування «прихованих» метастатичних лімфовузлів у центральному компартменті лімфовідтоку шиї, частину з яких можна оцінити лише після проведення оперативного втручання та патоморфологічних експертиз, є важливою при прогнозуванні рецидивів та пролонгації захворювання.

Оригінальні дослідження

Існування значної кількості пацієнтів із «прихованими» мікрометастазами в центральних лімфовузлах свідчить про необхідність виконання їхньої профілактичної дисекції в пацієнтів із передопераційним статусом пухлини N0.

Ключові слова: папілярна карцинома, метастази, лімфовузли центрального компартменту шиї, чинники ризику.

Диференційований рак ЩЗ має низький злоякісний потенціал і повільний характер прогресії з 10-річним виживанням хворих понад 90% [1]. Водночас раннє метастазування пухлин, зокрема ПК, завжди асоціюється з несприятливим онкологічним результатом – зменшенням терміну виживання пацієнтів і летальністю близько 0,4% [2, 3]. Наявність метастазів у лімфатичних вузлах шиї розглядають як показник прогресування захворювання, пов'язаного з агресивними характеристиками пухлин. Визнають, що найбільше це стосується метастазування ПК до лімфовузлів центрального компартменту шиї, бо інформація про наявність прихованих метастатичних лімфовузлів цієї локалізації є важливою для стратифікації ризику виникнення латеральних і віддалених метастазів, а також рецидивів, але значення кількості таких метастазів та зв'язок їх з іншими чинниками ризику залишаються все ще неясними [2, 4].

Встановлено, що метастазування папілярного раку ЩЗ зазвичай починається саме з утворення метастазів у центральних лімфатичних вузлах із поступовим поширенням до латеральних [5]. До 80% пацієнтів, у яких на діагностичному етапі відсутні ознаки метастазування, можуть мати приховані мікрометастази в центральних лімфовузлах [6, 7]. Проте, досі немає консенсусу щодо того, як оцінити ризик наявності метастазів у лімфовузлах центрального компартменту перед операцією, що важливо для складання плану хірургічного втручання, особливо обсягу лімфатичної дисекції [8]. УЗД є одним із важливих рутинних інструментів для передопераційної оцінки як пухлини, так і можливих метастазів. Однак, рівень виявлення уражених лімфовузлів центрального відсіку відносно низький через глибоке розташування лімфовузлів, незначний розмір частини з них та обмеження технологій візуалізації (висока залежність від досвіду сонографістів і варіабельність результатів між ними [9]). Діагностична чутливість УЗД щодо виявлення таких лімфовузлів становить лише 12,5-44,4% при специфічності 95% [10-12], у кращому випадку – 51-58% із частотою помилок 44,6% [13]. Для порівняння: чутливість УЗД для метастазів у латеральні лімфатичні вузли –

75,8% [10]. Аналогічно: чутливість комп'ютерної томографії для латеральних лімфовузлів становить 81,1%, тоді як для центральних удвічі менше (40,0%) [14]. Крім того, ні комп'ютерна томографія, ні УЗД не можуть передбачити точну кількість метастатичних лімфовузлів.

Отже, залишається питання: які чинники можуть обумовлювати (і допомагати прогнозувати) високий ризик розвитку метастазів цієї локалізації та чи існують якісь чинники, що захищають ці лімфовузли від метастазування. Як можливі вивчають стать, вік пацієнтів, діаметр пухлини, наявність таких її характеристик як інвазійність, мультифокальність, двосторонність, ступінь мікрокальцифікації, супутній автоімунний тиреоїдит та деякі інші [11].

Зважаючи на вищезгадане, **метою роботи** є визначення у хворих із передопераційним статусом N0 частоти метастазування ПК, зокрема до лімфовузлів центрального компартменту, залежно від низки можливих чинників ризику виникнення прихованих метастазів.

Матеріал і методи

Для проведення досліджень була сформована когорта пацієнтів, які були обстежені та прооперовані в хірургічному відділі ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» у 2000-2023 рр. Ретроспективно дані про пацієнтів були отримані з клінічного реєстру хворих та включали вік, стать, розміри пухлин та їх класифікацію за системою TNM (8-а редакція), наявність агресивних характеристик (мультифокальність, інвазія), а також супутнього ХАІТ. У когорті включені лише хворі з ПК, у яких на доопераційному етапі теоретично передбачали можливість існування клінічно прихованих лімфовузлів, а після обстеження (включаючи УЗД та/чи тонкоголкову аспіраційну біопсію) не виявляли жодних ознак можливого метастазування в лімфовузли шиї (статус N0). Усі хворі перенесли тотальну тиреоїдектомію, за необхідності – поєднану з дисекцією лімфатичних вузлів (центральною чи/та іпсилатеральною).

Наявність двох і більше пухлинних вогнищ ПК незалежно від локалізації (однобічна чи

двобічна) визначали як мультифокальність. За ступенем інвазії на основі результатів патоморфологічних досліджень виділяли окремо капсульну, інтра- чи екстратиреоїдну. ХАІТ був підтверджений патогістологічним висновком про наявність лімфоцитарного тиреоїдиту.

У когорту увійшли 566 хворих, із них 476 жінок у віці 17-78 років ($47,7 \pm 0,63$ року) і 90 чоловіків у віці 16-75 років ($46,7 \pm 1,41$ року). Середній розмір пухлини становив $15,1 \pm 0,43$ мм (у жінок – $14,9 \pm 0,46$ мм, у чоловіків – $16,1 \pm 1,18$ мм). За класифікацією TNM пухлини T1 кваліфікували в 73,6%, T2 – у 12,0%, T3 – у 10,8%, T4 – у 2,6%. У 68,9% випадків реєстрували інвазію, 26,0% пухлин мали мультифокальний характер, у 39,2% пацієнтів діагностували ХАІТ (43,1% серед жінок, 18,9% серед чоловіків). 52,2% хворих входили до першої групи ризику, 37,5% – до другої, 10,3% – до третьої.

Частоту регіонального метастазування оцінювали за відсотком хворих у когорті з карциномами категорій N1a+N1b+N1ab (сумарно), а також окремо за кожною категорією. Статистичну обробку даних когортних досліджень проводили за використання критерію узгодженості розподілів χ^2 Пірсона (P_χ). Статистичні розрахунки виконані при використанні пакета комп'ютерних програм «Statistica 12 by StatSoft, Inc.». Критичний рівень значущості приймали за 0,05.

Проведення досліджень узгоджено з Комісією з питань біоетики Інституту (дозвіл від 12.04.2019 р., № 28/1-КЕ).

Результати та обговорення

Частота метастазування ПК до лімфовузлів ший чоловіків у 1,5 раза вища порівняно з такою в жінок (табл. 1). Найсуттєвіше (у 2,2 раза) це стосується частоти широкого метастазування як до лімфовузлів VI чи VII зон лімфовідтоку (претрахеальні, паратрахеальні чи преларингеальні/Delphian, верхні медіастинальні), так і бічних лімфатичних вузлів ший (зони I, II, III, IV чи V, ретрофарингеальні лімфатичні вузли), що класифікується як категорія пухлини N1ab.

Результати аналізу залежності метастазування ПК до лімфовузлів ший від віку хворих свідчать, що ризик виникнення метастазів різко знижується в пацієнтів у віці 31-40 років і також внаслідок зменшення його за пухлин категорії N1ab (21-30 років – 9/51 (17,6%), 31-40 років – 8/111 (7,2%), $P_{\chi^2}=0,044$) (табл. 2). Надалі зі збільшен-

ням віку хворих рівень метастазування суттєво не змінюється. Отже, вік 31-40 років виглядає як віковий бар'єр, за якого молодші хворі мають ризик вищого рівня метастазування карцином до шийних лімфатичних вузлів.

Таблиця 1. Розподіл пацієнтів із ПК ЩЗ категорій N1a-N1ab залежно від статі, загальна кількість із ПК ЩЗ / кількість за категоріями N1a-N1ab (%)

Table 1. Distribution of patients with papillary thyroid carcinoma (PTC) by categories N1a-N1ab on gender, total number with PTC / number with categories N1a-N1ab (%)

Категорія Category	Усі пацієнти All patients	Жінки Women	Чоловіки Men
N1a	566 / 105 (18,6%)	476 / 85 (17,9%)	90 / 20 (22,2%)
N1b	566 / 37 (6,5%)	476 / 29 (6,1%)	90 / 8 (8,9%)
N1ab	566 / 37 (6,5%)	476 / 26 (5,5%)	90 / 11 (12,2%) *
Всього Total	566 / 179 (31,6%)	476 / 140 (29,4%)	90 / 39 (43,3%) *

Примітка: * – вірогідність різниці порівняно з відповідною групою жінок ($P_{\chi^2}<0,01$).

Note: * – significant difference compared to the corresponding women group ($P_{\chi^2}<0,01$).

Таблиця 2. Розподіл пацієнтів із ПК ЩЗ категорій N1a-N1ab залежно від віку, загальна кількість із ПК ЩЗ / кількість за категоріями N1a-N1ab (%)

Table 2. Distribution of patients with PTC by categories N1a-N1ab depending on age, total number with PTC / number with categories N1a-N1ab (%)

Вік, роки Age, years	Усі пацієнти All patients	Жінки Women	Чоловіки Men
<21	16 / 10 (62,5%)	12 / 7 (58,3%)	4 / 3 (75,0%)
21-30	51 / 28 (54,9%)	44 / 24 (54,6%)	7 / 4 (57,2%)
31-40	111 / 35 (32,4%) *	95 / 29 (28,2%) *	16 / 7 (43,9%)
41-50	146 / 48 (33,0%)	122 / 36 (29,6%)	24 / 12 (49,9%) **
51-60	130 / 33 (25,4%)	103 / 23 (22,3%)	27 / 11 (40,7%) **
>60	112 / 23 (20,5%)	100 / 21 (21,0%)	12 / 2 (16,6%)
Усього Total	566 / 177 (31,3%)	476 / 140 (29,4%)	90 / 39 (43,3%)

Примітка: * – вірогідність різниці порівняно з попередньою віковою групою ($P_{\chi^2}<0,01$);

** – вірогідність різниці порівняно з відповідною групою жінок ($P_{\chi^2}<0,01$).

Note: * – significant difference compared to the previous age group ($P_{\chi^2}<0,01$);

** – significant difference compared to the corresponding women group ($P_{\chi^2}<0,01$).

Оригінальні дослідження

Проте, при врахуванні одночасно обох чинників – вік і стать – отримані дані, які вказують на можливість різного впливу віку на метастазування ПК у хворих різної статі. І якщо для жінок віковий бар'єр високого ризику метастазування 31-40 років підтверджується і надалі, частота метастазів продовжує лише дещо зменшуватися з віком (див. табл. 2), то для чоловіків він, напевно, вищий. Але, попри тенденцію постійного зниження частоти метастазування ПК до лімфовузлів шиї (від 75% у молодих хворих до 16% у чоловіків старшого віку), підтвердити віковий бар'єр у віці понад 60 років завадила невелика кількість у когорті пацієнтів чоловічої статі. Вища частота метастазування карцином у чоловіків порівняно з жінками є впродовж усіх вікових відрізків, залишається такою й у віці 41-60 років, зрівнюючись із даними для жінок лише у віці понад 60 років.

Щодо частоти метастазів при пухлинах категорії N1a, то в жінок віком до 30 років вона становить 32,1% (18/56), віком 31-50 років – 18,0% (39/217, $\chi^2 = 0,000$), віком понад 50 років – 13,8% (28/203, $\chi^2 = 0,050$). Таким чином, у жінок із віком є чітке зниження частоти метастазування ПК до лімфовузлів VI і VII зон лімфовідтоку, тоді як у чоловіків вона з віком суттєво не змінюється і становить відповідно 27,3% (3/11) – 27,5% (11/40) – 20,5% (8/39).

Ще одним із можливих прогностичних чинників вважають розмір пухлини. Порівняння частоти метастазування пухлин різного розміру показало, що як у жінок, так і в чоловіків вона збільшена за пухлин розміром понад 1 см порівняно з таким за мікрокарцином (табл. 3). У жінок більшою була частота метастазів за пухлин категорії N1b і N1ab, а в чоловіків за категорії пухлин N1ab. Саме за останніх (категорія N1ab) частота метастазування превалювала у хворих чоловіків.

Важливою характеристикою для прогнозу тяжкості хвороби є інвазійність ПК. За нашими даними, інвазія пухлини у власну капсулу спричиняє суттєве збільшення частоти метастазування карциноми в лімфовузлі шиї. Найсуттєвіше спостерігали зростання частоти метастазування в чоловіків (у 5 разів), у т.ч. до лімфовузлів центрального колектора (табл. 4). Інтрагиреоїдна інвазія не впливає на подальше збільшення ризику метастазування стосовно такого за капсульної інвазії. При цьому підвищення частоти

Таблиця 3. Розподіл пацієнтів різної статі з ПК ЩЗ за категоріями N залежно від розміру пухлини, загальна кількість із ПК ЩЗ / кількість за категоріями N1a-N1ab (%)

Table 3. Distribution of patients of different sex with PTC by categories N depending on the size of the tumor, total number with PTC / number with categories N1a-N1ab (%)

Розмір Size	Категорія Category	Усі пацієнти All patients	Жінки Women	Чоловіки Men
<10 мм <10 mm	N1a	236 / 37 (15,7%)	207 / 31 (15,0%)	27 / 6 (20,7%)
	N1b	236 / 7 (3,0%)	207 / 5 (2,4%)	27 / 2 (6,9%)
	N1ab	236 / 5 (2,1%)	207 / 4 (1,9%)	27 / 1 (3,4%)
	Всього Total	236 / 49 (20,8%)	207 / 40 (19,3%)	27 / 9 (31,0%)
>10 мм >10 mm	N1a	330 / 68 (20,6%)	269 / 54 (20,1%)	30 / 14 (23,0%)
	N1b	330 / 30 (9,1%) *	269 / 24 (8,9%) *	30 / 6 (9,8%)
	N1ab	330 / 32 (9,7%) *	269 / 22 (8,2%) *	30 / 10 (16,4%) **
	Усього Total	330 / 130 (39,4%) *	269 / 100 (37,2%) *	30 / 30 (49,2%) *
Усього Total	566 / 179 (31,6%)	476 / 140 (29,4%)	57 / 39 (68,4%)	

Примітка: * – вірогідність різниці порівняно з групою «<10 мм» ($P_{\chi^2} < 0,001$);

** – вірогідність різниці порівняно з відповідною групою жінок ($P_{\chi^2} < 0,01$).

Note: * – significant difference compared to the «<10 mm» group ($P_{\chi^2} < 0,001$); ** – significant difference compared to the corresponding women group ($P_{\chi^2} < 0,01$).

метастазування не відбувалося за ПК категорії N1b. При приєднанні до інвазійного процесу позатиреоїдних тканин частота метастазування в жінок (проте не в чоловіків) продовжує зростати, уражаються при цьому також латеральні лімфовузлі (категорії N1b).

Ще один чинник, який може вплинути на інтенсивність метастазування ПК – це мультифокальність пухлинного росту, яку навіть за мікроПК реєструють у 20-40% пацієнтів [15]. Водночас отримані в цьому дослідженні дані свідчать, що мультифокальність карцином не впливає суттєво на ризик метастазування до лімфатичних вузлів шиї як у жінок (27,5% (96/350) і 34,9% (44/126) відповідно моно- і мультифокальні, $P_{\chi^2} = 0,113$), так і чоловіків (40,5% (28/69)

Таблиця 4. Розподіл пацієнтів різної статі з ПК ЩЗ за категоріями N залежно від характеристик інвазивності пухлини, загальна кількість із ПК ЩЗ / кількість за категоріями N1a-N1ab (%)

Table 4. Distribution of patients of different sex with PTC by categories N depending on the characteristics of invasiveness of the tumor, total number with PTC / number with categories N1a-N1ab (%)

Інвазія Invasion	Категорія Category	Усі пацієнти All patients	Жінки Women	Чоловіки Men	
Відсутня Absent	N1a	176 / 15 (8,5%)	149 / 12 (8,1%)	27 / 3 (11,1%)	
	N1b	176 / 7 (4,0%)	149 / 6 (4,1%)	27 / 1 (3,7%)	
	N1ab	176 / 1 (0,6%)	149 / 1 (0,7%)	27/0 (0,0%)	
	Всього Total	176 / 23 (13,1%)	149 / 19 (12,9%)	27 / 4 (14,8%)	
	Капсульна Capsule	N1a	137 / 37 (27,0%) *	119 / 28 (23,5%) *	18 / 9 (50,0%) *, **
Капсульна Capsule	N1b	137 / 10 (7,3%)	119 / 9 (7,6%)	18 / 1 (5,6%)	
	N1ab	137 / 12 (8,8%) *	119 / 8 (6,7%) *	18 / 4 (22,2%) *, **	
	Всього Total	137 / 59 (43,1%) *	119 / 45 (37,8%) *	18 / 14 (77,8%) *, **	
	Інтра- тиреїдна Intra- thyroid	N1a	192 / 41 (21,4%) *	162 / 35 (21,6%) *	30 / 6 (20,0%) ****
	Інтра- тиреїдна Intra- thyroid	N1b	192 / 11 (5,7%)	162 / 7 (4,3%)	30 / 4 (13,3%)
N1ab		192 / 13 (6,8%) *	162 / 10 (6,2%) *	30 / 3 (10,0%)	
Усього Total		192 / 65 (33,9%) *	162 / 52 (32,1%) *	30 / 13 (43,3%) *, ****	
Екстра- тиреїдна Extra- thyroid		N1a	61 / 12 (19,7%) *	46 / 10 (21,8%) *	15 / 2 (13,3%)
Екстра- тиреїдна Extra- thyroid		N1b	61 / 9 (14,8%) *, ****	46 / 7 (15,2%) *, ****	15 / 2 (13,3%)
	N1ab	61 / 10 (16,4%) *, ****	46 / 6 (13,0) *	15 / 4 (26,7) *	
	Усього Total	61 / 31 (50,8%) *, ****	46 / 23 (50,0%) *, ****	15 / 8 (53,3%) *	
	Усього Total	566 / 178 (31,4%)	476 / 139 (29,2%)	90 / 39 (43,3%)	

Примітка: * – вірогідність різниці порівняно з групою «інвазія відсутня» ($P_{\chi^2} < 0,01$);
** – вірогідність різниці порівняно з відповідною групою жінок ($P_{\chi^2} < 0,05$);
*** – вірогідність різниці порівняно з відповідною попередньою групою ($P_{\chi^2} < 0,01$).

Note: * – significant difference compared to the «no invasion» group ($P_{\chi^2} < 0,01$);
** – significant difference compared to the corresponding women group ($P_{\chi^2} < 0,05$);
*** – significant difference compared to the corresponding previous group ($P_{\chi^2} < 0,01$).

і 52,4% (11/21, $P_{\chi^2} = 0,339$). Як за моно-, так і за мультифокальних ПК рівень метастазів у чоловіків залишається вищим порівняно з жінками ($P_{\chi^2} < 0,001$).

Зважаючи на суперечливі дані щодо ролі тиреоїдиту Хашимото в розвитку тиреоїдного раку, порівняли: чи він сприяє пухлинному процесу, чи він може створювати захисний бар'єр проти його поширення (у вигляді метастазів до лімфовузлів). Результати такого аналізу свідчать, що ХАІТ дійсно захищає від інтенсивного метастазування ПК до лімфовузлів усіх зон лімфовідтоку (табл. 5). Такий вплив аутоімунного захворювання чітко прослідковується для жінок, а для чоловіків подібний ефект не підтверджений статистично. Оскільки направленість змін частоти метастазування за співіснування ХАІТ разом із ПК у жінок і чоловіків однакова, суттєвої різниці між даними для них не спостерігали.

Таблиця 5. Розподіл пацієнтів різної статі з ПК ЩЗ за категоріями N залежно від наявності чи ні ХАІТ, загальна кількість із ПК ЩЗ / кількість за категоріями N1a-N1ab (%)

Table 5. Distribution of patients of different sex with PTC by categories N depending on the presence or absence of chronic autoimmune thyroiditis, total number with PTC / number with categories N1a-N1ab (%)

Групи Groups	Категорія Category	Усі пацієнти All patients	Жінки Women	Чоловіки Men
ХАІТ – Chronic autoimmune thyroiditis –	N1a	344 / 75 (21,8%)	271 / 58 (21,6%)	73 / 17 (23,3%)
	N1b	344 / 30 (8,7%)	271 / 23 (8,5%)	73 / 7 (9,6%)
	N1ab	344 / 30 (8,7%)	271 / 20 (7,4%)	73 / 10 (13,7%)
	Всього Total	344 / 135 (39,2%)	271 / 101 (37,3%)	73 / 34 (46,6%)
	ХАІТ + Chronic autoimmune thyroiditis +	N1a	222 / 30 (13,4%) *	205 / 27 (13,2%) *
ХАІТ + Chronic autoimmune thyroiditis +	N1b	222 / 7 (3,2%) *	205 / 6 (2,9%) *	17 / 1 (5,9%)
	N1ab	222 / 7 (3,2%) *	205 / 6 (2,9%) *	17 / 1 (5,9%)
	Усього Total	222 / 44 (19,8%) *	205 / 39 (19,0%) *	17 / 5 (29,4%)
Усього Total	566 / 179 (38,4%)	476 / 140 (29,4%)	90 / 39 (43,3%)	

Примітка: * – вірогідність різниці порівняно з групою «ХАІТ–» ($P_{\chi^2} < 0,001$).

Note: * – significant difference compared to the «CAT–» group ($P_{\chi^2} < 0,001$).

Оригінальні дослідження

Клітини папілярного раку ЩЗ, зазвичай, розповсюджуються через лімфатичну систему послідовно, спочатку до лімфовузлів центрального відділу, а потім поступово до лімфовузлів бокового відділу шиї та верхнього середостіння. Тому, найчастіше зоною значного метастазування ПК є лімфатичні колектори центрального відділу шиї (VI і VII рівень) [5]. Водночас важливо зазначити, що до 80% пацієнтів із первинним статусом N0 (на підставі фізикального обстеження, передопераційної візуалізації та огляду під час операції) можуть мати приховані мікрометастази саме в лімфовузлах центрального колектора [6, 7]. Метастази в латеральні лімфовузли зустрічаються рідше, причому, іноді спостерігають випадки «пропуску» метастазування до центральних лімфовузлів при наявності метастазів у латеральних (11,1-19,7%) [16, 17]. Одна з гіпотез пояснює це особливістю розташування пухлини (у верхній частині залози чи в перешийку), що, ймовірно, пов'язано з рефлюксом лімфи [18].

Існування прихованих метастазів у лімфовузлах центрального відсіку шиї за ПК становить загрозу подальшого широкого метастазування карциноми та виникнення рецидивів після проведення хірургічного лікування. І якщо виконання терапевтичної дисекції лімфовузлів цієї локалізації при клінічно очевидних метастатичних ураженнях, які виявлені при передопераційному УЗД чи під час операції, визнано доцільним, то проведення профілактичної викикає занепокоєння у зв'язку з можливим збільшенням післяопераційних ускладнень [19, 20]. Цю позицію підтримують не всі – частина хірургів вважає таку операцію цілком доцільною [21, 22], інші допускають таку можливість за певних умов і для певних пацієнтів [23, 24]. Для вирішення розбіжностей, шукають чинники, які могли б спрогнозувати ризик існування прихованих метастазів у центральній зоні лімфовідтоку, що необхідно насамперед для визначення стратегії хірургічного лікування [11].

Проведений нами аналіз частоти метастазування до лімфовузлів шиї хворих із метастатичною ПК за умов відсутності на етапі діагностики доказів щодо наявності метастазів показав, що чоловіча стать є суттєвим прогностичним чинником підвищеного ризику. Це проявляється не тільки у вищій частоті метастазів назагал у чоловіків, а й у суттєвішому збільшенні в них ме-

тастазування за капсульної інвазії (карциноми категорії N1a і N1ab), за пухлин розміром понад 1 см (карциноми категорії N1ab), за відсутністю зниження ризику виникнення метастазів за віком хворих (останнє трапляється в жінок). Висновок, що чоловіча стать є чинником ризику метастазування відповідає встановленому раніше [25, 26], але поряд із цим існує альтернативна думка, що жіноча стать може бути чинником захисту щодо ураження метастазами лімфовузлів центрального відсіку [17, 27].

Механізми, що сприяють розвитку та прогресії диференційованого раку ЩЗ в жінок традиційно пов'язують із тиреотропною дією естрогенів та наявністю їх рецепторів у клітинах карцином [28]. Водночас встановили, що в ПК чоловіків надметилування 10 ділянок гена, які відповідають за синтез рецепторів до андрогенів, супроводжується дев'ятикратним зниженням їх експресії. Крім того, експресія активаторів транскрипції рецепторів до андрогенів у ПК загальмована, а репресорів – активована [29]. Низька експресія рецепторів до андрогенів пов'язана також із високим ризиком агресивності ПК, зокрема, з інтратиреоїдною інвазією пухлини [30]. Ці результати свідчать, що порушення експресії рецепторів до андрогенів, які в нормі сприяють адекватній імунній реакції на злоякісну трансформацію, може бути однією з причин тяжкого перебігу хвороби в чоловіків.

Результати досліджень, які наведені у літературі, щодо впливу віку на метастазування дещо суперечливі. У ранніх дослідженнях при аналізі когорти хворих із клінічно негативними результатами відносно наявності метастазів (cN0) виявлено, що вік хворих понад 55 років є чинником ризику збільшення метастазування до шийних лімфатичних вузлів. Навпаки, у хворих, які зазнали дисекції шиї, було виявлено, що метастази в лімфатичних вузлах частіше виникають в осіб віком до 45 років, тобто вік менш ніж 45 років є незалежним чинником ризику виникнення метастазів у лімфовузлах шиї [31]. Думку про найнижчий рівень метастазування в літніх пацієнтів і вищий у молодших підтримали й інші автори [32, 33]: ризик високий для осіб віком до 45-47 років із ПК та осіб віком до 40 років із мікроПК [34, 35].

Щодо метастазування до лімфовузлів центрального компартменту, то показано, що пацієнти віком до 35 років мають вищу ймовірність

розвитку метастазів у лімфовузлах цієї локалізації порівняно з пацієнтами інших вікових груп [17]. Останні результати подібні до тих, що отримані нами для когорти в цілому та для жінок. Деякі розбіжності у визначенні вікового бар'єра для ризику метастазування ПК, на нашу думку, можуть бути пов'язані з різним відсотком у когортах хворих чоловічої статі, бо, як показав аналіз, вік 31-40 років не є бар'єром, що розділяє високий та середній ризик метастазування в чоловіків. До того ж існують дані, що пацієнти чоловічої статі у віці понад 45 років частіше мають метастази, ніж молодші хворі [36, 37]. Вікові відмінності пояснюються варіаціями рівня статевих гормонів та стану імунної системи в пацієнтів різного віку [15].

Суттєвим чинником підвищеного ризику метастазування ПК як для жінок, так і для чоловіків є розмір пухлини. Для жінок цей чинник здається суттєвішим. Цей висновок цілком збігається з чинним: розмір пухлини визначають як незалежний чинник прогнозування метастазів у лімфатичних вузлах центрального відсіку майже в усіх серіях, про які йдеться в літературі [наприклад: 4, 11, 33]. Результати метааналізу робіт із виявлення прихованих метастазів у центральних лімфовузлах за ПК свідчать, що їх середня частота становить 32,7% для мікроПК, 43,1-46,0% для пухлин розміром 1-4 см і 61,2% для пухлин розміром >4 см [38].

Відмічають також збільшений ризик метастазування ПК при інвазійних пухлинах, при чому більшу значущість віддають капсульній чи екстратиреоїдній інвазії, які за результатами багатфакторного логістичного регресійного аналізу визнають незалежними чинниками ризику метастазування до лімфовузлів центрального компартменту [4, 15, 17]. За нашими даними, дійсно, навіть інвазія карциноми у власну капсулу спричиняє суттєве збільшення ризику метастазування стосовно такого за неінвазійних пухлин. Особливо це фіксується для хворих чоловіків. За інтратиреоїдної інвазії пухлинних клітин метастазування, зокрема й у лімфовузлі центральної зони, суттєво не змінюється, залишаючись на високому рівні, тоді як частота метастазування за екстратиреоїдної інвазії підвищується більше із залученням латеральних лімфовузлів, але це відмічено лише для хворих жінок.

Назагал вважають, що порушення капсули карциноми, зважаючи на густу сітку лімфатич-

них капілярів, які пронизують усю залозу, сприяє подальшому розповсюдженню пухлини по лімфатичним судинам, а наявність великої кількості лімфоїдної тканини навколо залози призводить при цьому до ураження лімфатичних вузлів. Така атака пухлини прямо пов'язана з виникненням метастазів у центральних лімфовузлах та є одним із показників поганого прогнозу [37, 39].

Мультифокальність ПК може бути спричинена чи однією пухлиною, яка поширюється по залозі, чи наявністю декількох первинних пухлинних осередків. У 20-40% пацієнтів (навіть за мікроПК) реєструють мультифокальність, яка пов'язана з підвищеним ризиком місцевого рецидиву, метастазування як до лімфовузлів центральної зони, так і латеральних, а також виникненням віддалених метастазів [15]. Множинні пухлинні ураження вважають незалежним чинником ризику розвитку метастазів у центральних лімфовузлах і, на думку деяких авторів, найважливішим щодо такого метастазування [11, 17]. Проте, результати нашого дослідження суперечать такому висновку, бо наявність мультифокальних ПК у хворих із доопераційним статусом N0 не мала суттєвого значення для рівня метастазування ПК у центральні та латеральні лімфовузли шийї порівняно з монофокальним ураженням ЩЗ.

Досі не зовсім зрозуміло, чи сприяє тиреоїдит Хашимото розвитку раку, чи він може створювати захисний бар'єр проти його поширення (у вигляді метастазів до лімфовузлів чи місцевих рецидивів). Так, за одними даними він не пов'язаний з ураженням шийних лімфовузлів і не має значного захисного ефекту щодо метастазування центральних лімфовузлів [15, 17, 40]. За іншими даними, пацієнти з ПК і з тиреоїдитом Хашимото мали значно більше метастатичних лімфатичних вузлів [41]. Навпаки, показано, що наявність хронічного лімфоцитарного тиреоїдиту є негативним прогностичним чинником, вплив якого гальмує метастазування пухлини до лімфовузлів шийї, зокрема і центральних [10, 11, 34, 42, 43]. Отримані нами результати цілком збігаються з останніми висновками, при цьому для жінок, у яких частіше діагностують ХАІТ, захисний вплив аутоімунного захворювання може проявлятися більшою мірою.

Відомо, що наявність ХАІТ може призводити до фіброзу та атрофії ЩЗ через запалення, яке його супроводжує. Цей процес включає по-

Оригінальні дослідження

шкодження прилеглих лімфатичних судин, що порушує лімфатичну дифузію і, зрештою, створює проблеми для метастазування. Можливим механізмом є також Fas-опосередкований шлях апоптозу. Fas і Fas-ліганд експресуються у фолікулярних клітинах при тиреоїдиті Хашимото і це сприяє руйнуванню ЩЗ. Крім того, експресія Fas також посилюється в клітинах карциноми. Відповідно, у пацієнтів з автоімунним захворюванням ЩЗ Fas-опосередкований шлях апоптозу в ПК може призвести до сприятливішого прогнозу [34].

Водночас згідно з результатами багатофакторного логістичного регресійного аналізу, ХАІТ має лише слабкий інгібіторний ефект щодо розвитку метастазів у лімфовузлах центрального відсіку, знижуючи його ризик на 16,4% порівняно з ПК без тиреоїдиту (за нашими даними на 38,5%). Останнє пояснюють впливом високого рівня TgAb [42]. Наявність тиреоїдних автоімунних антитіл пов'язують з метастазами як у центральних, так і бічних лімфатичних вузлах, але незалежним прогностичним чинником це є, як вважають, лише для вищої стадії N [44].

Суперечливі результати щодо впливу ХАІТ на метастазування ПК, можуть бути пояснені різними підходами до діагностування автоімунного захворювання ЩЗ – чи на визначенні позитивності тиреоїдних автоантитіл, чи на гістологічному підтвердженні. Іншою можливою причиною є те, що у випадках автоімунного захворювання паренхіма ЩЗ є неоднорідною, і в процесі інтерпретації УЗД-зображень її іноді помилково приймають за високий ступінь злоякісності [43, 45].

Частину з наведених чинників можна оцінити лише після проведення оперативного втручання та патоморфологічних експертиз; вони є значущими, в основному, для подальшого спостереження при прогнозуванні рецидивів, але мало чим допомагають хірургам при визначенні обсягу лімфодисекції ший [43]. Низка дослідників зосередили свою увагу на розробці так званих «моделей прогнозування», за якими теоретично, як вважають, можна доопераційно передбачити наявність прихованих метастазів ПК, зокрема й у центральних лімфовузлах. Для прикладу, вік, стать і розмір пухлини можна використовувати для прогнозування метастазів у іпсилатеральні лімфовузли; стан капсули, вік і стать можуть бути використані для прогнозування контрала-

терального метастазування; стан капсули, вік, стать, розмір пухлини та наявність ХАІТ – для прогнозування кількості метастатичних лімфовузлів центрального компартменту [10]. Знання усіх реальних чинників ризику метастазування ПК і розробка практичних прогностичних моделей є важливими для персоніфікованого підходу до лікування пацієнтів із ПК та мінімізування рецидивів хвороби.

Висновки

1. За результатами проведеного аналізу стать, вік, розмір пухлини, наявність інвазії пухлинних клітин дійсно можна вважати чинниками підвищеного ризику, а ХАІТ – чинником захисту щодо існування прихованих метастазів у лімфовузлах центрального відсіку ший пацієнтів із доопераційним статусом пухлини N0.
2. Існування значної кількості прихованих метастатичних лімфовузлів центрального компартменту, які не діагностують до операції, робить нагальним питання щодо виконання при проведенні тиреоїдектомії в пацієнтів із доопераційним статусом пухлини N0 профілактичної лімфодисекції VI і VII зон лімфовідтоку.

Список використаної літератури

1. Chmielik E, Rusinek D, Oczko-Wojciechowska M, Jarzab M, Krajewska J, Czarniecka A, et al. Heterogeneity of thyroid cancer. *Pathobiology*. 2018;85(1-2):117-29. doi: 10.1159/000486422.
2. Gorostis S, Raguin T, Schneegans O, Takeda C, Debry C, Dupret-Bories A. Incidental thyroid papillary microcarcinoma: survival and follow-up. *Laryngoscope*. 2019 Jul;129(7):1722-6. doi: 10.1002/lary.27664 5.
3. Lee YK, Hong N, Park SH, Shin DY, Lee CR, Kang SW, et al. The relationship of comorbidities to mortality and cause of death in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Sci Rep*. 2019 Aug 7;9(1):11435. doi: 10.1038/s41598-019-47898-8.
4. Lei J, Zhong J, Jiang K, Li Z, Gong R, Zhu J. Skip lateral lymph node metastasis leaping over the central neck compartment in papillary thyroid carcinoma. *Oncotarget*. 2017 Apr 18;8(16):27022-33. doi: 10.18632/oncotarget.15388.
5. Takada H, Kikumori T, Imai T, Sawaki M, Shibata A, Kiuchi T. Patterns of lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma: results from consecutive bilateral cervical lymph node dissection. *World J Surg*. 2011 Jul;35(7):1560-6. doi: 10.1007/s00268-011-1133-4.
6. Dionigi G, Dionigi R, Bartalena L, Boni L, Rovera F, Villa F. Surgery of lymph nodes in papillary thyroid cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2006 Sep;6(9):1217-29. doi: 10.1586/14737140.6.9.1217.
7. Cracchiolo JR, Wong RJ. Management of the lateral neck in well differentiated thyroid cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2018 Mar;44(3):332-337. doi: 10.1016/j.ejso.2017.06.004.
8. Sorrenti S, Carbotta G, Di Matteo FM, Catania A, Pironi D, Tartaglia F, et al. Evaluation of clinicopathological and molecular parameters on disease recurrence of papillary thyroid cancer patient: A retrospective observational study. *Cancers (Basel)*. 2020 Dec 4;12(12):3637. doi: 10.3390/cancers12123637.
9. The association among quantitative contrast-enhanced ultrasonography features, thyroid imaging reporting and

- data system and BRAF V600E mutation status in patients with papillary thyroid microcarcinoma. *Ultrasound Q*. 2019 Sep;35(3):228-232. doi: 10.1097/RUQ.0000000000000406.
10. Zhao Y, Shi W, Dong F, Wang X, Lu C, Liu C. Risk prediction for central lymph node metastasis in isolated isthmus papillary thyroid carcinoma by nomogram: A retrospective study from 2010 to 2021. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jan 17;13:1098204. doi: 10.3389/fendo.2022.1098204.
 11. Wang D, Hu J, Deng C, Yang Z, Zhu J, Su X. Predictive nomogram for central lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma based on pathological and ultrasound features. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jul 6;14:1108125. doi: 10.3389/fendo.2023.1108125.
 12. Wang D, Hu J, Deng C, Yang Z, Zhu J, Su X. Predictive nomogram for central lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma based on pathological and ultrasound features. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jul 6;14:1108125. doi: 10.3389/fendo.2023.1108125.
 13. Guidoccio F, Grosso M, Orsini F, Boni G, Mariani G, Volterrani D. Thyroid ultrasound and other imaging procedures in the pediatric age. *Curr Pediatr Rev*. 2016;12(4):253-264. doi: 10.2174/1573396312666161031162436.
 14. Xing Z, Qiu Y, Yang Q, Yu Y, Liu J, Fei Y, et al. Thyroid cancer neck lymph nodes metastasis: meta-analysis of US and CT diagnosis. *Eur J Radiol*. 2020 Aug;129:109103. doi: 10.1016/j.ejrad.2020.109103.
 15. Yan C, He X, Chen Z, Wang Y. Central compartment lymph nodes have distinct metastatic patterns in different age groups. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Feb 17;13:807431. doi: 10.3389/fendo.2022.807431.
 16. Stack BC Jr, Ferris RL, Goldenberg D, Haymart M, Shaha A, Sheth S, et al. American Thyroid Association Surgical Affairs Committee. American Thyroid Association consensus review and statement regarding the anatomy, terminology, and rationale for lateral neck dissection in differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2012 May;22(5):501-8. doi: 10.1089/thy.2011.0312.
 17. Liu J, Guo M. Clinical analysis of cervical lymph node metastasis patterns and multivariate factors in differentiated thyroid carcinoma. *Oncol Lett*. 2023 Aug 22;26(4):431. doi: 10.3892/ol.2023.14018.
 18. Ferlito A, Rinaldo A, Robbins KT, Leemans CR, Shah JP, Shaha AR, et al. Changing concepts in the surgical management of the cervical node metastasis. *Oral Oncol*. 2003 Jul;9(5):429-35. doi: 10.1016/s1368-8375(03)00010-1.
 19. Lo CY. Lymph node dissection for papillary thyroid carcinoma. *Methods Mol Biol*. 2022;2534:57-78. doi: 10.1007/978-1-0716-2505-7_5.
 20. Yuan Q, Yang Y, Li C, Dong X, Wang B, Tian W, et al. Prophylactic central neck dissection based on preoperative imaging and intraoperative surgeon's palpation versus total thyroidectomy alone for papillary thyroid cancer. *J Surg Res*. 2023 Oct;290:126-132. doi: 10.1016/j.jss.2023.03.035.
 21. Shahriarirad R, Meshkati Yazd SM, Zahedi R, Mokhtari Ardekani A, Reikabi MM, Nasiri S. Evaluation of the role of prophylactic bilateral central neck lymph node dissection in patients with papillary thyroid carcinoma: a case controlled study. *Updates Surg*. 2023 Apr;75(3):679-689. doi: 10.1007/s13304-022-01440-0.
 22. Wang Y, Xiao Y, Pan Y, Yang S, Li K, Zhao W, et al. The effectiveness and safety of prophylactic central neck dissection in clinically node-negative papillary thyroid carcinoma patients: A meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jan 17;13:1094012. doi: 10.3389/fendo.2022.1094012.
 23. Pavlidis ET, Pavlidis TE. Role of prophylactic central neck lymph node dissection for papillary thyroid carcinoma in the era of de-escalation. *World J Clin Oncol*. 2023 Jul 24;14(7):247-258. doi: 10.5306/wjco.v14.i7.247.
 24. Baud G, Chereau N, De Ponthaud C, Santucci N, Sebag F, Goudet P. Scope of prophylactic lymph node dissection in the surgical treatment of differentiated thyroid cancer. Recommendations of the AFCE (Association francophone de chirurgie endocrinienne) with the SFE (Société française d'endocrinologie) and the SFMN (Société française de médecine nucléaire). *J Visc Surg*. 2023 Jun;160(3S):S84-S87. doi: 10.1016/j.jvisurg.2023.04.003.
 25. Liu C, Xiao C, Chen J, Li X, Feng Z, Gao Q, et al. Risk factor analysis for predicting cervical lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: a study of 966 patients. *BMC Cancer*. 2019 Jun 25;19(1):622. doi: 10.1186/s12885-019-5835-6.
 26. Zheng X, Peng C, Gao M, Zhi J, Hou X, Zhao J, et al. Risk factors for cervical lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a study of 1,587 patients. *Cancer Biol Med*. 2019 Feb;16(1):121-130. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.
 27. Zheng CM, Ji YB, Song CM, Ge MH, Tae K. Number of metastatic lymph nodes and ratio of metastatic lymph nodes to total number of retrieved lymph nodes are risk factors for recurrence in patients with Clinically node negative papillary thyroid carcinoma. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2018 Mar;11(1):58-64. doi: 10.21053/ceo.2017.00472.
 28. Dong W, Zhang H, Li J, Guan H, He L, Wang Z, et al. Estrogen induces metastatic potential of papillary thyroid cancer cells through estrogen receptor- α and β . *Int J Endocrinol*. 2013;2013:941568. doi: 10.1155/2013/941568.
 29. Gupta A, O'Connell T, Jones M, Singh K, Schwarcz M, Rasamny J, et al. Methylation and expression of androgen receptor in papillary thyroid cancer. *Cancer Res*. 2017;77(13 Supplement):Abstract 4356.
 30. Chou CK, Chi S, Chou F, Huang S, Wang J, Chen C, et al. Aberrant expression of androgen receptor associated with high cancers risk and extrathyroidal extension in papillary thyroid carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2020 Apr 29;12(5):1109. doi: 10.3390/cancers12051109.
 31. Ito Y, Higashiyama T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, Matsuzuka F, et al. Risk factors for recurrence to the lymph node in papillary thyroid carcinoma patients without preoperatively detectable lateral node metastasis: validity of prophylactic modified radical neck dissection. *World J Surg*. 2007 Nov;31(11):2085-91. doi: 10.1007/s00268-007-9224-y.
 32. Xu Y, Xu L, Wang J. Clinical predictors of lymph node metastasis and survival rate in papillary thyroid microcarcinoma: analysis of 3607 patients at a single institution. *J Surg Res*. 2018 Jan;221:128-134. doi: 10.1016/j.jss.2017.08.007.
 33. Gao L, Wang J, Jiang Y, Gao Q, Wang Y, Xi X, et al. The number of central lymph nodes on preoperative ultrasound predicts central neck lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: a prospective cohort study. *Int J Endocrinol*. 2020 Apr 14;2020:2698659. doi: 10.1155/2020/2698659.
 34. Song WJ, Um IC, Kwon SR, Lee JH, Lim HW, Jeong YU, et al. Predictive factors of lymph node metastasis in papillary thyroid cancer. *PLoS One*. 2023 Nov 27;18(11):e0294594. doi: 10.1371/journal.pone.0294594.
 35. Mao J, Zhang Q, Zhang H, Zheng K, Wang R, Wang G. Risk factors for lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 May 15;11:265. doi: 10.3389/fendo.2020.00265.
 36. Feng JW, Hong LZ, Wang F, Wu WX, Hu J, Liu SY, et al. A nomogram based on clinical and ultrasound characteristics to predict central lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Apr 28;12:666315. doi: 10.3389/fendo.2021.666315.
 37. Kim SK, Park I, Woo JW, Lee JH, Choe JH, Kim JH, et al. Predictive factors for lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2016 Sep;23(9):2866-73. doi: 10.1245/s10434-016-5225-0.
 38. Tang L, Qu RW, Park J, Simental AA, Inman JC. Prevalence of occult central lymph node metastasis by tumor size in papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Curr Oncol*. 2023 Aug 2;30(8):7335-7350. doi: 10.3390/currenol30080532.
 39. Li C, Guan H, He Q, Zhao Y, Liang N, Zhang J, et al. The relationship between lipotoxicity and risk of extrathyroidal extension in papillary thyroid microcarcinoma. *Endocrine*. 2021 Dec;74(3):646-657. doi: 10.1007/s12020-021-02809-8.

Оригінальні дослідження

40. Zhan L, Feng HF, Yu XZ, Li LR, Song JL, Tu Y, et al. Clinical and prognosis value of the number of metastatic lymph nodes in patients with papillary thyroid carcinoma. *BMC Surg.* 2022 Jun 20;22(1):235. doi: 10.1186/s12893-022-01635-7.
41. Wen X, Wang B, Jin Q, Zhang W, Qiu M. Thyroid antibody status is associated with central lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma patients with Hashimoto's thyroiditis. *Ann Surg Oncol.* 2019 Jun;26(6):1751-1758. doi: 10.1245/s10434-019-07256-4.
42. Zhou L, Chen G, Sheng L, Liu N, Zhang B, Zeng Q, et al. Influence factors for lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: Hashimoto's thyroiditis has a weak effect on central or lateral lymph node metastasis. *Cancer Manag Res.* 2021;13:3953-61. doi: 10.2147/CMAR.S310773.
43. Medas F, Canu GL, Cappellacci F, Boi F, Lai ML, Erdas E, et al. Predictive factors of lymph node metastasis in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid: retrospective analysis on 293 cases. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020 Aug 25;11:551. doi: 10.3389/fendo.2020.00551.
44. Kaynak H, Kocabas M, Can M, Çordan I, Karakose M, Karakurt F, et al. The relationship between pre-operative anti-thyroglobulin antibody level and lymph node metastasis and recurrence in differentiated thyroid cancer. *Turk J Oncol.* 2023;38(1):29-35. doi: 10.5505/tjo.2022.3615.
45. Issa PP, Omar M, Buti Y, Issa CP, Chabot B, Carnabatu CJ, et al. Hashimoto's thyroiditis minimizes lymph node metastasis in BRAF mutant papillary thyroid carcinomas. *Biomedicines.* 2022 Aug 22;10(8):2051. doi: 10.3390/biomedicines10082051.

Список скорочень

ПЖ – папілярна карцинома

ХАІТ – хронічний аутоімунний тиреоїдит

ЩЗ – щитоподібна залоза

Risk factors for metastasis of papillary thyroid carcinoma to neck lymph nodes in preoperative N0 tumor status

V.B. Guda, M.V. Ostafiychuk

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

Abstract. Damage to the lymph nodes of the neck by metastases of papillary thyroid carcinoma (PTC), in the vast majority of cases, begins with the lymphatic collector of the central part (VI and VII lymph drainage zones). At the same time, patients with primary N0 tumor status (based on physical examination, preoperative imaging, and examination during surgery) may have «latent» micrometastases in the lymph nodes of this location, which is important for stratifying the risk of lateral and distant metastases, as well as postoperative relapses. **The aim** is to analyze the frequency of PTC metastasis, in particular to the lymph nodes of the central compartment, depending on a number of possible risk factors for metastasis. **Material and methods.** Retrospective cohort study of clinical data of 566 patients in whom preoperative examination did not reveal evident signs of metastases. The frequency of regional metastasis was estimated by the percentage in the cohort of patients with PTC categories N1a+N1b+N1ab (total), as well as separately for each category. **Results.** It has been established that the frequency of PTC metastasis to the

lymph nodes of the neck of men is higher than that of women. This most significantly (by 2.2 times), concerns the frequency of metastasis to the lymph nodes of VI or VII lymph drainage zones (pretracheal, paratracheal or prelaryngeal/Delphian, upper mediastinal), as well as the lateral lymph nodes of the neck (zones I, II, III, IV or V, retropharyngeal lymph nodes) were classified as N1ab category tumor. The risk of metastases is sharply reduced in sick women (but not in men) aged 31-40 years due to its decrease in N1a and N1ab category tumors. In both women and in men, the frequency of metastases is increased for tumors larger than 1 cm (N1b and N1ab categories) compared to those for microcarcinoma, as well as for intra-organ metastasis – intrathyroidal and, especially sharply, with invasion of tumor cells into the tumor capsule (N1a and N1ab categories). With extrathyroidal invasion, the incidence of metastasis in women (but not in men) continues to increase; the lateral lymph nodes are affected separately (N1b category). Multifocality isn't a significant risk factor, and the presence of chronic autoimmune thyroiditis protects the lymph nodes of all locations from increased PTC metastasis. **Conclusions.** Assessment of high-risk factors for the existence of «latent» metastatic lymph nodes in the central lymph drainage compartment of the neck, some of which can be assessed only after surgical intervention and pathomorphological examinations, is important in predicting relapses and prolongation of the disease. The existence of a significant number of «latent» micrometastases in the central lymph nodes indicates the need to perform their prophylactic dissection in patients with preoperative N0 tumor status.

Keywords: papillary thyroid carcinoma, metastases, lymph nodes of the central compartment of the neck, risk factors.

Для цитування: Гуда ББ, Остафійчук МВ. Чинники ризику метастазування папілярної карциноми щитоподібної залози до лімфовузлів шії за доопераційного статусу пухлини N0. *Ендокринологія.* 2024;29(1):31-41. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-1.31.

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, керівник науково-практичного відділу орфанних ендокринних захворювань та ендокринної хірургії, ORCID: 0000-0002-9181-0679; Остафійчук Мар'ян Васильович, науковий співробітник науково-практичного відділу орфанних ендокринних захворювань та ендокринної хірургії, ORCID: 0000-0002-0446-051X.

Особистий внесок: Гуда Б.Б. – концепція та дизайн дослідження, аналіз даних, написання статті; Остафійчук М.В. – збір клінічних та даних літератури, підготовка й оформлення статті.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування Національної академії медичних наук України за планом науково-дослідної роботи «Удосконалення діагностики, лікування, до- та післяопераційної тактики ведення поєднаної тиреоїдної патології у жителів України в умовах військового часу» ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (№ державної реєстрації: 0123U100762).

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

Стаття: надійшла до редакції 01.02.2024 р.; перероблена 01.03.2024 р.; прийнята до друку 08.03.2024 р.; надрукована 30.03.2024 р.

For citation: Guda BB, Ostafychuk MV. Risk factors for metastasis of papillary thyroid carcinoma to neck lymph nodes in preoperative N0 tumor status. *Endokrynologia*. 2024;29(1):31-41. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-1.31.

Correspondence address: Guda Bohdan Bohdanovich, 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 Bohdan Bohdanovich, Dr. Sci. (Medicine), Head of the Scientific and Practical Department of Orphan Endocrine Diseases and Endocrine Surgery, ORCID: 0000-0002-9181-0679; Ostafychuk Maryan Vasyliovych, Researcher of the Scientific and Practical Department of Orphan Endocrine Diseases and Endocrine Surgery, ORCID: 0000-0002-0446-051X.

Personal contribution: Guda B.B. – research concept and design, data analysis, article writing; Ostafychuk M.V. – collection of clinical and 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 according to the plan of research work «Improvement of diagnosis, treatment, pre- and post-operative tactics of management of combined thyroid pathology in residents of Ukraine in wartime conditions» of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine» (state registration number: 0123U100762).

Declaration of ethics: the authors declare no conflicts of interest and financial obligations.

Article: received February 01, 2024; revised March 01, 2024; accepted March 08, 2024; published March 30, 2024.

Серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду та метаболічний синдром. Основні фактори розвитку, роль епікардіального жиру

А.М. Соколова¹,
В.В. Пушкар'юв²,
Л.К. Соколова²,
В.М. Пушкар'юв²,
О.І. Ковзун²,
М.Д. Тронько²

¹Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

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

Резюме. Серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF) – це різнопланове захворювання, яке виникає внаслідок широкого спектра супутніх захворювань. Ожиріння та цукровий діабет (ЦД) є основними факторами формування HFpEF внаслідок збільшення об'єму епікардіального жиру (epicardial adipose tissue, EAT). Стратифікація пацієнтів із HFpEF на основі фенотипів призводить до нових класифікацій, включаючи фенотипи HFpEF із ожирінням і ЦД. Існує тісний зв'язок між об'ємом EAT та HFpEF. Пацієнти з HFpEF можуть бути додатково класифіковані відповідно до об'єму EAT за допомогою передових методів візуалізації, включаючи серцево-судинний магнітний резонанс та комп'ютерну томографію. EAT функціонує як ендокринна тканина, яка сприяє запаленню міокарда. Крім того, розширення EAT діє як ураження, яке займає простір, що спричиняє зменшення функціонального об'єму перикарда, підвищення тиску наповнення шлуночків і посилення взаємодії шлуночків. Ожиріння та ЦД є основними факторами формування HFpEF внаслідок збільшення об'єму EAT. Немедикаментозні заходи зі зміни способу життя, гіполіпідемічна терапія та антидіабетичні засоби, що здійснюють модульовальний ефект на жир, такі як метформін, інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2-го типу або агоністи глюкагон-подібного пептиду 1, здатні викликати регресію EAT, можуть бути особливо ефективними для цієї підгрупи пацієнтів. Прямі ефекти агоністів натрій-глюкозного котранспортера 2-го типу та глюкагоноподібного пептиду-1 на HFpEF наразі перебувають на стадії клінічних досліджень. Дані клінічних випробувань показують, що рівень захворюваності та віддалена смертність пацієнтів із ЦД 2-го типу (ЦД2) із HFpEF вищі, ніж у пацієнтів без ЦД. Однією з головних перешкод для клінічної терапії HFpEF є погано вивчена патофізіологія HFpEF, що робить розробку ліків складним завданням. Зараз визначено кілька потенційних терапевтичних цілей. Таким чином, майбутня розробка ліків потребує більш комплексного підходу не лише для супутніх захворювань HFpEF, але й для класифікації та фенотипічної ідентифікації HFpEF.

Ключові слова: серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, ожиріння, цукровий діабет, запальні процеси, хронічна хвороба нирок.

Серцева недостатність (heart failure, HF) – це клінічний синдром, спричинений структурними та функціональними аномаліями серця, які порушують здатність шлуночків наповнюватися або викидати кров. HF є поширеною хворобою, яка щороку вражає 22 мільйони людей у всьому світі [1]. HFrEF характеризується ознаками та симптомами HF за наявності нормальної фракції викиду лівого шлуночка. HFrEF є гетерогенним синдромом із різноманітною етіологією та патофізіологічними факторами. HFrEF виглядає як захворювання, що розвивається за кількома патофізіологічними механізмами, хоча багато з них залишаються спекулятивними через обмежений доступ до тканини серця людини.

HFrEF є епідемією, яка зростає. На відміну від HF зі зниженою фракцією викиду (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF), скорочувальна здатність міокарда при HFrEF залишається майже нормальною, а порушення релаксації лівого шлуночка (left ventricle, LV) та збільшення жорсткості призводить до застою в легенях, задишки, легеневої гіпертензії та низької толерантності до фізичного навантаження. У наш час HFrEF є основною причиною госпіталізації пацієнтів старше 65 років. Протягом наступних 10 років HFrEF подолає HFrEF як провідну причину HF. Зростаюча поширеність HFrEF і відсутність терапії, що спирається на рекомендації, відновили інтерес до її патофізіології [2-6].

Наріжним каменем HF є ремоделювання LV. При HFrEF систолічна дисфункція призводить до ексцентричної гіпертрофії з витонченням стінки LV і замісним фіброзом. При HFrEF стінка LV потовщується, що призводить до концентричної гіпертрофії з порушенням розслаблення міокарда і збільшенням жорсткості, що спричиняє діастолічну дисфункцію LV і, зрештою, HFrEF. Вік, ожиріння, ЦД2, гіпертонія та дисфункція нирок сприяють концентричному ремоделюванню LV [2].

Визначення HF. Визначення HF з часом змінювалося. Попередній стандарт базувався на дослідженні Framingham [7], але поточні рекомендації визначають його як клінічний синдром, вторинний щодо структурної та/або функціональної аномалії серця, що призводить до підвищеного внутрішньосерцевого тиску (тобто порушення наповнення шлуночків) та/або неадекватного серцевого викиду [8, 9].

HF можна класифікувати за етіологією, стадією, функціональною здатністю, ремоделюванням та фракцією викиду LV (left ventricular ejection fraction, LVEF). Останнє має особливе значення через різний прогноз і реакцію на лікування. Крім того, більшість клінічних випробувань відбирають пацієнтів, базуючись на LVEF [10]. Знижена LVEF (при HFrEF) визначається як $\leq 40\%$, якщо LVEF становить від 41% до 49%, це визначається як HF із помірно зниженою LVEF (HF із середньою фракцією викиду). Ця «нова» класифікація була запропонована з огляду на те, що обидві групи пацієнтів можуть отримати користь від подібної терапії. У третій категорії пацієнти з LVEF $\geq 50\%$, які характеризуються клінічними проявами та об'єктивними ознаками структурних та функціональних аномалій серця, мають HFrEF [8, 10].

Клінічні прояви та діагностика. HF підозрюють у пацієнтів за наступними серцево-судинними факторами ризику. Артеріальна гіпертензія (АГ) та ожиріння найбільш поширені в пацієнтів із HFrEF [3-5]. Інші серцево-судинні фактори ризику включають ЦД, хронічну хворобу нирок (ХХН), вживання алкоголю та сімейні історії з кардіоміопатією або раптовою смертю, а також специфічні етіології, які можуть безпосередньо порушувати серцеву структуру або функцію, наприклад вроджені вади серця в анамнезі, перенесений інфаркт міокарда, кардіотоксичну хіміотерапію або захворювання клапанів [8].

На молекулярному рівні основною причиною HFrEF є хронічне запалення через порушення регуляції в гуморальній імунній системі. Високі рівні цитокінів, таких як інтерлейкін-1, -6 (interleukin, IL) і фактор некрозу пухлини- α (tumor necrosis factor, TNF- α) у крові, молекули клітинної адгезії та інші медіатори можуть інфільтруватися в міокард, що призводить до хронічних пошкоджень [11]. Також ключову роль у заміщенні фіброblastів у серці відіграє серцевий фіброз, який реалізується шляхом активації експресії генів міофіброblastів через деякі профібротичні фактори (трансформуючий фактор росту- β , IL-11, ангіотензин II) [12].

Іншим добре відомим фактором є оксид азоту (nitric oxide, NO), який є потенційною терапевтичною мішенню, оскільки при HFrEF рівні cGMP знижуються, що пов'язано з окислювальним стресом, ендотеліальною дисфункцією (endothelial dysfunction, ED) та запаленням.

Огляди

Посилення утворення NO є перспективним механізмом, оскільки він коригує серцевий фіброз, імунну дисрегуляцію та ремоделювання клітинних з'єднань. На цьому рівні активні форми кисню (reactive oxygen species, ROS) призводять до пошкодження мітохондрій, недостатню продукцію АТР, що активує низхідні шляхи, пов'язані з серцевим фіброзом, запаленням і діастолічною дисфункцією [7].

Зараз, інтенсивно вивчається роль кальцію завдяки тому, що ефекти цього іона в кардіоміоцитах точно регулюються, що пов'язане із кальцій-індукованим механізмом вивільнення кальцію, найбільш відомим як транзиторий (тимчасовий) кальцій, який керує скороченням м'язів. Однак діастолічна дисфункція при НФрЕФ часто залежить від супутніх патологій [13].

На клітинному рівні ендотеліальні клітини-попередники, які можна розпізнати за їх маркером CD34+ на поверхні, необхідні для відновлення ендотелію. Пацієнти з НФрЕФ мають нижчі та порушені рівні циркулюючих клітин CD34+. Зниження кількості ендотеліальних клітин-попередників пов'язане з дисбалансом NO, підвищеним утворенням ROS і системним прозапальним станом [14].

Нарешті, на системному рівні порушуються нейрогуморальні та механічні властивості серцевого м'яза. Шляхи ендотеліну та адренормедуліну активуються при цьому синдромі, пов'язаному з легеневою гіпертензією, що призводить до погіршення діастолічного резерву правого шлуночка та порушення регуляції споживання кисню в пацієнта зі зниженим серцевим викидом і підвищеним тиском наповнення LV [7]. Ендотелін-1 та натрійуретичні пептиди (natriuretic peptide, NUP) є одними з важливіших біомаркерів HF [15-22].

У пацієнтів із НФрЕФ, ендотелін-1 у легневих венах і його градієнт є прогностичною ознакою 1-річної госпіталізації через HF, тоді як було виявлено, що підвищений градієнт пов'язаний із довгостроковою смертністю при НФрЕФ. Це дослідження підкреслює роль ендотеліну-1 у розвитку легеневої гіпертензії в пацієнтів із НФрЕФ, а також оцінює його потенціал як прогностичного біомаркера [16]. У НФрЕФ існує унікальний біомаркерний профіль міопатії лівого передсердя, оскільки підвищені біомаркери нейрогормональної активності та некрозу міокарда незалежно пов'язані з порушенням його механі-

ки. При НФрЕФ нижча деформація резервуара лівого передсердя пов'язана зі стійким підвищенням рівня N-кінцевого NUP про-В-типу. Це свідчить про те, що погіршення функції лівого передсердя призводить до стійкої гіперемії, яка може пояснити несприятливі результати в пацієнтів з НФрЕФ із порушеною функцією передсердя [19].

Роль запалення в патогенезі НФрЕФ

Сукупні дослідження показали, що саме запалення є важливим у прогресуванні пошкодження міокарда, структурному ремоделюванні позаклітинного матриксу та адаптації кардіоміоцитів, що призводить до фіброзу і діастолічної дисфункції. Перші докази існування запалення при НФрЕФ отримані зі спостереження, що пацієнти із HF мають вищі рівні циркулюючих запальних цитокінів, таких як TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 та білка хемотаксису моноцитів [23]. Крім того, кілька молекул були описані як біомаркери запалення НФрЕФ на вищих рівнях, включаючи ростовий фактор диференціювання-15, пентраксин-3, неоптерин і пригнічення пухлиногенності 2 (suppression of tumorigenicity 2, ST2).

Запалення також було відзначено в ендоміокардіальних біоптатах при НФрЕФ, про що свідчить рекрутування запальних клітин у тканину міокарда [24]. Ростовий фактор диференціювання-15, член надродина цитокінів трансформуючого фактора росту- β , є маркером клітинного пошкодження та запалення, нещодавно запропонованим як біомаркер із прогностичною цінністю [25]. Пентраксин-3, білок гострої фази запалення, рівень якого підвищений при НФрЕФ, а також у суб'єктів без симптомів HF, але з діастолічною дисфункцією LV. Неоптерин – молекула, яка виробляється активованими макрофагами, що діє як прооксидант і сприяє апоптозу клітин, також є підвищеним у пацієнтів із НФрЕФ. ST2, член сімейства рецепторів IL-1 з трансмембранною (ST2L) і розчинною ізоформою (sST2), легко визначається в кровообігу, і підвищується в пацієнтів з автозапальними станами. Останнім часом його асоціюють із наявністю ЦД, фібриляцією передсердь, дисфункцією нирок та іншими супутніми захворюваннями в пацієнтів із НФрЕФ. Крім того, у пацієнта з гострою декомпенсацією рівні пентраксину-3, IL-6, TNF- α та високочутливого с-реактивного білка вищі порівняно зі стабільним захворюванням [9, 26].

Докази, зібрані на основі підвищення рівня біомаркерів запалення, провокують питання щодо генезу запалення, а саме – чи може бути пошкодження кардіоміоцитів ключовою подією, що ініціює адаптивне запалення, фіброз, а також і системні наслідки. При HFpEF запалення пропонується як основа, на якій метаболічні супутні захворювання, такі як наявність ожиріння, ЦД, анемії, АГ та ін., глибоко впливають на метаболізм серця і власне генез запалення [27].

Механістичний зв'язок між метаболічними умовами та запаленням необхідно буде з'ясувати в деталях. Одним із механізмів може бути залучення сигнального шляху транскрипційного фактора NF- κ B, який, враховуючи ефекти HFpEF, пов'язані з ожирінням, може бути активований метаболічним стресом, що призводить до поляризації макрофагів M1 і секреції вторинних прозапальних цитокінів, хемокінів і продукції молекул адгезії. Хоча роль макрофагів при HFpEF є суперечливою, біопсія показує, що кількість макрофагів у тканині серця порівняно з контролем подвоюється [24].

У дослідженнях *in vitro* було показано, що культура моноцитів від здорових донорів, інкубованих із сироватками, отриманими від пацієнтів із HFpEF, сприяла розвитку ознак макрофагів M2. Про це свідчить змінена морфологія та експресія генів, що призводило до профіброзного фенотипу [28].

Крім того, дослідження на мишах показали, що через АГ або похилий вік кількість макрофагів у серці зростає, разом із діастолічною дисфункцією, що призводить до порушення розслаблення міокарда та збільшення його жорсткості. TNF- α та IL-6 здійснюють плейотропну дію на макрофаги, фіброласти, мікроваскулатуру та кардіоміоцити [23], порушуючи кальцієвий гомеостаз, ініціюючи реакцію апоптозу, стимулюючи синтез інших цитокінів, підвищуючи регуляцію індукованої синтази оксиду азоту, руйнуючи позаклітинний матрикс та індукуючи експресію молекул ендотеліальної адгезії таких як молекула міжклітинної адгезії-1 і молекула адгезії клітин судин-1 [29].

Запалення відіграє важливу роль у патогенезі серцевої дисфункції, спричиняючи порушення сигналіngu інсуліну та зниження концентрації ендогенних антиоксидантів. Дійсно, існують численні взаємозв'язки між окислювальним стресом і запаленням. При HF надлишкова про-

дукція ROS забезпечує сильний прозапальний сигнал і викликає пошкодження тканини міокарда. Крім того, гіперглікемія, пов'язана з ЦД2, призводить до посилення мітохондріального дихання в ендотеліальних клітинах, що збільшує продукування ROS і окислювальний стрес.

Низка прозапальних цитокінів, таких як IL-6, IL-18 і трансформуючий фактор росту β , а також нуклеотидзв'язуючі олігомеризаційні доменоподібні рецепторні білки (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor proteins, NLRP), є важливими для процесу запалення [30]. NLRP3 інфламасоми активуються надмірною продукцією ROS, посилюючи пошкодження тканин. Інфламасома NLRP3 складається з NLRP3, крапчастого білка, асоційованого з апоптозом (apoptosis-associated specklike protein, ASC) і процистеїніл аспарат-специфічної протеїнази-1 (прокаспази-1). Було показано, що вони взаємодіють із тиоредоксинзв'язуючим білком-2 і висока концентрація внутрішньоклітинних ROS викликає дисоціацію тиоредоксинзв'язуючого білка-2 від тиоредоксину, який потім може зв'язуватися з NLRP3 і активувати його. Після активації ROS NLRP3 залучає ASC і прокаспази-1, що призводить до активації каспази-1, і процесингу прозапальних IL-1 β та IL-18 шляхом протеолітичного розщеплення [31,32].

Зважаючи на наведені дані щодо HFpEF, у деяких клінічних дослідженнях визначили запалення та фіброз, як потенційні терапевтичні цілі.

АГ і HFpEF

Гемодинамічний стрес, який створює надлишковий тиск для серця, сприяє концентричному ремоделюванню LV, що визначається відносною товщиною стінки $>0,42$ і нормальною масою LV. У пацієнтів з АГ гемодинамічний стрес у 70% може сприяти процесу ремоделювання LV [33]. Інші медіатори концентричного ремоделювання LV включають етнічну приналежність, стать, розмір тіла та артеріально-шлуночкову взаємодію. У відповідь на надмірний тиск кількість актинових і міозинових філаментів паралельно зростає, а розмір кардіоміоцитів збільшується [33]. Збільшення міокарда може бути спочатку адаптивним, оскільки воно нормалізує напругу стінки LV, зменшує потребу міокарда в кисні, запобігає розрідженню мікроваскулатури та розвитку інтерстиціального фіброзу [34].

Огляди

На додаток до постійного гемодинамічного стресу, нейрогормони, окислювальний стрес, цитокіни та фактори росту опосередковують прогресування концентричного ремоделювання LV і, з активацією резидентних серцевих фіброblastів, сприяють серцевому фіброзу. Збільшення міофібрил становить <50% процесу ремоделювання LV. Фіброblastи, перицити, макрофаги, лімфоцити, тучні, дендритні та гладком'язові клітини судин сприяють накопиченню позаклітинного матриксу та інтерстиціальному фіброзу, які є невіддільною частиною ремоделювання LV. Внесок серцевого фіброзу в ремоделювання LV може бути продемонстрований його помірним відновленням під час антигіпертензивної терапії. Перехід від адаптивного до патологічного збільшення міокарда залишається клінічно малопомітним і відбувається в ранньому дорослому віці, при збереженні гемодинамічного стресу [35].

Багато досліджень було зосереджено на факторах, пов'язаних із розвитком АГ, наприклад, із функцією та регуляцією системи ренін-ангіотензин-альдостерон (РААС) [36]. Проте лише останніми роками почали звертати увагу на імунні клітини, які також беруть участь у патогенезі АГ [37]. Макрофаги є медіаторами в розвитку АГ, яка пов'язана з гіпертрофією LV, ремоделюванням серця та фіброзом. Рівень інфільтрації макрофагами гіпертензивного серця підвищується, і одним із механізмів, що опосередковує цей процес, є вісь хемокін (СХС-мотив) ліганд-1/хемокін (СХС-мотив) рецептор-2 [38].

Цікаво, що однією з функцій макрофагів є регуляція кров'яного тиску, об'єму позаклітинної рідини та розчинених речовин. Цю функцію досліджували на щурах на високосолевої дієти, яка викликала інтерстиціальне гіпертонічне середовище в шкірі. У відповідь на накопичення натрію, кількість макрофагів збільшується, одночасно активуючи ТопЕВР, який є сенсором осмотичного тиску тканини. У відповідь на підвищений тонус тканини макрофаги, що мають рецептор ТопЕВР, вивільняють фактор росту ендотелію судин-С, таким чином стимулюючи лімфангіогенез. Таким чином, ріст лімфатичних судин під час надмірного споживання солі притупляє підвищення артеріального тиску, діючи як рідинна буферна система. Крім того, підвищені рівні фактора росту ендотелію судин-С у сироватці крові в людей з АГ можуть вказувати на подібний механізм у пацієнтів [39].

Інфільтрація макрофагів та регуляція сигнального шляху ТопЕВР/фактор росту ендотелію судин-С також відбуваються в міокарді щурів зі спонтанною АГ під впливом дієти з високим вмістом солі. Важливо, що секреція фактора росту ендотелію судин-С і серцевий лімфангіогенез призводять до серйозного ремоделювання LV - збільшення LV і периваскулярного та інтерстиціального фіброзу [40].

Ожиріння та HFpEF

Фенотип HFpEF при ожирінні. Ожиріння досягло масштабів епідемії в усьому світі і є основною супутньою патологією в пацієнтів із HFpEF [41]. Поширеність надмірної ваги та ожиріння досягає 84% у клінічних випробуваннях, епідеміологічних дослідженнях та реєстрах HF. Старіння населення та епідемія ожиріння лежать в основі зростання поширеності ожиріння при HFpEF. Надмірна вага та ожиріння є поширеним явищем при HFpEF: 71% пацієнтів мали надлишкову вагу або ожиріння в дослідженні I-PRESERVE та 63% по даних реєстру GWTC-HF відповідно [42]. Серед 151 пацієнта в дослідженні RELAX – 41% мали індекс маси тіла (ІМТ) >35 кг/м² [43]. Об'єм лівого передсердя та маса лівого передсердя корелювали з ІМТ, окружністю талії та ожирінням у літній групі двох расових когорт у дослідженні ARIC. Тривале ожиріння від ранньої зрілості до середнього віку було пов'язано з діастолічною дисфункцією LV у 43-55-річних учасників дослідження CARDIA.

Збільшення маси жиру в організмі викликає гемодинамічні, метаболічні, запальні та гормональні порушення, які впливають на ендотелій судин і серце [44]. Ожиріння є основним компонентом HFpEF через ініціювання системного прозапального середовища, індукції утворення ендотелієм ROS та зниження біодоступності NO, що особливо впливає на коронарну мікроциркуляцію та сусідні кардіоміоцити [45, 46]. На додаток, кардіоміоцити не мають здатності до зберігання ліпідів, їх експозиція до надлишків ліпідів крові, яка зазвичай відбувається в пацієнтів з ожирінням, може призвести до стеатозу кардіоміоцитів і гальмування їх функції.

Більш ранні дослідження показали, що симптоми в пацієнтів із HFpEF та ожирінням пов'язані просто з надлишковою масою тіла, а не з серцевими аномаліями. Однак останні па-

радигми хвороби включили ожиріння в патофізіологію HFpEF [41]. Ожиріння та пов'язані з ним серцево-метаболичні ознаки також сильніше асоційовані з ризиком майбутньої HFpEF ніж HFrEF. Це свідчить про те, що пов'язана з ожирінням HFpEF представляє окремих клінічний фенотип у широкому спектрі HFpEF [41]. Відповідно, пацієнтів із HFpEF можна додатково класифікувати на фенотипи без ожиріння та з ожирінням. Останній характеризується високим ІМТ >30 кг/м², нижчими рівнями NUP та вищим співвідношенням маси LV до об'єму, порівняно з фенотипом без ожиріння, який частіше зустрічається в людей похилого віку [41].

Пацієнти HFpEF з ожирінням мають аномальний склад серця та скелетних м'язів з інфільтрацією жирової тканини [47]. Крім того, порівняно з пацієнтами без ожиріння пацієнти HFpEF з ожирінням мають унікальні патофізіологічні особливості, включаючи більш об'ємне перевантаження, аномальне з'єднання між правим шлуночком і легеневою артерією, гіршу фізичну здатність, незначні порушення гемодинаміки, збільшення маси ЕАТ, вищий тиск наповнення LV і посилення бівентрикулярного ремоделювання.

Підвищення двошлуночкового тиску можна пояснити більшою залежністю від розширення об'єму плазми та посиленою взаємодією шлуночків, і він ще більше посилюється зі збільшенням тиску в легенях [41]. Підвищення тиску в легенях є наслідком порушення легеневої вазодилатації, що може бути пов'язано з адипокінами, які знижують біодоступність NO [48]. Однак у пацієнтів з ожирінням також може розвинути значне збільшення ЕАТ, що може бути додатковим фактором у гемодинамічних характеристиках HFpEF через зростання обмеження перикарда.

Легке ожиріння пролонгує розслаблення LV, тоді як важке ожиріння пов'язане з високим тиском наповнення LV, діастолічною дисфункцією та збільшенням маси LV за відсутності АГ і ЦД. Нарешті, суб'єкти з ожирінням можуть демонструвати діастолічну дисфункцію LV, навіть якщо вони метаболічно здорові [35, 49].

Дослідження на моделях мишей підкреслили зв'язок між ожирінням, діастолічною дисфункцією та HFpEF. Підвищене ожиріння та метаболічні зміни при ожирінні були пов'язані зі структурним ремоделюванням серця та діастолічною

дисфункцією в мишей і щурів та індукують HFpEF [50]. Проте не існує жодної тваринної моделі, яка могла б повністю імітувати захворювання людини, частково тому, що HFpEF людини гетерогенна й охоплює широкий діапазон ознак, симптомів і проявів захворювання [51].

Системне запалення низького рівня. Характерною ознакою жирової тканини при ожирінні є хронічне системне запалення низького рівня [52, 53]. Збільшення ІМТ корелює з рівнями в циркуляції С-реактивного білка, ІЛ-6, Р-селектину, молекули адгезії клітин судин-1, інгібітора активатора плазміногену-1 та TNF- α . У худих осіб АТ експресує протизапальні цитокіни, а при ожирінні АТ експресує прозапальні цитокіни [52]. Постійне розростання вісцеральної жирової тканини (visceral adipose tissue, VAT) призводить до розрідження капілярів, мікросудинної ED, локальної гіпоксії та дисфункції мітохондрій, що сприяє некрозу адипоцитів і формуванню короноподібних структур [54, 55].

На мишачих моделях ожиріння показано, що макрофаги є найпоширенішими імунними клітинами в АТ, де вони переходять від альтернативного (M2) до класичного (M1) фенотипу. Інфільтрація макрофагами більша у VAT, ніж у підшкірній АТ. Запальна VAT опосередковує вироблення ROS та NO, які індукують мітохондріальну дисфункцію та активують NLRP3 інфламасоми [56]. Слід зазначити, що Т-клітини можуть відігравати більшу роль ніж макрофаги в запальній реакції АТ на перевантаження поживними речовинами при ожирінні людини [35].

Вивільнення з VAT прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6, TNF- α) та адипокінів (резистину, лептину, ретинолзв'язуючого протеїну-4 та ліпокаліну-2) опосередковує підвищений ризик ССЗ у пацієнтів з ожирінням та концентричним ремоделюванням LV. Саме підвищені циркулюючі рівні TNF- α та ІЛ-6, а не підвищений артеріальний тиск, сильно асоційовані з концентричним ремоделюванням LV [57].

Системне запалення низького рівня є поширеним при HFpEF, а посилене системне запалення сприяє клінічному погіршенню хвороби. Циркулюючі рівні запальних цитокінів у пацієнтів із HFpEF більш ніж у 2 рази вищі, ніж при HFrEF [58]. Кількість ІЛ-6 і С-реактивного білка в крові незалежно передбачили частоту HF у дослідженні MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis), де більшість пацієнтів, у яких

Огляди

розвинулася HF, мали LVEF >50%. Протеомний профіль ідентифікував зв'язок між білками, що беруть участь у запаленні, і HF у людей похилого віку. Здорові моноцити переважно набувають профіброзного фенотипу макрофагів під впливом сироватки крові пацієнтів із HFpEF. Запалення впливає на ремоделювання LV у HFpEF за допомогою кількох механізмів. Експериментальне видалення сигналу IL-6 послаблює гіпертрофію, спричинену надмірним тиском, після поперечного звуження аорти. Інфільтрація міокарда моноцитами з хемокіновими рецепторами CCR2+ і їх диференціація в макрофаги активують фіброз серця через індукцію IL-10 і остеопонтину. Запалення серця та трансформуючий фактор росту $\beta 1$ індують синтез колагену, сприяють інтерстиціальному фіброзу та порушують діастолічну функцію LV у пацієнтів із HFpEF [35, 58].

Ожиріння та затримка натрію. Ожиріння призводить до HFpEF шляхом збільшення реабсорбції натрію в ниркових каналцях і збільшення об'єму плазми [41]. Надмірне вироблення альдостерону при ожирінні відбувається двома шляхами: активація ренін-ангіотензинової системи стимулює секрецію альдостерону з кори надниркових залоз і адипоцитів, а лептин безпосередньо стимулює клітини кори надниркових залоз [59]. NUP знижують рівень альдостерону, але при ожирінні підвищується активність неприлізину, що зменшує їх вплив на зниження секреції альдостерону. Гіперальдостеронізм також стимулює накопичення та запалення EAT, що призводить до посилення регіонарного та системного запалення [60, 61].

Дисфункція адипоцитів і HFpEF. Гомеостаз адипоцитів підтримується шляхом модуляції прозапальних і протизапальних цитокінів. Ожиріння призводить до надлишку прозапальних цитокінів і дерегуляції адипокінів. Жирова тканина здійснює ендокринну функцію через адипокіни. Дисфункція адипоцитів, викликана ожирінням, призводить до зміни рівнів адипокінів, що сприяє ремоделюванню LV і, зрештою, HFpEF [47]. Підвищений рівень лептину при ожирінні пов'язаний із серцевим фіброзом [62], підвищеним виробленням альдостерону та затримкою натрію. Низькі рівні адипонектину при ожирінні сприяють збільшенню ризику ССЗ. Рівні адипонектину знижені при HFpEF і підвищені при HFrEF. *In vitro* адипонектин здійснює

численні позитивні ефекти, такі як стимуляція сигналізу AMPK та ERK у серцевих міоцитах і ендотеліальних клітинах. Адипонектин зменшує гіпертрофію LV і фіброз, активує ендотеліальну синтазу оксиду азоту та збільшує вироблення NO. Ці сприятливі ефекти призвели до збільшення інтересу до адипонектину як терапевтичної мішені [2, 63].

Резистин – це адипоцитокін, який виділяється в макрофагах під дією прозапальних цитокінів [64]. Підвищення рівня резистину сприяє мікросудинному запаленню, ED та проліферації гладкої мускулатури судин [65]. У літніх пацієнтів без HF рівні резистину в сироватці крові прогнозують розвиток HFpEF і HFrEF. Рівні резистину підвищені в пацієнтів із HF, але це не є незалежним прогнозом несприятливого результату [66]. Роль вісфатину, оментину та інших адипоцитокінів менш вивчена і є областю активних досліджень.

Парадокс ожиріння. Попри те, що ожиріння пов'язане з розвитком HF і асоціюється з аномальною гемодинамікою та несприятливим ремоделюванням серця при HFpEF [67], в епідеміологічних дослідженнях спостерігали, що легкий або помірний статус надлишкової ваги або ожиріння (ІМТ – 30 – 34,9) має захисний ефект у пацієнтів із HF. Це явище було названо «парадоксом ожиріння» [68] і підтверджено в пацієнтів як із HFrEF, так і з HFpEF [42]. Однак деякі дослідження не підтвердили цей парадокс при HFpEF [69] і, отже, причинно-наслідковий зв'язок між цим спостереженням та його клінічними наслідками обмежений. Були запропоновані пояснення парадокса ожиріння при HF: нецілеспрямована втрата ваги свідчить про кахексію; більші метаболічні резерви; корисні зміни в рівнях цитокінів або адипокінів; протизапальна дія підвищених ліпопротеїдів; рання презентація внаслідок посилення симптомів ожиріння; ослаблена відповідь на РААС; вищий артеріальний тиск призводить до використання більш оптимізованих кардіопротекторних препаратів; диференційна етіологія HF; збільшення м'язової маси та м'язової сили в людей із високим ІМТ; низька кардіореспіраторна пристосованість; наявність стовбурових клітин жирового походження [68].

Серцеві NUP та ожиріння при HFpEF. Серцеві NUP в основному виділяються тканинами серця у відповідь на міокардальний стрес і відіграють

ключову роль у серцево-судинному гомеостазі [15, 17, 70]. Нещодавно було показано, що сигналінг серцевого NUP при HFpEF спричиняє зміни у витраті енергії та метаболізмі, а також сприяє появі в депо білої жирової тканини властивостей, характерних для коричневого жиру [71]. Передача сигналу NUP опосередковується переважно через зв'язування з рецептором A NUP, який володіє внутрішньою активністю гуанілатциклази. І навпаки, рецептор C NUP служить головним чином як рецептор кліренсу, виводячи NUP із кровообігу для інтерналізації та подальшої деградації. Після зв'язування NUP із рецептором A в адипоцитах активується гуанілатциклаза рецептора, продукуючи cGMP, який потім активує протеїнкіназу G (protein kinase G, PKG) [72]. PKG фосфорилує кілька ліполітичних білків, включаючи гормоночутливу ліпазу, периліпін і ліпазу, яка гідролізує тригліцериди, що призводить до розщеплення запасених ліпідів до вільних жирних кислот.

Паралельно PKG фосфорилує p38MAPK, яка модулює термогенну програму коричневого жиру шляхом збільшення транскрипції білків, таких як UCP-1 (uncoupling protein-1) і PGC-1 α (peroxisome proliferator activated receptor gamma coactivator 1 alpha) [71]. UCP-1 відповідає за роз'єднання окисного фосфорилування, а PGC-1 α є ключовим регулятором окисного метаболізму. UCP-1 і PGC-1 α сприяють мітохондріальному біогенезу та диханню, що призводить до збільшення витрат енергії та обмеження розростання жирової тканини [70]. Сигналінг NUP у жировій тканині має аналогічну активність і подібну потенцію як і симпатична активація через β -адренергічні рецептори.

Метаболічні розлади, такі як ожиріння та ЦД2, пов'язані з порушенням регуляції системи NUP. Співвідношення рецепторів NUP у жировій тканині було зворотно пов'язане з ожирінням, непереносністю глюкози та резистентністю до інсуліну в крос-секційному аналізі осіб із широким діапазоном ІМТ і толерантності до глюкози [73]. Інсулін має сильний ліпогенний ефект, а також є важливим регулятором активності NUP. Стан із низьким вмістом інсуліну на тлі призводить до збільшення кількості мРНК рецептора A NUP та зниження мРНК рецептора C NUP. Рівні мРНК рецептора A NUP нижчі в адипоцитах людини, отриманих від осіб із переддіабетом і ЦД2. Лікування мозковим NUP

також збільшує поглинання глюкози в жировій тканині незалежно від рівня інсуліну. Це відбувається через фосфорилування Akt та активацію mTORC1/2, що призводить до транслокації транспортера глюкози 4 на клітинну мембрану [74].

Інсулін пригнічує NUP, тоді як NUP підвищує чутливість до інсуліну та допомагають контролювати рівень глюкози в крові. Існує також взаємодія між NUP, що вивільняються з тканин серця, і адипокінами, що секретуються жировою тканиною. Передсердний NUP знижує секрецію лептину в культивованій підшкірній жировій тканині людини та ізольованих адипоцитах людини від людей з ожирінням [51].

Роль ЕАТ при ожирінні або в пацієнтів із ЦД з HFpEF

ЕАТ – це депо вісцерального жиру серця. У дорослої людини ЕАТ фізіологічно знаходиться в передсердно-шлуночкових і міжшлуночкових борознах серця. Пацієнти з HFpEF мають на 20–50% більшу масу ЕАТ порівняно як із пацієнтами з HFpEF без ожиріння, так і з контрольною групою з подібним ІМТ [41]. Розростання ЕАТ включає інтенсифікацію активності периваскулярного жиру, що викликає запалення коронарних судин, прискорений атеросклероз і призводить до жорсткості міокарда та фіброзу [62]. ЕАТ безпосередньо метаболічно та механічно взаємодіє з серцем [41]. Оскільки між ЕАТ і міокардом немає м'язової фасції, дві тканини залежать від однієї мікроциркуляції й можуть взаємодіяти безпосередньо через паракринні та вазокринні виділення. У пацієнтів з ожирінням ЕАТ виділяє кілька прозапальних хемокинів і цитокінів, таких як TNF- α , моноцитарний хемоаттрактантний білок-1, IL-6, IL-1 β , інгібітор активатора плазміногену-1, резистин, S100A9 та ін. [75]. Усе це разом створює прозапальний стан у міокарді, пов'язаний із ригідністю кардіоцитів, коронарною ED та фіброзом, які беруть участь у розвитку HFpEF [41].

У ЕАТ, отриманого від пацієнтів з ожирінням і ішемічною хворобою серця знайшли значну кількість активованих макрофагів. До того ж ЕАТ виробляє високі рівні ROS, які викликають окислювальний стрес у міокарді та коронарній судинній системі. Крім того, ЕАТ є джерелом ангіотензину II, який провокує коронарну вазоконстрикцію, посилюючи ішемію через супутні

Огляди

васкулопатії, особливо в пацієнтів із ЦД. Крім того, транскриптом ЕАТ сприяє розвитку ішемічної хвороби серця через вищі рівні ретинолзв'язувального білка 4 і нижчі рівні транспортера глюкози-4, що призводить до несприятливого метаболічного профілю ліпідів і глюкози, посиленого прозапальним секретомом. З погляду метаболізму розширення ЕАТ пов'язане з інтраміокардіальним накопиченням тригліцеридів, що спричиняє стеатоз серця. Було показано, що вміст тригліцеридів у міокарді незалежно асоціюється зі зниженою помповою функцією і порушенням параметрів деформації шлуночків [44].

Стеатоз серця індукує транскрипцію фетальних генів, що сприяє використанню міокардом глюкози замість вільних жирних кислот у фізіологічних умовах, що ще більше посилює накопичення ліпідів. Механічно ЕАТ займає місце в серцевій ямці. У пацієнтів з ожирінням велика маса ЕАТ викликає підвищення внутрішньосерцевого тиску, особливо під час фізичних вправ. У пацієнтів із НФрЕФ розширення об'єму ЕАТ зазвичай спостерігається разом із бівентрикулярною гіпертрофією, однак перикард не розширюється в тій же пропорції [41]. Таким чином, перикард чинить компресивну контактну силу на серце і, як наслідок, посилює перикардальний тиск та взаємодію шлуночків.

Аномальна механічна взаємодія між серцем і перикардом викликає підвищення тиску в перикарді та кінцевого діастолічного тиску LV, а також зниження трансмурального тиску LV і кінцевого діастолічного діаметра LV, що разом підвищує гідростатичний тиск у легневих капілярах, сприяючи задишці. Подальші дослідження підтвердили шкідливий вплив експансії ЕАТ на функцію серцевого м'яза, включаючи аномалії розтягування [44].

У дослідженні з використанням 2-вимірної speckle tracking-ехокардіографії було показано, що об'єм ЕАТ є визначальним фактором глобальної поздовжньої деформації [76]. Накопичення вісцерального жиру є фундаментальним елементом ЦД2. Пацієнти з НФрЕФ та ЦД 2 типу мають вищу масу ЕАТ порівняно з пацієнтами без ЦД при подібному ІМТ [75]. Бувши маркером вісцерального ожиріння, ЕАТ є фактором ризику щодо розвитку ЦД2, серцево-судинних ускладнень і метаболічного синдрому. У діабетиків транскриптом ЕАТ багатий прозапальними генами та генами вродженого імуні-

тету, такими як пентраксин 3 й ендотеліальна ліпаза G, порівняно з підшкірним жиром тих самих пацієнтів. Було помічено, що в пацієнтів із НФ креатинкіназа-МВ, тропонін Т і глікований гемоглобін позитивно корелюють з об'ємом ЕАТ [75]. Схоже, що розширення ЕАТ пов'язане з ЦД, однак, чи існує причинно-наслідковий зв'язок між двома розладами, ще не ясно.

Діабетична кардіоміопатія з фенотипом НФрЕФ

Як і ожиріння, ЦД2 відіграє фундаментальну роль у патофізіології НФрЕФ через специфічні для ЦД механізми, які завершуються змінами матриксу, ED і жорсткістю міокарда відповідно [35, 77, 78]. Приблизно в 45% пацієнтів із ЦД2 розвивається НФрЕФ [79]. У пацієнтів із НФрЕФ ЦД 2 типу пов'язаний із поганим прогнозом, що проявляється в підвищеному ризику госпіталізації через погіршення НФ та смерті, пов'язаної з нею. Порівняно з недіабетиками, захворюваність і смертність від ССЗ і НФ значно вищі в пацієнтів із ЦД2. ЦД2, пов'язаний з ожирінням, охоплює від 90% до 95% усіх дорослих пацієнтів із діагнозом ЦД [80].

У хворих на ЦД2 з ожирінням метаболічні порушення, включаючи гіперглікемію, ліпотоксичність, велику кількість кінцевих продуктів глікації (advanced glycation end products, AGE) і гіперінсулінемію, провокують коронарну мікросудинну дисфункцію та розвиток НФрЕФ [80-82]. Утворення AGE призводить до накопичення ROS, запалення, пошкодження мітохондрій і апоптозу. Гіперглікемія викликає ED та підвищення рівня холестерину в сироватці крові, що призводить до дисфункції міокарда та шлуночково-судинного роз'єднання [83].

Інсулінорезистентність і гіперглікемія пов'язані з концентричним ремоделюванням LV у чоловіків, про що свідчить збільшення маси шлуночка. ЦД2 із НФрЕФ характеризується діастолічною дисфункцією LV, зменшенням порожнини шлуночка та підвищеним тиском наповнення LV, а також ендотеліальною та коронарною мікросудинною дисфункцією [82]. Гіперглікемія порушує утворення ендотеліального NO та знижує вироблення cGMP, що, своєю чергою, знижує активність PKG у кардіоміоцитах і, як наслідок, впливає на функцію білка тайтину та здатність до розслаблення в діастолі [81].

Подібним чином AGE порушують вироблення ендотеліального NO і сприяють концентрич-

ному ремоделюванню LV і жорсткості міокарда, що спостерігається в пацієнтів із діабетичною кардіоміопатією з HFpEF. Гіперінсулінемія сприяє гіпертрофії кардіоміоцитів через стимуляцію сигнального шляху фосфоінозитид 3-кіназа/Akt і фосфорилування низхідних факторів росту. Серцевий фіброз, пов'язаний із ЦД, включає активацію багатьох факторів, включаючи нейрогуморальні (ангіотензин II, ендотелін 2, трансформуючий фактор росту $\beta 1$), прозапальні цитокіни та хемокіни, окислювальний стрес, AGE, тромбоспондини та мікроРНК [35].

Крім того, при ЦД2 спостерігається посилення автоокислення глюкози та підвищення концентрації вільних жирних кислот, що створює окислювальний стрес у міокарді та подальше ремоделювання шлуночка. Було визнано пов'язану з ЦД2 HFpEF – унікальним фенотипом діабетичної кардіоміопатії, який можна визначити за наявністю діастолічної дисфункції LV у хворих на ЦД без ішемічної хвороби серця, АГ чи іншої потенційної етіології. Цей фенотип відрізняється від загальноприйнятих визначень діабетичної кардіоміопатії, де дилатація LV, зниження EF і систолічна дисфункція є основними характеристиками [44, 81]. Нарешті, ЦД пов'язаний з ЕД, яка посилює опосередковану ожирінням мікросудинну дисфункцію та жорсткість кардіоміоцитів [82]. Загальні механізми HFpEF, пов'язані з ожирінням і ЦД2, включають: системне запалення; розростання епікардіальної жирової тканини; стеатоз серця; серцевий фіброз; підвищену продукцію ендотелієм ROS; порушення продукції ендотеліального NO; підвищену жорсткість міоцитів.

Подібно до ожиріння, у пацієнтів із ЦД2 може розвинути розширення ЕАТ, що сприяє патогенезу HFpEF за кількома механізмами.

Слід зазначити, що втрата VAT покращує функцію ендотелію судин у пацієнтів із переддіабетом [35].

Молекулярні механізми HFpEF при ЦД2. У хворих на ЦД2 було виявлено зниження діастолічної функції, що супроводжувалося змінною експресії білків, що регулюють релаксацію. Метаболічні порушення при ЦД2 відіграють важливу роль у поєднанні з гіперглікемією, прозапальними реакціями та ліпотоксичністю. Такі фактори, як інтерстиціальний фіброз, пошкодження судин, дисрегуляція NO та cGMP, також можуть сприяти етіології HFpEF. Наприклад,

переривання трансдукції сигналу cGMP/PKG і підвищення активності протеїнкінази С альфа вважаються ключовими регуляторними факторами жорсткості кардіоміоцитів при діабетичній кардіоміопатії. Гіпертрофія LV є основною ознакою HFpEF і основною причиною підвищення діастолічного тиску наповнення та діастолічної дисфункції. Міокардіальний фіброз, порушення обміну Ca^{2+} , окислювальний стрес, мітохондріальна дисфункція та метаболічне перепрограмування є ключовими компонентами патологічної гіпертрофії серця [84, 85]. Ключовими молекулярними факторами, що сприяють цій патологічній гіпертрофії при ЦД2 з HFpEF, є G-білкові рецептори, ліганди гормонів стресу та сигнальні кінази [86].

Співвідношення НАД⁺, необхідного для метаболічного окислення, до НАДН зменшувалося в серцях пацієнтів із ЦД2 [87]. Ці дані свідчать про можливу участь зміненого енергетичного метаболізму в патологічній гіпертрофії. Інтерстиціальний фіброз зазвичай спостерігається при HF, що супроводжується змінами в широкому спектрі клітинних сигнальних каскадів і білків позаклітинного матриксу, зокрема й утворення нерозчинних AGE [88]. Крім того, було показано, що аномальна активація протеїнкіназ, таких як кальцій/кальмодулінзалежна протеїнкіназа II типу субодинаця β , сприяє дефектам сполучення збудження-скорочення при ЦД2. Вона може активуватися комплексом Ca^{2+} -кальмодулін, cAMP і ROS. За надмірної активації протеїнкіназа фосфорилує субстратні білки, що регулюють обмін Ca^{2+} , і сприяє розвитку гіпертрофії LV, пошкодження мітохондрій, запалення та аритмію [89].

Вважається, що канали з транзиторним рецепторним потенціалом 3 і 6 можуть служити тригерами для гіперактивації Ca^{2+} /кальмодулінзалежної протеїнкінази II типу. Це підтверджується спостереженням, що абляція цих каналів пом'якшує дезадаптивну гіпертрофію, викликану надмірним тиском. Серед різних потенційних регуляторів каналів з транзиторним рецепторним потенціалом, вважається, що стимуляція кальциневрином/ядерним фактором активованих T-клітин забезпечує прямий зв'язок між експресією генів і внутрішньоклітинним сигналігом Ca^{2+} [79].

Діастолічна функція означає здатність міокарда до розслаблення після нормального сер-

Огляди

цебиття. Період релаксації включає активну та пасивну фази як на клітинному, так і на тканинному рівнях. Зниження податливості міокарда спричиняє пригнічення сGMP-залежної PKG та гіпофосфорилування тайтину (титин, коннектин) [90]. Відомо, що сGMP і його споріднена кіназа, PKG, підтримують функцію судин і ендотелію. Отже, камера LV в діастолу стає менш податливою і не розширюється належним чином завдяки гіпофосфорилуванню тайтину. Таким чином, активація PKG або протеїнкінази A, активованої сAMP і, можливо, незалежної від PKG, може виправити ці порушення та відновити податливість камери LV [79].

Гіперглікемія, характерна ознака ЦД2, є однією з ключових причин ED [53, 88]. Вплив високого вмісту глюкози на ендотеліальні клітини призводить до утворення ROS, тоді як глікозилювання пригнічує активацію eNOS, ангиогенез і функцію мітохондрій. Пригашення NO за допомогою AGE відіграє ключову роль у порушенні дилатації судин при ЦД2. Зменшення кількості НАДФН і надмірне утворення AGE може призвести до підвищеної проникності ендотеліальних клітин, пригнічення активності eNOS, впливу на систему згортання крові та активації НАДФН-оксидази і ядерного фактора-кВ. Характерною ознакою ЦД2 є понижений сигналінг інсуліну. Також відбуваються інші зміни в сигнальних каскадах, зокрема послаблення сигналінгу аденозинмонофосфат-активованої протеїнкінази, посилений сигналінг протеїнкінази С і мітоген-активованої протеїнкінази з небажаними наслідками [91]. Пригнічення активності PGC1 α при ЦД2, викликає зміну окислювальної функції мітохондрій. У плазмі пацієнтів із HFpEF метаболічний профіль показав змінений рівні β -окислення [92].

Знижений окислювальний метаболізм мітохондрій супроводжується посиленням гліколізу, хоча така зміна може призвести до вищого поглинання глюкози через гліколіз від окислення пірувату. Порушений сигналінг інсуліну пригнічує окислення глюкози шляхом регуляції за типом негативного зворотного зв'язку через цикл Рендла (глюкозо-жирнокислотний цикл). Мікросудинне захворювання також є типовою ознакою ЦД2 [93]. Механізми включають пригнічення сигналінгу NO, підвищення окислювального стресу і запалення, порушення ангиогенезу та інші аномалії. Назагал, основним фак-

тором є НАД-залежна білкова деацетилаза сіртуїн-3. Нокдаун деацетилази в ендотеліальних клітинах мишей порушує гліколіз і ангиогенез, пов'язаний із діастолічною дисфункцією. Однак роль сіртуїну-3 в пацієнтів із HFpEF неясна. Порівняно зі здоровими особами в контролі, пацієнти з HFpEF демонструють більший кінцевий систолічний тиск та ударний об'єм, міокардіальний кровотік та споживання кисню міокардом. Ці зміни вказують на дисбаланс між потребою і постачанням при посиленій роботі серця з β -адренергічною стимуляцією при HFpEF.

Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-like factor 2) є основним регулятором окисного стресу з життєво важливою роллю в розвитку ХХН [94, 95]. У безстресових умовах Nrf2 убиквітинується та розкладається протеасомами за допомогою Keap1. Під час окисного стресу Keap1 піддається різним хімічним модифікаціям, які зменшують його спорідненість із Nrf2 і пригнічують розпад останнього [94]. Бардоксолон метил є синтетичним тритерпеноїдом, який не тільки підвищує регуляцію Nrf2, але й уповільнює запалення, можливо, завдяки додатковій дії на ядерний фактор-кВ. Наразі бардоксолон метил проходить клінічні випробування для діабетичної нефропатії 1-го типу.

Роль ХХН у HFpEF

Майже 50% пацієнтів із HFpEF мають ХХН. Етіологія ХХН при HFpEF є багатофакторною [2, 96]. Супутні захворювання та HF сприяють мікросудинній дисфункції, яка викликає та підтримує як ниркову дисфункцію, так і ремоделювання LV [88]. ХХН пов'язана з передчасним старінням судин, що призводить до макро- та мікросудинної дисфункції. Розвинутий атеросклероз і артеріосклероз погіршують АГ, що збільшує навантаження на LV і загострює гіпертрофію LV і діастолічну дисфункцію LV. Артеріосклероз також призводить до пульсації коронарного мікросудинного русла, що сприяє мікросудинному руйнуванню та кортикотомедулярній диференціації [96]. На молекулярному рівні ХХН посилює вищезгадані прозапальні шляхи, що призводить до збільшення продукції ROS, зниження локальної доступності NO та кортикотомедулярної диференціації [2].

Ожиріння призводить до гломерулопатії, яка характеризується неадаптивною гіпертрофією клубочків і фокальним сегментарним гло-

мерулосклерозом. Інші шляхи розвитку ХХН, пов'язані з ожирінням, включають зміну адипокінів, активацію РААС та ектопічне накопичення ліпідів у нирках [97].

Лікування ХХН у пацієнтів з ожирінням і НФрЕФ є складним завданням. Таргетування РААС виявилось перспективним у ретроспективних дослідженнях із більшим зниженням протеїнурії в осіб з ожирінням, ніж у людей без ожиріння. Проте все ще існує засторога щодо призначення інгібіторів РААС через можливість подальшого прогресування ХХН і гіперкаліємії. Втрата ваги покращує протеїнурію та сприятливо впливає на розрахункову швидкість клубочкової фільтрації. Баріатрична хірургія помітно зменшує протеїнурію. Однак баріатрична хірургія пов'язана з довгостроковими нирковими ускладненнями, такими як нефролітіаз і оксалатна нефропатія [2].

Висновок і перспективи

НФрЕФ є епідемією, яка зростає. При НФрЕФ стінка LV потовщується, що призводить до концентричної гіпертрофії з порушенням розслаблення міокарда і збільшенням жорсткості, що спричиняє діастолічну дисфункцію LV і, зрештою, НФрЕФ. НФрЕФ – це різнопланове захворювання, яке виникає внаслідок широкого спектра супутніх захворювань. Вік, ожиріння, ЦД, АГ та ХХН сприяють концентричному ремоделюванню LV. Ожиріння та ЦД є основними факторами формування НФрЕФ внаслідок збільшення об'єму ЕАТ. Немедикаментозні заходи по зміні способу життя, гіполіпідемічна терапія та антидіабетичні засоби, що здійснюють модулюючий ефект на жир, такі як метформін, інші цукрознижувальні препарати, які здатні викликати регресію ЕАТ, можуть бути особливо ефективними для цієї підгрупи пацієнтів.

Список використаної літератури

- Fopiano KA, Jalnapurkar S, Davila AC, Arora V, Bagi Z. Coronary microvascular dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction – implications for chronic inflammatory mechanisms. *Curr Cardiol Rev.* 2022;18(2):e310821195986. doi: 10.2174/1573403X17666210831144651.
- Dhore-Patil A, Thannoun T, Samson R, Le Jemtel TH. Diabetes mellitus and heart failure with preserved ejection fraction: role of obesity. *Front Physiol.* 2022 Feb 15;12:785879. doi: 10.3389/fphys.2021.785879.
- Borlaug BA. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2020 Sep;17(9):559-73. doi: 10.1038/s41569-020-0363-2.
- Borlaug BA, Jensen MD, Kitzman DW, Lam CSP, Obokata M, Rider OJ. Obesity and heart failure with preserved ejection fraction: new insights and pathophysiological targets. *Cardiovasc Res.* 2023 Feb 3;118(18):3434-50. doi: 10.1093/cvr/cvac120.
- Redfield MM, Borlaug BA. Heart failure with preserved ejection fraction: a review. *JAMA.* 2023 Mar 14;329(10):827-38. doi: 10.1001/jama.2023.2020.
- Mishra S, Kass DA. Cellular and molecular pathobiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2021 Jun;18(6):400-23. doi: 10.1038/s41569-020-00480-6.
- McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med.* 1971 Dec 23;285(26):1441-6. doi: 10.1056/NEJM197112232852601.
- Adamo M, Gardner RS, McDonagh TA, Metra M. The 'Ten Commandments' of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2022 Feb 10;43(6):440-1. doi: 10.1093/eurheartj/ehab853.
- Parra-Lucareas A, Romero-Hernández E, Villa E, Weitz-Muñoz S, Vizcarra G, Reyes M, et al. New Opportunities in heart failure with preserved ejection fraction: from bench to bedside ... and back. *Biomedicines.* 2022 Dec 27; 11(1):70. doi: 10.3390/biomedicines11010070.
- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun, Colvin MM, et al. AHA/ACC/HFSA Guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2022 May 3;145(18):e895-e1032. doi: 10.1161/CIR.0000000000001063.
- Kessler EL, Oerlemans MI, Hoogen PVD, Yap C, Sluijter JP, de Jager SC. Immunomodulation in heart failure with preserved ejection fraction: current state and future perspectives. *J. Cardiovasc. Transl. Res.* 2021 Feb;14(1):63-74. doi: 10.1007/s12265-020-10026-3.
- Sweeney M, Corden B, Cook SA. Targeting cardiac fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction: Mirage or miracle? *EMBO Mol. Med.* 2020 Oct 7;12(10):e10865. doi: 10.15252/emmm.201910865.
- Frisk M, Le C, Shen X, Roe ÅT, Hou Y, Manfra O, et al. Etiology-dependent impairment of diastolic cardiomyocyte calcium homeostasis in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2021 Feb 2;77(4):405-19. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.044.
- Frljak S, Poglajen G, Vrtovec B. Cell therapy in heart failure with preserved ejection fraction. *Card Fail Rev.* 2022 Mar 21;8:e08. doi: 10.15420/cfr.2021.21.
- Sokolova LK, Pushkarev VM, Belchina YuB, Pushkarev VV, Furmanova OV, Cherviakova SA, et al. NT-proBNP blood levels in patients with type 2 diabetes mellitus with anemia and after the dapagliflozin treatment. *Dopov Nats Akad Nauk Ukr.* 2018;(11):91-5. doi: 10.15407/dopovidi2018.11.091.
- Chowdhury MA, Moukarbel GV, Gupta R, Frank SM, Anderson AM, Liu LC, et al. Endothelin 1 is associated with heart failure hospitalization and long-term mortality in patients with heart failure with preserved ejection fraction and pulmonary hypertension. *Cardiology.* 2019;143(3-4):124-33. doi: 10.1159/000501100.
- Sokolova LK, Belchina YuB, Pushkarev VV, Cherviakova SA, Vatsaba TS, Kovzun OI, et al. The effect of metformin treatment on the level of GLP-1, NT-proBNP and endothelin-1 in patients with type 2 diabetes mellitus. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal.* 2020;16(8):616-21. doi: 10.22141/2224-0721.16.8.2020.222882.
- Sokolova LK, Belchina YuB, Pushkarev VV, Cherviakova SA, Vatsaba TS, Kovzun OI, et al. The level of endothelin-1 in the blood of patients with diabetes, treated with hypoglycemic drugs. *Endokrynologia.* 2020;25(3):201-6. doi: 10.31793/1680-1466.2020.25-3.201.
- Patel RB, Alenezi F, Sun JL, Alhanti B, Vaduganathan M, Oh JK, et al. Biomarker profile of left atrial myopathy in heart failure with preserved ejection fraction: insights from the RELAX trial. *J Card Fail.* 2020 Mar;26(3):270-5. doi: 10.1016/j.cardfail.2019.12.001.

Огляди

20. Sokolova LK, Belchina YuB, Pushkarev VV, Chervyakova SA, Vatsaba TS, Kovzun OI, et al. The level of endothelin-1 in the blood of patients with diabetes, depending on the characteristics of the disease. *Mіžnarodnij endokrinologіchnij žurnal*. 2020;16(3):204-8. doi: 10.22141/2224-0721.16.3.2020.205267.
21. Лучицький ЄВ, Лучицький ВЄ, Соколова ЛК, Бельчина ЮБ, Пушкарєв ВВ, Червякова СА, та ін. Рівні ендотеліну-1 та тестостерону в крові хворих на цукровий діабет 1-го та 2-го типів. *Ендокринологія*. 2020;25(4):336-41 (Luchytskyi EV, Luchytskyi VE, Sokolova LK, Belchyna YuB, Pushkarev VV, Chervyakova SA, Levels of endothelin-1 and testosterone in the blood of patients with of type 1 and 2 diabetes. *Endokrynologia*. 2020;25(4):336-41. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2020.25-4.291.
22. Piatek K, Feuerstein A, Zach V, Rozados da Conceicao C, Beblo A, Belyavskiy E, et al. Nitric oxide metabolites: associations with cardiovascular biomarkers and clinical parameters in patients with HFpEF. *ESC Heart Fail*. 2022 Dec;9(6):3961-72. doi: 10.1002/ehf2.14116.
23. Glezeva N, Baugh JA. Role of inflammation in the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction and its potential as a therapeutic target. *Heart Fail Rev*. 2014 Sep;19(5):681-94. doi: 10.1007/s10741-013-9405-8.
24. Westermann D, Lindner D, Kasner M, Zietsch C, Savvatis K, Escher F, et al. Cardiac inflammation contributes to changes in the extracellular matrix in patients with heart failure and normal ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2011 Jan;4(1):44-52. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.931451.
25. Fernandez ABM, Ferrero-Gregori A, Garcia-Osuna A, Mirabet-Perez S, Pirla-Buxo MJ, Cinca-Cuscullola J, et al. Growth differentiation factor 15 as mortality predictor in heart failure patients with non-reduced ejection fraction. *ESC Heart Fail*. 2020 Oct;7(5):2223-9. doi: 10.1002/ehf2.12621.
26. Abernethy A, Raza S, Sun JL, Anstrom KJ, Tracy R, Steiner J, et al. Pro-inflammatory biomarkers in stable versus acutely decompensated heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Heart Assoc*. 2018 Apr 12;7(8):e007385. doi: 10.1161/JAHA.117.007385.
27. Schiattarella GG, Rodolico D, Hill JA. Metabolic inflammation in heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiovasc Res*. 2021 Jan 21;117(2):423-34. doi: 10.1093/cvr/cvaa217.
28. Glezeva N, Voon V, Watson C, Horgan S, McDonald K, Ledwidge M, et al. Exaggerated inflammation and monocytosis associate with diastolic dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: evidence of M2 macrophage activation in disease pathogenesis. *J Card Fail*. 2015 Feb;21(2):167-77. doi: 10.1016/j.cardfail.2014.11.004.
29. Hanna A, Frangogiannis NG. Inflammatory cytokines and chemokines as therapeutic targets in heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2020 Dec;34(6):849-63. doi: 10.1007/s10557-020-07071-0.
30. Sun Y, Ding S. NLRP3 Inflammasome in diabetic cardiomyopathy and exercise intervention. *Int J Mol Sci* (2021) 22(24):13328. doi: 10.3390/ijms222413228.
31. Pushkarev VV, Sokolova LK, Kovzun OI, Pushkarev VM, Tronko MD. The role of endoplasmic reticulum stress and NLRP3 inflammasomes in the development of atherosclerosis. *Cytol Genet*. 2021;55(4):331-9. doi: 10.3103/S0095452721040113.
32. Peng ML, Fu Y, Wu CW, Zhang Y, Ren H, Zhou SS. Signaling pathways related to oxidative stress in diabetic cardiomyopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Jun 15;13:907757. doi: 10.3389/fendo.2022.907757.
33. Nwabuo CC, Vasan RS. Pathophysiology of hypertensive heart disease: beyond left ventricular hypertrophy. *Curr Hypertens Rep*. 2020;22:11. doi: 10.1007/s11906-020-1017-9.
34. Gibb AA, Hill BG. Metabolic coordination of physiological and pathological cardiac remodeling. *Circ Res*. 2018 Jun 22;123(1):107-28. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.312017.
35. Samson R, Le Jemtel TH. Therapeutic stalemate in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Heart Assoc*. 2021 Jun 15;10(12):e021120. doi: 10.1161/JAHA.121.021120.
36. Ekmekcioglu C, Blasche G, Dorner TE. Too much salt and how we can get rid of it. *Forsch Komplementmed* 2013;20(6):454-60. doi: 10.1159/000357413.
37. Chen XH, Ruan CC, Ge Q, Ma Y, Xu JZ, Zhang ZB, et al. Deficiency of complement C3a and C5a receptors prevents angiotensin II-induced hypertension via regulatory T cells. *Circ Res*. 2018 Mar 30;122(7):970-83. doi: 10.1161/circresaha.117.312153.
38. Zhang YL, Geng C, Yang J, Fang J, Yan X, Li PB, et al. Chronic inhibition of chemokine receptor CXCR2 attenuates cardiac remodeling and dysfunction in spontaneously hypertensive rats. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2019 Dec 1;1865(12):165551. doi: 10.1016/j.bbadis.2019.165551.
39. Moskalik A, Niderla-Bielińska J, Ratajska A. Multiple roles of cardiac macrophages in heart homeostasis and failure. *Heart Fail Rev*. 2022 Jul;27(4):1413-30. doi: 10.1007/s10741-021-10156-z.
40. Yang GH, Zhou X, Ji WJ, Liu JX, Sun J, Dong Y. VEGF-C-mediated cardiac lymphangiogenesis in high salt intake accelerated progression of left ventricular remodeling in spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens*. 2017;39(8):740-7. doi: 10.1080/10641963.2017.1324478.
41. Obokata M, Reddy YNV, Pisluru SV, Melenovsky V, Borlaug BA. Evidence supporting the existence of a distinct obese phenotype of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2017 Jul 4;136(1):6-19. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026807.
42. Powell-Wiley TM, Ngwa J, Kebede S, Lu D, Schulte PJ, Bhatt DL, et al. Impact of body mass index on heart failure by race/ethnicity from the Get With the Guidelines-Heart Failure (GWTG-HF) registry. *JACC Heart Fail*. 2018 Mar;6(3):233-42. doi: 10.1016/j.jchf.2017.11.011.
43. Reddy YNV, Lewis GD, Shah SJ, Obokata M, Abou- Ezzedine OF, Fudim M, et al. Characterization of the obese phenotype of heart failure with preserved ejection fraction: a RELAX trial ancillary study. *Mayo Clin Proc*. 2019 Jul;94(7):1199-209. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.11.037.
44. Elsanhoury A, Nelki V, Kelle S, Van Linthout S, Tschöpe C. Epicardial fat expansion in diabetic and obese patients with heart failure and preserved ejection fraction – a specific HFpEF phenotype. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Sep 17;8:720690. doi: 10.3389/fcvm.2021.720690.
45. Camici PG, Tschöpe C, Di Carli MF, Rimoldi O, Van Linthout S. Coronary microvascular dysfunction in hypertrophy and heart failure. *Cardiovasc Res*. 2020 Mar 1;116(4):806-16. doi: 10.1093/cvr/cvaa023.
46. Van Linthout S, Rimoldi O, Tschöpe C, Camici PG. Coronary microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction – adding new pieces to the jigsaw puzzle. *Eur J Heart Fail*. 2020 Mar;22(3):442-4. doi: 10.1002/ejhf.1720.
47. Berezin AE, Berezin AA, Lichtenauer M. Emerging role of adipocyte dysfunction in inducing heart failure among obese patients with prediabetes and known diabetes mellitus. *Front Cardiovasc Med*. 2020 Nov 2;7:583175. doi: 10.3389/fcvm.2020.583175.
48. Gorter TM, van Veldhuisen DJ, Bauersachs J, Borlaug BA, Celutkiene J, Coats AJS, et al. Right heart dysfunction and failure in heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms and management. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018 Jan;20(1):16-37. doi: 10.1002/ejhf.1029.
49. Rozenbaum Z, Topilsky Y, Khoury S, Pereg D, Laufer-Perl M. Association of body mass index and diastolic function in metabolically healthy obese with preserved ejection fraction. *Int J Cardiol*. 2019 Feb 15;277:147-52. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.08.008.
50. Alex L, Russo I, Holoborodko V, Frangogiannis NG. Characterization of a mouse model of obesity-related fibrotic cardiomyopathy that recapitulates features of human heart failure with preserved ejection fraction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2018 Oct 1;315(4):H934-49. doi: 10.1152/ajpheart.00238.2018

51. Oh A, Okazaki R, Sam F, Valero-Muñoz M. Heart failure with preserved ejection fraction and adipose tissue: a story of two tales. *Front Cardiovasc Med*. 2019 Aug 2;6:110. doi: 10.3389/fcvm.2019.00110.
52. Fuster JJ, Ouchi N, Gokce N, Walsh K. Obesity-induced changes in adipose tissue microenvironment and their impact on cardiovascular disease. *Circ Res*. 2016 May 27;118(11):1786-807. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306885.
53. Tronko ND, Pushkarev VM, Sokolova LK, Pushkarev VV, Kovzun EI. Molecular mechanisms of the pathogenesis of diabetes mellitus and its complications. Kyiv: Vydavnychyy dim Medknyha; 2018. 264 p. Ukrainian.
54. Lefranc C, Friederich-Persson M, Braud L, Palacios-Ramirez R, Karlsson S, Boujardine N, et al. MR (mineralocorticoid receptor) induces adipose tissue senescence and mitochondrial dysfunction leading to vascular dysfunction in obesity. *Hypertension*. 2019 Feb;73(2):458-68. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11873.
55. Virdis A, Colucci R, Bernardini N, Blandizzi C, Taddei S, Masi S. Microvascular endothelial dysfunction in human obesity: role of TNF-alpha. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Feb 1;104(2):341-8. doi: 10.1210/jc.2018-00512.
56. Abad-Jiménez Z, López-Domènech S, Díaz-Rúa R, Iannantuoni F, Gómez-Abril SÁ, Periañez-Gómez, et al. Systemic oxidative stress and visceral adipose tissue mediators of NLRP3 inflammasome and autophagy are reduced in obese type 2 diabetic patients treated with metformin. *Antioxidants (Basel)*. 2020 Sep 21;9(9):892. doi: 10.3390/antiox9090892.
57. Norton GR, Peterson VR, Robinson C, Norman G, Libhaber CD, Libhaber E, et al. Independent of left ventricular mass, circulating inflammatory markers rather than pressure load are associated with concentric left ventricular remodeling. *Int J Cardiol*. 2019 Jan 1;274:342-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.09.059.
58. DeBerge M, Shah SJ, Wilsbacher L, Thorp EB. Macrophages in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction. *Trends Mol Med*. 2019 Apr;25(4):328-40. doi: 10.1016/j.molmed.2019.01.002.
59. Faulkner JL, Bruder-Nascimento T, Belin de Chantemele EJ. The regulation of aldosterone secretion by leptin: implications in obesity-related cardiovascular disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2018 Mar; 27(2):63-9. doi: 10.1097/MNH.0000000000000384.
60. Iacobellis G, Petramala L, Marinelli C, Calvieri C, Zinamosca L, Concistre A. Epicardial fat thickness and primary aldosteronism. *Horm Metab Res*. 2016 Apr;48(4):238-41. doi: 10.1055/s-0035-1559769.
61. Packer M. Epicardial adipose tissue may mediate deleterious effects of obesity and inflammation on the myocardium. *J Am Coll Cardiol*. 2018 May 22;71(20):2360-72. doi: 10.1016/j.jacc.2018.03.509.
62. Packer M. Are the effects of drugs to prevent and to treat heart failure always concordant? The statin paradox and its implications for understanding the actions of antidiabetic medications. *Eur J Heart Fail*. 2018 Jul;20(7):1100-5. doi: 10.1002/ejhf.1183.
63. Achari AE, Jain SK. Adiponectin, a therapeutic target for obesity, diabetes, and endothelial dysfunction. *Int J Mol Sci*. 2017 Jun 21;18(6):1321. doi: 10.3390/ijms18061321.
64. Lau WB, Ohashi K, Wang Y, Ogawa H, Murohara T, Ma XL. Role of adipokines in cardiovascular disease. *Circ J*. 2017 Jun 23;81(7):920-8. doi: 10.1253/circj.CJ-17-0458.
65. Acquarone E, Monacelli F, Borghi R, Nencioni A, Odetti P. Resistin: a reappraisal. *Mech Ageing Dev*. 2019 Mar;178:46-63. doi: 10.1016/j.mad.2019.01.004.
66. Brankovic M, Akkerhuis KM, Mouthaan H, Brugts JJ, Manintveld OC, van Ramshorst J. Cardiometabolic biomarkers and their temporal patterns predict poor outcome in chronic heart failure (Bio-SHIFT Study). *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Nov 1;103(11):3954-64. doi: 10.1210/jc.2018-01241.
67. Prenner SB, Mather PJ. Obesity and heart failure with preserved ejection fraction: a growing problem. *Trends Cardiovasc Med*. 2018 Jul;28(5):322-7. doi: 10.1016/j.tcm.2017.12.003.
68. Horwich TB, Fonarow GC, Clark AL. Obesity and the obesity paradox in heart failure. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018 Jul-Aug;61(2):151-6. doi: 10.1016/j.pcad.2018.05.005.
69. Adamopoulos C, Meyer P, Desai RV, Karatzidou K, Ovalle F, White M, et al. Absence of obesity paradox in patients with chronic heart failure and diabetes mellitus: a propensity-matched study. *Eur J Heart Fail*. 2011 Feb;13(2):200-6. doi: 10.1093/eurjhf/hfq159.
70. Gruden G, Landi A, Bruno G. Natriuretic peptides, heart, and adipose tissue: new findings and future developments for diabetes research. *Diabetes Care*. 2014 Nov;37(11):2899-908. doi: 10.2337/dc14-0669.
71. Valero-Muñoz M, Li S, Wilson RM, Hulsmans M, Aprahamian T, Fuster JJ, et al. Heart failure with preserved ejection fraction induces beiging in adipose tissue. *Circ Heart Fail*. 2016 Jan;9(1):e002724. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002724.
72. Potter LR, Abbey-Hosch S, Dickey DM. Natriuretic peptides, their receptors, and cyclic guanosine monophosphate-dependent signaling functions. *Endocr Rev*. 2006 Feb;27(1):47-72. doi: 10.1210/er.2005-0014.
73. Kovacova Z, Tharp WG, Liu D, Wei W, Xie H, Collins S, et al. Adipose tissue natriuretic peptide receptor expression is related to insulin sensitivity in obesity and diabetes. *Obesity (Silver Spring)*. 2016 Apr;24(4):820-8. doi: 10.1002/oby.21418.
74. Coué M, Barquissau V, Morigny P, Louche K, Lefort C, Mairal A, et al. Natriuretic peptides promote glucose uptake in a cGMP-dependent manner in human adipocytes. *Sci Rep*. 2018 Jan 18;8(1):1097. doi: 10.1038/s41598-018-19619-0.
75. Van Woerden G, Gorter TM, Westenbrink BD, Willems TP, van Veldhuisen DJ, Rienstra M. Epicardial fat in heart failure patients with mid-range and preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2018 Nov;20(11):1559-66. doi: 10.1002/ejhf.1283.
76. Maimaituxun G, Kusunose K, Yamada H, Fukuda D, Yagi S, Torii Y, et al. Deleterious effects of epicardial adipose tissue volume on global longitudinal strain in patients with preserved left ventricular ejection fraction. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Jan 15;7:607825. doi: 10.3389/fcvm.2020.607825.
77. Lalic NM. Interdisciplinary assessment and diagnostic algorithm: the role of the diabetologist. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021 Jun;176:108850. doi: 10.1016/j.diabres.2021.108850.
78. Tadic M, Sala C, Saeed S, Grassi G, Mancina G, Rottbauer W, et al. New antidiabetic therapy and HFpEF: light at the end of tunnel? *Heart Fail Rev*. 2022 Jul;27(4):1137-1146. doi: 10.1007/s10741-021-10106-9.
79. Abudureyimu M, Luo X, Wang X, Sowers JR, Wang W, Ge J, et al. Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) in type 2 diabetes mellitus: from pathophysiology to therapeutics. *J Mol Cell Biol*. 2022 Sep 12; doi: 10.1093/jmcb/mjac028.
80. Yap J, Tay WT, Teng T-H, Anand I, Richards AM, Ling LH, et al. Association of diabetes mellitus on cardiac remodeling, quality of life, and clinical outcomes in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *J Am Heart Assoc*. 2019 Sep 3;8(17):e013114. doi: 10.1161/JAHA.119.013114.
81. Seferović PM, Paulus WJ. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. *Eur Heart J*. 2015 Jul 14;36(27):1718-27, 1727a-1727c. doi: 10.1093/eurheartj/ehv134.
82. Paulus WJ, Dal Canto E. Distinct myocardial targets for diabetes therapy in heart failure with preserved or reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2018 Jan; 6(1):1-7. doi: 10.1016/j.jchf.2017.07.012.
83. Meza CA, La Favor JD, Kim DH, Hickner RC. Endothelial dysfunction: is there a hyperglycemia-induced imbalance of NOX and NOS? *Int J Mol Sci*. 2019 Aug 2;20(15):3775. doi: 10.3390/ijms20153775.
84. Liang T, Gao F, Chen J. Role of PTEN-less in cardiac injury, hypertrophy and regeneration. *Cell Regen*. 2021 Aug 2;10(1):25. doi: 10.1186/s13619-021-00087-3.
85. Ren J, Wu NN, Wang S, Sowers JR, Zhang Y. Obesity cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic

Огляди

- implications. *Physiol Rev.* 2021 Oct 1;101(4):1745-807. doi: 10.1152/physrev.00030.2020.
86. Nakamura M, Sadoshima J. Cardiomyopathy in obesity, insulin resistance and diabetes. *J. Physiol.* 2020 Jul;598(14):2977-93. doi: 10.1113/JP276747.
 87. Atila Uslu G, Uslu H. Evaluating the effects of *Juglans regia* L. extract on hyperglycaemia and insulin sensitivity in experimental type 2 diabetes in rat. *Arch Physiol Biochem.* 2022 Feb;128(1):121-5. doi: 10.1080/13813455.2019.1668018.
 88. Tayanloo-Beik A, Roudsari PP, Rezaei-Tavirani M, Biglar M, Tabatabaei-Malazy O, Arjmand B, et al. Diabetes and heart failure: multi-omics approaches. *Front. Physiol.* 2021 Aug 6;12:705424. doi: 10.3389/fphys.2021.705424.
 89. Hegyi B, Bers DM, Bossuyt J. CaMKII signaling in heart diseases: emerging role in diabetic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol.* 2019 Feb;127:246-59. doi: 10.1016/j.yjmcc.2019.01.001.
 90. Obokata M, Reddy YNV, Borlaug BA. Diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction: understanding mechanisms by using noninvasive methods. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020 Jan;13(1 Pt 2):245-57. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.12.034.
 91. Dillmann WH. Diabetic cardiomyopathy. *Circ Res.* 2019 Apr 12;124(8):1160-2. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.314665.
 92. Phan TT, Abozguia K, Nallur Shivu G, Mahadevan G, Ahmed I, Williams L, et al. Heart failure with preserved ejection fraction is characterized by dynamic impairment of active relaxation and contraction of the left ventricle on exercise and associated with myocardial energy deficiency. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Jul 28;54(5):402-9. doi: 10.1016/j.jacc.2009.05.012.
 93. Zhou H, Wang S, Zhu P, Hu S, Chen Y, Ren J. Empagliflozin rescues diabetic myocardial microvascular injury via AMPK-mediated inhibition of mitochondrial fission. *Redox Biol.* 2018 May;15:335-46. doi: 10.1016/j.redox.2017.12.019.
 94. Kobayashi EH, Suzuki T, Funayama R, Nagashima T, Hayashi M, Sekine H, et al. Nrf2 suppresses macrophage inflammatory response by blocking proinflammatory cytokine transcription. *Nat Commun.* 2016 May 23;7:11624. doi: 10.1038/ncomms11624.
 95. Sakashita M, Tanaka T, Inagi R. Metabolic changes and oxidative stress in diabetic kidney disease. *Antioxidants (Basel).* 2021 Jul 19;10(7):1143. doi: 10.3390/antiox10071143.
 96. Van de Wouw J, Broekhuizen M, Sorop O, Joles JA, Verhaar MC, Duncker DJ, et al. Chronic kidney disease as a risk factor for heart failure with preserved ejection fraction: a focus on microcirculatory factors and therapeutic targets. *Front Physiol.* 2019 Sep 4;10:1108. doi: 10.3389/fphys.2019.01108.
 97. Escasany E, Izquierdo-Lahuerta A, Medina-Gomez G. Underlying mechanisms of renal lipotoxicity in obesity. *Nephron.* 2019;143(1):28-32. doi: 10.1159/000494694.

Список скорочень

АГ – артеріальна гіпертензія
ІМТ – індекс маси тіла
NUP – натрійуретичний пептид (natriuretic peptide)
РААС – система ренін-ангіотензин-альдостерон
ХХН – хронічна хвороба нирок
AGE – кінцеві продукти глікації (advanced glycation end products)
EAT – епікардіальний жир (epicardial adipose tissue)
ASC – крапчастий білок, асоційований з апоптозом (apoptosis-associated specklike protein)
АТ – жирова тканина (adipose tissue)
ED – ендотеліальна дисфункція (endothelial dysfunction)
HF – серцева недостатність (heart failure)
HFrEF – серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду (heart failure with reduced ejection fraction)

HFpEF – серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду (heart failure with preserved ejection fraction)

IL – інтерлейкін (interleukin)

LA – ліве передсердя (left atrium)

LV – лівий шлуночок (left ventricle);

LVEF – фракція викиду лівого шлуночка (left ventricular ejection fraction)

NLRP – нуклеотидзв'язуючі олігомеризаційні доменоподібні рецепторні білки (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor proteins)

NO – оксид азоту (nitric oxide)

Nrf2 – nuclear factor erythroid 2-like factor 2

PKG – протеїнкіназа G (protein kinase G; cGMP-dependent protein kinase)

PGC-1α – peroxisome proliferator activated receptor gamma coactivator 1 alpha

ROS – активні форми кисню (reactive oxygen species)

ST2 – придушення пухлинності 2 (suppression of tumorigenicity 2)

TNF-α – фактор некрозу пухлини-α (tumor necrosis factor)

TonEBP – tonicity-responsive enhancer binding protein

UCP-1 – роз'єднуючий білок-1 (uncoupling protein-1)

VAT – вісцеральна жирова тканина (visceral adipose tissue)

Heart failure with preserved ejection fraction and the metabolic syndrome. The main factors of development, the role of epicardial fat

A.M. Sokolova¹, V.V. Pushkarev², L.K. Sokolova², V.M. Pushkarev², O.I. Kovzun², M.D. Tronko²

¹Bogomolets National Medical University

²State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Abstract. Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) is a multifaceted disease resulting from a wide range of comorbidities. Obesity and diabetes are the main factors in the formation of HFpEF due to increased epicardial adipose tissue (EAT) volume. Stratification of HFpEF patients based on phenotypes leads to new classifications, including HFpEF phenotypes with obesity and DM. There is a close relationship between EAT volume and HFpEF. Patients with HFpEF can be further classified according to EAT volume using advanced imaging techniques, including cardiovascular magnetic resonance and computed tomography. EAT functions as an endocrine tissue that promotes myocardial inflammation. In addition, EAT dilatation acts as a space-occupying lesion, resulting in decreased functional pericardial volume, increased ventricular filling pressure, and increased ventricular coupling (interaction). Nonpharmacological lifestyle interventions, lipid-lowering therapy, and fat-modulating antidiabetic agents such as metformin, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors, or glucagon-like peptide 1 agonists are capable of inducing EAT regression may be particularly effective for this subgroup of patients. The direct effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor, and glucagon-like peptide-1 agonist on HFpEF are currently under clinical investigation. Clinical trial data indicate that morbidity and long-term mortality rates in type 2 diabetes patients

with HFpEF are higher than in patients without diabetes. One of the major obstacles to the clinical therapy for HFpEF is the poorly understood pathophysiology of HFpEF, making drug development a challenging task. Several potential therapeutic targets have currently been identified. Thus, upcoming drug development requires a more comprehensive approach not only for the comorbidities of HFpEF, but also for its classification and phenotypic identification.

Keywords: heart failure with preserved ejection fraction, arterial hypertension, obesity, diabetes mellitus, inflammatory processes, chronic kidney disease.

Для цитування: Соколова АМ, Пушкар'єв ВВ, Соколова ЛК, Пушкар'єв ВМ, Ковзун ОІ, Тронько МД. Серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду та метаболічний синдром. Основні фактори розвитку, роль епікардіального жиру. Ендокринологія. 2024;29(1):42-57. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-1.42.

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

Відомості про авторів: Соколова Анастасія Максимівна, старша лаборантка кафедри ендокринології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця; аспірантка кафедри ендокринології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, ORCID: 0009-0006-5334-7333; Пушкар'єв Віктор Володимирович, канд. біол. наук, старший науковий співробітник відділу фундаментальних та прикладних проблем ендокринології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0001-5940-5510; Соколова Любов Костянтинівна, д-рка мед. наук, старш. наук. співроб., завідувачка відділу діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0003-0011-0106; Пушкар'єв Володимир Михайлович, д-р біол. наук, старш. наук. співроб., головний науковий співробітник відділу фундаментальних та прикладних проблем ендокринології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0003-0347-7771; Ковзун Олена Ігорівна, д-рка біол. наук, проф., чл.-кор. НАМН України, заступниця директора з наукових питань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0001-8164-7671; Тронько Микола Дмитрович – д-р мед. наук, чл.-кор. НАН України, акад. НАМН України, завідувач відділу фундаментальних та прикладних проблем ендокринології, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0001-7421-0981.

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

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

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

Стаття: надійшла до редакції 20.11.2023 р.; перероблена 19.02.2024 р.; прийнята до друку 08.03.2024 р.; надрукована 30.03.2024 р.

For citation: Sokolova AM, Pushkarev VV, Sokolova LK, Pushkarev VM, Kovzun OI, Tronko MD. Heart failure with preserved ejection fraction and the metabolic syndrome. The main factors of development, the role of epicardial fat. *Endokrynologia*. 2024;29(1):42-57. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-1.42.

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

Information about the authors: Sokolova Anastasiia Maksymivna, Senior Laboratory Assistant of the Endocrinology Department of the Bogomolets National Medical University; PhD Student of the Endocrinology Department of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine, ORCID: 0009-0006-5334-7333; Pushkarev Viktor Volodymyrovych, Cand. Sci. (Biology), Senior Research Fellow of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0001-5940-5510; Sokolova Lyubov Kostyantynivna, Dr. Sci. (Medicine), Senior Research Fellow, Head of the Diabetology Department, State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0003-0011-0106; Pushkarev Volodymyr Mykhaylovych, Dr. Sci. (Biology), Senior Scientist, Chief Researcher of the Fundamental and Applied Problems of Endocrinology Department, State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0003-0347-7771; Kovzun Olena Ihorivna, Dr. Sci. (Biology), Prof., Cor. Member of the NAMS of Ukraine, Deputy Director for Scientific Affairs, State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0001-8164-7671; 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 State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0001-7421-0981.

Personal contribution: Tronko M.D. – idea of work and consultations when editing an article; Sokolova A.M. Pushkarev V.V., Sokolova L.K., Pushkarev V.M., Kovzun O.I. – analysis of literary sources and text writing, preparation for publishing and translation of resume.

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

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

Article: received November 20, 2023; revised February 19, 2024; accepted March 08, 2024; published March 30, 2024.

Метаболічний синдром, ожиріння, інсулінова резистентність і мелатонін

В.О. Сергієнко,
В.Б. Сегін,
М.Є. Гоцко,
Л.М. Сергієнко,
О.О. Сергієнко

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Резюме. Метаболічний синдром (МС) – це сукупність факторів ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ), зокрема ожиріння, дисліпопротеїнемій, хронічного запалення низької інтенсивності, оксидантного стресу, інсулінової резистентності (ІР). Крім того, у пацієнтів із МС спостерігаються диссомнії, інсомнії та інші порушення циркадних ритмів, які пов'язані зі швидшим збільшенням ваги, розвитком ЦД 2-го типу (ЦД2) та ССЗ. Отже, для успішного лікування МС необхідний потенційний допоміжний лікарський засіб, який, окрім антагоністичної дії на тригерні фактори МС, міг би також коригувати диссомнії. Мелатонін (МЕЛ) є ефективним хронобіотиком, здатним змінювати фазу та амплітуду циркадних ритмів. Існують вагомі докази зв'язку між порушенням циркадного годинника та розвитком ожиріння, а МЕЛ, як вважають, бере участь в енергетичному обміні і регуляції маси тіла. Ремодельовання структур гіпоталамуса здатне негативно впливати на функцію нейроендокринних регуляторних ланцюгів і сприяти розвитку ожиріння. Внутрішньоклітинні перехресні зв'язки між сигнальними шляхами МЕЛ та інсуліну можуть бути залучені до клітинних механізмів, що контролюють масу тіла та циркадні ритми глюкози в крові. Існує значущий взаємозв'язок між рівнями МЕЛ та інсуліну в пацієнтів із МС, а також між співвідношенням МЕЛ/інсулін та змінами ліпідного профілю крові. Дефіцит МЕЛ або порушення експресії рецепторів нейрогормону пов'язані з ожирінням, артеріальною гіпертензією, МС та ЦД2. Крім того, МЕЛ та його препарати виявилися ефективними у відновленні циркадного ритму та корекції порушень, пов'язаних з ожирінням. Однак залишаються нез'ясованими питання про особливості впливу МЕЛ на перебіг ожиріння при МС. В огляді розглянуто деякі питання патогенетичних ланок МС, зокрема значення ожиріння, нейрозапальних реакцій у гіпоталамусі, диссомній та ІР. Особлива увага приділяється опису особливостей механізмів дії МЕЛ, а також аналізу даних експериментальних та клінічних випробувань.

Ключові слова: метаболічний синдром, ожиріння, диссомнії, інсулінова резистентність, мелатонін.

Ожиріння є складною глобальною кризою громадського здоров'я. Відомо, що надлишок маси тіла й ожиріння можуть призвести до підвищеного ризику розвитку МС, ЦД2, дисліпопротеїнемій, стеатозу печінки, асоційованого з метаболічною дисфункцією та ССЗ [1, 2].

МС часто визначають як поєднання кількох пов'язаних захворювань метаболічного,

екологічного та/або генетичного походження. Це абдомінальне ожиріння, ІР, дисглікемія (порушення толерантності до глюкози (ПТГ) та/або зниження рівня глюкози натщесерце) [3], дисліпопротеїнемії (гіпертригліцеридемія та/або низький рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності [4], артеріальна гіпертензія), а також протромботичні та прозапальні стани

(щонайменше три з них) [5]. Отже, МС – це сукупність декількох кардіометаболічних факторів, що збільшують ризик розвитку ЦД2 в 5-9 разів, а серцево-судинної смертності – у 2-3 рази [6].

Оцінки поширеності МС значно відрізняються залежно від критеріїв визначення, що запропоновані Національною освітньою програмою США по холестерину для дорослих (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, NCEP ATP III), Міжнародною діабетичною федерацією (International Diabetes Federation, IDF) та АТФ III/Американською асоціацією серця (American Heart Association, АНА)/Національним інститутом захворювань серця, легень та крові США (National Heart, Lung, and Blood Institute, NHLBI) [7].

Основні етіологічні фактори МС включають генетичні, епігенетичні, екологічні, соціальні, порушення способу життя, дієти, ССЗ, паління, зловживання алкоголем, диссомнії, стрес та ряд інших [8]. До провідних теорій патогенезу МС належать генетична, дисфункція гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової вісі, перехресна взаємодія між сигнальними системами, хронічне запалення низької інтенсивності, оксидантний стрес, ІР та порушення імунної регуляції [6].

В останні роки спостерігається зацікавленість до вивчення особливостей взаємозв'язків між МС і мелатоніном (МЕЛ) [9]. МЕЛ належить широкий спектр функцій, зокрема імунорегуляторної, антиоксидантної, репродуктивної, гіпотензивної, онкостатичної, хронобіотичної, модулятора настрою, поведінки, болю тощо [10]. Дефіцит вироблення МЕЛ або порушення експресії рецепторів нейрогормону пов'язані з ожирінням, артеріальною гіпертензією, МС, ЦД2, ССЗ, неврологічними та аутоімунними захворюваннями, розладами настрою тощо. Крім того, встановлено причетність МЕЛ до хронічної інсомнії та диссомнії [11].

З'ясування особливостей патогенезу МС, а також опрацювання стратегії фармакологічної терапії, зокрема можливостей використання МЕЛ може, у тандемі, підвищити ефективність успішного лікування [12].

Ожиріння, метаболічний синдром, мозок і мелатонін

Ожиріння, прозапальна сигнальна трансдукція, ІР та МС здатні утворювати замкнене коло порушеного метаболізму зі згубними наслідка-

ми для здоров'я [13]. Гіперінсулінемія, ІР сприяють формуванню прозапального середовища в жировій тканині з ектопічним накопиченням жиру та аберантним використанням енергії [14]. Ожиріння, особливо вісцеральне, внаслідок гіперпродукції макрофагами, адипоцитами та преадипоцитами прозапальних цитокінів (С-реактивного білка, інтерлейкіну-6 та фактора некрозу пухлини- α) [15], адипокінів, таких як лептин, супроводжуються розвитком хронічного запалення низької інтенсивності [16]. Ці ендокринні ефекти жирової тканини вважаються причиною системної активації хронічного запалення низької інтенсивності та призводять до посилення ІР, розвитку МС [17].

Накопичені дані доклінічних досліджень демонструють, що нейрозапальні реакції в гіпоталамусі (ГТ) та гліоз є основними компонентами експериментального ожиріння, індукованого високожировою дієтою (high fat diet, HFD) [18]. Однак моделювання ожиріння супроводжується порушеннями, які лише частково відтворюють патофізіологічні зміни, що характерні для організму людини.

Результати випробувань у пацієнтів з ожирінням включають гістопатологічні аналізи тканин мозку *in vitro* та нейровізуалізаційні дослідження *in vivo*, що вимірюють непрямі маркери мікроструктур тканин ГТ. Отримані результати підтверджують присутність нейрозапальних реакцій та гліозу ГТ при ожирінні. Зокрема, повідомляється про зміни тканин в області дугоподібного ядра або інших ділянок ГТ [19]. HFD-індуковане ожиріння, частково, залежить від інтенсивності прозапальних сигналів гліальних клітин [20]. Це свідчить, що ХЗНІ в дугоподібному ядрі асоціюється з HFD-індукованим ожирінням [21]. Зокрема, активація нейрозапальних процесів і структурні зміни в дугоподібному ядрі механічно корелюють із гіперфагією і збільшенням ваги при HFD-індукованому ожирінні [22]. До того, вираженість нейрозапальних реакцій і гліозу ГТ, незалежно від ступеня адипоцитозу, пов'язана з ПТГ, ІР, ЦД2 [23]. Повідомляється, що порушення інсулінової сигналізації, ІР, дисрегуляція біоенергетичних процесів спостерігаються також при хворобі Альцгеймера («діабеті мозку», який часто називають «ЦД3») [24]. Отже, цілком ймовірно, що ожиріння і «ЦД3» мають деякі спільні патогенетичні ланцюги.

Результати перехресних досліджень доповнюються невеликою кількістю проспективних

Огляди

випробувань, які свідчать, що більш виражені нейрозапальні реакції та гліоз ГТ можуть прогнозувати збільшення жирової маси та ІР у схильних до цього осіб. Таким чином, теперішні випробування у хворих на ожиріння підтверджують дані експериментальних досліджень, які демонструють, що нейрозапальні реакції в ГТ відіграють певну роль у патогенезі ожиріння. Значне або постійне ремоделювання структур ГТ може негативно впливати на функцію нейроендокринних регуляторних ланцюгів і сприяти розвитку та підтримці підвищеної маси тіла при ожирінні, МС та/або коморбідних ендокринних розладах [21]. Крім того, висновки нечисленних клінічних випробувань пов'язують гліоз структур ГТ зі специфічними змінами мікробіому кишківника, які, своєю чергою, асоціюються з NFD-індукованим ожирінням [25]. Отримані результати опосередковано вказують на те, що NFD-ожирінню належить важлива роль у патогенезі гліозу структур ГТ [26].

Відомо, що циркадний (циркадіанний) осцилятор, розташований у супрахіазматичному ядрі ГТ, контролює циклічні коливання інтенсивності різних біологічних процесів, зокрема секрецію МЕЛ та інсуліну [27]. Повідомляється, що існує значущий взаємозв'язок між рівнями МЕЛ та інсуліну в пацієнтів із МС, а також між співвідношенням МЕЛ/інсулін та змінами ліпідного профілю крові. Отже, розлади епіфіза можуть бути залучені до патогенезу МС та ПТГ або, принаймні, здатні впливати на експресію фенотипових та активаційних маркерів [28].

Циркадіанний ритм контролює багато інших периферичних годинників, зокрема регулює циркадні ритми в жировій тканині [29]. МЕЛ координує ліпідний гомеостаз, відновлює експресію генів циркадного годинника кишківника та пом'якшує порушення циркадіанних ритмів [30]. МЕЛ є важливим для координації між навколишнім середовищем і циркадним розподілом фізіологічних і поведінкових процесів, необхідних для енергетичного обміну і збільшення маси тіла. Це торкається синхронізації циклу активність-їжа/відпочинок-голодування, відновлення чутливості до інсуліну і ПТГ [31]. МЕЛ може впливати на синхронізацію генів годинника, запобігає десинхронізації, спричиненій NFD-індукованим ожирінням [18]. Циркадний ефект МЕЛ опосередкований коливаннями експресії генів циркадного ритму *Cycles Output Kaput (CLOCK)* і *Brain Muscle Arnt-Like*

protein-1 (BMAL1), які мають вирішальне значення для циркадіанної регуляції метаболізму мітохондрій, добової варіативності рівня глюкози, тригліцеридів, синтезу ліпідів, ліпогенезу, ліполізу та обміну вуглеводів [32]. Порушення циркадного ритму індукує або прискорює розвиток ожиріння, МС, проте МЕЛ здатний змінити цю ситуацію на протилежну [33, 34].

МЕЛ схвалений Європейським агентством із лікарських засобів (European Medicines Agency, EMA) для лікування первинно психогенних станів у дорослих старше 55 років, які характеризуються емоційно обумовленими порушеннями кількості, якості чи часу сну [35]. Крім того, агоністи рецепторів МЕЛ випробовуються для корекції диссомній [36].

Диссомнії є відомим фактором ризику ожиріння і МС [37], ЦД2 [38] та ССЗ [39]. Зв'язок між диссомніями та МС добре встановлений і включає механізми негативного впливу порушень сну на регуляцію апетиту та споживання їжі, зміну терморегуляції, підвищену втомлюваність та зниження рівня фізичної активності [38, 40]. Диссомнії негативно впливають на циркадний ритм експресії основних метаболічних модифікаторів [41]. Зокрема, знижується рівень лептину та підвищується експресія греліну, що, своєю чергою, сприяє виникненню відчуття голоду, попри меншу енергетичну потребу в стані спокою [42]. МЕЛ послаблює сигнал пробудження центрального циркадного годинника, що сприяє засинанню. Крім того, МЕЛ зменшує активацію прекунеусу, покращує якість сну в пацієнтів з інсомнією і позитивно впливає на стан серцево-судинної системи [43]. МЕЛ здатний сприяти нормалізації сну шляхом пригнічення активності нейронів, які виділяють орексин [44].

Позитивний вплив МЕЛ на покращення якості сну може стати ще одним важливим етапом у регуляції порушень метаболізму у хворих на МС. Перш за все, МЕЛ впливає на орексигенні та анорексигенні нейрони й, отже, регулює апетит і витрати енергії [45]. МЕЛ пригнічує продукцію орексину і додатково регулює сон, що дозволяє віднести МЕЛ до потенційних лікарських засобів у лікуванні МС. По-друге, МЕЛ тісно пов'язаний із диссомніями, спричиненими розладами мікробіоти кишківника. Повідомляється, що включення 20 і 40 мг/кг МЕЛ до раціону усувало дисбактеріоз мікробіоти в товстій кишці, спричинений депривацією сну [46]. Таким чином, корекція диссомній за допо-

могою МЕЛ може мати значну роль у регуляції порушень сну й ожиріння при МС [45, 47].

Метаболічний синдром, інсулінова резистентність і мелатонін

МЕЛ опосередковує свою дію через два різні G-білок (guanine nucleotide-binding proteins, G-proteins) спряжені рецептори (G protein-coupled receptors, GPCR), а саме рецептор МЕЛ 1 (MT1, або Mel1A, або *MTNR1A*) та рецептор МЕЛ 2 (MT2, або Mel1B, або *MTNR1B*) [48]. Повідомляється, що експресія генів третього типу рецептора МЕЛ (MT3, або Mel1C, або *MTNR1C*) пригнічує генерацію активних форм кисню в мітохондріях, запобігає надходженню відновлювальних еквівалентів в електронно-транспортний ланцюг. Окрім мембранних рецепторів, важливу роль у функціонуванні МЕЛ відіграють орфанні ядерні рецептори МЕЛ (рецептори-«сироти») які пов'язані з ретиноїдами (retinoid orphan nuclear receptor alpha, ROR α)/retinoid Z receptor, RZR) [49, 50].

Обидві ізоформи MT1 і MT2 виявлені в острийцях Лангерганса. Крім того, експресія MT1 і MT2 відбувається в центральній нервовій системі та периферичних тканинах, зокрема в печінці та жировій тканині [50]. Пригнічуюча дія МЕЛ на секрецію інсуліну передається шляхом активації G-інгібіторного (G inhibitory protein, Gi)-білкового сигнального каскаду за участю вторинних месенджерів циклічного аденозинмонофосфату (cyclic adenosine monophosphate, cAMP), MT1 і MT2-залежна сигналізація і циклічного гуанозинмонофосфату (cyclic guanosine monophosphate, cGMP), MT2-залежна сигналізація [51].

МЕЛ знижує секрецію інсуліну шляхом пригнічення активності аденілатциклази (adenylate cyclase, AC) або гуанілатциклази (guanylate cyclase, GC) та зменшення рівня вторинних месенджерів, що ще більше послаблює активність протеїнкінази A (protein kinase A, PKA) або протеїнкінази G (protein-kinase G, PKG). Крім того, MT1 альтернативно з'єднується з G_i-білками ((стимулюють фосфоліпазу C (phospholipase C, PLC)) і модулюють таким чином рівні інозитол-1,4,5-трифосфату (inositol 1,4,5-trisphosphate, IP3) та Ca²⁺, що сприяє секреції інсуліну [48].

Продемонстровано, що МЕЛ покращує чутливість до інсуліну, індукує регенерацію β -клітин підшлункової залози, сприяє синте-

зу глікогену в печінці, і, таким чином знижує гіперглікемію в гризунів [31]. Однак на протиприроду ефектам МЕЛ у тварин, повідомляється, що МЕЛ призводить до підвищення ризику гіперглікемії в людей [47]. Зокрема, загальноприйнято вважати, що МЕЛ порушує гомеостаз глюкози, оскільки активація MT2 пов'язана зі сповільненим виділенням інсуліну і зниженням чутливості β -клітин до глюкози, що порушує гомеостаз глюкози, збільшує ризик розвитку ЦД2 в осіб з алелем G rs10830963 [47].

МЕЛ необхідний для функціонування інсулін-стимульованої фосфоінозитид-3-кінази (phosphoinositide 3-kinase, PI3K)-протеїнкінази B (protein kinase B, Akt, PKB). У гепатоцитах МЕЛ за участю G_i-білка опосередковує синтез глікогену через шлях субстрат інсулінового рецептора 1 ((insulin receptor substrate 1, IRS1)-phosphoinositide 3-kinase-протеїнкіназа C ζ (protein kinase C ζ , PKC ζ)-protein kinase B-глікогенсинтетаза кіназа-3 β (glycogen synthase kinase 3 beta, GSK-3 β)) [52]. У печінці щурів МЕЛ із метою регуляції глікогеногенезу сприяє експресії ключового клітинного регулятора сиртуїна 1 (sirtuin, SIRT1) та фосфорилуванню сигнального білка й активатора транскрипції 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) [53]. МЕЛ активує шлях insulin receptor substrate 1-phosphoinositide 3-kinase-protein kinase C ζ , що сприяє поглинанню глюкози в посмугованих м'язах мишей [54]. МЕЛ для запобігання IP також активує шлях cAMP-білок, що зв'язує cAMP-залежний елемент ((cAMP response element-binding protein, CREB)-peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1 α (PGC-1 alpha)) [55].

У підшлунковій залозі МЕЛ через MT1, зв'язаний з G_i-білком, сприяє пригніченню шляху cAMP-protein kinase A-cAMP response element-binding protein або через MT2 – пригніченню шляху guanosine monophosphate [47]. MT1 також може селективно зв'язуватися з G_s-білком для регулювання рівнів inositol 1,4,5-trisphosphate і Ca²⁺ в клітинах, через які МЕЛ збільшує секрецію інсуліну [56]. МЕЛ через MT1 із метою регуляції росту та диференціювання β -клітин активує сигнальний шлях інсуліноподібного фактора росту 1 (insulin like growth factor 1, IGF-1). Крім того, МЕЛ пригнічує експресію генів інсуліну через MT2 і сигнальний шлях прото-онкогенної серин/треонінової протеїнкінази (RAF proto-

Огляди

oncogene serine/threonine-protein kinase, RAF1) сімейства мітоген-активованої протеїнкінази 3 (mitogen-activated protein kinase 3, MAP3K)-позаклітинної сигнал-регульованої кінази (extracellular signal-regulated kinase, ERK) [31]. Додаткові докази взаємодії між МЕЛ і метаболізмом глюкози отримані з досліджень асоціацій на рівні всього геному. Зокрема, поліморфізми в гені MT2 асоціюються з ПТГ, зниженою функцією β -клітин і підвищеним ризиком розвитку ЦД2 [57].

Використання МЕЛ у щурів із HFD-індукованим ожирінням протягом трьох або шести тижнів сприяло зниженню концентрації інсуліну в сироватці крові та індексу гомеостатичної моделі ІР (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, HOMA-IR). МЕЛ не впливає на вміст тригліцеридів та глюкози в сироватці крові, а також не сприяє збільшенню маси тіла, розвитку вісцерального ожиріння. *In vivo*, короткочасне введення МЕЛ покращує базальне поглинання глюкози та відповідь інсуліну на вміст глюкози в кардіоміоцитах ІР-щурів [57]. Продемонстровано негативну кореляцію між рівнем ендогенного МЕЛ уночі та ризиком розвитку ІР. Виявлено, що у хворих без ожиріння, які не страждають на ЦД2, незначне зниження екскреції МЕЛ уночі асоціюється з підвищеною ІР [58].

Встановлено, що низькі показники екскреції 6-сульфатоксимелатоніну (основного метаболіту МЕЛ) уночі в осіб із ПТГ обернено корелюють з ІР та вмістом інсуліну [59]. Однак повідомляється, що вживання МЕЛ, незалежно від часу його приймання, сприяє ПТГ [42]. Крім того, аналіз показників нічної екскреції 6-сульфатоксимелатоніну у волонтерів дозволив зробити висновок, що низька секреція МЕЛ незалежно пов'язана з підвищеним ризиком розвитку ЦД2 [58]. Вважається, що вищі рівні ендогенної нічної секреції МЕЛ, ймовірно, насамперед через зниження чутливості до інсуліну, ІР, сприяють ПТГ. Водночас, зміни вмісту МЕЛ уранці супроводжуються пригніченням вивільнення інсуліну [60].

Результати рандомізованого клінічного дослідження продемонстрували, що приймання хворими із МС 8 мг/добу МЕЛ протягом 10 тижнів помірно покращує показники обхвату талії, тригліцеридів, холестерину ліпопротеїнів високої щільності і систолічного АТ, однак призводить лише до незначного зниження рівня препрандіальної глікемії [42]. Крім того, повідо-

мляється, що в пацієнтів з ожирінням, які отримували МЕЛ протягом 12 тижнів, спостерігається значне зниження показників Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance [61].

Тривале зниження секреції МЕЛ часто асоціюється не тільки з порушеннями ритму сну/неспанья, але й зі значним збільшенням ваги. Докази того, що порушення регуляції ритму сну/неспанья мають вирішальний вплив на паралельний перебіг метаболічних процесів, дозволяють припустити, що дія МЕЛ на метаболічну функцію може бути опосередкована не тільки його «прямою» дією на рівні ГТ, але й не менш значущим і «опосередкованим» впливом шляхом синхронізації ритму сну/неспанья із залученням вегетативної нервової системи [62].

Вплив МЕЛ може відбуватися також через індукцію α -7 нікотинових холінорецепторів. Позитивна їх регуляція МЕЛ потенційно здатна безпосередньо регулювати ожиріння, оскільки агонізм α -7 нікотинових холінорецепторів модулює активність нейронів ГТ, що беруть участь в оптимізації процесу споживання їжі [63]. Зміни в опіоїдергічній системі тісно пов'язані з прийомом їжі та його дисрегуляцією при ожирінні. Зростає кількість доказів, що вказують на значний вплив МЕЛ на опіоїдергічну систему. Ці ефекти включають позитивне регулювання циркадних рівнів β -ендорфіну, ендогенного агоніста μ -опіоїдних рецепторів, а також зниження рівнів κ -опіоїдних рецепторів [64].

Отже, у сукупності наявні дані демонструють про те, що МЕЛ має потенціал для зниження ІМТ при МС. Однак, результати лише декількох рандомізованих контрольованих досліджень свідчать, що МЕЛ корисний для лікування метаболічних і ССЗ при МС [65].

Висновки

З метою успішного лікування МС може знадобитися «ідеальний» лікарський засіб, який, окрім антагоністичної дії на тригерні фактори МС, здатний коригувати диссомнії. МЕЛ запропонований як допоміжний лікарський засіб у лікуванні ожиріння та пов'язаних із ним метаболічних захворювань, зокрема МС, ЦД2, стеатозу печінки, асоційованого з метаболічною дисфункцією, артеріальної гіпертензії та дисліпопротеїнемій.

МЕЛ є ефективним хронобіотиком, здатним змінювати фазу та амплітуду циркадних ритмів.

МЕЛ також має значні цитопротекторні властивості, запобігає низці наслідків МС на тваринних моделях. Отже, МЕЛ є потенційним кандидатом для лікування ожиріння при МС завдяки його біологічному впливу на метаболізм інсуліну та жирової тканини, ліполіз і мітохондріальні процеси, а також його антиоксидантним і проти-запальним властивостям.

Однак необхідні подальші довгострокові рандомізовані контрольовані дослідження з більшою гетерогенністю хворих на МС, визначенням біомаркерів МЕЛ, особливостей параметрів харчування, фізичних вправ і вживання МЕЛ. Дозу, час і тривалість приймання МЕЛ слід розглядати як варіант лікування серед факторів, що визначають його ефективність. Крім того, необхідно з'ясувати, чи використання МЕЛ в лікуванні МС є ефективним лише для осіб із гіпомелатоніемією або нечутливістю до МЕЛ. Отримані результати будуть надзвичайно корисними для розширення знань про МЕЛ як потенційного допоміжного лікарського засобу в лікуванні МС.

Список використаної літератури

- Donohoe F, Wilkinson M, Baxter E, Brennan DJ. Mitogen-activated protein kinase (MAPK) and obesity-related cancer. *Int J Mol Sci.* 2020 Feb 13;21(4):1241. doi:10.3390/ijms21041241.
- Moschonis G, Trakman GL. Overweight and obesity: the interplay of eating habits and physical activity. *Nutrients.* 2023 Jun 27;15(13):2896. doi:10.3390/nu15132896.
- Serhiyenko V, Serhiyenko A, Segin V, Serhiyenko L. Association of arterial stiffness, N-terminal pro-brain natriuretic peptide, insulin resistance, and left ventricular diastolic dysfunction with diabetic cardiac autonomic neuropathy. *Vessel Plus.* 2022 Feb 17;6:11. doi:10.20517/2574-1209.2021.83.
- Wu PW, Lai YW, Chin YT, Tsai S, Yang TM, Lin WT, et al. Stability and transformation of metabolic syndrome in adolescents: A prospective assessment in relation to the change of cardiometabolic risk factors. *Nutrients.* 2022 Feb 10;14(4):744. doi:10.3390/nu14040744.
- Ziegler D, Porta M, Papanas N, Mota M, Jermendy G, Beltramo E, et al. The role of biofactors in diabetic microvascular complications. *Curr Diabetes Rev.* 2022 Apr 6;18(4):e250821195830. doi:10.2174/1871527320666210825112240.
- Després JP. From syndrome X to cardiometabolic risk: clinical and public health implications. *Proc Nutr Soc.* 2020 Feb;79(1):4-10. doi:10.1017/S0029665119001010.
- Saklayen MG. The global epidemic of the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2018 Feb 26;20(2):12. doi:10.1007/s11906-018-0812-z.
- Mohamed SM, Shalaby MA, El-Shiekh RA, El-Banna HA, Emam SR, Bakr AF. Metabolic syndrome: risk factors, diagnosis, pathogenesis, and management with natural approaches. *Food Chem Adv.* 2023 Dec;3(2):100335. doi:10.1016/j.focha.2023.100335.
- Abood SJ, Abdulsahib WK, Hussain SA, Ismail SH. Melatonin potentiates the therapeutic effects of metformin in women with metabolic syndrome. *Sci Pharm.* 2020 Jun 3;88(2):28. doi:10.3390/scipharm88020028.
- Ferracioli-Oda E, Qawasmi A, Bloch MH. Meta-analysis: melatonin for the treatment of primary sleep disorders. *Focus (Am Psychiatr Publ).* 2018 Jan;16(1):113-8. doi:10.1176/appi.focus.16101.
- Ahmad SB, Ali A, Bilal M, Rashid SM, Wani AB, Bhat RR, et al. Melatonin and health: Insights of melatonin action, biological functions, and associated disorders. *Cell Mol Neurobiol.* 2023 Aug;43(6):2437-58. doi:10.1007/s10571-023-01324-w.
- Genario R, Cipolla-Neto J, Bueno AA, Santos HO. Melatonin supplementation in the management of obesity and obesity-associated disorders: a review of physiological mechanisms and clinical applications. *Pharmacol Res.* 2021;163:105254. doi:10.1016/j.phrs.2020.105254.
- Doan SN, Patel SK, Xie B, Nelson RA, Yee LD. Disrupting the mood and obesity cycle: the potential role of metformin. *Obesities.* 2023 Feb 27; 3(1):59-75. doi:10.3390/obesities3010006.
- Shimobayashi M, Albert V, Woelnerhanssen B, Frei IC, Weissenberger D, Meyer-Gerspach AC, et al. Insulin resistance causes inflammation in adipose tissue. *J Clin Invest.* 2018 Apr 2;128(4):1538-50. doi:10.1172/JCI96139.
- Schwartz MW, Seeley RJ, Zeltser LM, Drewnowski A, Ravussin E, Redman LM, et al. Obesity pathogenesis: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocr Rev.* 2017 Aug 1;38(4):267-96. doi:10.1210/er.2017-00111.
- Reilly SM, Saltiel AR. Adapting to obesity with adipose tissue inflammation. *Nat Rev Endocrinol.* 2017 Nov;13(11):633-43. doi:10.1038/nrendo.2017.90.
- Ehrampoush E, Homayounfar R, Davoodi SH, Zand H, Askari A, Kouhpayeh SA. Ability of dairy fat in inducing metabolic syndrome in rats. *Springerplus.* 2016 Nov 28;5(1):2020. doi:10.1186/s40064-016-3716-x.
- de Farias TDSM, Cruz MM, de Sa RCDC, Severi I, Perugini J, Senzacqua M, et al. Melatonin supplementation decreases hypertrophic obesity and inflammation induced by high-fat diet in mice. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019 Nov 5;10:750. doi:10.3389/fendo.2019.00750.
- Anderson G, Rodriguez M, Reiter RJ. Multiple sclerosis: melatonin, orexin, and ceramide interact with platelet activation coagulation factors and gut-microbiome-derived butyrate in the circadian dysregulation of mitochondria in glia and immune cells. *Int J Mol Sci.* 2019 Nov 5;20(21):5500. doi:10.3390/ijms20215500.
- André C, Guzman-Quevedo O, Rey C, Rémus-Borel J, Clark S, Castellanos-Jankiewicz A, et al. Inhibiting microglia expansion prevents diet-induced hypothalamic and peripheral inflammation. *Diabetes.* 2017 Apr;66(4):908-19. doi:10.2337/db16-0586.
- Sewaybricker LE, Huang A, Chandrasekaran S, Melhorn SJ, Schur EA. The significance of hypothalamic inflammation and gliosis for the pathogenesis of obesity in humans. *Endocr Rev.* 2023 Mar 4;44(2):281-96. doi:10.1210/endeve/bnac023.
- Valdearcos M, Douglass JD, Robblee MM, Dorfman MD, Stifter DR, Bennett ML, et al. Microglial inflammatory signaling orchestrates the hypothalamic immune response to dietary excess and mediates obesity susceptibility. *Cell Metab.* 2017 Jul 5;26(1):185-97.e3. doi:10.1016/j.cmet.2017.05.015.
- Boutin JA, Kennaway DJ, Jockers R. Melatonin: facts, extrapolations and clinical trials. *Biomolecules.* 2023 Jun 5;13(6):943. doi:10.3390/biom13060943.
- Sankar SB, Infante-Garcia C, Weinstock LD, Ramos-Rodriguez JJ, Hierro-Bujalance C, Fernandez-Ponce C, et al. Amyloid beta and diabetic pathology cooperatively stimulate cytokine expression in an Alzheimer's mouse model. *J Neuroinflammation.* 2020 Jan 28;17(1):38. doi:10.1186/s12974-020-1707-x.
- Kreutzer C, Peters S, Schulte DM, Fangmann D, Türk K, Wolff S, et al. Hypothalamic inflammation in human obesity is mediated by environmental and genetic factors. *Diabetes.* 2017 Sep;66(9):2407-15. doi:10.2337/db17-0067.
- Ludwig DS, Aronne LJ, Astrup A, de Cabo R, Cantley LC, Friedman MI, et al. The carbohydrate-insulin model: a physiological perspective on the obesity pandemic. *Am J Clin Nutr.* 2021 Dec 1;114(6):1873-85. doi:10.1093/ajcn/nqab270.
- Besharse JC, McMahon DG. The retina and other light-sensitive ocular clocks. *J Biol Rhythms.* 2016 Jun;31(3):223-43. doi:10.1177/0748730416642657.

Огляди

28. De Sousa Rodrigues ME, Houser MC, Walker DI, Jones DP, Chang J, Barnum CJ, et al. Targeting soluble tumor necrosis factor as a potential intervention to lower risk for late-onset Alzheimer's disease associated with obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes. *Alzheimers Res Ther.* 2019 Dec 31;12(1):1. doi:10.1186/s13195-019-0546-4.
29. Liu Z, Gan L, Luo D, Sun C. Melatonin promotes circadian rhythm-induced proliferation through Clock/histone deacetylase 3/c-Myc interaction in mouse adipose tissue. *J Pineal Res.* 2017 May;62(4):e12383. doi:10.1111/jpi.12383.
30. Hong F, Pan S, Xu P, Xue T, Wang J, Guo Y, et al. Melatonin orchestrates lipid homeostasis through the hepatointestinal circadian clock and microbiota during constant light exposure. *Cells.* 2020 Feb 20;9(2):489. doi:10.3390/cells9020489.
31. Li Y, Ma J, Yao K, Su W, Tan B, Wu X, et al. Circadian rhythms and obesity: Timekeeping governs lipid metabolism. *J Pineal Res.* 2020 Oct;69(3):e12682. doi:10.1111/jpi.12682.
32. Choi Y, Nakamura Y, Akazawa N, Park I, Kwak HB, Tokuyama K, et al. Effects of nocturnal light exposure on circadian rhythm and energy metabolism in healthy adults: A randomized crossover trial. *Chronobiol Int.* 2022 Apr;39(4):602-12. doi:10.1080/07420528.2021.2014517.
33. Serhiyenko VA, Serhiyenko LM, Sehin VB, Serhiyenko AA. Pathophysiological and clinical aspects of the circadian rhythm of arterial stiffness in diabetes mellitus: A minireview. *Endocr Regul.* 2022 Oct 20;56(4):284-94. doi:10.2478/enr-d2022-0031.
34. Ramos-Lopez O, Samblas M, Milagro FI, Riezu-Boj JI, Crujeiras AB, Martinez JA, et al. Circadian gene methylation profiles are associated with obesity, metabolic disturbances and carbohydrate intake. *Chronobiol Int.* 2018 Jul;35(7):969-81. doi:10.1080/07420528.2018.1446021.
35. Poza JJ, Pujol M, Ortega-Albás JJ, Romero O; Insomnia Study Group of the Spanish Sleep Society (SES). Melatonin in sleep disorders. *Neurologia (Engl Ed).* 2022 Sep;37(7):575-85. doi:10.1016/j.nrleng.2018.08.004.
36. Riha RL. The use and misuse of exogenous melatonin in the treatment of sleep disorders. *Curr Opin Pulm Med.* 2018 Nov;24(6):543-8. doi:10.1097/MCP.0000000000000522.
37. Guerrero-Vargas NN, Espitia-Bautista E, Buijs RM, Escobar C. Shift-work: is time of eating determining metabolic health? Evidence from animal models. *Proc Nutr Soc.* 2018 Aug;77(3):199-215. doi:10.1017/S0029665117004128.
38. Bacaro V, Ballesio A, Cerolini S, Vacca M, Poggiogalle E, Donni LM, et al. Sleep duration and obesity in adulthood: An updated systematic review and meta-analysis. *Obes Res Clin Pract.* 2020 Jul-Aug;14(4):301-9. doi:10.1016/j.orcp.2020.03.004.
39. Shih DP, Lin PY, Liang WM, Tseng PC, Kuo HW, Wang JY. Sleep duration and effort-reward imbalance (ERI) associated with obesity and type II diabetes mellitus (T2DM) among Taiwanese middle-aged public servants. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Sep 9;17(18):6577. doi:10.3390/ijerph17186577.
40. Lao XQ, Liu X, Deng HB, Chan TC, Ho KF, Wang F, et al. Sleep quality, sleep duration, and the risk of coronary heart disease: A Prospective Cohort Study with 60,586 adults. *J Clin Sleep Med.* 2018 Jan 15;14(1):109-17. doi:10.5664/jcsm.6894.
41. Cui H, López M, Rahmouni K. The cellular and molecular bases of leptin and ghrelin resistance in obesity. *Nat Rev Endocrinol.* 2017 Jun;13(6):338-51. doi:10.1038/nrendo.2016.222.
42. Peneva VM, Terzieva DD, Mitkov MD. Role of melatonin in the onset of metabolic syndrome in women. *Biomedicines.* 2023 May 30;11(6):1580. doi:10.3390/biomedicines11061580.
43. Zisapel N. New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation. *Br J Pharmacol.* 2018 Aug;175(16):3190-9. doi:10.1111/bph.14116.
44. Sharma R, Sahota P, Thakkar MM. Melatonin promotes sleep in mice by inhibiting orexin neurons in the perifornical lateral hypothalamus. *J Pineal Res.* 2018 Sep;65(2):e12498. doi:10.1111/jpi.12498.
45. Suriagandhi V, Nachiappan V. Protective effects of melatonin against obesity-induced by leptin resistance. *Behav Brain Res.* 2022 Jan 24;417:113598. doi:10.1016/j.bbr.2021.113598.
46. Gao T, Wang Z, Dong Y, Cao J, Lin R, Wang X, et al. Role of melatonin in sleep deprivation-induced intestinal barrier dysfunction in mice. *J Pineal Res.* 2019 Aug;67(1):e12574. doi:10.1111/jpi.12574.
47. Guan Q, Wang Z, Cao J, Dong Y, Chen Y. Mechanisms of melatonin in obesity: A review. *Int J Mol Sci.* 2021 Dec 25;23(1):218. doi:10.3390/ijms23010218.
48. Nikolaev G, Robeva R, Konakchieva R. Membrane melatonin receptors activated cell signaling in physiology and disease. *Int J Mol Sci.* 2021 Dec 31;23(1):471. doi:10.3390/ijms23010471.
49. Ma H, Kang J, Fan W, He H, Huang F. ROR: nuclear receptor for melatonin or not? *Molecules.* 2021 May 4;26(9):2693. doi:10.3390/molecules26092693.
50. Roberts FL, Cataldo LR, Fex M. Monoamines' role in islet cell function and type 2 diabetes risk. *Trends in Molecular Medicine.* 2023 Dec;29(12):1045-58. doi:10.1016/j.molmed.2023.08.009.
51. Patel R, Parmar N, Pramanik Palit S, Rathwa N, Ramachandran AV, Begum R. Diabetes mellitus and melatonin: Where are we? *Biochimie.* 2022 Nov;202:2-14. doi:10.1016/j.biochi.2022.01.001.
52. Song J, Zhang H, Wang Z, Xu W, Zhong L, Cao J, et al. The role of FABP5 in radiation-induced human skin fibrosis. *Radiat Res.* 2018 Feb;189(2):177-86. doi:10.1667/RR14901.1.
53. Chen J, Xia H, Zhang L, Zhang H, Wang D, Tao X. Protective effects of melatonin on sepsis-induced liver injury and dysregulation of gluconeogenesis in rats through activating SIRT1/STAT3 pathway. *Biomed Pharmacother.* 2019 Sep;117:109150. doi:10.1016/j.biopha.2019.109150.
54. Santos RMD, Machado NEDS, Cantiga-Silva C, Belardi BE, Tsosura TV, Chiba FY, et al. Modulatory influence of melatonin on apical periodontitis in Wistar rats fed a high-fat diet. *Arch Oral Biol.* 2023 Sep;153:105749. doi:10.1016/j.archoralbio.2023.105749.
55. Gomes PRL, Vilas-Boas EA, Leite EA, Munhoz AC, Lucena CF, Amaral FGD, et al. Melatonin regulates maternal pancreatic remodeling and B-cell function during pregnancy and lactation. *J Pineal Res.* 2021 Aug;71(1):e12717. doi:10.1111/jpi.12717.
56. Ferreira MA Jr, Azevedo H, Mascarello A, Segretti ND, Russo E, Russo V, et al. Discovery of ACH-000143: A novel potent and peripherally preferred melatonin receptor agonist that reduces liver triglycerides and steatosis in diet-induced obese rats. *J Med Chem.* 2021 Feb 25;64(4):1904-29. doi:10.1021/acs.jmedchem.0c00627.
57. Overberg J, Kalveram L, Keller T, Krude H, Kühnen P, Wiegand S. Interactions between nocturnal melatonin secretion, metabolism, and sleeping behavior in adolescents with obesity. *Int J Obes (Lond).* 2022 May;46(5):1051-8. doi:10.1038/s41366-022-01077-4.
58. McMullan CJ, Curhan GC, Schernhammer ES, Forman JP. Association of nocturnal melatonin secretion with insulin resistance in nondiabetic young women. *Am J Epidemiol.* 2013 Jul 15;178(2):231-8. doi:10.1093/aje/kws470.
59. Reutrakul S, Van Cauter E. Sleep influences on obesity, insulin resistance, and risk of type 2 diabetes. *Metabolism.* 2018 Jul;84:56-66. doi:10.1016/j.metabol.2018.02.010.
60. Cipolla-Neto J, Amaral F. Melatonin as a hormone: New physiological and clinical insights. *Endocr Rev.* 2018 Dec 01;39(6):990-1028. doi:10.1210/er.2018-00084.5094958.
61. Sun H, Wang X, Chen J, Gusdon AM, Song K, Li L, et al. Melatonin treatment improves insulin resistance and pigmentation in obese patients with acanthosis nigricans. *Int J Endocrinol.* 2018 Mar 12;2018:2304746. doi:10.1155/2018/2304746.
62. Biggio G, Biggio F, Talani G, Mostallino MC, Aguglia A, Aguglia E, et al. Melatonin: from neurobiology to treatment. *Brain Sci.* 2021 Aug 25;11(9):1121. doi:10.3390/brainsci11091121.
63. Ding M, Feng N, Tang D, Feng J, Li Z, Jia M, et al. Melatonin prevents Drp1-mediated mitochondrial fission in diabetic hearts through SIRT1-PGC1 α pathway. *J Pineal Res.* 2018 Sep;65(2):e12491. doi:10.1111/jpi.12491.
64. Pecina M, Karp JF, Mathew S, Todtenkopf MS, Ehrich EW, Zubietta JK. Endogenous opioid system dysregulation in depression: implications for new therapeutic approaches. *Mol Psychiatry.* 2019 Apr;24(4):576-87. doi:10.1038/s41380-018-0117-2.
65. Cardinali DP, Brown GM, Pandi-Perumal SR. Melatonin's benefits and risks as a therapy for sleep disturbances in the elderly: current insights. *Nat Sci Sleep.* 2022 Oct 14;14:1843-55. doi:10.2147/NSS.S380465.

Список скорочень

ГТ – гіпоталамус
ІР – інсулінова резистентність
МЕЛ – мелатонін
МС – метаболічний синдром
ІТТ – порушення толерантності до глюкози
ЦД2 – цукровий діабет 2-го типу
cAMP – cyclic adenosine monophosphate
HFD – high fat diet
MT – melatonin receptor

Metabolic syndrome, obesity, insulin resistance and melatonin

V.A. Serhiyenko, V.B. Sehin, M.Ye. Hotsko, L.M. Serhiyenko, A.A. Serhiyenko

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

Abstract. The metabolic syndrome (MetS) is a cluster of risk factors for cardiovascular disease including obesity, dyslipoproteemia, chronic low-grade inflammation, oxidative stress, and insulin resistance. Furthermore, individuals suffering from MetS experience dyssomnia, insomnia, and other disruptions in their circadian rhythm, which are linked to accelerated weight gain, the onset of type 2 diabetes mellitus, and cardiovascular disease. Therefore, for the successful treatment of MetS, a potential adjuvant drug is needed that, in addition to antagonizing the trigger factors of MetS, could also correct dyssomnias. Melatonin (MEL) is an effective chronobiotic capable of altering the phase and amplitude of circadian rhythms. There is strong evidence for a link between circadian clock disruption and the development of obesity, and MEL is thought to be involved in energy metabolism and body weight regulation. Remodeling of hypothalamic structures can negatively affect the function of neuroendocrine regulatory circuits and contribute to the development of obesity. Intracellular crosstalk between MEL and insulin signaling pathways may be involved in cellular mechanisms controlling body weight and circadian blood glucose rhythms. There is a significant correlation between MEL and insulin levels in patients with MetS, as well as between the MEL/insulin ratio and changes in blood lipid profile. MEL deficiency or impaired neurohormone receptor expression are associated with obesity, hypertension, MetS, and type 2 diabetes mellitus. In addition, MEL and its drugs have proven effective in restoring circadian rhythm and correcting disorders associated with obesity. However, questions remain unclear about the specific effects of MEL on the course of obesity in MetS. The review examines some issues of the pathogenetic links of MetS, in particular, the significance of obesity, neuroinflammatory reactions in the hypothalamus, dyssomnia, and insulin resistance. Particular attention is paid to describing the features of the mechanisms of MEL action, as well as analyzing data from experimental and clinical trials.

Key words: metabolic syndrome, obesity, dyssomnia, insulin resistance, melatonin.

Для цитування: Сергієнко В.О., Сегін В.Б., Гоцько М.Є., Сергієнко Л.М., Сергієнко О.О. Метаболічний синдром, ожиріння, інсулінова резистентність і мелатонін. *Ендокринологія*. 2024;29(1):58-65. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-1.58.

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

Відомості про авторів: Сергієнко Вікторія Олександрівна, д-рка мед. наук, професорка кафедри ендокринології, проректорка з наукової роботи, ORCID: 0000-0002-6414-0956; Сегін Володимир Богданович, аспірант кафедри ендокринології, ORCID: 0000-0002-8046-8011; Гоцько Марта Євстахіївна, канд. мед. наук, доцентка кафедри ендокринології, ORCID: 0000-0003-3490-6196; Сергієнко Людмила Михайлівна, канд. біол. наук, доцентка кафедри медичної біології та генетики, ORCID: 0000-0001-9873-9847; Сергієнко Олександр Олексійович, д-р мед. наук, професор кафедри ендокринології, ORCID: 0000-0001-7519-2279.

Особистий внесок: Сергієнко В.О. – вивчення літератури, аналіз літературних джерел і написання тексту; Сегін В.Б. – вивчення літератури, аналіз літературних джерел і написання тексту; Гоцько М.Є. – аналіз літературних джерел і написання тексту; Сергієнко Л.М. – аналіз літературних джерел і написання тексту; Сергієнко О.О. – аналіз літературних джерел, написання та редагування тексту.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування МОН України за планом науково-дослідної роботи «Особливості патогенезу, діагностики та лікування захворювань серцево-судинної, травної, ендокринної та дихальної систем в клініці та експерименті» (№ держреєстрації 0120U002142).

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

Стаття: надійшла до редакції 12.01.2024 р.; перероблена 21.01.2024 р.; прийнята до друку 08.03.2024 р.; надрукована 30.03.2024 р.

For citation: Serhiyenko VA, Sehin VB, Hotsko MYe, Serhiyenko LM, Serhiyenko AA. Metabolic syndrome, obesity, insulin resistance and melatonin. *Endokrynologia*. 2024;29(1): 58-65. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-1.58.

Correspondence address: Serhiyenko Victoria Alexandrivna, serhiy-enkov@gmail.com; Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekar-ska Str., 69, Lviv 79010, Ukraine.

Information about the authors: Serhiyenko Victoria Alexandrivna, Dr. Sci. (Medicine), Professor of the Department of Endocrinology, Vice-rector for Scientific Research, ORCID: 0000-0002-6414-0956; Sehin Volodymyr Bogdanovich, PhD-student at the Department of Endocrinology, ORCID: 0000-0002-8046-8011; Hotsko Marta Evstakhiivna, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor of the Department of Endocrinology, ORCID: 0000-0003-3490-6196; Serhiyenko Ludmila Mykhaylivna, Cand. Sci. (Biology), Associate Professor of the Department of Medical Biology and Genetics, ORCID: 0000-0001-9873-9847; Serhiyenko Alexandr Alexeevich, Dr. Sci. (Medicine), Professor of the Department of Endocrinology, ORCID: 0000-0001-7519-2279.

Personal contribution: Serhiyenko V.A. – study of literature, analysis of literary sources and writing a text; Sehin V.B. – study of literature, analysis of literary sources and writing a text; Hotsko M.Ye. – analysis of literary sources and writing a text; Serhiyenko L.M. – analysis of literary sources and writing a text; Serhiyenko A.A. – analysis of literature sources and text editing.

Funding: the article was prepared within the budgetary funding of the Ministry of Education and Science of Ukraine under the plan of research work «Features of pathogenesis, diagnosis and treatment of cardiovascular, digestive, endocrine and respiratory system diseases in clinic and experiment» (state registration number 0120U002142).

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

Article: received January 12, 2024; revised January 21, 2024; accepted March 08, 2024; published March 30, 2024.

Гіпотеза щодо ефектів супресивної терапії в пацієнтів із папілярними карциномами щитоподібної залози

М.Ю. Болгов,
О.В. Омельчук,
І.Р. Янчій

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

Резюме. Мета. Визначити ефективність використання супресивної терапії тиреоїдними гормонами (СТТГ) за даними госпітального реєстру та запропонувати оптимальні умови її використання. **Матеріал і методи.** Матеріалом дослідження стали результати спостереження за пацієнтами, яким була виконана тиреоїдектомія в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» з приводу папілярної тиреоїдної карциноми. Умовами включення до групи аналізу була наявність даних: рівень ТТГ, дані радіойодтерапії, сонографічного дослідження та пункційної біопсії, якщо така виконувалась. Всього таких пацієнтів із терміном спостереження не менше ніж рік виявилось 2781. Середній термін спостереження в групі пацієнтів становив 5,8 року, максимальний – 31 рік. Пацієнтів із використанням СТТГ було 576, без використання супресії – 2205. Пацієнтів, у яких за час спостереження виникли рецидиви було 263. Порівнювались групи з використанням СТТГ та без такої за ознакою виникнення рецидивів. Аналіз термінів виникнення рецидивів проведено за окремими періодами від лікування (хірургічного чи радіойодом) до виникнення рецидиву. За такої умови в одного пацієнта могло бути кілька таких періодів. Порівняння термінів проводили за методикою Kaplan-Meier шляхом побудови відповідних кривих та розрахунку статистичної значущості розбіжностей між ними за методиками Log-Rank Test, Alternative Log-Rank Test, Wilcoxon Test та Tarone-Ware Test. **Результати.** Виявлено статистично значиму перевагу наявності рецидивів серед чоловіків, що збігається із загально визнаним фактом більшої агресивності в них усіх карцином щитоподібної залози (ЩЗ), та, зокрема, папілярних. За випадками використання СТТГ статистично значущої різниці за статтю не було виявлено. Розподіл за віком на час первинної операції (діти до 18 років та дорослі) та наявністю рецидиву виявив статистично значиму перевагу дітей, причому суттєву, хоча загальна кількість пацієнтів у віці до 18 років у досліджуваній групі становила лише 7,6%. Показано, що загальна кількість випадків рецидиву в групах із використанням СТТГ та без неї статистично не відрізнялась, але час виникнення рецидиву при аналізі за періодами був статистично значимо більший у групі з використанням СТТГ. **Висновки.** У випадках відсутності ефективності СТТГ, з огляду на негативні її наслідки, зокрема на саму пухлину через інтегрин $\alpha V\beta 3$, можливо розглядати перехід на замісну терапію тироксином. Автори пропонують гіпотезу, що використання СТТГ лише збільшує час виникнення проявів рецидиву, але не може впливати на факт їх виникнення.

Ключові слова: папілярна тиреоїдна карцинома, супресивна терапія тиреоїдними гормонами, замісна терапія тироксином.

Історія використання СТТГ має давній початок. Ще в 1896 р. George Thomas Beatson доповів про два випадки успішного лікування злоякісних пухлин gl. mamma препаратами ЩЗ [1]. Але першість у використанні тиреоїдних гормонів саме при злоякісних пухлинах ЩЗ, визнається за Thomas Dunhill, який у Леттсомських лекціях, прочитаних під егідою Лондонського медичного товариства в 1937 році, повідомив про успішне лікування двох пацієнтів [2]. З того часу кількість робіт, присвячених СТТГ, постійно збільшується і на сьогодні вона присутня в усіх сучасних рекомендаціях [3-5]. Чисельними дослідженнями неодноразово було підтверджено ефективність використання СТТГ у пацієнтів і високодиференційованими тиреоїдними карциномами (ВДТК) [6-8].

Поряд із цим, існують не менш численні публікації, впритул до останніх років, щодо негативних наслідків СТТГ на серцево-судинну, кісткову, м'язову, нервову та інші системи [9-11]. Зрозуміло, що ці дані поставили питання щодо меж застосування СТТГ. Так, ще наприкінці минулого століття David Coorer на основі спостереження за 617 пацієнтами з папілярним та 66 із фолікулярним раком ЩЗ, які спостерігалися протягом від 1,0 до 8,6 року, прийшов до висновку, що концепція про необхідність значного пригнічення тиреотропного гормону гіпофіза (ТТГ) в пацієнтів із низьким ризиком не підтверджується, але така можливість зберігається в пацієнтів із високим ризиком [12]. Ця думка була неодноразово висвітлена різними дослідниками [7, 13, 14] та лягла в основу рекомендацій Американської тиреоїдної асоціації (The American Thyroid Association) 2015 року, де було запропоновано граничні значення ТТГ при СТТГ для груп із різним ризиком [3]. З того часу все більше публікацій стосуються диференційованого підходу щодо призначення СТТГ [15, 16].

Але сумніви щодо ефективності СТТГ також існують. Так, у докладному огляді історії та використання СТТГ визнається, що вона не завжди має успіх та низкою авторів ставиться під сумнів необхідність широкого її застосування у всіх пацієнтів [17]. Ще наприкінці минулого сторіччя було висловлено думку, що ТТГ є лише одним із багатьох чинників росту і що деякі пухлини ЩЗ ростуть незалежно від ТТГ, а інші навіть інгібуються ним, що вимагає дуже прискіпливого ставлення до призначення СТТГ [18].

У деяких публікаціях наголошується, що призначення СТТГ може не мати ефекту навіть для пацієнтів із високим ризиком [19]. У цьому контексті, на наш погляд, важливо зазначити, що певні сумніви в оптимальності теперішніх підходів до СТТГ висловлювались навіть авторами, на яких посилається АТА в рекомендаціях 2015 р. [20, 21]. На сьогодні є значна кількість робіт, у яких висловлюється думка щодо необхідності зменшення агресивності лікування ВДТК та ширшого використання органозбережних підходів та замісних доз тиреоїдних гормонів [22-24]. Однак в останні роки в літературі переважає думка щодо ефективності СТТГ у пацієнтів із ВДТК та обговорюються лише межі її застосування в пацієнтів із тими чи іншими ризиками, стадіями, ознаками [25, 26].

Таким чином, дослідження ефективності СТТГ та меж її застосування залишається актуальним та остаточно не вирішеним питанням. В одній з останніх публікацій Zhang et al. наголошують, що «наявні дані не підтверджують однозначно переваги цієї терапії», маючи на увазі саме СТТГ [27]. Наша клініка має великий досвід лікування пацієнтів із ВДТК упродовж багатьох десятиліть, зокрема після Чорнобильської катастрофи, що надає нам можливості оцінки віддалених результатів лікування цієї групи хворих та, зокрема, визначення ефективності та особливостей застосування СТТГ. Гіпотеза, яку було покладено в основу дослідження, полягала в тому, що СТТГ може пригнічувати темпи росту рецидивів та метастазів, але не може змінити сам факт їх наявності чи запобігти їх виникненню.

Матеріал і методи

Матеріалом дослідження стали результати спостереження за пацієнтами, яким була виконана тиреоїдектомія в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» з приводу папілярної тиреоїдної карциноми (ПТК). Аналіз даних було проведено на основі інформації електронного реєстру пацієнтів, який працює в клініці та поліклініці з 1996 року і на сьогодні налічує понад 370 000 амбулаторних карток.

Умовами включення до групи аналізу була наявність даних про первинну операцію (із патогістологічним висновком «папілярна карцинома ЩЗ») та інформації про післяопераційне

Наукові гіпотези

спостереження: рівні ТТГ, дані радіойодтерапії, сонографічного дослідження та пункційної біопсії, якщо така виконувалась.

Усього таких пацієнтів із терміном спостереження не менше ніж рік виявилось 2781 (для зручності надалі ця група буде згадуватись як «група пацієнтів», на відміну від «групи періодів», про яку буде сказано згодом). Середній термін спостереження в групі пацієнтів становив 5,8 року, максимальний – 31 рік. Ознакою використання СТТГ вважали середній рівень ТТГ (референтні значення 0,4-4: мОд/л) нижче 0,2, враховуючи, що в цьому дослідженні ми не розподіляли пацієнтів окремо за групами ризику (у рекомендаціях АТА 2015 р. для низького, середнього та високого ризику пропонуються відповідно рівні: 0,5-2,0; 0,1-0,5 та менш як 0,1 мОд/л). За такої умови пацієнтів із використанням СТТГ було всього 576, без використання супресії – 2205. Пацієнтів, у яких за час спостереження виникли рецидиви було 263. Порівнювались групи з використанням СТТГ та без такої за ознакою виникнення рецидивів.

Другим питанням, на яке ми прагнули відповісти в межах цього дослідження, було порівняння термінів виникнення рецидивів при використанні СТТГ та без такої. Для цього були потрібні періоди, коли пацієнт спостерігався від проведення лікування до виникнення рецидиву. Проведення радіойодтерапії також враховували як етап лікування, бо вона могла впливати на пухлину, тобто також приводити до її знищення. Таким чином, було сформовано окремі періоди спостереження (від лікування до виникнення рецидиву) за якими проводилось порівняння («група періодів»). Зрозуміло, що в цю групу потрапили лише випадки наявності рецидивів (за пункційною біопсією, скануванням після радіойодтерапії чи патогістологічним висновком). За такої умови в одного пацієнта могло бути кілька таких періодів.

Для аналізу з електронного реєстру було відібрано тільки періоди з терміном понад рік, зважаючи на те, що менші скоріше за все були наслідком нерадикального лікування. Усього таких періодів із терміном більше як рік було 430. Періодів із використанням СТТГ було 143, без використання 287. Ознакою використання СТТГ, як і в першій групі, вважали середній рівень ТТГ нижче 0,2. Середня тривалість періодів спостереження становила 3,6 року, у групі з використанням СТТГ – 4,4 року, у групі без ви-

користання – 3,2 року. До групи періодів також включали тільки випадки ПТК.

Аналіз даних було проведено стандартними методами варіаційної статистики, зокрема використовувались порівняння з визначенням критерію χ^2 та побудова кривих за методикою Kaplan-Meier.

Дослідження проводилися 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), до 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.

Результати та обговорення

Для визначення ефективності СТТГ за ознакою виникнення рецидиву було проаналізовано групу пацієнтів (2781 випадок). На початку оцінювали загальні характеристики цієї групи, зокрема за наявністю рецидиву та статтю (**табл. 1**). Статистично значуща перевага наявності рецидивів серед чоловіків збігається із загальноновизнаним фактом більшої агресивності в них карцином взагалі, та ПТК зокрема, але в нашій групі ця перевага була дуже суттєвою з вірогідністю помилки не більше 0,5%.

У контексті запланованого аналізу, важливою характеристикою групи був також розподіл пацієнтів за використанням СТТГ серед чоловіків та жінок. Вірогідної різниці не було, тобто можна вважати, що за використанням СТТГ чоловіки та жінки не відрізнялись (**табл. 2**).

Розподіл за віком на час первинної операції (діти до 18 років та дорослі) та наявністю рецидиву виявив статистично значиму перевагу дітей, при чому суттєву, хоча загальна кількість пацієнтів у віці до 18 років у досліджуваній групі становила лише 7,6% (**табл. 3**).

Таблиця 1. Характеристика групи пацієнтів із ПТК за ознакою виникнення рецидиву і статтю, n (%)

Table 1. Characteristics of the patient group with papillary thyroid carcinoma (PTC) according to the sign of relapse and sex, n (%)

Групи Groups	Всього In total	Чоловіча Male	Жіноча Female	χ^2	p
Без рецидивів Without relapses	2518 (90,54)	429 (87,02)	2089 (91,30)	8,7	<0,005
Рецидиви Relapses	263 (9,46)	64 (12,98)	199 (8,70)		
Всього In total	2781 (100,00)	493 (100,00)	2288 (100,00)		

Таблиця 2. Розподіл пацієнтів із ПТК за використанням СТТГ та статтю, n (%)

Table 2. Distribution of patients with PTC according to the use of thyroid hormone suppression therapy (THST) and sex, n (%)

Групи Groups	Всього In total	Чоловіча Male	Жіноча Female	χ^2	p
СТТГ THST	576 (20,71)	101 (20,49)	475 (20,76)	0,02	>0,05
Без СТТГ Without THST	2205 (79,29)	392 (79,51)	1813 (79,24)		
Всього In total	2781 (100,00)	493 (100,00)	2288 (100,00)		

Таблиця 3. Розподіл дітей (до 18 років) та дорослих із ПТК за наявністю рецидиву, n (%)

Table 3. Distribution of children (up to 18 years) and adults with PTC according to the presence of relapse, n (%)

Групи Groups	Всього In total	Діти Children	Дорослі Adult	χ^2	p
Без рецидивів Without relapses	2518 (90,54)	179 (84,83)	2339 (91,01)	8,7	<0,005
Рецидиви Relapses	263 (9,46)	32 (15,17)	231 (8,99)		
Всього In total	2781 (100,00)	211 (100,00)	2570 (100,00)		

Треба зауважити, що переважна кількість дітей у нашій клініці спостерігалась після аварії на Чорнобильській АЕС, починаючи з 90-х років та вже на початку XXI сторіччя їх кількість почала зменшуватись, але і досі не досягла дочорнобильського рівня (рис. 1).

На думку переважної більшості дослідників (та нашу) вже і не досягне, причому, у першу чергу, за рахунок покращення діагностики та виявлення маленьких новоутворень на більш ранніх стадіях.



Рис. 1. Динаміка кількості операцій на ЩЗ та лімфовузлах шії з приводу карцином ЩЗ в дітей за даними госпітального реєстру

Fig. 1. Dynamics of the number of surgical interventions on the thyroid gland and neck lymph nodes for thyroid carcinoma in children according to the data of hospital registry

Було також проведено порівняння груп дітей до 18 років та дорослих за використанням СТТГ (табл. 4).

Таблиця 4. Розподіл дітей до 18 років та дорослих із ПТК за використанням СТТГ, n (%)

Table 4. Distribution of children under 18 years of age and adults with PTC by use of THST, n (%)

Групи Groups	Всього In total	Діти Children	Дорослі Adult	χ^2	p
СТТГ THST	576 (20,71)	64 (30,33)	512 (19,92)	12,87	<0,001
Без СТТГ Without THST	2205 (79,29)	147 (69,67)	2058 (80,08)		
Всього In total	2781 (100,00)	211 (100,00)	2570 (100,00)		

Перевага використання СТТГ у дітей виявилась дуже значною з вірогідністю помилки не більше 0,1%.

Головним питанням у цьому дослідженні було порівняння випадків із використанням СТТГ та без нього в пацієнтів за відсутності та наявності рецидивів ПТК. Хоча відсоток випадків без рецидивів і є більшим при використанні СТТГ,

Наукові гіпотези

ця перевага не є статистично значимою та складає лише 0,54% (табл. 5).

Аналогічне порівняння було проведено по групі дітей та підлітків (табл. 6). Хоча значення χ^2 було трохи вищим, ніж за всією групою, але статистично значимої різниці окремо по групі дітей також не було виявлено.

Таблиця 5. Розподіл пацієнтів із ПТК за використанням СТТГ та наявністю рецидиву, n (%)

Table 5. Distribution of patients with PTC according to the use of THST and the presence of relapse, n (%)

Групи Groups	Всього In total	Без СТТГ Without THST	СТТГ THST	χ^2	p
Без рецидивів Without relapses	2518 (90,54)	1994 (90,43)	524 (90,97)	0,16	>0,05
Рецидиви Relapses	263 (9,46)	211 (9,57)	52 (9,03)		
Всього In total	2781 (100,00)	2205 (100,00)	576 (100,00)		

Таблиця 6. Розподіл дітей (до 18 років) із ПТК за використанням СТТГ та наявністю рецидиву, n (%)

Table 6. Distribution of children (up to 18 years old) with PTC, according to the use of STWTH and the presence of relapse, n (%)

Групи Groups	Всього In total	Без СТТГ Without THST	СТТГ THST	χ^2	p
Без рецидивів Without relapses	179 (84,83)	122 (82,99)	57 (89,06)	1,28	>0,05
Рецидиви Relapses	32 (15,17)	25 (17,01)	7 (10,94)		
Всього In total	211 (100,00)	147 (100,00)	64 (100,00)		

Таким чином, по групі пацієнтів не було виявлено статистично значущої різниці в кількості рецидивів як при використанні СТТГ, так і без неї, зокрема й окремо за групою дітей до 18 років. Треба нагадати, що ми намагались охопити всі випадки, наявні в електронному реєстрі, щоб мати можливість аналізувати максимально довші періоди спостереження. Як було вже зазначено максимальний період становив 31 рік.

На сьогодні в переважній більшості публікацій (як зазначалось у розділі актуальності) ефективність використання СТТГ розподіляється за групами ризику відповідно до рекомендацій ATA 2015 р. [3]. Ми не мали технічної можливості провести порівняння всієї групи пацієнтів за всіма ознаками, які пропонуються для стратифікації ризику, у першу чергу тому, що за значною кількістю випадків вже не може бути зібрана необхідна інформація, але всі пацієнти з досліджуваної групи мають встановлені рубрики за класифікацією TNM сьомої редакції. Зазначимо також, що різниця між сьомою та восьмою рубрикаціями за TNM стосуються лише деяких нюансів розподілу між категоріями T3 та T4 (T1 та T2 не зазнали змін). Водночас, градації за категорією T у класифікації TNM є важливою ознакою агресивності пухлини.

Розподіл пацієнтів групи окремо за T1, T2 та сумісно T1+T2 (за класифікацією TNM) також не виявив статистично значущих розбіжностей у відсотках рецидивів між отримувачами СТТГ та тими, хто її не отримував ($p > 0,05$, як і в групі в цілому). Це погоджується з численними публікаціями про відсутність ефекту СТТГ в групах низького та середнього ризику за рекомендаціями ATA 2015 р.

Натомість у групі з категорією T3 за класифікацією TNM було виявлено статистично значущу різницю у виникненні рецидивів між тими, хто отримував СТТГ та тими, у кого проводилась лише замісна терапія (χ^2 6,01; $p < 0,025$). Ще навіть трохи більшу, хоч і незначно, статистичну значущість (χ^2 6,23) ми отримали в групі, де було поєднано пацієнтів із T3 та T4 (табл. 7).

Таблиця 7. Використання СТТГ та наявність рецидиву в пацієнтів із ПТК з категоріями T3 та T4 за класифікацією TNM, n (%)

Table 7. The use of STWTH and the presence of relapse in patients with PTC with categories T3 and T4 according to the TNM classification, n (%)

Групи Groups	Всього In total	Без СТТГ Without THST	СТТГ THST	χ^2	p
Без рецидивів Without relapses	491 (80,09)	352 (77,71)	139 (86,88)	6,23	<0,025
Рецидиви Relapses	122 (19,91)	101 (22,29)	21 (13,12)		
Всього In total	613 (100,00)	453 (100,00)	160 (100,00)		

Подальший всебічний аналіз групи пацієнтів із категоріями T3 та T4 за класифікацією TNM дозволив з'ясувати, що, якщо брати в розрахунок лише пацієнтів із терміном спостереження, починаючи з двох років, то статистична значущість у групах зникає (табл. 8).

Таблиця 8. Використання СТТГ та наявність рецидиву в пацієнтів із ПТК із терміном спостереження 2 роки та більше (категорії T3 та T4 за класифікацією TNM), n (%)

Table 8. The use of STWTH and the presence of relapse in patients with PTC with a follow-up period of 2 years or more (categories T3 and T4 according to the TNM classification), n (%)

Групи Groups	Всього In total	Без СТТГ Without THST	СТТГ THST	χ^2	p
Без рецидивів Without relapses	407 (86,97)	276 (85,71)	131 (89,73)	1,43	>0,05
Рецидиви Relapses	61 (13,03)	46 (14,29)	15 (10,27)		
Всього In total	468 (100,00)	322 (100,00)	146 (100,00)		

Зі збільшенням терміну спостереження (якщо скласти групу тільки з пацієнтів 3, 4, 5 і більше років) критерій χ^2 тільки зменшується, тобто різниця в групах стає все меншою. Так, порівнюючи використання СТТГ та наявності рецидиву в групі з терміном спостереження більше ніж 5 років критерій χ^2 становить вже 0,01 (табл. 9). Таким чином, і серед пацієнтів із категоріями T3 та T4 за класифікацією TNM статистичну значущість розбіжностей між використанням СТТГ та замісною терапією можна отримати лише на всій групі, яка включає випадки спостереження, починаючи з одного року. Треба також зауважити, що кількість випадків із терміном спостереження понад 5 років у нашій групі залишається достатньою для статистичного аналізу (найменше значення в таблиці даних дорівнює 10).

Серед дітей (до 18 років) проведення аналогічного порівняння тільки серед пацієнтів із категоріями T3 та T4 (за класифікацією TNM) за методикою χ^2 виявилось неможливим, бо випадків рецидиву при використанні СТТГ було лише 4, а мінімальне допустиме значення для проведення коректного розрахунку дорівнює 5 (табл. 10). Але за точним критерієм Фішера таке

порівняння можливе в цих групах і воно засвідчило відсутність статистично значущих розбіжностей (при однопрохідному тесті $p=0,12$; при двопрхідному $p=0,41$).

Таблиця 9. Використання СТТГ та наявність рецидиву в пацієнтів із ПТК із терміном спостереження більше 5 років (категорії T3 та T4 за класифікацією TNM), n (%)

Table 9. The use of STWTH and the presence of relapse in patients with PTC with a follow-up period of more than 5 years (categories T3 and T4 according to the TNM classification), n (%)

Групи Groups	Всього In total	Без СТТГ Without THST	СТТГ THST	χ^2	p
Без рецидивів Without relapses	244 (90,71)	144 (90,57)	100 (90,91)	0,01	>0,05
Рецидиви Relapses	25 (9,29)	15 (9,43)	10 (9,09)		
Всього In total	269 (100,00)	159 (100,00)	110 (100,00)		

Таблиця 10. Використання СТТГ та наявність рецидиву в пацієнтів до 18 років із ПТК із категоріями T3 та T4 за класифікацією TNM, n (%)

Table 10. The use of STWTH and the presence of relapse in patients under 18 years of age with PTC with categories T3 and T4 according to the TNM classification, n (%)

Групи Groups	Всього In total	Без СТТГ Without THST	СТТГ THST	χ^2	p
Без рецидивів Without relapses	77 (78,57)	53 (75,71)	24 (85,71)	1,19	>0,05
Рецидиви Relapses	21 (21,43)	17 (24,29)	4 (14,29)		
Всього In total	98 (100,00)	70 (100,00)	28 (100,00)		

Примітка: Точний тест Фішера (однопрохідний): 0,12; Точний тест Фішера (двопрохідний): 0,41.

Note: Fisher's exact test (one-tailed): 0.12; Fisher's exact test (two-tailed): 0.41.

Зрозуміло, що подальше обмеження групи (тільки пацієнтами з більшими термінами спостереження) не зможе бути коректно статистично обчислено через недостатню кількість випадків у групах.

Другим етапом нашого дослідження було порівняння термінів виникнення рецидивів при ви-

Наукові гіпотези

користанні СТТГ та без неї. Для цього, як було докладно описано в розділі матеріалів та методів, було створено групу періодів (від лікування до виникнення, точніше фіксації, рецидиву). Всього періодів із терміном рік та більше в електронному реєстрі знайдено 430 (143 з використанням СТТГ та 287 без).

Використовуючи дати початку та закінчення періоду (до виникнення рецидиву) проведено аналіз за методикою Kaplan-Meier, побудовано відповідні криві та розрахована статистична значущість розбіжностей між ними за методами Log-Rank Test, Alternative Log-Rank Test, Wilcoxon Test та Tarone-Ware Test (рис. 2). Виявлено статистично значиму різницю між кривими за всіма методиками розрахунку (отримано $p < 0,025$; $p < 0,01$). Тобто періоди виникнення рецидиву були статистично значимо більшими при використанні СТТГ.

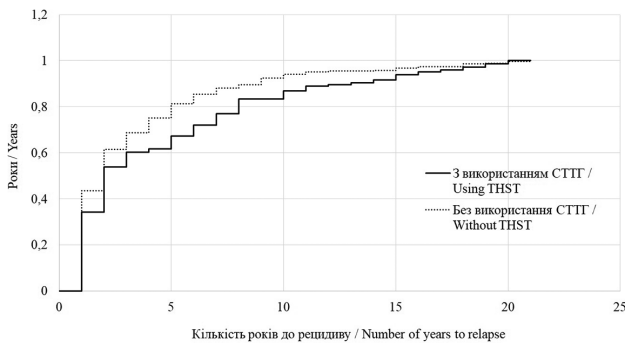


Рис. 2. Порівняння термінів виникнення рецидивів при використанні СТТГ та без неї (430 випадків із терміном спостереження рік та більше)

Примітка: Лог-ранг тест = 5,035 ($p < 0,025$), Альт. Лог-ранг тест = 7,242 ($p < 0,010$), Тест Вілкоксона = 6,353 ($p < 0,025$), Тест Тароне-Вере = 7,659 ($p < 0,010$).

Fig. 2. Comparison of the relapse periods with and without THST (430 cases with a follow-up period of one year or more)

Note. Log-Rank Test = 5.035 ($p < 0.025$), Alt. Log-Rank Test = 7.242 ($p < 0.010$), Wilcoxon Test = 6.353 ($p < 0.025$), Tarone-Ware Test = 7.659 ($p < 0.010$).

Аналогічно було проведено побудову кривих у групі періодів із терміном виникнення рецидиву 2 роки та більше (рис. 3). У цій групі було 205 періодів (72 з використанням СТТГ та 133 без). Статистична значущість розбіжностей виявилась ще трохи більшою (отримано $p < 0,025$; $p < 0,01$; $p < 0,005$).

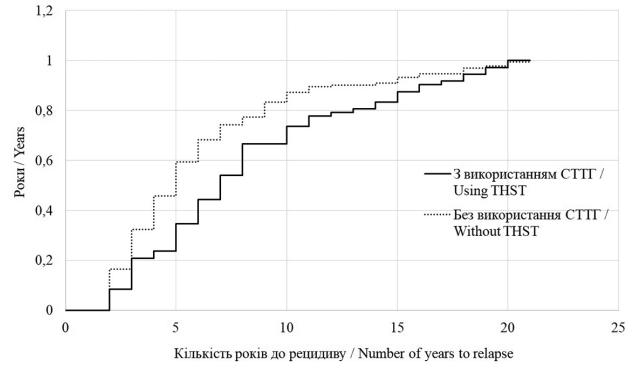


Рис. 3. Порівняння термінів виникнення рецидивів при використанні СТТГ та без неї (205 випадків із терміном спостереження 2 роки та більше)

Примітка: Лог-ранг тест = 5,480 ($p < 0,025$), Альт. Лог-ранг тест = 6,800 ($p < 0,010$), Тест Вілкоксона = 10,403 ($p < 0,005$), Тест Тароне-Вере = 9,778 ($p < 0,005$).

Fig. 3. Comparison of relapse periods with and without THST (205 cases with a follow-up period of 2 years or more)

Note. Log-Rank Test = 5.480 ($p < 0.025$), Alt. Log-Rank Test = 6.800 ($p < 0.010$), Wilcoxon Test = 10.403 ($p < 0.005$), Tarone-Ware Test = 9.778 ($p < 0.005$).

Таким чином, за результатами аналізу періодів виникнення рецидивів можна стверджувати, що вони статистично значимо довші за умови використання СТТГ. Із побудованих діаграм можна наочно бачити цю різницю та відповідні терміни затримки, які на різних ділянках складають від 1 до 5 років.

Як було заявлено на початку, наша гіпотеза щодо ефектів СТТГ полягала в тому, що наявні рецидиви не можуть зникнути під її впливом, а лише тільки уповільнити свої темпи зростання. Саме на підтвердження цієї гіпотези було проведено розрахунки за даними нашого госпітального реєстру та доведено, що терміни виникнення рецидивів при використанні СТТГ є статистично значимо більші, ніж при використанні замісної терапії (рис. 2 і 3). При цьому загальна кількість рецидивів статистично значимо не відрізнялась в більшості випадків (за всією групою (табл. 5), за групою дітей (табл. 6), за групами пацієнтів із категоріями T1, T2, T1+ T2 та T4 за класифікацією TNM). Тільки в групах із категорією T3 та T3+T4 за TNM (табл. 7) було виявлено статистично значиму різницю, яка, однак, зникає при збільшенні періоду спостереження до 2 років та більше (табл. 8 і 9). На наш погляд це може бути також опосередкованим свідчен-

ням того, що ріст рецидивів лише затримується, але не має зворотного напрямку під впливом СТТГ.

Треба наголосити, що сам факт впливу на пухлини у вигляді зменшення темпів їх росту, особливо на пухлини високого ризику, ми не тільки не заперечуємо, але й підтверджуємо в межах проведеного дослідження. Але, на наш погляд, принциповим є питання визначення умов необхідності проведення СТТГ, що безпосередньо пов'язано з нашим сучасним розумінням механізмів її дії. Здебільшого, до останніх років, переважає думка щодо доцільності використання СТТГ при пухлинах середнього та високого ризику [16, 26, 27].

Але ми знаходили в літературі обережні думки дещо іншого напрямку. Так, Cooper et al. пише «...пацієнтам із низьким ризиком слід дозволяти, щоб їхні рівні ТТГ підвищувалися до нормального діапазону після того, як залишкова хвороба була виключена за допомогою візуалізації та/або стимульованого вимірювання тиреоглобуліну...» [28]. Хоча мова йде про пацієнтів із низьким ризиком, важливо зазначити, що акцент зроблено на відсутності залишкової хвороби. У роботі Do Cao et al. є такі слова: «...пригнічення ТТГ <0,1 мОд/л корисне для пацієнтів з імовірним мікроскопічним або макроскопічним захворюванням...» [29]. Як можна бачити в основі показів до СТТГ автори поклали імовірне захворювання, а не ступінь ризику.

І ще одне твердження заслуговує на нашу увагу, а саме Lacka et al.: «...супресивна терапія інгібує прогресування карциноми в пацієнтів із очевидними або залишковими новоутвореннями...» [30]. Автори, зокрема, пропонують використовувати неповну супресію для пацієнтів низького ризику (ТТГ: 0,1-0,3 мОд/л), але з позицій розгляду запропонованої гіпотези важливо, що автори вказують саме на інгібування пухлини, а не її знищення.

Наберемося сміливості стверджувати, що клініцистам, які мають безпосередню справу з хворими, на інтуїтивному рівні за практичним досвідом зрозуміло, що пригнічення стимуляції ТТГ не може попередити пухлинний процес, як і повернути його назад. Але ґрунтовні дослідження на великих клінічних масивах даних неухільно підтверджують, що відсоток рецидивів при використанні СТТГ є меншим, ніж без неї, що і було приводом до включення її в рекомендації. І

вона безумовно має свою ділянку застосування, зокрема у випадках метастазів у легенях, чи взагалі в усіх тих, коли є ознаки залишкової хвороби.

На наш погляд ці випадки можна достатньо чітко окреслити:

- коли пацієнту планується повторний курс радіоїодтерапії;
- коли пацієнту за будь-яких сторонніх обставин відкладається хірургічне лікування;
- коли радикальне лікування (хірургічне чи радіоїодом) не може бути проведено чи не має ефекту (тут СТТГ є паліативним методом, який, щонайменше, сприяє подовженню життя хворого).

Що ж до інших випадків (переважної їх більшості), а саме коли ми вважаємо лікування проведеним у достатньому обсязі та плануємо лише спостереження, СТТГ може не використовуватись (чи не повинна використовуватись). Безумовно, виникає ризик раніше отримати дані про рецидив захворювання, але якщо клініциста (чи хворого) запитати, що краще: взнати раніше про рецидив та почати його лікування, чи довше про це просто не знати? Відповідь нам здається не завжди буде в бік очікування та фактично залишення пухлини в організмі ще на декілька років. Власне за цей період можуть з'явитися нові вогнища ураження.

Враховуючи всі викладені результати та думки стає принципово важливою відповідь на питання: чи може СТТГ попередити/запобігти росту пухлини, чи тільки його уповільнити? Ми розуміємо, що впевнена відповідь може бути дана лише в контексті визначення конкретних молекулярних механізмів, що не є нашим фахом, але запропонувати гіпотезу ми взяли на себе сміливість та провели пошук джерел щодо зв'язку рівня ТТГ та пухлинного процесу.

Є багато досліджень, які визначають зв'язок рівня ТТГ зі злоякісністю новоутворень ЩЗ [31, 32]. Це може бути додатковим аргументом позитивного впливу СТТГ – якщо підвищений рівень ТТГ корелює зі злоякісністю, то його пригнічення може мати зворотний вплив. Але, висловлюються також деякі обмеження цього зв'язку. Так, зокрема, за результатами метааналізу, зазначається, що підвищений рівень ТТГ мав позитивну кореляцію з ПТК та, водночас, зворотну кореляцію з фолікулярними [33]. Дослідження, проведене у 2020 р. за участю 3973 учасників, засвідчило, що за наявності автоімунного

Наукові гіпотези

тиреїдиту вже не було зв'язку між концентрацією ТТГ та ризиком розвитку ВДТК [34].

Беручи до уваги всі наявні напрямки пошуку механізмів дії та ефектів ТТГ на пухлини (і не тільки ЩЗ), ми не могли обійти увагою низку робіт щодо впливу тиреоїдних гормонів. У 1976 р. Kapdi et al. досліджували зв'язок між отриманням добавок ЩЗ та раком молочних залоз, та прийшли до висновку про наявність такого зв'язку: «...захворюваність на рак молочної залози серед тих, хто отримував добавки для ЩЗ, становила 33%, а серед тих, хто не отримував добавки, тільки 9,25%...» [35].

Але Mustacchi et al. у 1977 р. висловили протилежну думку, тобто про відсутність такого зв'язку [36]. Ми знайшли також дві публікації 1984 р. з діаметрально протилежними висновками щодо впливу добавок ЩЗ на рак молочної залози (причому Brinton LA та Fraumeni JF присутні в переліку авторів в обох статтях, а в одній Brinton LA є першим) [37, 38]. Ці дані можна було б віднести до казуїстичних, але за результатами нашого пошуку наведені публікації виявились першими серед великої кількості різноманітних досліджень впливу тиреоїдних гормонів на пухлини різної локалізації та механізмів такого впливу.

Публікація 2005 р. Bergh et al. вважається поворотною у виявленні нового механізму дії гормонів ЩЗ [39]. Повідомлення, що інтегрин, відомий як $\alpha(V)\beta(3)$, має специфічний сайт, який діє як поверхневий рецептор клітини для гормону ЩЗ, змінило традиційне уявлення про те, що тиреоїдні гормони діють тільки через ядерні рецептори. З того часу ефекти, зумовлені взаємодією з традиційними рецепторами, були названі «геномними», а всі інші ефекти – «позагеномними». Слід зазначити, що інтегрин $\alpha V\beta 3$ має специфічний локус для трийодтироніну та інший локус для тетраїодтироніну (T_4).

У тому ж 2005 р. було повідомлено про тетраїодтироїдну кислоту (Тетрак), яка здатна інгібувати негеномні ефекти T_4 , та зазначено, що однією з особливих властивостей інтегрину $\alpha V\beta 3$ є те, що T_4 зв'язується з дуже високою спорідненістю, а трийодтиронін є слабким лігандом, тоді як для ядерних рецепторів справедливо зворотне. Це показує, що T_4 не просто попередник трийодтироніну, а «живе своїм власним життям». У роботі також підкреслено, що гормонами ЩЗ опосеред-

ковується ангиогенез, який, відіграє ключову роль у рості пухлин [40].

Як зворотний бік впливу тиреоїдних гормонів на пухлинний процес можна навести публікації щодо зв'язку гіпотиреозу зі зниженим ризиком раку молочних залоз [41], плоскоклітинного раку голови та шиї [42], раку легень [43], легень та простати [44] та багато інших. У дослідженні 2023 р. Wang et al. зазначено, що за результатами статистичного аналізу не було виявлено доказів прямого причинного впливу рівня раку легень на ризик гіпотиреозу, але виявлено, що гіпотиреоз чинить захисну дію на аденокарциному і плоскоклітинний рак легень. Ці дані, які не стосуються безпосередньо карцином ЩЗ, наведено на підтвердження того факту, що вплив тиреоїдних гормонів на пухлинні процеси має достатньо широке коло дослідників і активно вивчається впритул до сьогодення.

Але найбільш важливими в контексті механізмів дії СТТГ є безумовно дослідження пацієнтів із тиреоїдними карциномами. У цікавій статті Lin et al. повідомлено, що активація інтегрину $\alpha V\beta 3$ на фізіологічному рівні T_4 спричиняє проліферативний стимул та зниження апоптотичної здатності в культурах клітин папілярних та фолікулярних карцином ЩЗ [45]. Автори стверджують, що в деяких пацієнтів СТТГ може чинити стимулюючу дію на ріст залишкової пухлини навіть за відсутності ТТГ.

У дослідженні Mousa et al. також прийшли до висновку, що клітини диференційованого раку ЩЗ реагують на фізіологічні рівні T_4 підвищеною проліферацією та існує ймовірність того, що лікування T_4 може стимулювати проліферацію пухлинних клітин у випадках коли СТТГ не змогла зупинити захворювання [46].

Ця думка підтверджується також Davis et al., та зазначається, що проліферативний механізм ініціюється на клітинній поверхні рецептора T_4 на інтегрині $\alpha V\beta 3$ (рецепторі, за допомогою якого гормон також інгібує р53-залежний апоптоз у пухлинних клітинах) [47]. При рецидивуючих ВДТК із задовільним пригніченням ендогенного ТТГ існує можливість того, що пухлина більше не залежить від ТТГ і, що T_4 став критичним фактором росту раку.

На основі отриманих даних про нові механізми дії тиреоїдних гормонів було запропоновано використання Тетраку для пригнічення пухлин в експерименті та вже отримано позитивні

результати [48]. Це тільки додає впевненості в тому, що механізм дії тиреоїдних гормонів через інтегрин $\alpha V\beta 3$ (позагеномний) існує та фактично стає рубіконом на шляху використання СТТГ, яка базується тільки на геномних ефектах гормонів. Треба додати, що позагеномний механізм дії тиреоїдних гормонів при СТТГ розглядається також як можлива окрема причина розвитку нетиреоїдних карцином [49].

Таким чином, висловлена гіпотеза щодо впливу СТТГ лише на темпи росту пухлини (зокрема ПТК, за якою було проведено розрахунки) має достатнє підґрунтя, зокрема через підтверджені позагеномні механізми дії. Щодо впливу СТТГ на метастазування, то складність цього процесу поки що не дозволяє зробити обґрунтовані висновки [50]. Тим не менше, Lu et al. зазначили, що «...ріст, стимульований ТТГ, є передумовою, але недостатньою для виникнення метастатичного раку...» [51]. У дослідженні Moeller et al. на моделях гризунів зазначено, що тиреоїдні гормони стимулювали ріст і метастазування пухлинних трансплантатів, тоді як гіпотиреоз мав протилежні ефекти [52]. Тобто достатніх підстав вважати, що СТТГ унеможлиблює чи навіть затримує метастатичний процес на сьогодні в науковців немає, тоді як можливий негативний вплив СТТГ, зокрема й безпосередньо на пухлину, навпаки, можна вважати доведеним.

Висновки

Використання СТТГ збільшує термін виявлення рецидиву (якщо він є) та ймовірно не запобігає його виникненню, чому після проведення радикального лікування її використання може бути обмежено.

Очікувати ефективність СТТГ має сенс наперед за все у випадках наявності залишкової хвороби, а саме перед повторними курсами радіоїодтерапії, при вимушеному відстроченні операції та у випадках неоперабельності;

У випадках відсутності ефективності СТТГ, з огляду на негативні її наслідки, зокрема на саму пухлину через інтегрин $\alpha V\beta 3$, можливо розглядати перехід на замісну терапію тироксином;

Потрібні подальші дослідження щодо чіткіших рекомендацій щодо використання СТТГ та застосування Тетраку в клінічній практиці.

Список використаної літератури

1. Beatson GT. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment, with illustrative cases. *Trans Med Chir Soc Edinb.* 1896;15:153-79.
2. Dunhill T.P. The surgery of the thyroid gland: the Lettsomian lectures. *Trans Med Soc Lond,* 60 (1937), pp. 234-82.
3. 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.
4. Luster M, Aktolun C, Amendoeira I, Barczyński M, Bible KC, Duntas LH, et al. European Perspective on 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: proceedings of an Interactive International Symposium. *Thyroid.* 2019 Jan;29(1):7-26. doi: 10.1089/thy.2017.0129.
5. 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.
6. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med.* 1994 Nov;97(5):418-28. doi: 10.1016/0002-9343(94)90321-2.
7. Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D, Ain KB, Bigos ST, Brierley JD, et al. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. *Thyroid.* 2006 Dec;16(12):1229-42. doi: 10.1089/thy.2006.16.1229.
8. Wu Z, Xi Z, Xiao Y, Zhao X, Li J, Feng N, et al. TSH-TSHR axis promotes tumor immune evasion. *J Immunother Cancer.* 2022 Jan;10(1):e004049. doi: 10.1136/jitc-2021-004049.
9. Altuntaş SÇ, Hocaoğlu Ç. Effects of chronic suppression or over-suppression of thyroid-stimulating hormone on psychological symptoms and sleep quality in patients with differentiated thyroid cancer. *Horm Metab Res.* 2021 Oct;53(10):683-691. doi: 10.1055/a-1639-1024.
10. Lee JC, Song BS, Kang YM, Kim YR, Kang YE, Lee JH, et al. Effect of thyroid-stimulating hormone suppression on muscle function after total thyroidectomy in patients with thyroid cancer. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Nov 10;12:769074. doi: 10.3389/fendo.2021.769074.
11. Ku EJ, Yoo WS, Lee EK, Ahn HY, Woo SH, Hong JH, et al. Effect of TSH suppression therapy on bone mineral density in differentiated thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 Nov 19;106(12):3655-3667. doi: 10.1210/clinem/dgab539.
12. Cooper DS, Specker B, Ho M, Sperling M, Ladenson PW, Ross DS, et al. Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. *Thyroid.* 1998 Sep;8(9):737-44. doi: 10.1089/thy.1998.8.737.
13. McGriff NJ, Csako G, Gourgiotis L, Lori CG, Pucino F, Sarlis NJ. Effects of thyroid hormone suppression therapy on adverse clinical outcomes in thyroid cancer. *Ann Med.* 2002;34(7-8):554-64. doi: 10.1080/078538902321117760.
14. Biondi B, Cooper DS. Benefits of thyrotropin suppression versus the risks of adverse effects in differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2010 Feb;20(2):135-46. doi: 10.1089/thy.2009.0311.
15. Schlumberger M, Lebouilleux S. Current practice in patients with differentiated thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol.* 2021 Mar;17(3):176-88. doi: 10.1038/s41574-020-00448-z.
16. Drugda J, Čáp J, Kosák M, Gabalec F. Levothyroxine suppressive therapy in differentiated thyroid cancer treatment. *Vnitř Lek.*

Наукові гіпотези

- 2023 Spring;69(2):128-31. English. doi: 10.36290/vnl.2023.020.
17. Zafón C. TSH-suppressive treatment in differentiated thyroid cancer. A dogma under review. *Endocrinol Nutr*. 2012 Feb;59(2):125-30. English, Spanish. doi: 10.1016/j.endonu.2011.10.002.
 18. Derwahl M, Broecker M, Kraiem Z. Clinical review 101: Thyrotropin may not be the dominant growth factor in benign and malignant thyroid tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Mar;84(3):829-34. doi: 10.1210/jcem.84.3.5519.
 19. Brabant G. Thyrotropin suppressive therapy in thyroid carcinoma: what are the targets? *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Apr;93(4):1167-9. doi: 10.1210/jc.2007-2228.
 20. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2006 Feb;16(2):109-42. doi: 10.1089/thy.2006.16.109.
 21. Sugitani I, Fujimoto Y. Effect of postoperative thyrotropin suppressive therapy on bone mineral density in patients with papillary thyroid carcinoma: a prospective controlled study. *Surgery*. 2011 Dec;150(6):1250-7. doi: 10.1016/j.surg.2011.09.013.
 22. Sugitani I, Fujimoto Y. Does postoperative thyrotropin suppression therapy truly decrease recurrence in papillary thyroid carcinoma? A randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Oct;95(10):4576-83. doi: 10.1210/jc.2010-0161.
 23. Reed R, Strumpf A, Martz TG, Kavanagh KJ, Fedder KL, Jameson MJ, et al. 2015 American Thyroid Association guidelines and thyroid-stimulating hormone suppression after thyroid lobectomy. *Head Neck*. 2021 Feb;43(2):639-44. doi: 10.1002/hed.26524.
 24. Lee JK, Ku EJ, Kim SJ, Kim W, Cho JW, Jung KY, et al. Effect of thyroid-stimulating hormone suppression on quality of life in thyroid lobectomy patients: interim analysis of a multicenter, randomized controlled trial in low- to intermediate-risk thyroid cancer patients (MASTER study). *Ann Surg Treat Res*. 2024 Jan;106(1):19-30. doi: 10.4174/astr.2024.106.1.19.
 25. Biondi B, Cooper DS. Thyroid hormone suppression therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019 Mar;48(1):227-237. doi: 10.1016/j.ecl.2018.10.008.
 26. Gigliotti BJ, Jasim S. Differentiated thyroid cancer: a focus on post-operative thyroid hormone replacement and thyrotropin suppression therapy. *Endocrine*. 2023 Oct 12. doi: 10.1007/s12020-023-03548-8.
 27. Zhang X, Tian L, Teng D, Teng W. The relationship between thyrotropin serum concentrations and thyroid carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2023 Oct 17;15(20):5017. doi: 10.3390/cancers15205017.
 28. Cooper DS. TSH suppressive therapy: an overview of long-term clinical consequences. *Hormones (Athens)*. 2010 Jan-Mar;9(1):57-9. doi: 10.14310/horm.2002.1259.
 29. Do Cao C, Wémeau JL. Risk-benefit ratio for TSH-suppressive Levothyroxine therapy in differentiated thyroid cancer. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2015 Feb;76(1 Suppl 1):S47-52. doi: 10.1016/S0003-4266(16)30014-2.
 30. Łacka K. Leczenie L-tyroksyna zróżnicowanego raka tarczycy [Treatment with L-thyroxine for differentiated thyroid carcinoma]. *Wiad Lek*. 2001;54 Suppl 1:368-72. Polish.
 31. Goretzki PE, Koob R, Koller T, Simon R, Branscheid D, Clark OH, et al. The effect of thyrotropin and cAMP on DNA synthesis and cell growth of human thyrocytes in monolayer culture. *Surgery*. 1986 Dec;100(6):1053-61.
 32. Golbert L, de Cristo AP, Faccin CS, Farenzena M, Folgierini H, Graudenz MS, et al. Serum TSH levels as a predictor of malignancy in thyroid nodules: A prospective study. *PLoS One*. 2017 Nov 16;12(11):e0188123. doi: 10.1371/journal.pone.0188123.
 33. Hu N, Li ZM, Liu JF, Zhang ZZ, Wang LS. An overall and dose-response meta-analysis for thyrotropin and thyroid cancer risk by histological type. *Oncotarget*. 2016 Jul 26;7(30):47750-9. doi: 10.18632/oncotarget.10282.
 34. Paparodis RD, Bantouna D, Karvounis E, Imam S, Jaume JC. Higher TSH Is not associated with thyroid cancer risk in the presence of thyroid autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Jul 1;105(7):dgaa237. doi: 10.1210/clinem/dgaa237.
 35. Kapdi CC, Wolfe JN. Breast cancer. Relationship to thyroid supplements for hypothyroidism. *JAMA*. 1976 Sep 6;236(10):1124-7. doi: 10.1001/jama.236.10.1124.
 36. Mustacchi P, Greenspan F. Thyroid supplementation for hypothyroidism. An iatrogenic cause of breast cancer? *JAMA*. 1977 Apr 4;237(14):1446-7.
 37. Brinton LA, Hoffman DA, Hoover R, Fraumeni JF Jr. Relationship of thyroid disease and use of thyroid supplements to breast cancer risk. *J Chronic Dis*. 1984;37(12):877-93. doi: 10.1016/0021-9681(84)90062-6. PMID: 6526927.
 38. Hoffman DA, McConahey WM, Brinton LA, Fraumeni JF Jr. Breast cancer in hypothyroid women using thyroid supplements. *JAMA*. 1984 Feb 3;251(5):616-9.
 39. Bergh JJ, Lin HY, Lansing L, Mohamed SN, Davis FB, Mousa S, et al. Integrin alphaVbeta3 contains a cell surface receptor site for thyroid hormone that is linked to activation of mitogen-activated protein kinase and induction of angiogenesis. *Endocrinology*. 2005 Jul;146(7):2864-71. doi: 10.1210/en.2005-0102.
 40. Incerpi S. Thyroid hormones: rapid reply by surface delivery only. *Endocrinology*. 2005 Jul;146(7):2861-3. doi: 10.1210/en.2005-0394.
 41. Wang B, Lu Z, Huang Y, Li R, Lin T. Does hypothyroidism increase the risk of breast cancer: evidence from a meta-analysis. *BMC Cancer*. 2020 Aug 6;20(1):733. doi: 10.1186/s12885-020-07230-4.
 42. Nelson M, Hercbergs A, Rybicki L, Strome M. Association between development of hypothyroidism and improved survival in patients with head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006 Oct;132(10):1041-6. doi: 10.1001/archotol.132.10.1041.
 43. Wang X, Liu X, Li Y, Tang M, Meng X, Chai Y, et al. The causal relationship between thyroid function, autoimmune thyroid dysfunction and lung cancer: a mendelian randomization study. *BMC Pulm Med*. 2023 Sep 11;23(1):338. doi: 10.1186/s12890-023-02588-0.
 44. Hellevik AI, Asvold BO, Bjoro T, Romundstad PR, Nilsen TI, Vatten LJ. Thyroid function and cancer risk: a prospective population study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009 Feb;18(2):570-4. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0911.
 45. Lin HY, Tang HY, Shih A, Keating T, Cao G, Davis PJ, et al. Thyroid hormone is a MAPK-dependent growth factor for thyroid cancer cells and is anti-apoptotic. *Steroids*. 2007 Feb;72(2):180-7. doi: 10.1016/j.steroids.2006.11.014.
 46. Mousa SA, Hercbergs A, Lin HY, Keating KA, Davis PJ. Actions of Thyroid Hormones on Thyroid Cancers. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Jun 21;12:691736. doi: 10.3389/fendo.2021.691736.
 47. Davis PJ, Hercbergs A, Luidens MK, Lin HY. Recurrence of differentiated thyroid carcinoma during full TSH suppression: is the tumor now thyroid hormone dependent? *Horm Cancer*. 2015 Feb;6(1):7-12. doi: 10.1007/s12672-014-0204-z.
 48. Yalcin M, Dyskin E, Lansing L, Bharali DJ, Mousa SS, Bridoux A, et al. Tetraiodoacetic acid (tetrac) and nanoparticulate tetrac arrest growth of medullary carcinoma of the thyroid. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Apr;95(4):1972-80. doi: 10.1210/jc.2009-1926.
 49. Hercbergs A, Mousa SA, Lin HY, Davis PJ. What is thyroid function in your just-diagnosed cancer patient? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Feb 17;14:1109528. doi: 10.3389/fendo.2023.1109528.
 50. Castaneda M, den Hollander P, Kuburich NA, Rosen JM, Mani SA. Mechanisms of cancer metastasis. *Semin Cancer Biol*. 2022 Dec;87:17-31. doi: 10.1016/j.semcancer.2022.10.006.
 51. Lu C, Zhao L, Ying H, Willingham MC, Cheng SY. Growth activation alone is not sufficient to cause metastatic thyroid cancer in a mouse model of follicular thyroid carcinoma. *Endocrinology*. 2010 Apr;151(4):1929-39. doi: 10.1210/en.2009-1017.
 52. Moeller LC, Führer D. Thyroid hormone, thyroid hormone receptors, and cancer: a clinical perspective. *Endocr Relat Cancer*. 2013 Mar 22;20(2):R19-29. doi: 10.1530/ERC-12-0219.

Список скорочень

АТА – Американська тиреоїдна асоціація (American Thyroid Association)

ВДТК – високодиференційована тиреоїдна карцинома

ПТК – папілярна тиреоїдна карцинома
СТТГ – супресивна терапія тиреоїдними гормонами
ТТГ – тиреотропний гормон
Т₄ – тетраїодтиронін
ЩЗ – щитоподібна залоза

Hypothesis on effects of suppressive therapy in patients with papillary thyroid carcinoma

M.Yu. Bolgov, O.V. Omelchuk, I.R. Yanchiy

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

Abstract. The aim. To determine the effectiveness of the use of thyroid hormone suppressive therapy (TSH suppressive therapy) according to the data of the hospital register and to propose optimal conditions for its use. **Material and methods.** The study material was based on the results of observation of patients who underwent thyroidectomy at the SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine» regarding papillary thyroid carcinoma (PTC). The conditions for inclusion in the analysis group were the availability of data: TSH level, data from radioiodine therapy, sonographic examination and puncture biopsy, if such was performed. In total, there were 2781 such patients with a follow-up period of at least a year. The average follow-up period in the group of patients was 5.8 years, the maximum was 31 years. There were 576 patients using TSH suppressive therapy, 2205 without using suppression. There were 263 patients who experienced relapses during follow-up. Groups with and without TSH suppressive therapy were compared based on the occurrence of relapses. The analysis of the timing of the occurrence of relapses was carried out in separate periods from treatment (surgical or radioiodine) until the occurrence of relapse. Moreover, one patient could have several such periods. Comparison of terms was carried out using the Kaplan-Meier method by constructing the corresponding curves and calculating the statistical significance of the differences between them using the Log-Rank Test, Alternative Log-Rank Test, Wilcoxon Test and Tarone-Ware Test methods. **Results.** A statistically significant advantage in the presence of relapses among men was revealed, which coincides with the generally accepted fact that all thyroid carcinomas and, in particular, papillary carcinomas are more aggressive in them. No statistically significant difference was found in cases of TSH suppressive therapy, use. The distribution by age at the time of the primary surgery (children under 18 years of age and adults) and the presence of relapse revealed a statistically significant advantage for children, and a significant one, although the total number of patients under the age of 18 years in the study group was only 7.6%. It was shown that the total number of relapse cases in the groups with and without TSH suppressive therapy was not statistically different, but the time of relapse when analyzed by period was statistically significantly longer in the group using TSH suppressive therapy. **Conclusions.** In cases where TSH suppressive therapy is not effective, taking into account its negative consequences, including the tumor itself through the $\alpha\text{V}\beta\text{3}$ integrin, a switch to thyroxine replacement therapy can be considered. The authors propose a hypothesis that the use of TSH suppressive therapy only increases the time of recurrence manifestations, but does not affect the fact of their occurrence.

Keywords: thyroid hormone suppressive therapy, papillary thyroid carcinoma, thyroxine replacement therapy, recurrence of papillary carcinoma.

Для цитування: Болгов МЮ, Омельчук ОВ, Янчій ІР. Гіпотеза щодо ефектів супресивної терапії в пацієнтів із папілярними карциномами щитоподібної залози. *Ендокринологія*. 2024;29(1):66-77. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-1.66.

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., завідувач відділу хірургії ендокринних залоз, ORCID: 0000-0002-9011-9982; Омельчук Олександр Вікторович, завідувач відділення хірургії, ORCID: 0000-0001-8993-9513; Янчій Іван Романович, канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділу хірургії ендокринних залоз, ORCID: 0000-0003-0600-5833.

Особистий внесок: Болгов М.Ю. – ідея, аналіз літератури, участь в обробці матеріалу та оформленні статті; Омельчук О.В. – аналіз літератури, збір та аналіз даних, участь в оформленні статті; Янчій І.Р. – аналіз літератури, участь в обробці матеріалу та редагуванні статті.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування НАМН України за планом науково-дослідної роботи «Удосконалення діагностики, лікування, до- та післяопераційної тактики ведення поєднаної тиреоїдної патології у жителів України в умовах воєнного часу» ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (№ державної реєстрації 0123U100762).

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

Стаття: надійшла до редакції 27.01.2024 р.; перероблена 14.02.2024 р.; прийнята до друку 08.03.2024 р.; надрукована 30.03.2024 р.

For citation: Bolgov MYu, Omelchuk OV, Yanchiy IR. Hypothesis on effects of suppressive therapy in patients with papillary thyroid carcinoma. *Endokrynologia*. 2024;29(1):66-77. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-1.66.

Correspondence address: Bolgov Mychailo Yuriyovich, mikebolgov@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: Bolgov Mychailo Yuriyovich, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Head of the Department of Endocrine Surgery, ORCID: 0000-0002-9011-9982.; Omelchuk Oleksiy Viktorovych, chief of the department of surgeon, ORCID: 0000-0001-8993-9513; Yanchiy Ivan Romanovych, Cand. Sci. (Medicine), Senior Resercher of the Department of Endocrine Surgery, ORCID: 0000-0003-0600-5833.

Personal contribution: Bolgov M.Yu. – research concept and design, analysis of results; Omelchuk O.V. – preparation and writing of the article; Yanchiy I.R. – collection of literature data.

Funding: the article was prepared within the budget funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine the article was prepared within the budget funding of the NAMS of Ukraine according to the plan of research work «Improvement of diagnosis, treatment, pre- and postoperative tactics of management of combined thyroid pathology in residents of Ukraine in wartime conditions» of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine» (State registration № 0123U100762).

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

Article: received January 27, 2024; revised February 14, 2024; accepted March 08, 2024; published March 30, 2024.

Результати роботи ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» за 2023 рік

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

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

Резюме. Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка Національної академії медичних наук України» (далі – Інститут) є консультативним і лікувальним закладом, що надає допомогу дорослим і дітям з ендокринною патологією. Також Інститут є провідною в Україні науково-дослідною базою для підготовки аспірантів, клінічних ординаторів, захисту докторських і кандидатських дисертацій за фахом «ендокринологія», підготовки фахівців на курсах стажування та інформації. **Мета.** Аналіз результатів роботи Інституту за 2023 р. **Матеріал і методи.** Об'єктом дослідження став звіт Інституту за 2023 р., а предметом дослідження – наукові звіти за темами та проектами, статистичні дані по науці й клініці. Методи дослідження – відбір, групування та аналіз наукових звітів і статистичних даних.

Результати. У 2023 р. в Інституті продовжено виконання 3 фундаментальних досліджень у сфері теоретичної та клінічної медицини, 6 прикладних і науково-технічних розробок і 1 міжнародної наукової програми. Створено 2 нові технології, впроваджено в практику 12 власних нововведень, з яких 5 нововведень із методів діагностики та 7 – із методів лікування. Опубліковано 87 праць, зокрема 18 – за кордоном. 54 статті опубліковано у виданнях, що індексуються наукометричними базами Web of Science та/або Scopus. Видано 4 монографії, 1 розділ у монографії та стандарт медичної допомоги, а також 4 планових номери науково-практичного медичного журналу «Ендокринологія/Endokrynologia». У стаціонарі проліковано 4423 хворих і проведено 1604 операції, у поліклініці прийнято 27 598 хворих. За результатами державної атестації Інститут віднесено до I кваліфікаційної групи та внесено до Державного реєстру наукових установ, яким надається підтримка держави. У складі Інституту працюють 2 академіки Національної академії медичних наук (НАМН) України та член-кореспонденти Національної академії наук (НАН) України, 1 член-кореспондент НАМН України, 8 професорів, 21 доктор наук і 35 кандидатів наук, 6 заслужених діячів науки й техніки України й 3 заслужених лікарів України. **Висновок.** Інститут займає провідні позиції серед наукових установ НАМН України.

Ключові слова: ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», наука, клініка, кадри.

Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка створено згідно з постановою КМ України №1244 від 19.12.64 р. (наказ Міністерства охорони здоров'я України №40 від 18.01.65 р.). Відповідно до постанови КМ України №211 від 22.03.93 р. Інститут передано в підпорядкування Академії медичних наук України. Відповідно до постанови КМ України №732 від 13.07.2011 р. «Про внесення змін до постанови Кабінету Міністрів України від 18 жовтня 1999 року №1913 «Про затвердження Статуту Академії медичних наук України» внесено такі зміни до найменування установи: Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка Національної академії медичних наук України» (постанова Президії НАМН України №19/8 від 6.10.2011 р.).

На сьогодні Інститут є науковим, консультативним і лікувальним закладом, що надає допомогу дорослим і дітям з ендокринною патологією. Також Інститут є провідною в Україні науково-дослідною базою для підготовки аспірантів, клінічних ординаторів, захисту докторських і кандидатських дисертацій за фахом «ендокринологія», підготовки фахівців на курсах стажування та інформації. Більш детальну інформацію про досягнення Інституту за останній період можна прочитати в попередніх публікаціях [1-5].

Інститут має Сертифікат на систему управління якістю стосовно надання послуг із діяльності лікарняних закладів, послуг у сфері загальної та спеціалізованої лікарської практики, послуг у сфері охорони здоров'я, з досліджень й експериментальних розробок у сфері біотехнологій, інших природничих і технічних наук, послуг у сфері вищої освіти, що відповідає вимогам ДСТУ ISO 9001:2015 «Система управління якістю. Вимоги» (ISO 9001:2015, IDT), який чинний до 21.11.2024 р.

Відповідно до Закону України «Про наукову і науково-технічну діяльність», Порядку проведення державної атестації наукових установ, затвердженого постановою КМ України від 19 липня 2017 р. №540 і Наказу Міністерства освіти і науки (МОН) України від 17.09.2018 р. №1008 «Деякі питання державної атестації наукових установ» у 2020 році проведена державна атестація Інституту. Експертною комісією з проведення державної атестації наукових установ була визначена атестаційна оцінка Інституту (3,18/3,96) і установа була віднесена до I ква-

ліфікаційної групи (згідно з Протоколом №04-ЕК/2020 від 29.05.2020 року і Наказу МОН України від 17.06.2020 року №817).

У 2020 р. Інститут внесено до Державного реєстру наукових установ, яким надається підтримка держави (підстава: Наказ МОН України №1536 від 19.12.2023 р., який чинний до 17.06.2025 р.).

Інститут виконує широке коло фундаментальних і прикладних науково-дослідних робіт (НДР), результати яких високо цінуються науковими співробітниками та лікарями, що практикують.

У 2023 р. в Інституті виконувалися 3 НДР, що фінансуються з бюджету НАМН України за КПКВ 6561040 «Фундаментальні дослідження у сфері теоретичної та клінічної медицини»:

- «Порівняльне дослідження проліферативної активності BRAF^{V600E} позитивних і RAF^{V600E} негативних радіогенних і спорадичних папілярних тиреоїдних карцином у хворих різного віку з огляду на інвазійні властивості пухлин і післяопераційний перебіг захворювання» (наукові керівники: д-р мед. наук, проф., акад. НАМН України, чл.-кор. НАН України Тронько М.Д., д-рка мед. наук, проф. Богданова Т.І.; термін виконання: 2022-2024 рр.);
- «Дослідити віддалені ендокринні, репродуктивні та поведінкові патологічні наслідки стресу у щурів пубертатного віку з метою пошуку можливостей їх профілактики» (науковий керівник: д-р мед. наук, проф., акад. НАМН України, чл.-кор. НАН України Резніков О.Г.; термін виконання: 2023-2025 рр.);
- «Вивчити стан системи гормон росту/ростові фактори у дітей та підлітків з ендокринною патологією в залежності від забезпеченості вітаміном D і варіантів поліморфізму гена його рецептора» (науковий керівник: д-рка мед. наук, проф. Большова О.В.; термін виконання: 2022-2024 рр.).

Також в Інституті виконувалися 6 НДР, що фінансуються з бюджету НАМН України за КПКВ 6561040 «Прикладні та науково-технічні розробки»:

- «Оптимізувати та впровадити діагностичні, терапевтичні та профілактичні алгоритми надання медичної допомоги хворим з цукровим діабетом на тлі системних стрес-індукованих порушень ендокринної та імунної системи, зумовлених воєнними діями» (науковий ке-

Актуальна інформація

- рівник: д-р мед. наук, проф., акад. НАМН України, чл.-кор. НАН України Тронько М.Д.; термін виконання: 2023-2025 рр.);
- «Дослідження зв'язку між перебігом і наслідками COVID-19 та цукровим діабетом» (наукові керівники: д-р мед. наук, проф. Кравченко В.І., д-р мед. наук, проф. Халангот М.Д.; термін виконання: 2022-2024 рр.);
 - «Удосконалення діагностики, лікування, до та післяопераційної тактики ведення поєднаної тиреоїдної патології у жителів України в умовах військового часу» (наукові керівники: д-р мед. наук, проф. Болгов М.Ю., канд. мед. наук, старш. наук. співроб. Терехова Г.М.; термін виконання: 2023-2025 рр.);
 - «Дослідження стану репродуктивної та статеві функції у чоловіків після COVID-19 та розроблення методів корекції виявлених порушень» (науковий керівник: д-р мед. наук, проф. Лучицький Є.В.; термін виконання: 2022-2024 рр.);
 - «Дослідити фенотипові гормональні і метаболічні особливості застосування інкретиноміметиків та інгібіторів натрій-залежного ко-транспортру глюкози 2-го типу у хворих на цукровий діабет 2 типу у постковідному періоді» (науковий керівник: д-рка мед. наук, старш. наук. співроб. Зінич О.В.; термін виконання: 2022-2024 рр.);
 - «Вивчити клініко-патогенетичні особливості кардіо-ренального синдрому та предиктори його формування у пацієнтів з цукровим діабетом 1-го типу та 2-го типу в постковідному періоді» (науковий керівник: д-рка мед. наук, старш. наук. співроб. Соколова Л.К.; термін виконання: 2022-2024 рр.).

У рамках міжнародних наукових програм продовжується виконання спільного Українсько-Американського дослідження «Науковий проєкт дослідження раку та інших захворювань щитоподібної залози в Україні в результаті аварії на Чорнобильській АЕС» (науковий керівник: д-р мед. наук, проф., акад. НАМН України, чл.-кор. НАН України Тронько М.Д.), складовою якого стали міжнародний проєкт «Чорнобильський банк тканин – координовані міжнародні дослідження радіоіндукованого тиреоїдного раку (ЧБТ)» (наукові керівники: д-р мед. наук, проф., акад. НАМН України, чл.-кор. НАН України Тронько М.Д., д-рка біол. наук, проф. Богданова Т.І.) і субпроєкт «Дослідження

можливості оцінки ризику раку молочної залози у жінок, які зазнали опромінення радіоїодом під час лактації» (науковий керівник: д-р мед. наук, проф., акад. НАМН України, чл.-кор. НАН України Тронько М.Д.).

У звітному році завершено виконання першого етапу НДР «Дослідження перебігу та наслідків COVID-19 у хворих на цукровий діабет та впливу інфекції SARS-CoV-2 на темп біологічного старіння» (науковий керівник: д-р мед. наук, проф., акад. НАМН України, чл.-кор. НАН України Тронько М.Д.), яка отримала грант Національного фонду досліджень України «Наука для безпеки і сталого розвитку України».

Співробітництво з науковими установами

Впродовж 2023 р. здійснювалося наукове співробітництво з Інститутом молекулярної біології і генетики НАН України, ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. М.Д. Стражеска НАМН України», ДУ «Інститут медицини праці ім. Ю.І. Кундієва НАМН України», ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», медичною клінікою «Добробут» і ТОВ «Медичний центр «МТК».

Участь у міжнародних наукових організаціях

Наукові співробітники Інституту є членами й беруть участь у роботі міжнародних наукових організацій і комітетів: Експертної групи проєкту «Моніторинг щитоподібної залози після ядерних аварій (ТМ-NUC)» – 1, Європейської асоціації ендокринологів – 10, Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету – 6, Європейської тиреоїдної асоціації – 2, Нью-Йоркської академії наук – 2, Міжнародної федерації нейроендокринологів – 1, Болгарської асоціації андрологів – 1, Американської діабетичної асоціації – 1, Інтернаціональної академії патології – 1, Європейської групи з надання первинної допомоги хворим на цукровий діабет – 1 та Європейського кардіологічного товариства – 1.

Інновації

Патенти

Інститут підтримує чинність 41 патенту, з яких 21 – діючий та 20 можуть бути відновлені.

Нововведення

За 2023 рік створено 2 нові технології:

- спосіб визначення ризику розвитку соматотропної недостатності в дітей із низькорослістю (№ держреєстрації 0623U000120);
- спосіб визначення ризику розвитку серцево-судинних та психоневрологічних ускладнень у постковідному періоді (№ держреєстрації 0623U000156).

За результатами НДР впроваджено в практику 12 власних нововведень, з яких 5 нововведень із методів діагностики та 7 – із методів лікування:

- вміст вітаміну D, вітамін D-зв'язуючого білка і паратгормону в дітей і підлітків з ожирінням на тлі дисфункції гіпоталамуса;
- оцінка ризику розвитку соматотропної недостатності залежно від поліморфізму гена рецептора віт D;
- особливості тактики лікування дітей та підлітків з ожирінням на тлі дефіциту вітаміну D і поліморфізму гена рецептора вітаміну D;
- особливості тактики лікування дітей та підлітків з ожирінням на тлі дефіциту вітаміну D і поліморфізму гена рецептора вітаміну D;
- визначення ризику розвитку соматотропної недостатності в дітей із низькорослістю;
- оцінка ефективності комбінованої терапії препаратами рекомбінантного гормону росту та вітаміну D у дітей препубертатного віку із соматотропною недостатністю;
- зменшення ступеня когнітивних та психо-емоційних порушень у пацієнтів постковідного періоду залежно від метаболічного фенотипу та нейромедіаторного забезпечення;
- визначення рівня лептину та GLP-1 як прогностичних чинників порушення харчової поведінки в пацієнтів із надлишковою масою тіла для розробки дієтичних та лікувально-профілактичних рекомендацій;
- оптимізація лікування психо-емоційних порушень в осіб із патологією щитоподібної залози та наявною автоімунною офтальмопатією;
- спосіб безлігатурної операції на щитоподібній та прищитоподібних залозах із використанням апарата «Патонмед» ЕКВЗ -300;
- застосування екстракту леспедези головчастої в комплексному лікуванні хронічної хвороби нирок;
- діагностика порушень еректильної функції в чоловіків, хворих на цукровий діабет 2-го типу, які перехворіли на COVID-1.

Впровадження всіх нововведень підтверджено 15 актами.

Видання

У 2023 р. видано монографії «Рак щитоподібної залози: етіопатогенез, діагностика та лікування» (Тронько М.Д., Гуда Б.Б., Пушкарьов В.М., Ковзун О.І., Терехова Г.М. Біла Церква: Час змін інформ; 776 с.), «Фармакотерапія ендокринних захворювань» (Тронько М.Д., Большова О.В., Ховака В.В. Київ: ТОВ «Видавничий дім Медкнига»; 248 с.), «Артеріальна гіпертензія. Сучасні підходи до лікування» (Київ: ТОВ «Видавничий дім Медкнига»; 96 с.) і «COVID-19 та ендокринна система» (Цимбалюк В.І., Тронько М.Д., Попова В.В., Ковзун О.І., Орленко В.Л., Пушкарьов В.М., Соколова Л.К., Пушкарьов В.В. Біла Церква: Час змін інформ; 500 с.), а також розділ «Gunter Dörner's impact on developmental endocrinology in Ukraine» (Reznikov A.G.) в монографії «Endokrinologie und Humanontogenese» (Berlin: Logos Verlag, 2023) і стандарти медичної допомоги «Ожиріння у дорослих» (наказ МОЗ України від 03.03.2023 р. №427) (Микичак І.В., Гаврилюк А.О., Зінич О.В., Ковальчук А.В., Лагода Д.О., Ліщишина О.М., Луценко Л.А., Маньковський Б.М., Перехрестенко О.В., Процюк О.В., Саєнко Я.А., Соколова Л.К., Татарчук Т.Ф., Тодуров І.М., Хаустова О.О., Ячнік Ю.В., Сак Л.В., Величко В.І., Данильчук Г.О., Венгер Я.І., Плегуча О.І., Гуленко О.І.).

Також видано 4 планових номери науково-практичного медичного журналу «Ендокринологія/Endokrynologia», який внесено до міжнародної наукометричної реферативної бази даних наукових цитувань Scopus. Наказом МОН України від 20.12.2023 р. №1543 журналу присвоєно категорію «А» Переліку наукових фахових видань України за медичними (222) і біологічними (091) спеціальностями.

Наукові співробітники Інституту опублікували 87 праць, у т.ч. 18 – за кордоном. До них входять: 67 статей у періодичних наукових журналах (із них 8 – за кордоном), 19 тез у наукових збірниках (із них 10 – за кордоном); 54 статті опубліковано у виданнях, що індексуються наукометричними базами Web of Science та/або Scopus. Крім цього, співробітники Інституту оформили 3 автореферати дисертацій.

Членами редакційної колегії журналу «Ендокринологія» є Тронько М.Д. (головний редак-

Актуальна інформація

тор), Ковзун О.І., Орленко В.Л., Соколова Л.К. (заступники головного редактора), Пастер І.П. (відповідальний редактор), Богданова Т.І., Болгов М.Ю., Большова О.В., Гуда Б.Б., Кравченко В.І., Лучицький Є.В., Попова В.В., Пушкарьов В.М., Резніков О.Г., Спринчук Н.А. і Халангот М.Д., журналу «Міжнародний ендокринологічний журнал» Большова О.В., Кравченко В.І., Лучицький Є.В., Резніков О.Г., Соколова Л.К. і Тронько М.Д., журналу «Проблеми ендокринної патології» Ковзун О.І., Резніков О.Г. і Тронько М.Д., журналів «Neurophysiology» і «Фізіологічний журнал» Резніков О.Г. і журналу «Цитологія і генетика» Пушкарьов В.М.

Вчена рада

Вчена рада Інституту працювала згідно із Законом України «Про наукову і науково-технічну діяльність» від 26.11.2015 року №848-VIII, Законом України «Про внесення змін до Закону «Про наукову та науково-технічну діяльність» від 03.09.2020 року №870-IX, Типовим положенням про Вчену раду науково-дослідної установи НАМН України, затвердженим Постановою Бюро Президії НАМН від 22.12.2017 року №25/3, Положенням про Вчену раду Інституту та іншими нормативно-правовими актами, що регламентують діяльність науково-дослідних установ.

Відповідно до п. 6 Типового Положення про Вчену раду наукової установи було обрано новий склад Вченої ради, який затверджено постановою Бюро Президії НАМН України від 08.04.2021 року №9/4. Серед членів вченої ради 2 академіки НАМН України та члена-кореспондента НАН України, 1 член-кореспондент НАМН України, 11 докторів і 5 кандидатів наук. Очолює вчену раду директор Інституту, д-р мед. наук, проф., акад. НАМН України, член-кор. НАН України Тронько М.Д.

У 2023 р. відбулося 8 засідань Вченої ради, на яких розглянуто 47 питань. Серед них 90% стосувалися наукової, 3% – організаційно-методичної, 4% – лікувальної та 3% – господарчої діяльності установи.

Спеціалізована вчена рада

Наказом МОН України №894 від 10.10.2022 р. утворено спеціалізовану вчену раду Д 26.558.01 із правом прийняття до розгляду та проведення захисту дисертацій на здобуття наукового ступе-

ня доктора (кандидата) терміном на 3 роки за фахом 14.01.14 – «ендокринологія» (медичні науки).

На підставі рішення Атестаційної колегії МОН України від 27.04.2023 р. присуджено науковий ступінь доктора медичних наук провідному науковому співробітнику відділення загальної ендокринної патології Інституту Будигіній Ю.В. (науковий консультант: д-р мед. наук, проф., акад. НАМН України, чл.-кор. НАН України Тронько М.Д.); дисертаційна робота «Хвороба Грейвса: патогенетичні аспекти, клініко-морфологічні та імунні чинники, оптимізація алгоритмів персоналізованого лікування» була захищена 14.03.2023 р. на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.558.01 при Інституті за спеціальністю 14.01.14 «ендокринологія».

Підготовка кадрів

Рішенням Атестаційної колегії МОН України від 2.11.1999 р., протокол №4/9-2/4, затверджено постійну докторантуру зі спеціальності 14.01.14 – «ендокринологія» в Інституті, яку перереєстровано рішенням Атестаційної колегії МОН України від 27.12.2002 р., протокол №759.

В Інституті постійно здійснюється робота, спрямована на підготовку кадрів вищої кваліфікації – кандидатів і докторів наук, через аспірантуру зі спеціальності 14.01.14 – «ендокринологія» та підготовку дисертацій здобувачами. На кінець 2023 р. на базі Інституту здобувачами виконувалися 6 докторських і 7 кандидатських дисертацій.

Відповідно до пункту 1 частини другої статті 6 Закону України «Про ліцензування видів господарської діяльності» та на підставі рішень Ліцензійної комісії МОН України (протокол №56/2 від 15.06.2017 р.) Інституту видано ліцензію на впровадження освітньої діяльності у сфері вищої освіти: підготовка докторів філософії на третьому (освітньо-науковому) рівні вищої освіти в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» (спеціалізація «Ендокринологія») з ліцензійним обсягом освітньої послуги – 10 осіб. (Підстава: Наказ МОН України №123-л від 16.06.2017 р.). 20.06.2023 року МОН України ухвалив рішення про надання умовної (відкладеної) акредитації освітньо-наукової програми «Ендокринологія» зі строком дії сертифікату про акредитацію №4932 до 20.06.2024 року.

Станом на 01.01.2023 р. в аспірантурі зі спеціалізації 14.01.14 – «ендокринологія» навчалися:

без відриву від виробництва на умовах контракту – 3 особи та з відривом від виробництва державним коштом – 4 особи.

Аспірант заочної форми навчання Кваченюк Д.А. завершив навчання у звітному році і захистив дисертаційну роботу 21.12.2023 р. на засіданні разової спеціалізованої вченої ради із захисту дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Протягом року до аспірантури без відриву від виробництва державним коштом зараховано 3 лікарів. 2 особи перебувають у академічній відпустці по догляду за дитиною, 1 особа відражена у зв'язку зі смертю.

Станом на 01.01.2024 р. в аспірантурі зі спеціалізації 14.01.14 – «ендокринологія» навчаються 8 аспірантів: в аспірантурі з відривом від виробництва коштом державного бюджету – 4 особи та в аспірантурі без відриву від виробництва на умовах контракту – 4 особи.

Поза аспірантурою виконують дисертаційні роботи на здобуття ступеня доктора філософії 5 осіб.

Здобувач вищої освіти ступеня доктора філософії поза аспірантурою Прибила О.В. захистила дисертаційну роботу 22.12.2023 р. на засіданні разової спеціалізованої вченої ради із захисту дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

У звітному році присвоєно вчене звання старшого дослідника зі спеціальності 091 «Біологія та біохімія» д-рці біол. наук Зелінській Г. (підстава: рішення Вченої ради Інституту від 15 вересня 2023 року, протокол №5). Присвоєно вчене звання старшого дослідника зі спеціальності 222 «Медицина» канд. мед. наук Кучменко Т.М. (підстава: Наказ МОН України від 20.12.2023 року №1543).

З метою підвищення фахової кваліфікації лікарів-ендокринологів України проведено 5 науково-практичних конференцій «Школа ендокринолога» з питань сучасної теоретичної та клінічної ендокринології, а також науково-практичний семінар «Обговорення стратегічних питань надання допомоги хворим з акромегалією».

Для лікарів-цитологів Національного Інституту раку та ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» були проведені дводенний тренінг «Стандартизація виготовлення, фіксації та по-

ліхромного фарбування цитологічних препаратів» (3-4 травня 2023 р.) і триденний семінар «Сучасні підходи до забезпечення належної точності цитологічної діагностики карцином» (24-27 липня 2023 р.).

Лікувально-профілактична робота

Клініка Інституту є науково-практичним структурним підрозділом, на базі якого надається високоспеціалізована медична допомога профільним хворим, проводиться апробація нових методів діагностики та лікування, фармпрепаратів і медичної техніки. Клініка є базою для підготовки аспірантів, клінічних ординаторів і підвищення кваліфікації лікарів. Структура спеціалізованих відділень клініки відповідає науковій тематиці Інституту.

Ліжковий фонд складається із 182 ліжок і розподіляється по відділеннях наступним чином: відділення дитячої ендокринної патології – 30 ліжок, відділення діабетології – 40 ліжок, відділення загальної ендокринної патології – 40 ліжок, хірургічне відділення і відділення анестезіології та інтенсивної терапії – 40 ліжок, відділення радіонуклідної діагностики та терапії радіо-фармацевтичними препаратами – 10 ліжок, відділення клінічної фармакології – 14 ліжок і відділення офтальмо-ендокринної патології – 8 ліжок, а також окремо відділення денного стаціонару – 14 ліжок.

Аналіз ефективності роботи клініки Інституту свідчить, що планові показники її роботи істотно не відрізняються від показників інших клінік: проліковано хворих у стаціонарі – 4423, проведено ліжко-днів – 40 611, середнє число зайнятості ліжок – 223,14, середній обіг ліжка – 24,3, середня тривалість перебування хворого на ліжку – 9,18 дня, що є оптимальним на даному етапі з врахуванням ситуації в країні (план ліжко-днів виконано на 60,1%).

У стаціонарі проліковано 0,9% хворих I категорії складності, 1,3% – II, 34,9% – III, 38,1% – IV і 24,8% – V категорії складності, тобто в клініку Інституту госпіталізують хворих зі складною ендокринною патологією (летальність – 0,02%). Проведено 1604 операції (післяопераційна летальність – 0,0%). За звітний період госпіталізовано 3997 тематичних хворих (90,3%).

У консультативній поліклініці Інституту прийнято 27 598 хворих, у т.ч. 24 619 дорослих і 2979 дітей, 12 357 киян і 15 241 особу з інших на-

Актуальна інформація

селених пунктів (зокрема, 5943 мешканців сільської місцевості).

Головною акредитаційною комісією при МОЗ України 2018 р. клініці Інституту присвоєно вищу категорію.

Штат співробітників

Станом на 31.12.2023 р. в Інституті працює 418 співробітників, у т.ч. за розділом «клініка» – 322 (54 лікаря, 3 доктори наук і 7 кандидатів наук) і за розділом «наука» – 104 (96 наукових співробітників, 18 докторів наук і 28 кандидатів наук).

У складі вчених Інституту працюють: акад. НАМН України й чл.-кор. НАН України, проф. Тронько М.Д., акад. НАМН України й чл.-кор. НАН України, проф. Резніков О.Г., чл.-кор. НАМН України, проф. Ковзун О.І., а також 8 професорів, 6 заслужених діячів науки й техніки України та 3 заслужених лікаря України. Провідні вчені Інституту є членами та експертами міжнародних організацій – Організації Об'єднаних Націй, Всесвітньої організації охорони здоров'я, членами іноземних академій наук і наукових товариств.

З нагоди 30-річчя від дня заснування НАМН України нагороджено Відзнакою НАН України директора Інституту, акад. НАМН України й чл.-кор. НАН України, проф. Тронька М.Д. Нагороджено «Знаком пошани» НАМН України заступника директора Інституту з наукової роботи, чл.-кор. НАМН України, проф. Ковзун О.І., керівницю відділу дитячої ендокринної патології, д-рку мед. наук, проф. Большову О.В. й керівницю відділу загальної ендокринної патології, канд. мед. наук, старш. наук. співроб. Терехову Г.М. За вагомий внесок у розвиток медичної науки нагороджено Почесною Грамотою президії НАМН України заступницю директора з наукової роботи клініки, д-рку мед. наук, старш. наук. співроб. Орленко В.Л. і головного наукового співробітника відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології, канд. мед. наук, старш. наук. співроб. Ховаку В.В.

Почесною грамотою Департаменту охорони здоров'я КМДА нагороджено наукового співробітника відділу хірургії ендокринних залоз, канд. мед. наук Зіничу П.П., завідувача хірургічного відділення, канд. мед. наук Омельчу-

ка О.В., лікарку відділу загальної ендокринної патології Лисову З.Г. і наукову співробітницю науково-консультативного відділу амбулаторно-профілактичної допомоги хворим з ендокринними захворюваннями, канд. мед. наук Добровинську О.В.

Список використаної літератури

1. Тронько МД, Ковзун ОІ, Сологуб НВ, Гончар ІВ, Пастер ІП. Результати роботи ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» у 2018 році. Ендокринологія. 2019;24(1):81-92 (Tronko MD, Kovzun OI, Sologub NV, Gonchar IV, Pasteur IP. The results of the work at the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine» for 2018. Endokrynologia. 2019;24(1):81-92. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2019.24-1.81.
2. Тронько МД, Ковзун ОІ, Сологуб НВ, Пастер ІП. Результати роботи ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» за 2019 рік. Ендокринологія. 2020;25(2):184-94 (Tronko MD, Kovzun OI, Sologub NV, Pasteur IP. The results of the work at the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine» for 2019. Endokrynologia. 2020;25(2):184-94. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2020.25-2.184.
3. Тронько МД, Ковзун ОІ, Сологуб НВ, Пастер ІП. Результати роботи ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» за 2020 рік. Ендокринологія. 2021;26(2):205-20 (Tronko MD, Kovzun OI, Sologub NV, Pasteur IP. The results of the work at the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine» for 2020. Endokrynologia. 2021;26(2):205-20. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2021.26-2.205.
4. Тронько МД, Ковзун ОІ, Сологуб НВ, Пастер ІП. Результати роботи ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» за 2021 рік. Ендокринологія. 2022;27(2):158-86 (Tronko MD, Kovzun OI, Sologub NV, Pasteur IP. The results of the work at the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine» for 2021. Endokrynologia. 2022;27(2):158-86. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2022.27-2.158.
5. Тронько МД, Ковзун ОІ, Сологуб НВ, Гончар ІВ, Пастер ІП. Результати роботи ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» за 2022 рік. Ендокринологія. 2023;28(2):194-202 (Tronko MD, Kovzun OI, Sologub NV, Honchar IV, Pasteur IP. The results of the work at the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine» for 2022. Endokrynologia. 2023;28(2):194-202. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2023.28-2.194.

Список скорочень:

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

МОН – Міністерство освіти і науки (України)

НАМН – Національна академія медичних наук (України)

НАН – Національна академія наук (України)

НДР – науково-дослідна робота

The results of the work at the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine» for 2023

M.D. Tronko, O.I. Kovzun, N.V. Sologub, I.V. Honchar,
I.P. Pasteur

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

Abstract. State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (hereinafter – the Institute) is an advisory and hospital institution which provides care to adults and children with endocrine pathology. Also, the Institute is the leading scientific research base in Ukraine for the training of post-graduate students, clinical residents, defense of doctoral and candidate theses in the field of «endocrinology», training of specialists in internships and information courses. **The aim** is to analyze the results of the Institute's work for 2023. **Material and methods.** The object was the report of the Institute for 2023, and the subject – scientific reports on topics and projects, statistics on science and clinic ones. Research methods include the selection, grouping and analysis of scientific reports and statistics. **Results.** In 2023, the Institute continued the implementation of 3 fundamental studies in the field of theoretical and clinical medicine, 6 applied and scientific, and technical developments, and 1 international scientific program. Two new technologies were created, 12 own innovations were put into practice, of which 5 innovations were from diagnostic methods and 7 from treatment methods. 87 works have been published, including 18 – abroad. 54 articles were published in publications indexed by the scientometric databases Web of Science and/or Scopus. 4 monographs, 1 chapter in the monograph and a standard of medical care, as well as 4 scheduled issues of a scientific and practical medical journal «Endokrynologia» were published. 4423 patients were treated in the Institute hospital and 1604 surgical interventions were performed in the Surgical Department, outpatient reception at the polyclinic consisted of 27598 patients. According to the results of the state certification, the Institute was assigned to the 1st qualification group and entered into the State Register of Scientific Institutions, which are supported by state. The Institute employs 2 academicians of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine and corresponding members of the National Academy of Sciences of Ukraine, one corresponding members of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, 8 professors, 21 doctors of sciences and 35 candidates of sciences, 6 honored workers of science and technology of Ukraine and 3 honored doctors of Ukraine work at the Institute. **Conclusion.** The Institute occupies a leading position among the institutions of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine. **Keywords:** State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», science, clinic, staff.

Для цитування: Тронько МД, Ковзун ОІ, Сологуб НВ, Гончар ІВ, Пастер ІП. Результати роботи ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин

ім. В.П. Комісаренка НАМН України» за 2023 рік. Ендокринологія. 2024;29(1):78-85. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-1.78.

Адреса для листування: Пастер Ігор Петрович, pasteur@ukr.net, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Тронько Микола Дмитрович, д-р мед. наук, проф., чл.-кор. НАН України, акад. НАМН України, директор Інституту, ORCID: 0000-0001-7421-0981; Ковзун Олена Ігорівна, д-рка біол. наук, проф., чл.-кор. НАМН України, заступниця директора Інституту з наукової роботи, ORCID: 0000-0002-6906-6636; Сологуб Неля Віталіївна, канд. мед. наук, старш. наук. співроб., вчена секретарка Інституту, ORCID: 0000-0001-6872-0854; Гончар Ірина Володимирівна, канд. біол. наук, старш. наук. співроб., провідна наукова співробітниця відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0002-2016-4796; Пастер Ігор Петрович, канд. мед. наук, старш. наук. співроб., головний науковий співробітник відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0002-8199-833X.

Особистий внесок: Тронько М.Д. – ідея статті; Ковзун О.І. – редагування статті; Сологуб Н.В. – підготовка звіту; Гончар І.В. – підготовка звіту; Пастер І.П. – написання статті.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування НАМН України.

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

Стаття: надійшла до редакції 07.02.2024 р.; перероблена 11.02.2024 р.; прийнята до друку 08.03.2024 р.; надрукована 30.03.2024 р.

For citation: Tronko MD, Kovzun OI, Sologub NV, Honchar IV, Pasteur IP. The results of the work at the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine» for 2023. *Endokrynologia*. 2024;29(1):78-85. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-1.78.

Correspondence address: Pasteur Ihor Petrovych, pasteur@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: Tronko Mykola Dmytrovych, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Cor. Member of the NAS of Ukraine, Acad. of the NAMS of Ukraine, Director of the Institute, ORCID: 0000-0001-7421-0981; Kovzun Olena Ihorivna, Dr. Sci. (Biology), Prof., Cor. Member of the NAMS of Ukraine, Deputy Director of the Institute for Scientific Work, ORCID: 0000-0002-6906-6636; Sologub Nelya Vitaliyivna, Cand. Sci. (Medicine), Scientific Secretary of the Institute, ORCID: 0000-0001-6872-0854; Honchar Iryna Volodymyrivna, Cand. Sci. (Biology), Senior Scientist, Leading Research of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, ORCID: 0000-0002-2016-4796; Pasteur Ihor Petrovych, Cand. Sci. (Medicine), Senior Scientist, Chief Research Fellow of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, ORCID: 0000-0002-8199-833X.

Personal contribution: Tronko M.D. – the idea of article; Kovzun O.I. – editing the article; Sologub N.V. – reporting; Honchar I.V. – reporting; Pasteur I.P. – writing an article.

Funding: The article was prepared within the framework of budgetary funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

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

Article: received February 07, 2024; revised February 11, 2024; accepted March 08, 2024; published March 30, 2024.

Підсумки засідання Ради експертів «Сучасні можливості лікування і запобігання прогресуванню судинних ускладнень у пацієнтів з цукровим діабетом»

За даними Міжнародної федерації діабету (International Diabetes Federation, IDF), за останнє десятиліття поширеність цукрового діабету (ЦД) 1-го та 2-го типів (ЦД1 і ЦД2) серед дорослих зросла зі 151 млн до 463 млн, що становить 9,3% населення світу. Без достатніх заходів боротьби з епідемією ЦД поширеність хвороби надалі зростатиме: за оцінками експертів до 2045 р. кожен 10-й житель планети житиме з діабетом. ЦД вкорочує тривалість життя в середньому на 15 років, а також збільшує ризик серцево-судинних захворювань (ССЗ) у 2-4 рази. Саме ССЗ спричиняють 49% смертей у цій когорті. Хронічні ускладнення ЦД (мікро- та макроангіопатії) є причиною інвалідизації внаслідок ниркової недостатності, ампутації нижніх кінцівок та втрати зору.

У 2023 р. у Києві відбулося засідання Ради експертів «Сучасні можливості лікування та запобігання прогресуванню судинних ускладнень у пацієнтів із цукровим діабетом», метою якого був пошук нових додаткових можливостей у лікуванні та запобіганні прогресуванню судинних ускладнень ЦД і покращення прогнозу в пацієнтів з ускладненням.

Головував на Раді експертів **президент Української діабетичної федерації, віцепрезидент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, доктор медичних наук, професор Микола Дмитрович Тронько**. Голова наголосив, що ЦД займає третє місце за поширеністю після ССЗ й онкологічних захворювань, і навіть сумну статистику ЦД в Україні. Поширеність хвороби у світі становить 7,3%, тобто це близько 3,5 млн осіб в Україні. Проте, на жаль, діагностовано лише близько 1 млн 400 тисяч випадків, а отже, відсоток недиагностованого ЦД в Україні (60%!) удвічі вищий, ніж у Великій Британії та Польщі. В Україні також значно вища кількість діабетичних ускладнень, аніж у країнах Європи.

На момент діагностики хвороби в половини пацієнтів є клінічні ознаки ускладнень. Майже 3% первинної інвалідності дорослого населення є наслідком ЦД. Що стосується економічних витрат, то станом на 2021 р. вони дорівнюють 104 млрд грн на рік (2,5% ВВП), причому прямі витрати (ліки, обладнання, стаціонар, прийом

лікаря тощо), становлять 60%; до 35% – це непрямі витрати, що обумовлені втратою дієздатності людей із ЦД через ускладнення. Зважаючи на це, пріоритетними є протидіабетичні засоби, що знижують кардіоваскулярний і ренальний ризику та мають низький ризик гіпоглікемії.

В обговоренні брали участь провідні профільні експерти країни. **Керівниця відділу діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», докторка медичних наук, старша наукова співробітниця Любов Костянтинівна Соколова** зупинилася на проблемі коморбідних станів. Вагомий внесок у поширеність ЦД у світі мала нещодавня пандемія COVID-19. Установлено негативний вплив інфекції на β -клітини підшлункової залози, зумовлений прямою цитопатичною дією вірусу, імунними механізмами та можливістю виникнення гострого панкреатиту.

З іншого боку, відповідь на стрес, цитокиновий шторм та застосування кортикостероїдів порушують чутливість до інсуліну. Вказані чинники не лише збільшили кількість нових випадків ЦД1 і ЦД2, а й зумовили тяжчий перебіг хвороби через погіршення глікемічного контролю та збільшення випадків діабетичного кетоацидозу. Певну негативну роль відігравав і локдаун через посилення стресу, відсутність доступу до якісної та своєчасної медичної допомоги, а також неможливість дотримання призначеного режиму лікування або рекомендацій щодо способу

життя. В Україні ситуація ще гірша через війну. Адже відомо, що гострий і тривалий стрес спричиняє виділення контрінсулярних гормонів, що, своєю чергою, призводить до дисліпідемії, артеріальної гіпертензії та вищому ризику ССЗ.

У разі ЦД1 впродовж перших 5 років хвороби посилюються запалення, синтез колагену та позаклітинного матриксу, зменшується щільність капілярів. Через кілька років після виникнення ЦД спостерігаються тяжка дисфункція ендотелію (ДЕ) та атеросклеротичні макроваскулярні ускладнення, що зумовлені ураженням організмів-мішеней: інфаркт міокарда (ІМ), серцева недостатність (СН), захворювання периферичних артерій, транзиторні ішемічні атаки або інсульт, тяжка протеїнурія та термінальна стадія ниркової недостатності.

При ЦД2 ССЗ насамперед зумовлені ДЕ й негативним впливом гіперглікемії, інсулінорезистентності та дисліпідемії. За умов інсулінорезистентності виникає ціла низка коморбідних станів, які, крім відомих компонентів метаболічного синдрому (ожиріння, гіпертензія, дисліпідемія, гіперглікемія), включають також запалення, нервову дегенерацію, автономну дисфункцію, стеатотичну хворобу печінки, що асоційована з метаболічною дисфункцією та обструктивне апное уві сні.

Обговорення патогенезу судинних ускладнень ЦД продовжила **заступниця директора з наукової роботи клініки ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», докторка медичних наук, професор М.Д. Тронько**



Засідання Ради експертів. Головує академік НАМН України, доктор медичних наук, професор М.Д. Тронько

Актуальна інформація

кринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України, докторка медичних наук Валерія Леонідівна Орленко. Доповідачка зазначила, що при ЦД1 і ЦД2 стійка гіперглікемія спричиняє низку молекулярних змін, які призводять до ДЕ. Зокрема, посилення глікування білків з утворенням кінцевих продуктів глікації (advanced glycosylation end-products, AGEs); збільшення секреції судинозвужувальних факторів; зниження біодоступності NO з утворенням активних форм кисню; посилення запального статусу. Високі циркулюючі рівні AGEs зумовлюють пошкодження тканин і судинної стінки, збільшуючи експозицію колагену, фактора фон Віллебранда (von Willebrand factor, vWF) і тканинного фактора. Одночасно підвищений рівень глікованого гемоглобіну індукує експресію глікопротеїнових рецепторів GPIIb/IIIa на поверхні тромбоцитів, сприяючи їх активації (Carrizzo A. et al, 2018).

ДЕ є ключовим механізмом виникнення судинних ускладнень, а відновлення та захист ендотелію відіграють провідну роль у їх профілактиці. Важливу захисну роль відіграє глікокалікс – поверхневий шар ендотелію ворсинчастої структури. Непошкоджений глікокалікс захищає й ізолює ендотеліоцити від циркулюючих клітин і підтримує нормальну функцію ендотелію.

Захисний вплив на глікокалікс та ендотелію у багатьох дослідженнях, у тому числі при ЦД, продемонстрував сулодексид – природна суміш глікозаміногліканів, що заміщує втрачені глікозаміноглікани глікокаліксу та відновлює природний шар ендотеліальних клітин і електро-негативний заряд судинної стінки, сприяючи правильному функціонуванню ендотелію. Через 8 тижнів терапії сулодексидом спостерігалось значуще збільшення товщини глікокаліксу та зменшення проникності судин як у здорових добровольців, так і в пацієнтів із ЦД2. Тож основні біологічні ефекти сулодексида – захист і відновлення ендотелію, антитромботична і протизапальна дії – дозволяють впливати на основні ланки патогенезу діабетичного ураження судин.

Завідувачка відділу еферентних технологій ДУ «Інститут нефрології» НАМН України, докторка медичних наук, професорка Дудар Ірина Олексіївна охарактеризувала проблему хронічної хвороби нирок (ХХН). Як наслідок недооцінювання цієї проблеми захворюваність на ХХН за період із 1990 по 2017 р. збільшилася

на 89%, а смертність зросла на 41,5%. Лікування цього захворювання включає контроль артеріального тиску, ліпідів і глюкози крові з пріоритетним застосуванням протидіабетичних засобів, які належать до класів інгібіторів натрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу, агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 та інгібіторів дипептидил пептидази-4.

Потенційні лікувальні можливості має сулодексид, який значно зменшує альбумінурію, покращує функцію нирок, збільшує вміст гломерулярного гепарансульфату, знижує експресію колагену I та IV типів і ознаки запалення, запобігає розвитку гломерулосклерозу та фіброзу. Результати нещодавнього метааналізу досліджень за участю 2817 пацієнтів щодо впливу сулодексида на запобігання та/або лікування ускладнень на тлі ЦД1 і ЦД2 вказують на зменшення рівнів мікро- та макроальбумінурії. Лікувальний ефект зберігається впродовж кількох місяців після закінчення курсу лікування. Відзначено тенденцію до підвищення ефективності сулодексида залежно від тривалості лікування. Тому рекомендовано двоетапний курс: I етап – внутрішньом'язові ін'єкції 15-20 днів; II етап – капсули для перорального застосування впродовж 2-3 місяців.

Доповідачка продемонструвала результати власних досліджень, які вивчали особливості нефропротективного впливу сулодексида в пацієнтів із діабетичною нефропатією. Через 12 місяців лікування спостерігалось значуще зниження добової протеїнурії. У пацієнтів із ХХН II ст. на тлі лікування сулодексидом річне зменшення добової протеїнурії становило 1 г/добу проти 0,4 г/добу в групі порівняння ($p < 0,001$); у пацієнтів із ХХН III ст. показники вказаних групах становили 0,8 та 0,4 г/добу відповідно ($p = 0,001$). Збільшення швидкості клубочкової фільтрації під впливом сулодексида спостерігалось вже через 1 місяць після початку лікування. Через 3 місяці лікування сулодексидом спостерігалось значуще зменшення рівнів інтерлейкіну-1 β й інтерферону- γ ; натомість рівень інтерлейкіну-10 – значуще підвищився, внаслідок чого суттєво знизилась співвідношення інтерферону- γ /інтерлейкіну-10.

Завідувачка науково-практичного центру офтальмологічних ускладнень у хворих з ендокринною патологією ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка

НАМН України», кандидатка медичних наук Катерина Миколаївна Тронько висвітлила проблему діабетичної ретинопатії. Це ускладнення виникає в кожного третього пацієнта із ЦД. За даними ВООЗ щороку реєструється 15 млн сліпих і слабкозорих унаслідок ЦД. За патогенезом діабетична ретинопатія – це мікросудинне ускладнення, що характеризується порушенням ендотеліального гемато-ретинального бар'єра та високим рівнем фактора росту ендотелію судин у склоподібному тілі ока.

Сулодексид – природний агент, який захищає ендотелій. Дія препарату полягає в пригніченні внутрішньосудинної запальної реакції шляхом зменшення концентрації в крові прозапальних цитокінів та фактора росту ендотелію судин. Серед інших механізмів дії сулодексиду можна назвати зниження глюкозо-індукованого ушкодження ендотеліальних клітин сітківки, пригнічення внутрішньоклітинного оксидантного стресу та запалення, підтримку цілісності глікокаліксу, захист від пошкоджень та блокування активності ферментів, здатних розкласти глікокалікс. Сулодексид запобігає порушенню проникності гемато-ретинального бар'єра та формуванню нових судин.

Доповідачка представила результати власного дослідження, в якому пацієнтам із ЦД1 (середній вік $29,6 \pm 0,97$ року, середня тривалість ЦД – $10,95 \pm 0,97$ року, середній рівень глікованого гемоглобіну – $7,7 \pm 0,14\%$) у комплексну стандартну терапію діабетичної ретинопатії включено сулодексид у дозі 600 ліпопротеїніпазних одиниць (ЛО) внутрішньом'язово протягом 10 діб, надалі в капсулах по 250 ЛО двічі на день упродовж 6 місяців. Після лікування спостерігалось покращення гостроти зору та картини очного дна зі значущим зменшенням крововиливів і твердих ексудатів. Окрім того, терапія сулодексидом позитивно вплинула на показники коагулограми (значуще зниження протромбінового індексу й фібрину) та сприяла суттєвому зниженню рівня інтерлейкіну-6. Отже, включення сулодексиду до комплексної терапії підвищує ефективність консервативного лікування діабетичної ретинопатії: покращує гостроту зору; зменшує крововиливи та тверді ексудати; сприяє нормалізації реологічних властивостей крові, зменшує запалення.

Вицепрезидентка Асоціації судинних хірургів, головна наукова співробітниця відділу

хірургії магістральних судин ДУ «Національного інституту хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова НАМН України», флебологів та ангіологів України, докторка медичних наук, професорка Чернуха Лариса Михайлівна представила сучасні погляди на патогенез хронічного захворювання вен (ХЗВ) нижніх кінцівок та діабетичної мікроангіопатії, а також можливості патогенетичного лікування ХЗВ у пацієнтів із ЦД. Оскільки ХЗВ та діабетична мікроангіопатія мають низку спільних чинників ризику та схожі патофізіологічні й патогенетичні механізми, терапевтичні підходи, які покращують функцію ендотелію, запобігаючи дисфункціональним порушенням із виникненням ДЕ, та знижують запалення можуть бути корисними для обох захворювань. Важливу роль у лікуванні також відіграє модифікація способу життя – фізична активність і нормалізація маси тіла.

Одним із перспективних напрямків медикаментозної терапії ХЗВ є застосування екзогенних глікозаміногліканів – сулодексиду. Дослідження продемонстрували ендотелійпротективну дію сулодексиду завдяки захисту глікокаліксу, його регенерації та пригніченню гепаринази. Крім того, сулодексид пригнічує вивільнення низки цитокінів, хемокінів, колонієстимуляторних чинників і матриксних металопротеїназ -2, -9. Відновлення негативного заряду глікокаліксу на мембрані ендотелію перешкоджає адгезії лейкоцитів і тромбоцитів. Чинні європейські та українські рекомендації щодо ведення пацієнтів із ХЗВ включають сулодексид у комплексне лікування як на ранніх стадіях, так і на стадії венозних трофічних виразок (високий рівень доказовості), а також у разі виникнення діабетичної стопи.

Систематичний огляд і метааналіз 26 рандомізованих контрольованих досліджень показав, що сулодексид збільшує безболісну та максимальну відстань ходьби при захворюваннях периферичних артерій, прискорює загоєння трофічних виразок при ЦД. Дослідження, які вивчали вплив сулодексиду на загоєння виразок у пацієнтів із ХЗВ класу С6 за СЕАР (класифікація хронічної венозної недостатності, яка ґрунтувалася на клінічних проявах (С), етіологічних факторах (Е), анатомічному розподілі захворювання (А) та основних патофізіологічних результатах (Р)) та ЦД2 вказують, що внутрішньом'язові ін'єкції препарату в дозі

Актуальна інформація

600 ЛО щодня впродовж 3 тижнів із наступним пероральним застосуванням у дозі 250-500 ЛО двічі на день на протязі 4-7 тижнів забезпечили загоєння трофічних виразок у середньому на 27 днів раніше, ніж у контрольній групі.

Отже, мультимодальна активність сулодексиду, яка поєднує ендотеліопротекторний, протизапальний, флебодинамічний та антитромботичний і профібринолітичний ефекти, впливає на ключові механізми ХЗВ і діабетичної ангіопатії, покращуючи прогноз захворювання та знижуючи ризик розвитку тяжких ускладнень.

Проблему макросудинних ускладнень ЦД та можливості їх попередження висвітлив **керівник відділу інтенсивної терапії та реанімації ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. акад. М.Д. Стражеска НАМН України», доктор медичних наук, член-кореспондент НАМН України, професор Пархоменко Олександр Миколайович**. Пацієнт із ЦД має вдвічі-тричі вищий ризик ССЗ та 60% шанс померти від ССЗ. У людей із ЦД поширеність ішемічної хвороби серця становить 21%, СН – 26%, захворювання периферичних артерій – 29%, інсульту – 12%. Результати дослідження SAVOR-TIMI 53 продемонстрували, що ССЗ є основною причиною смерті пацієнтів із ЦД – 66,3%. У структурі серцево-судинної смертності переважають раптова серцева смерть (30,1%), смерть від СН (10,5%), цереброваскулярних хвороб (7,1%) та гострого ІМ (5,3%).

Сучасна стратегія ведення пацієнтів високого ризику із ЦД2 передбачає модифікацію стилю життя, контроль глікемії та артеріального тиску, корекцію ліпідів крові, антитромбоцитарну терапію, корекцію кардіоренального ризику (натрійзалежний котранспортер глюкози 2-го типу та агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1) і реваскуляризацію. Проте така стратегія не забезпечує повного запобігання небажаним подіям: є певний «залишковий ризик», який потребує додаткової патогенетичної терапії. Негативний вплив ЦД на серцево-судинну систему реалізується багатьма механізмами, проте центральною ланкою патогенезу є ДЕ.

Можливість впливу на цю патогенетичну ланку вивчали в дослідженні IPO-V2, яке включало 3986 пацієнтів у ранні терміни після перенесеного ІМ. Упродовж 12 місяців спостереження зареєстровано 237 смертей: 7,1% у групі конт-

ролю та 4,8% у групі сулодексиду (зниження ризику на 32%). У групі сулодексиду ризик смерті від СН знизився на 58%, раптової смерті – на 36%, виникнення повторного ІМ – на 28%. У нещодавньому систематичному огляді та метааналізі проаналізовано 6 РКД за участю 7596 пацієнтів з ІМ в анамнезі, венозною тромбоемболією, захворюваннями периферичних артерій або чинниками ризику ССЗ і нефропатією (група сулодексиду n=3811, група контролю n=3785; середня тривалість спостереження становила 11,6 місяця). Використання сулодексиду асоціювалося зі зниженням ризику виникнення ІМ на 32%, ризику смерті від усіх причин на 33% та ризику серцево-судинної смерті на 60% порівняно з контролем.

Продовжив тему ССЗ **старший науковий співробітник відділу інтенсивної терапії та реанімації ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. акад. М.Д. Стражеска НАМН України», доктор медичних наук Ярослав Михайлович Лутай**. Доповідач наголосив, що інсулінорезистентність та гіперглікемія в пацієнтів із ЦД спричиняють активацію тромбоцитів і білків системи згортання крові, а також зменшують потужність фібринолітичного потенціалу, що створює передумови для розвитку не тільки артеріальних, але й венозних тромбозів та емболій. Зокрема, при аналізі національної бази даних Іспанії (47 190 пацієнтів із тромбоемболією легеневої артерії ЦД виявився незалежним чинником ризику патології, вірогідність розвитку якої при наявності ЦД збільшувалася відповідно на 22% у чоловіків та 83% у жінок (p<0.001).

Багатоцентрове рандомізоване контрольоване дослідження SURVET проводилося в 7 країнах Європи за участю 615 пацієнтів із першим епізодом ідіопатичної венозної тромбоемболії після 3-12 місяців терапії антагоністом вітаміну К. Упродовж 2 років спостереження виявлено значно нижчий ризик повторних венозних тромбоемболій у групі сулодексиду порівняно з плацебо. Упродовж періоду спостереження в кожній із груп виникло по 2 клінічно значущі кровотечі, великих кровотеч не було. Настанови 2019 Європейського кардіологічного товариства (European Society of Cardiology, ESC) з менеджменту легеневої емболії рекомендують розглянути застосування сулодексиду для подовженої вторинної профілактики венозних тромбоембо-

лій пацієнтам, які відмовляються від приймання або не толерують пероральних антикоагулянтів.

Що стосується проблеми периферичного атеросклерозу, то цій когорті пацієнтів рекомендована антитромбоцитарна терапія. Проте, незважаючи на прийом ацетилсаліцилової кислоти, ризик ІМ, інсульту чи раптової смерті залишається високим – до 9% на рік. За результатами останніх метааналізів, у пацієнтів із діабетичним ураженням периферичних артерій у групі лікування сулодексидом дистанція безболісної ходьби збільшилася в середньому на 84 м, тобто в 1,6 раза більше, ніж у групі контролю; максимальна дистанція ходьби збільшилася в середньому на 316 м, тобто у 2,4 раза порівняно з групою контролю.

Старший науковий співробітник відділу інтенсивної терапії та реанімації ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. акад. М.Д. Стражеска НАМН України», доктор медичних наук Іркін Олег Ігорович зупинився на проблемі оптимального лікування СН. Доповідач зауважив, що СН – це глобальна пандемія, яка охоплює 26 млн людей у світі та одна з найпоширеніших коморбідностей ЦД2. Незалежно від показників фракції викиду лівого шлуночка виживання в пацієнтів із СН та ЦД значно нижче, ніж у пацієнтів без ЦД. У пацієнтів із ЦД може виникати діабетична кардіоміопатія, найбільш надійними критеріями якої є сироваткові рівні NT-proBNP >125 пг/мл в осіб із нормальною або надмірною масою тіла та >100 пг/мл у людей з ожирінням у поєднанні з принаймні двома з таких ехокардіографічних аномалій: дилатація лівого передсердя, гіпертрофія лівого шлуночка, діастолічна дисфункція. Отже, діабетична кардіоміопатія є ознакою високого ризику СН незалежно від діагностичних критеріїв, які застосовуються. Ризик діабетичної кар-

діоміопатії вищий серед пацієнтів старшого віку з вищими показниками глікемії натще й індексу маси тіла, а також у разі погіршення функції нирок.

Важливу роль у патогенезі СН відіграє ДЕ. Серед чинників, які призводять до ДЕ й атеросклерозу, розглядають ЦД, резистентність до інсуліну, дисліпідемію, ожиріння, стрес, куріння, віруси, гомоцистеїнемію та запалення. Існує декілька механізмів, за якими ДЕ порушує функцію кардіоміоцитів: гіпоксія зумовлена вазоконстрикцією, порушенням капілярів і протромботичним фенотипом; фіброз; запалення; порушення бар'єрної функції. Установлено, що за наявності ЦД ДЕ часто зумовлена саме порушенням глікокаліксу. Результати низки досліджень свідчать про здатність сулодексиду протидіяти ДЕ, спричиненій метаболічними та неметаболічними стресами шляхом залучення внутрішньоклітинного шляху автофагії. Цей досвід значно розширює знання про механізми дії сулодексиду при ДЕ та підтримує його використання для лікування ССЗ.

За підсумками Ради експертів прийнято резолюцію щодо сучасного рівня контролю ЦД і можливостей його покращення.

Для ефективного та безпечного лікування людей із ЦД і запобігання розвитку діабетичних ускладнень потрібно:

1. Оптимізувати чинні стандарти лікування пацієнтів із ЦД, включивши в перелік сучасні препарати з доведеною ефективністю, спрямовані не тільки на лікування, а й на профілактику ускладнень ЦД.
2. Рекомендувати сулодексид (Вессел Дуе Ф) для комплексного лікування та запобігання прогресуванню судинних ускладнень у пацієнтів із ЦД1 і ЦД2 і покращення їх прогнозу.
3. Забезпечити умови для соціального захисту та реабілітації людей із ЦД.

Матеріал підготувала заступниця директора з наукової роботи клініки ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України, докторка медичних наук Орленко В.Л.

Рецензія

на науково-практичне видання «Болгов М.Ю., Омельчук О.В., Янчій І.Р., Зінич П.П., Комісаренко І.І., Ткаченко В.А., Тронько М.Д. Атлас безлігатурних операцій на щитоподібній залозі. Київ: Видавництво КІМ; 2024. 168 с.»

П'ятнадцять років минуло з часу виходу першого атласу, присвяченого електрозварювальній хірургії, під редакцією Б.Є. Патона та О.М. Іванової «Тканесохраняющая электросварочная хирургия. Атлас» (Київ: НВП «Видавництво «Наукова думка» НАН України»; 2009. 200 с.). Роки підтверджують правильність передбачення Бориса Євгеновича Патона щодо перспективності нового способу впливу на живі тканини. Не зважаючи на відсутність системного державного підходу до впровадження нової технології, ентузіаста-хірурги по всій Україні знаходять способи придбання обладнання і використовують його для виконання різних оперативних втручань. Можливості, які відкриває технологія електрозварювання, приваблюють справжніх фахівців. Ті хірурги, які розуміють і цінують тонкощі розділення тканин, чіткість візуалізації за відсутності кровоточивості, якість післяопераційного загоєння безпосередньо після втручання й у віддалений термін, стають безумовними та безкомпромісними прибічниками використання такої технології.

Завдяки тому, що вплив на тканини здійснює саме електричний струм, який проходить між електродами, розсічення тканин або перекриття судин здійснюється тільки в ділянці, захопленій електродами. Ця властивість технології дозволяє виконувати розділення тканин саме там, де хірург вважає за потрібне і на таку глибину,

яка, за оцінкою хірурга, є найбільш безпечною. З урахуванням створеного сухого операційного поля електрозварювання створює умови препарування, недосяжні для інших технологій. Це наочно показано авторами при розкритті фасцій, розділенні тканини щитоподібної залози, відділенні нервів та прищитоподібних залоз.

Важлива особливість представлених фото – відсутність некротизованих або деструктивно змінених тканин у рані після застосування електрозварювальної технології. Вказана особливість має вирішальне значення при оцінці впливу електрозварювання на саму тканину щитоподібної залози. Відсутність значного пошкодження залозистої тканини по краю її перетинання є вагомим чинником попередження появи розладів секреції після операції. На прикладах перетинання перешийка щитоподібної залози та подальших фото чітко прослідковується ошадливий вплив електрозварювання на тканину щитоподібної залози. Слід очікувати, що в подальших роботах автори опишуть післяопераційні зміни по краю резекції та особливості загоєння ранової поверхні щитоподібної залози після застосування електрозварювальної технології.

Зважаючи на незначні розміри нервів та прищитоподібних залоз, які необхідно залишити недоторканими при виконанні втручання на щитоподібній залозі, безкровність операційного поля

та можливість дуже точного розділення тканин у потрібному напрямку та на необхідну глибину, які створює електрозварювальна технологія, значно полегшують роботу хірурга, а відтак, роблять її більш точною і безпечною порівняно з традиційними технологіями.

Методичне описання авторами найдрібніших деталей виконання різних варіантів хірургічної анатомії щитоподібної залози та органів і тканин, які її оточують, а також розроблених і використаних ними оперативних способів перетворює атлас у неоціненний посібник для цього виду хірургії.

Атлас, створений групою авторів-фахівців провідної в Україні наукової установи – ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», є відображенням величезного досвіду, накопиченого в спеціалізованій клініці.

Надзвичайно цінним є те, що ілюстраціями операцій є фотографії, зроблені безпосередньо при їх виконанні. Це показує як початківцям, так і дослідникам реальні картини морфологічних характеристик, топографо-анатомічних співвідношень, а також змін тканин, зумовлених застосуванням електрозварювальної технології.

З огляду на реальність фіксації подій, кроком поширення здобутків авторів було б створення відеOVERSII атласу. Таке узагальнення є логічним продовженням накопичення окремих відео, які автори вже розмістили в Інтернеті та демонстрували на конференціях.

Оскільки ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» є провідною профільною установою нашої держави, покликаною не тільки високоякісно лікувати пацієнтів, але, й у першу чергу, проводити науковий аналіз способів лікування і їх результатів і поширювати набуті знання се-

ред спеціалістів, а автори атласу є провідними фахівцями втручань на щитоподібній залозі, безумовно, слід знайти можливість для високоякісної відеофіксації виконання операцій із застосуванням електрозварювальної технології. Завдяки цьому, при патологічних змінах щитоподібної залози й ситуаціях, складних з огляду хірургічної техніки, стануть ще більш наочні переваги електрозварювальної технології перед іншими способами виконання втручань.

Труднощі такого відеознімання знайомі усім хірургам, які прагнуть показати свою роботу. Слід сподіватись, що в обговоренні цієї проблеми з відповідними фахівцями та майстрами оснащення операційної зали буде знайдено прийнятне рішення, важливе для кожної хірургічної спеціальності.

Викладене свідчить про вже наявну високу потребу в перевиданні другого видання атласу не тільки в паперовому, але й в електронному варіанті.

Атлас є вагомим свідченням того, що Державні премії України в галузі науки і техніки «За електричне зварювання м'яких живих тканин» 2004 р. та «Новітні технології в діагностиці та лікуванні хвороб вуха, горла та носа» 2015 р. були не надуманими, а відповідали нагальним потребам медицини і суспільства в цілому. Технологія електрозварювання живих тканин відкрила нову епоху в хірургії, у розумінні суті реакції тканин на їх пошкодження, запалення і регенерації. Наразі потребує досліджень і розвитку можливість використання електрозварювання для цілеспрямованої реструктуризації живих тканин.

Поздоровляю авторів зі створенням атласу і вагомим внеском у досягнення Української науки. Із нетерпінням очікуємо нових розробок і публікацій.

*С.Є. Подпрятков,
доктор медичних наук,
Заслужений лікар України,
лауреат Державної премії України
в галузі науки і техніки*

До ювілею Миколи Дмитровича Тронька



28 лютого виповнилося 80 років відомому українському вченому-ендокринологу, академіку НАМН України Миколі Дмитровичу Троньку.

Микола Дмитрович Тронько народився 28 лютого 1944 року в населеному пункті станції Лазо Приморського краю в сім'ї військового лікаря. Микола Дмитрович, як і його батько, мріяв стати лікарем, закінчив лікувальний факультет Київського медичного інституту ім. О.О. Богомольця (1967). У 1967-1982 рр. був аспірантом, науковим співробітником, старшим науковим співробітником, вченим секретарем, заступником директора Інституту ендокринології та обміну речовин. Ранні наукові інтереси М.Д. Тронька пов'язані з дослідженням механізмів дії гормонів, насамперед обміну кортикостероїдів, патогенезу порушень функцій ендокринної системи, визначили подальший напрямок його роботи як вченого-теоретика, ендокринолога-клініциста.

У 1984 р. М.Д. Тронько захистив докторську дисертацію, а в 1989 р. був затверджений у званні професора. З 2003 р. завідував кафедрою ендокринології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, яку очолює до сьогодні. З 1986 р. М.Д. Тронько є директором Інститу-

ту ендокринології та обміну речовин (зараз – ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»). З 1992 р. член-кореспондент НАН України, спеціальність «радіаційна медицина», із 1993 р. член-кореспондент НАМН України, спеціальність «ендокринологія». У 2010 р. Микола Дмитрович обраний академіком НАМН України за спеціальністю «радіаційна ендокринологія».

Масштаб наукової діяльності М.Д. Тронька величезний. Він плідно працює над фундаментальними проблемами в галузі ендокринології, його наукові дослідження охоплюють різні аспекти фізіології, біохімії, патофізіології ендокринної системи. Експериментальні роботи присвячені вивченню регуляції секреції, механізму дії та обміну кортикостероїдів. Проведені наукові дослідження дозволили Троньку М.Д. сформулювати оригінальну концепцію функціональної трансформації кортикостероїдів, останнім часом він продовжує інтенсивно вивчати проблеми регуляції обміну речовин, питань регуляції внутрішньоклітинних процесів у нормі й патології. Результати цих досліджень є підґрунтям для іншої сфери наукової діяльності Миколи Дмитровича, а саме розробки та впро-

вадження нових технологій діагностики, лікування та профілактики ендокринопатій.

Усвідомлення глобальності проблеми цукрового діабету, необхідності розв'язання питань ранньої діагностики, профілактики, оптимізації лікування захворювання та його ускладнень привели до розроблення й реалізації Державної цільової програми «Цукровий діабет» з ініціативи та за безпосередньої участі М.Д. Тронька й очолюваного ним колективу. Програма створила умови для значного поліпшення медичної допомоги хворим на цукровий діабет, своєчасне виявлення хвороби та її ускладнень, покращення якості життя хворих. Під керівництвом Тронька М.Д. вперше в Україні створені бази даних державного реєстру хворих на цукровий діабет, що дає можливість здійснювати динамічний контроль за кожним випадком захворювання, вирішувати важливі наукові завдання і практичні питання лікувально-діагностичного процесу. Під керівництвом М.Д. Тронька ведуться фундаментальні дослідження з вивчення патогенезу цукрового діабету, новітніх методів лікування цього захворювання, зокрема генної терапії експериментального цукрового діабету, які отримали міжнародне визнання. Як член Міжнародної та Європейської діабетологічних асоціацій, академік М.Д. Тронько представляє вітчизняну ендокринологію на найбільших наукових форумах, є постійним автором низки провідних закордонних журналів.

М.Д. Тронько зробив значний внесок у реалізацію Державної цільової програми «Цукровий діабет», координуючи її як президент Асоціації ендокринологів.

Поряд із Державною цільовою програмою «Цукровий діабет», з ініціативи М.Д. Тронька в урядових структурах розглядається постановка щодо заходів профілактики захворювань, пов'язаних із дефіцитом йоду. М.Д. Тронько ініціював створення міжнародної програми за участю ВООЗ та ЮНІСЕФ щодо визначення йодної забезпеченості мешканців різних регіонів України. Розроблена детальна карта йодної недостатності різних регіонів України, яка є основою для вдосконалення йодної профілактики на державному рівні.

Значне місце в наукових дослідженнях М.Д. Тронька посідає радіаційна ендокринологія. Після аварії на ЧАЕС він очолює і є безпосереднім виконавцем головних національних і

міжнародних наукових програм із досліджень різних форм патології щитоподібної залози після аварії на ЧАЕС. Він брав участь у створенні клініко-морфологічного реєстру раку щитоподібної залози в осіб, що були дітьми та підлітками на час Чорнобильської катастрофи, очолює виконання сумісних міжнародних наукових проєктів. Слід зазначити, що Тронько М.Д. з перших днів після Чорнобильської катастрофи брав безпосередню участь в організації госпіталізації та обстеження евакуйованих із зони відчуження дітей й підлітків у клініку Інституту. Встановлені за участю Тронька М.Д. особливості перебігу радіоіндукованого раку щитоподібної залози дозволили принципово змінити тактику лікування цієї патології. Тронько М.Д. – один із співавторів розробки запатентованого вітчизняного препарату L-тироксин, який є необхідною складовою післяопераційного лікування хворих на рак щитоподібної залози.

Дослідженнями за участю Тронька М.Д. вперше були отримані дані з динаміки зростання захворюваності на рак щитоподібної залози в дітей та підлітків після аварії на ЧАЕС, інтенсивно проводяться дослідження особливостей молекулярно-генетичних механізмів канцерогенезу радіоіндукованого раку щитоподібної залози.

Вагомим є внесок М.Д. Тронька – президента Асоціації ендокринологів України – у регулярне проведення національних конгресів за широкою участю регіональних та міжнародних представників. Так само він протягом усієї своєї діяльності активно підтримує передових організаторів охорони здоров'я регіонів України, сприяє підготовці кадрів для медичних закладів країни, розробці та впровадженню в широку клінічну практику національних алгоритмів сучасної діагностики й лікування ендокринних захворювань.

Тронько М.Д. виконує важливу роботу з підготовки науково-педагогічних кадрів. Під його керівництвом захищено 16 докторських та 15 кандидатських дисертацій. На сьогодні під його керівництвом виконуються 4 докторські та 2 кандидатські дисертації.

Творча активність, невгамовна енергія, дивовижна працездатність та професіоналізм найвищого гатунку здобули визнання академіка М.Д. Тронька в широких наукових і громадських колах. За значний особистий внесок у розвиток вітчизняної медицини М.Д. Троньку присвоєно чимало громадських нагород.

За великі досягнення в галузі радіаційної ендокринології, зокрема за фундаментальні та прикладні дослідження радіоіндукованої патології щитоподібної залози, Тронько М.Д. у 2007 році отримав Державну премію України в галузі науки і техніки. Він є лауреатом премії ім. О.О. Богомольця НАН України (1989 р.). У 2008 р. Троньку М.Д. у складі авторського колективу присуджена премія ім. В.П. Комісаренка НАН України в галузі патофізіології, клінічної та експериментальної ендокринології. За видатний внесок у галузі радіаційної ендокринології Микола Дмитрович став у 2012 р. лауреатом Нагасацької Меморіальної премії миру ім. Такаші Нагаї (Японія).

Академік Тронько – автор близько 600 друкованих праць, зокрема 150 наукових робіт зі спеціальності «радіаційна ендокринологія». Серед основних – 17 монографій, зокрема монографії «Рак щитовидної залози у дітей України. Последствия Чернобыльской катастрофы», «Рак щитоподібної залози: етіопатогенез, діагностика та лікування» та статті у провідних закордонних виданнях (Nature, Science, Lancet, Cancer,

J. Clin. Endocrinology and Metabolism, Thyroid, Radiology Protection тощо).

На початку 2019 року Микола Дмитрович отримав велику державну нагороду і став повним кавалером ордена «За заслуги». Його обрано віцепрезидентом Національної Академії медичних наук України.

Тронька М.Д. обрано Президентом Асоціації ендокринологів України, віцепрезидентом Української діабетичної федерації. Тронько М.Д. є членом Європейської та Американської асоціацій із вивчення цукрового діабету, Європейської тиреоїдної асоціації, Експертної групи проекту «Моніторинг щитоподібної залози після ядерних аварій» (Японія), членом міжвідомчої робочої групи з розроблення нової системи пріоритетних напрямів розвитку наукової, науково-технічної та інноваційної діяльності МОН України й членом секції медицини Комітету з Державних премій України в галузі освіти і науки України. Його обрано головою спеціалізованої наукової ради із захисту дисертацій зі спеціальності «Ендокринологія», головним редактором журналу «Ендокринологія».



Українська
Асоціація
клінічних
ендокринологів

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

Науково-освітній Проект

Школа ендокринолога

Щорічний цикл регіональних заходів

НАУКОВІ ОРГАНІЗАТОРИ ПРОЕКТУ:

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

НАУКОВИЙ КЕРІВНИК «ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА»:

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

ТЕХНІЧНИЙ ОРГАНІЗАЦІЙНИЙ ПАРТНЕР: ТОВ «ЛАВ КОНСАЛТ»

ФОРМАТ:

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

ФАХ УЧАСНИКІВ:

ендокринологи, терапевти, хірурги,
лікарі загальної практики

Календар*

ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА-2024:

- 20-24 лютого м. Київ
- 16-20 квітня м. Ужгород
- 11-15 червня локація уточнюється
- 03-07 вересня м. Львів
- 29 жовтня - 02 листопада м. Одеса

ДЕТАЛІ ЩОДО УЧАСТІ:

044 33 77 951
www.lavconsult.com.ua
www.fb.com/EndoSchool
www.endotime.com.ua
endschool@ukr.net

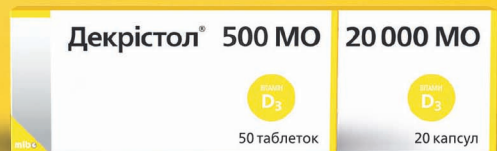
*Дати/локації можуть бути змінені з урахуванням ситуації у країні

Заплановано також Школи ендокринології для сімейних лікарів



НІМЕЦЬКИЙ ВІТАМІН D
ДЛЯ ВСІЄЇ РОДИНИ

D₃ Декрістол®



НАЙБІЛЬШИЙ АСОРТИМЕНТ ДОЗ • ЩОДЕННИЙ / ЩОТИЖНЕВИЙ ПРИЙОМ

Certificate of Free Sale Декрістол® D3 – 1000 МО, 18 грудня 2017 р.; 2000 МО – 14 серпня 2017 р.; 4000 МО – 4 грудня 2017 р.; 5600 МО – 14 серпня 2017 р.
Інструкція для медичного застосування Декрістол® 500 МО. Краплі, злегка опуклі 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 «МБЕ УКРАЇНА». Склад: Таблетка містить колекальцеферол (у вигляді концентрату [пропіонова форма]) 12,5 мг, що відповідає 500 МО вітаміну D₃. Показання. Профілактика рахіту та остеопорозу у дітей, підлітків та дорослих. Профілактика дефіциту вітаміну D у дітей, підлітків та дорослих із виявленим ризиком такого дефіциту. Як доповнення до специфічної терапії остеопорозу у дорослих. Протипоказання. Гіперчутливість 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 відрізу. Без рецепта. Реєстраційне посвідчення № ІА/18957/01/01, наказ МОЗ України № 2034.

*Згідно даних Sale out системи дослідження «Pharmlogram» – бренд Декрістол® займає перше місце в грошовому вираженні серед ринку лікарських засобів АТС S11C S05 колекальцеферол та дериватів колекальцеферолу та вітаміноробіних речовин у підручнику 2022 року.
**Зображення упаковок Декрістол® у даному рекламному матеріалі відтворюються від оригінальних упаковок, що представлені в аптечних мережах України.

mib

Виробник: mibe GmbH Arzneimittel, Німеччина www.dekristol.com.ua
Представник в Україні: ТОВ «МБЕ Україна» 01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13. Тел./факс: (044) 254-39-36

Декрістол® 20 000 МО. Краплі прозорі мілі капсули, по 20 капсул. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «МБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 капсула містить колекальцеферол 200 мг, що відповідає 0,5 мг, або 20 000 МО, вітаміну D₃. Показання. Лікування клінічно підтвердженого дефіциту вітаміну D у дорослих, профілактика дефіциту вітаміну D у пацієнтів з високим ризиком, як доповнення до специфічної терапії остеопорозу у пацієнтів із дефіцитом вітаміну D або з високим ризиком нестачі вітаміну D. Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини, зразку солі або будь-яких інших допоміжних речовин, що містяться в лікарському засобі. Гіперкальціємія. Гіперкальціємія. Гіперглікемія. Гіперліпідемія. Гіперфосфатемія. Нервові парези. Ніркова недостатність. Саркоїдоз. Туберкульоз. Додатковий прийом вітаміну D. Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому. Нечасто (від 1/1000 до < 1/100): гіперкальціємія та гіперглікемія. Детальна інформація про можливі побічні реакції міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Реєстраційне посвідчення № ІА/17901/01/01. Дата останнього перегляду інструкції – 16.01.21 р. № 60. Категорія відрізу. За рецептом.

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