

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

ISSN 1680-1466

eISSN 2524-0439

Індекс 74172

Ендокринологія

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



TOM 30

№1

2025

B12 АНКЕРМАН

ЛІКУВАННЯ ДЕФІЦИТУ ВІТАМІНУ B₁₂

ПРОСТО ТА ЕФЕКТИВНО

НОВИНКА
1000 мкг



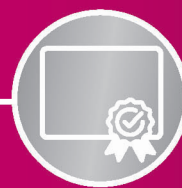
B12 Анкерман – високодозовий препарат
для перорального лікування дефіциту вітаміну B₁₂³



Зручний прийом 1
раз на добу



Оптимальне
дозування
1000 мкг



Ефективність
доведено
клінічно

1. Hirschowitz et al. Aliment Pharmacol Ther 2008 Jun 1; 27, 1110-1121. 2. Chapman et al. Diabetes Metab 2016 Nov; 42 (5): 316-327. 3. Eussen et al. Arch Intern Med 2005 May 23; 165 (10): 1167-1172.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату B12 Анкерман.

Фармакотерапевтична група. Антианемічні засоби. Ціанокобаламін. **Склад:** 1 таблетка містить ціанокобаламін 1 мг (1000 мкг). **Лікарська форма:** таблетки, вкриті оболонкою. **Показання:** дефіцит вітаміну, який може проявлятися гемологічними та/або неврологічними розладами. **Протипоказання:** гіперчутливість до компонентів лікарського засобу. Еритремії, еритроцитоз. Гострі тромбоемболічні захворювання. Стенокардія, напруження високого функціонального класу. Підвищена чутливість до тютюнової амбліопії або ретробульбарного невриту при перніціозній анемії, або до будь-якого іншого стану, який вимагає детоксикації ціаніду. **Спосіб застосування та дози:** рекомендований прийом 1-2 таблетки на добу. Тривалість курсу лікування залежить від характеру та перебігу захворювання і визначається індивідуально. Побічні ефекти: з боку імунної системи: алергічні реакції, включаючи шкірні прояви та набряк Квінке, анафілактоїдні реакції, лихоманка. З боку шкіри та підшкірної тканини: гіперемія, кропив'янка, екзантема, екзантематозний висип, свербіж, дерматит, з боку крові: гіперкоагуляція. **Загальні порушення:** нудота, пітливість, порушення пуринового обміну. **Категорія відпуску:** за рецептом. РП № UA/18177/01/01. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

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

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

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

Ендокринологія

ENDOKRYNOLOGIA

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

2025

ТОМ 30, № 1

VOLUME 30, 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

2025 Том 30, №1

DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-1

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.

Рішенням Національної ради України з питань телебачення і радіомовлення від 25.04.2024 р. № 1391 журнал зареєстрований як суб'єкт у сфері друкованих медіа

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 05.03.2025 (протокол № 2)

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

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

Підписано до друку 05.03.2025 р Наклад 4000 прим.
 Обсяг до 12 ум. др. арк., 24 обл.-вид. арк.

© ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», 2025
 © ТОВ «Видавничий дім Медкнига», 2025

ENDOKRYNOLOGIA

2025 Volume 30, No.1

DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-1

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 publications 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 publications 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 publications of Ukraine by medical (222) and biological (091) specialties.

According to the Decision of the National Council of Ukraine on Television and Radio Broadcasting dated 25.04.2024 N 1391, the journal is registered as a subject in the field of print media

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» (05 March, 2025, Protocol N 2)

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

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

For printing on 05.03.2025. Circulation 4000 copies.
 Printer's sheet to 12, standard publisher's signature.

© SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 2025
 © «Publishing house MEDKNYHA» LLC, 2025

Відеїн

ЗДОРОВ'Я В КАПСУЛІ



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

Скорочена інструкція ВІДЕЙН (VIDEYIN)

Склад: холекальциферол 1 капсула містить холекальциферолу 25 мкг (вітаміну D3 – 1000 МО), або 100 мкг (вітаміну D3 – 4000 МО), або 500 мкг (вітаміну D3 – 20000 МО).

Фармакотерапевтична група. Вітаміни. Препарати вітаміну D та його аналогів. Холекальциферол. Код АТХ А11С С05. **Показання.** Для профілактики рахіту, у тому числі у недоношених новонароджених дітей, для профілактики дефіциту вітаміну D3 у пацієнтів груп високого ризику, які не мають розладів всмоктування; для профілактики дефіциту вітаміну D3 при мальабсорбції; для лікування рахіту та остеомаляції; для підтримувального лікування остеопорозу. Для лікування клінічно підтвердженого дефіциту вітаміну D у дорослих.

Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів лікарського засобу, гіперкальціємія та/або гіперкальціурія, ідіопатична гіперкальціємія новонароджених, гіпервітаміноз D, саркоїдоз, ниркова недостатність, сечокам'яна хвороба, нефролітаз, туберкульоз. **Спосіб застосування та дози.** Застосовувати перорально. Дорослим та дітям старшого віку приймати препарат ввечері перед або під час прийому їжі: капсулу ковтати цілою, запиваючи достатньою кількістю води. **Термін придатності.** 2 роки, 3 роки (20 000 МО).

Категорія відпуску: без рецепта, за рецептом (20 000 МО).

Виробник. АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД»

Інформація про лікарський засіб "ВІДЕЙН" (реєстраційні посвідчення UA/18050/01/04, UA/18050/01/03, UA/18050/01/02). Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів. Виробник - АТ "КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД". Місцезнаходження: Україна, м. Київ, вул. Копилівська, 38.
Відеїн-КВ - ТУ У 10.8-35251822-017-2020.

Реклама

ПЕРЕВІРЕНИЙ ЦЕ: МЕТФОРМІН



ЯКІСНА СУБСТАНЦІЯ

GMP ВИРОБНИЦТВО

БІОЕКВІВАЛЕНТНІСТЬ
після їжі

БІОЕКВІВАЛЕНТНІСТЬ
натще

У програмі ДОСТУПНІ ЛІКИ



Скорочена інструкція МЕТАФОРА®-SR

Склад: 1 таблетка містить метформіну гідрохлориду 1000 мг. **Лікарська форма.** Таблетки пролонгованої дії.
Фармакотерапевтична група. Пероральні гіпоглікемічні засоби, за винятком інсулінів. Код АТХ А10В А02.
Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка. Метформін – бігуанід з антигіперглікемічним ефектом. Знижує рівень глюкози у плазмі крові як натще, так і після вживання їжі. Не стимулює секрецію інсуліну і не виявляє гіпоглікемічного ефекту, опосередкованого цим механізмом.
Показання. – Зниження ризику або затримка початку цукрового діабету 2 типу у дорослих пацієнтів з надмірною масою тіла та з порушеною толерантністю до глюкози та/або з порушеною глікемією натще та/або з підвищеним рівнем HbA1C; – Лікування цукрового діабету 2 типу у дорослих, особливо у хворих з надмірною масою тіла.
Спосіб застосування та дози: Дорослі пацієнти з нормальною функцією нирок (ШКФ ≥ 90 мл/хв). Зниження ризику або затримка початку цукрового діабету 2 типу. *Монотерапія або комбінована терапія сумісно з іншими пероральними гіпоглікемічними засобами.* Лікарський засіб Метафора®-SR 1000 мг застосовувати 1 раз на добу під час вживання їжі ввечері. Максимальна рекомендована доза становить 2 таблетки на добу. **Побічні реакції.** Найчастішими небажаними реакціями на початку лікування є нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту. Ці симптоми у більшості випадків минають самостійно. **Термін придатності.** 2 роки. **Категорія відпуску.** За рецептом.
Виробник. АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД», м. Київ, вул. Копилівська, 38.

Інформація про лікарський засіб, призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. МЕТАФОРА®-SR - РП МОЗ України № UA/18616/01/01 від 16.03.2021. Перед застосуванням уважно ознайомтесь з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем.



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 5 Тренди захворюваності на рак щитоподібної залози серед дітей та підлітків України, постраждалих внаслідок Чорнобильської катастрофи, вплив підвищення проліферативної активності на клініко-гістопатологічні характеристики радіогенних папілярних тиреоїдних карцином

Богданова Т.І., Шпак В.М., Зурнаджи Л.Ю., Болгов М.Ю., Бурко С.В., Дегтярьова Т.Л., Чернишов С.В., Гулеватий С.В., Гулак Л.О., Мазурик Н.Я., Тронько М.Д.

- 16 Вітамін D, поліморфізм гена його рецептора та система гормон росту/ростові фактори в дітей та підлітків з ендокринною патологією

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

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 25 Дефіцит есенціальних елементів і вітаміну D у хворих на цукровий діабет 2-го типу

Кравченко В.І., Ковзун О.І., Раков О.В., Іваськів К.Ю., Кульчинська Я.Б.

- 33 Поєднана ендокринна патологія в умовах хронічного стресу війни

Бобрик М.І., Комісаренко Ю.І.

- 39 Вплив посттравматичного стресового розладу на показники вуглеводного та ліпідного обміну, метаболічний вік цивільних жінок під час війни

Шатило В.Б., Наскалова С.С., Асанов Е.О., Писарук А.В., Бондаренко О.В.

FUNDAMENTAL PAPERS

- 5 Thyroid cancer incidence trends among children and adolescents of Ukraine affected by the Chernobyl accident, the effect of increased proliferative activity on the clinical and histopathological characteristics of radiogenic papillary thyroid carcinoma

Bogdanova T.I., Shpak V.M., Zurnadzhy L.Yu., Bolgov M.Yu., Burko S.V., Degtyaryova T.L., Chernyshov S.V., Gulevatyi S.V., Gulak L.O., Mazuryk N.Ya., Tronko M.D.

- 16 Vitamin D, its receptor gene polymorphism and the growth hormone/ growth factor system in children and adolescents with endocrine pathology

Bolshova O.V., Sprynchuk N.A., Malinivska T.M., Lukashuk I.V., Kvachenyuk D.A., Ryznychuk M.O., Pakhomova V.G., Vyshnevskya O.A., Samson O.Ya.

ORIGINAL PAPERS

- 25 Deficiency of essential elements and vitamin D in patients with type 2 diabetes

Kravchenko V.I., Kovzun O.I., Rakov O.V., Ivaskiv K.Yu., Kulchynska Ya.B.

- 33 Combined endocrine pathology under conditions of chronic stress of war

Bobryk M.I., Komisarenko Yu.I.

- 39 The impact of post-traumatic stress disorder on indicators of carbohydrate and lipid metabolism, metabolic age of civilian women during war

Shatylo V.B., Naskalova S.S., Asanov E.O., Pysaruk A.V., Bondarenko O.V.

Зміст / Table of contents

- 45 Плазмові рівні кортизолу та інсуліну як біомаркеру напруги в дівчат з олігоменореєю в прифронтовому місті Харків, Україна

*Диннік В.О., Диннік О.О.,
Верхошанова О.Г., Новохатська С.В.*

- 51 Визначення мутацій в гені *RET* для діагностики синдромів медулярної карциноми щитоподібної залози

*Комісаренко І.І., Гуда Б.Б., Крупська І.В., Мазов А.В.,
Гулковський Р.В., Геращенко Г.В., Пушкарьов В.М.,
Левчук Н.І., Кобрянська Н.Я.*

ОГЛЯДИ

- 60 Сучасний стан проблеми передопераційної диференціальної діагностики неінвазивних фолікулярних пухлин щитоподібної залози з ядерними змінами, властивими папілярній карциномі

Чумак К.В.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

- 70 Два випадки гіпопаратиреозу, не пов'язаного з хірургічним втручанням, які було діагностовано із затримкою

*Юхимчук О.О., Рябова Ю.В., Колеснік Т.О.,
Фєдаш-Кірсанов О.О., Макаренко В.А., Халангот М.Д.*

АКТУАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ

- 78 Хронологія виконання та перспективи Українсько-Американського тиреоїдного Проєкту

*Тронько М.Д., Замотаєва Г.А., Шпак В.М.,
Терехова Г.М., Ланікура О.В., Діденко Ю.А.*

- 45 Plasma cortisol and insulin levels as biomarkers of stress in girls with oligomenorrhea in the frontline city Kharkiv, Ukraine

*Dynnik V.O., Dynnik O.O., Verhoshanova O.H.,
Novokhatska S.V.*

- 51 Determination of mutations in the *RET* gene for the diagnosis of medullar thyroid carcinoma syndromes

*Komisarenko I.I., Guda B.B., Kroups'ka I.V., Mazov A.V.,
Gulkovskyi R.V., Gerashchenko G.V., Pushkarev V.M.,
Levchuk N.I., Kobrynska N.Ya.*

REVIEW

- 60 The current state of the issue regarding preoperative differential diagnosis of noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features

Chumak K.V.

THE CLINICAL CASE

- 70 Two cases of late-diagnosed non-surgical hypoparathyroidism

*Yukhymchuk O.O., Ryabova Yu.V., Kolesnik T.O.,
Fedash-Kirsanov O.O., Makarenko V.A., Khalangot M.D.*

ACTUAL INFORMATION

- 78 Chronology of implementation and prospects of the Ukrainian-American Thyroid Project

*Tronko M.D., Zamotayeva H.A., Shpak V.M.,
Terekhova H.M., Lapikura O.V., Didenko Yu.A.*

DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-1.5

Тренди захворюваності на рак щитоподібної залози серед дітей та підлітків України, постраждалих внаслідок Чорнобильської катастрофи, вплив підвищення проліферативної активності на клініко-гістопатологічні характеристики радіогенних папілярних тиреоїдних карцином

Т.І. Богданова,
В.М. Шпак,
Л.Ю. Зурнаджи,
М.Ю. Болгов,
С.В. Бурко,
Т.Л. Дегтярьова,
С.В. Чернишов,
С.В. Гулеватий,
Л.О. Гулак,
Н.Я. Мазурик,
М.Д. Тронько

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

Резюме. У статті наведено огляд основних результатів, отриманих за завершеною у 2024 році науково-дослідною роботою (НДР). **Метою** дослідження було продовжити моніторинг захворюваності на рак щитоподібної залози (РЦЗ) в дітей та підлітків України, постраждалих внаслідок Чорнобильської катастрофи, а також визначити можливість зв'язку між проліферативною активністю, інвазійними властивостями пухлин, наявністю *BRAF*^{V600E} мутації та розвитком рецидивів

Фундаментальні дослідження

захворювання при радіогенній та спорадичній папілярній тиреоїдній карциномі (ПТК). **Матеріал і методи.** У роботі використано дані Національного канцер-реєстру України (НКРУ), клініко-морфологічного реєстру (КМР) та бази даних Чорнобильського банку тканин (ЧБТ); застосовано епідеміологічні, гістологічні, імуногістохімічні (ІГХ) та статистичні методи дослідження. **Результати.** До аналітичної бази даних включено 22 966 осіб. Динаміка захворюваності серед опромінених характеризувалася висхідними часовими трендами протягом післячорнобильського періоду. Визначалася суттєва різниця між найбільш і найменш постраждалими регіонами України, яка у 2021 році становила 1,9 раза. При дослідженні гістопатологічних характеристик ПТК при підвищенні Кі67 проліферативного індексу (Кі67 ПІ) визначено, що незалежно від етіології BRAF^{V600E}-позитивні ПТК характеризувалися вищим Кі67 ПІ порівняно з BRAF^{V600E}-негативними ПТК. У радіогенних BRAF^{V600E}-негативних ПТК підвищення Кі67 ПІ було асоційовано з ризиком розвитку рецидивів метастазів. **Висновки.** Аналіз захворюваності на РЩЗ серед постраждалих внаслідок Чорнобильської аварії дітей та підлітків України має бути обмежений періодом з 1986 по 2021 рік. При радіогенних ПТК, на відміну від спорадичних, підвищення Кі67 ПІ пов'язано з гіршим післяопераційним прогнозом, а саме зі збільшенням ймовірності розвитку рецидивів метастазів, що асоційовано виключно з BRAF^{V600E}-негативним статусом пухлин. **Ключові слова:** Чорнобильська катастрофа, клініко-морфологічний реєстр, захворюваність, рак щитоподібної залози, папілярна тиреоїдна карцинома, Кі67 проліферативний індекс, BRAF^{V600E} мутація.

Різде збільшення захворюваності на РЩЗ серед суб'єктів віком до 18 років у 1986 р. є головним медичним наслідком Чорнобильської аварії. ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (ІЕОР) протягом усього післячорнобильського періоду залишається провідним науковим центром з вивчення та лікування РЩЗ в постраждалих дітей та підлітків України внаслідок аварії на ЧАЕС. Моніторинг захворюваності на РЩЗ, який відбувається завдяки створеному в ІЕОР ще в 1992 р. КМР, постійно поєднується з клініко-гістопатологічними, ІГХ та молекулярно-генетичними дослідженнями тиреоїдних карцином, які виконуються за плановими НДР на замовлення НАМН України, а також у межах міжнародного співробітництва з провідними центрами США, Великої Британії, Японії та Німеччини завдяки створеному в ІЕОР в 1998 р. Українському ЧБТ, який налічує на сьогодні понад 4500 ретельно документованих випадків доброякісних і злоякісних тиреоїдних пухлин.

Було доведено зв'язок різкого зростання захворюваності на РЩЗ в означених вікових когортах з опроміненням щитоподібної залози ¹³¹I внаслідок Чорнобильської аварії, визначено зміни (висхідні чи східні лінійні тренди) структурних характеристик ПТК, яка є основним типом післячорнобильського РЩЗ, їхніх інвазійних властивостей [1-4], встановлено клініко-морфологічні відмінності радіогенних ПТК (особи, народжені до Чорнобильської аварії) від спорадичних ПТК (особи, народжені після аварії) в дітей, підлітків і молодих дорослих віком від 19

до 29 років на час операції [5-8]. З'ясовано, що молекулярно-генетичні пошкодження в ПТК та їхніх метастазах внаслідок Чорнобильського опромінення зумовлені, головним чином, перебудовами (gene fusions) в різних генах, а не точковими мутаціями [9-10].

Тим часом, точкові мутації, а саме BRAF^{V600E} мутація, зі збільшенням часу, що минув після Чорнобильської аварії (періоду латентності) та зі зростанням віку опромінених у дитячому віці, ставала суттєво частішою, що привернуло нашу увагу та зумовило напрям досліджень, починаючи з 2019 року. Так, за попередньою НДР, що виконувалася протягом від 2019 до 2021 року ми провели ІГХ дослідження наявності експресії мутантного BRAF^{V600E}-білка в радіогенних і спорадичних ПТК хворих різного віку та з'ясували, що BRAF^{V600E}-позитивні ПТК відрізняються від BRAF^{V600E}-негативних пухлин суттєво вищим Кі67 ПІ, причому, як у радіогенних, так і в спорадичних ПТК [11]. До того ж у хворих старшого віку з BRAF^{V600E}-позитивною ПТК підвищувався відсоток радіоїодрефрактерних рецидивів метастазів до регіонарних лімфовузлів [12]. Тому, у щойно завершений НДР (2022-2024) «Порівняльне дослідження проліферативної активності BRAF^{V600E}-позитивних і BRAF^{V600E}-негативних радіогенних і спорадичних ПТК у хворих різного віку з огляду на інвазійні властивості пухлин і післяопераційний перебіг захворювання» ми поєднали продовження моніторингу захворюваності на РЩЗ в дітей та підлітків України, постраждалих внаслідок Чорнобильської катастрофи з визначенням можли-

вого зв'язку між проліферативною активністю, інвазивними властивостями пухлин, наявністю *BRAF^{V600E}* мутації та розвитком рецидивів захворювання при радіогенній та спорадичній ПТК у хворих різного віку. Короткому огляду основних результатів за цією завершеною НДР і присвячена поточна стаття.

Матеріал і методи

Моніторинг числа випадків та захворюваності на РЩЗ

На основі створеної аналітичної бази даних КМР уточнено та розраховано рівень захворюваності на 100 000 населення в різних вікових групах протягом 2020 та 2021 років з урахуванням поповнених даних у НКРУ, а також порівняно захворюваність у найбільш забруднених ¹³¹I шести північних регіонах (Київська, Чернігівська, Житомирська, Рівненська, Черкаська області та місто Київ) з рештою території України, за винятком чотирьох тимчасово окупованих регіонів: автономної Республіки Крим, Донецької, Луганської областей та міста Севастополь.

З огляду на це, проведено також уточнення демографічної інформації на обласному рівні за 2020 та 2021 роки (окремо для жінок і чоловіків, однорічні вікові інтервали для осіб, народжених починаючи з 1968 року). Дані по Донецькій, Луганській областях, АР Крим і м. Севастополь виключено з усіх розрахунків за період від 2014 до 2021 року, зроблено перерахунок відповідної чисельності населення для всіх вікових груп.

Стан РЩЗ серед осіб групи підвищеного ризику у 2022 та 2023 роках, тобто під час війни, яку розв'язала Російська Федерація, масової втрати та міграції населення України, оцінювали за кількістю зареєстрованих у КМР і НКРУ випадків серед означених вікових груп на час Чорнобильської аварії та на час операції, виявлених у суб'єктів 1968 та подальших роках народження, і внесених до КМР і НКРУ у 2023 та 2024 роках.

Клініко-гістопатологічні та ІГХ дослідження

Клініко-гістопатологічні та ІГХ дослідження за НДР виконані на випадках ПТК, видалених у 552 пацієнтів віком до 49 років, прооперованих в ІЕОР протягом періоду від 1990 до 2017 року, у яких були проведені ІГХ реакції з антитілами до мутованого *BRAF^{V600E}*-пептиду (VE1) та Ki67 (MIB-1). Дослідження узгоджено з

біоетичним комітетом ІЕОР згідно з дозволами від 26.04.2018 р. (№ 22-КЕ) та від 27.02.2020 р. (№ 31-КЕ), з ЧБТ згідно з проектом № 001-2020 та з Університетом Нагасакі (Nagasaki University), згідно з дозволом № 20130401–7 від 01.07.2021.

Серед проаналізованих 552 ПТК 416 випадків становили радіогенні ПТК пацієнтів віком до 49 років на час операції, які були дітьми віком до 4 років у 1986 році та мешкали в найбільш забруднених ¹³¹I Київській, Чернігівській та Житомирській областях та 136 спорадичних ПТК пацієнтів віком до 29 років, які також мешкали в означених вище областях, але народилися після 1 січня 1987 року, тобто не зазнали впливу ¹³¹I. Для коректного порівняння показників радіогенних і спорадичних ПТК з 416 радіогенних ПТК відібрано 236 випадків, видалених у пацієнтів віком до 29 років на час операції.

Гістологічна обробка біопсійного матеріалу проводилася за стандартним протоколом, розробленим для ЧБТ [13, 14], патологічний діагноз узгоджено з гістологічною класифікацією 4-го видання Всесвітньої організації охорони здоров'я [15]. Переважна більшість випадків була додатково проаналізована групою міжнародних експертів-патологів проекту ЧБТ [13, 14]. Діагноз ПТК було підтверджено в усіх наведених випадках, рTNM категорії визначали за останнім 8-м виданням міжнародної класифікації TNM [16].

ІГХ дослідження проводилися власноруч виконавцем НДР (Л.З.) у відділі радіаційної молекулярної епідеміології Інституту захворювань, пов'язаних із наслідками вибуху атомної бомби, університету Нагасакі (Department of Radiation Molecular Epidemiology of the Atomic Bomb Disease Institute of Nagasaki University). Протоколи ІГХ досліджень з антитілами до V600E-мутованого *BRAF*-протеїну та до Ki67 (MIB-1), перелік проаналізованих клініко-гістопатологічних характеристик, а також застосованих методів статистичного аналізу детально описані в наших попередніх публікаціях [11, 12, 17].

Результати та обговорення

1. Моніторинг числа випадків та захворюваності на РЩЗ

Збір даних, внесених до КМР стосовно випадків РЩЗ в Україні в суб'єктів 1968 та по-

Фундаментальні дослідження

дальших років народження за період від 1986 до 2021 року забезпечувався завдяки активній співпраці з НКРУ та з клінічним реєстром ІЕОР. НКРУ є популяційним карцер-реєстром, що здійснював збір даних про випадки раку всіх локалізацій в усіх регіонах України [18]. Основні показники якості даних у НКРУ (порівнянність, повнота, вірогідність і своєчасність), відповідали характеристикам канцер-реєстрів в країнах Східної Європи [19].

Клінічний реєстр ІЕОР містив детальну клінічну інформацію про понад 40% осіб означеного віку за вказаний період, які мали патологічний післяопераційний діагноз РЩЗ в НКРУ, при цьому близько 25% осіб були прооперовані в ІЕОР, решта 15% осіб отримували радіойодтерапію чи консультацію патологічних препаратів у післяопераційному періоді.

Протягом звітної періоду за НДР (2022-2024 роки) до демографічної компоненти КМР включено дані про чисельність населення України за період від 2019 до 2021 року. Популяції в КМР (кількість населення, для якого фіксувалися випадки на час операції) щороку зростали: якщо в перший рік спостереження (1986) популяція в реєстрі була дещо менше, ніж 14 млн осіб, то в останній рік спостереження з включенням даних 2021 року популяція становила близько 29,5 млн осіб. Демографічна база КМР за досягнутим віком і співвідношенням опромінених і неопромінених змінювалася з року в рік. Монотонно зменшувалася частка дітей та підлітків (у 2021 році всі вони були народжені після 1987 року), водночас зростала частка дорослих. Оскільки, починаючи з 2014 року, інформація про випадки РЩЗ з Луганської, Донецької областей, АР Крим та м. Севастополь поступала частково, ці регіони не включалися до аналізу показників захворюваності. Після об'єднання даних двох реєстрів, НКРУ та клінічного реєстру ІЕОР, було сформовано аналітичну базу даних КМР, що включала 22 966 осіб.

Для розрахунків захворюваності найбільш адекватною оцінкою людино-років, прожитих когортою протягом року, було середньорічне населення. Слід брати до уваги, що ми мали справу не з точним числом, а з оцінками, яким притаманна певна невизначеність. Наведений аналіз включав 18 982 випадки серед опроміненого населення, зокрема 14 602 серед опромінених у дитячому віці, 3898 серед опромінених у під-

літковому віці та 482 випадки серед опромінених внутрішньоутробно («in utero»). Серед осіб народжених після Чорнобильської аварії (неопромінене населення) діагностовано 3984 випадки. Співвідношення жінки/чоловіки для означених опромінених популяційних груп зростало за віком на час аварії: 380/102 (3,7/1) – у когорті «in utero»; 11 816/2786 (4,2/1) – у дітей та 3222/676 (4,8/1) – у підлітків.

При аналізі даних для популяційних груп за віком на час опромінення слід враховувати, що спостерігалися, так звані, «віртуальні когорти» з певними показниками опромінення та зі зростальним часом після опромінення. Отже, для фіксованих популяційних груп із року в рік показники досягнутого віку зростали разом зі зростанням часу після опромінення. Досягнутий вік, як відомо, є суттєвим параметром, як спонтанного, так і радіаційного ризику, а час після опромінення може грати роль фактора, що модифікує ризик.

Протягом післячорнобильського періоду вік представників даної групи змінився від новонароджених до 14 років у 1986 році до виключно дорослих осіб віком від 35 до 50 років у 2021 році. Розмір цієї групи оцінювався в 11,1 млн на початок 1987 року. Ця група демонструвала максимальне кумулятивне число випадків РЩЗ (14 602, 64,4% випадків у КМР) із яких 5954 осіб проживали в 6 найбільш забруднених регіонах. Значне зростання захворюваності спостерігалось вже в перші роки після завершення мінімального латентного періоду, а саме протягом від 1990 до 1994 року, та тривало до 2019 року (11,7 випадку на 100 тисяч опромінених дітей). У 2020 та 2021 роках показники захворюваності дещо знизилися та стабілізувалися на рівні від 10,0 до 10,3 випадку на 100 тисяч опромінених дітей.

Оцінка чисельності популяційної групи підлітків на час аварії становила 2,2 млн. У 2021 році досягнутий вік представників групи становив від 49 до 53 років. Кумулятивне число випадків досягло 3898, із яких 1373 (35%) було діагностовано в 6 найбільш забруднених областях ¹³¹I. Значне зростання захворюваності серед опромінених підлітків також тривало до 2019 року (11,6 випадку на 100 тисяч підліткового населення в 1986 році). У 2020 та 2021 роках показники захворюваності в цій віковій групі також дещо знизилися та стабілізувалися на рівні від 9,3 до 9,9 випадку на 100 тисяч опромінених.

Тренди захворюваності для розглянутих разом популяційних груп (опромінені у дитячому та підлітковому віці) свідчили, що захворюваність у 6 північних регіонах перевищувала таку в решті регіонів протягом усього періоду спостереження. Різниця між показниками у 2021 році становила 1,9 раза, що дозволяє припустити збереження додаткового внеску радіаційної компоненти в рівень захворюваності в забруднених регіонах України протягом 35 років (рис. 1).

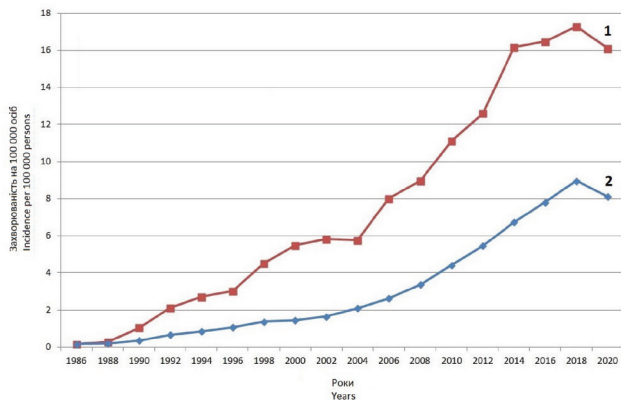


Рис. 1. Часові тренди захворюваності на РЩЗ серед дітей та підлітків України в найбільш і найменш постраждалих регіонах після Чорнобильської аварії (вік на час аварії від 0 до 18 років).

Примітка. 1 – особи, які проживали в Житомирській, Київській, Рівненській, Черкаській і Чернігівській областях та в м. Києві; 2 – особи, які проживали в інших областях України.

Fig. 1. Time trends in the incidence of thyroid cancer among children and adolescents in Ukraine in the most and least affected regions after the Chernobyl accident (age at the time of the accident from 0 to 18 years).

Note. 1 – persons who lived in Zhytomyr, Kyiv, Rivne, Cherkasy, and Chernihiv regions and in the city of Kyiv; 2 – persons who lived in other regions of Ukraine.

Крім того, суттєва різниця між показниками захворюваності на РЩЗ в однакових за віком осіб, що народилися до Чорнобильської аварії чи перебували у внутрішньоутробному періоді розвитку в квітні 1986 року (потенційно радіогенні випадки), та тими, які народилися в 1987 і подальші роки (не радіогенні / спорадичні випадки, видалені в осіб, що не зазнали впливу ^{131}I), також підтверджує довготривалий вплив опромінення на захворюваність на РЩЗ (рис. 2).

Слід погодитися з висновком щойно опублікованих результатів стосовно трендів захворюваності на РЩЗ після Чорнобильської аварії в Білорусі, що підвищений ризик розвитку РЩЗ,

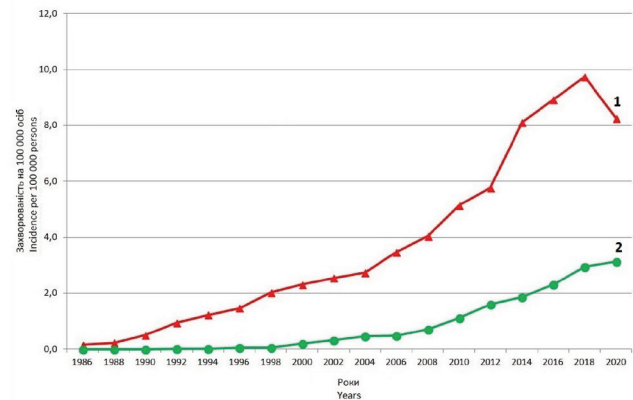


Рис. 2. Часові тренди захворюваності на РЩЗ серед осіб, опроміненіх і неопроміненіх внаслідок Чорнобильської катастрофи (вік на час операції до 34 років).

Примітка. 1 – особи з датою народження до 01.01.1987 року; 2 – особи з датою народження з 01.01.1987 року.

Fig. 2. Time trends in the incidence of thyroid cancer among subjects born before and after the Chernobyl accident (age at the time of surgery up to 34 years).

Note. 1 – persons born before 01.01.1987; 2 – persons born from 01.01.1987.

пов'язаний з опроміненням ^{131}I в дитячому віці, завжди буде присутній, але частка таких радіаційно-індукованих карцином поступово зменшуватиметься з дорослішанням/старінням цієї когорти [20]

Тим часом, показники захворюваності у 2020 та 2021 роках дещо зменшилися серед потенційно опроміненої, старшої за досягнутим віком, популяції в означені роки (див. рис. 1). На це, за даними літератури, могли вплинути карантинні обмеження у зв'язку з пандемією COVID-19, а саме негативні зміни в наданні медичної допомоги онкологічним хворим, особливо людям старшого та похилого віку [18, 21-24]. Не виключено, що на зниження кількості нових випадків/захворюваності на РЩЗ могли також вплинути зміни в патологічній класифікації тиреоїдних пухлин 2017 року щодо впровадження діагнозів пухлин із невизначеним потенціалом злякості [15], а також оновлені в зв'язку з цим протоколи діагностики та лікування тиреоїдної вузлової патології [25].

Стосовно випадків РЩЗ, виявлених у 2022 та 2023 роках серед означених вікових когорт, то на поточний час їхня кількість становить 1638, що майже вдвічі менше ніж у попередні роки, причому це стосується як 1142 випадків, виявлених серед осіб, народжених до аварії (тобто потенційно радіогенних), так і 496 випадків, виявлених серед

Фундаментальні дослідження

осіб, народжених після аварії, тобто спорадичних. Це пояснюється тим, що через широкомасштабні воєнні дії на території України було утруднене або частково переривалося функціонування онкологічних центрів, а також отримання їхніми підрозділами – регіональними канцер-реєстрами – відомостей про онкологічних хворих, як вперше виявлених, так і тих, які вже перебували на обліку. За оцінками експертів НКРУ дані за 2022-2023 роки не можуть характеризувати реальний онкологічно-епідеміологічний стан в країні та ілюструють негативний вплив воєнних дій на своєчасність подання облікових документів медичними закладами до обласних онкологічних установ, а також на роботу регіональних канцер-реєстрів і місцевої онкологічної служби упродовж 2022-2023 років [26]. Додатковою проблемою є відсутність даних про чисельність населення в регіонах України у 2022 та наступних роках [<https://www.ukrstat.gov.ua/>], що не дозволяє обчислювати показники захворюваності, починаючи з 2022 року.

Таким чином, аналіз захворюваності на РЩЗ на 100 тисяч відповідного населення в групах підвищеного ризику (діти та підлітки на час Чорнобильської катастрофи), як у цілому по Україні, так і в шести найбільш постраждалих північних регіонах, на поточний час має бути обмежений періодом від 1986 до 2021 року, при цьому на показники захворюваності у 2020-2021 роках могли впливати карантинні обмеження та заходи щодо запобігання розповсюдження COVID-19. У 2022 та 2023 роках проведення аналізу захворюваності унеможлиблюється через воєнні дії, окупацію територій, втрати та масову міграцію населення. Вихід з наявної ситуації полягає в продовженні моніторингу кількості всіх доступних випадків РЩЗ та порівняння їхньої частоти в різних вікових групах і за місцем проживання на час Чорнобильської аварії та/чи постійного проживання в Україні для неопром'яненої популяції. Подібні обмеження слід брати до уваги НАМН і МОЗ України при формуванні Державних програм стосовно епідеміологічних досліджень різних форм онкопатології.

2. Вплив Кі67 ПІ на клініко-гістопатологічні характеристики ПТК

Слід зазначити, що дані стосовно Кі67 ПІ в радіогенних і спорадичних ПТК за різного BRAF^{V600E}-статусу, різного розміру пухлини, а також за умов виникнення рецидиву захворювання вже неодноразово наводилися в наших

попередніх публікаціях [11, 12, 27-29]. Розглядалися також результати досліджень щодо впливу збільшення Кі67 ПІ на поведінку ПТК [17].

Перш за все, звертало увагу, що незалежно від етіології ПТК чи віку пацієнтів на час операції проліферативна активність, тобто величина Кі67 ПІ завжди була статистично значимо вищою в BRAF^{V600E}-позитивних пухлинах порівняно з BRAF^{V600E}-негативними (рис. 3). Підвищення рівня Кі67 ПІ, як у радіогенних, так і в спорадичних ПТК, було асоційовано з меншим розміром ПТК, домінантною папілярною будовою пухлин, з частішими онкоцитарними змінами в їхніх клітинах та частішою BRAF^{V600E}+ мутацією, але не впливало на ймовірність посилення таких інвазійних властивостей ПТК, як екстратиреоїдне розповсюдження, наявність метастазів, багатофокусний ріст та лімфатично-судинна інвазія, що не збігається з даними літератури стосовно спорадичних ПТК пацієнтів старшого віку [30-32].

Зауважимо, що радіогенні ПТК пацієнтів, які зазнали Чорнобильського опромінення в дитинстві, як показали наші попередні дослідження [6-8], відрізнялися від спорадичних агресивнішою поведінкою, зокрема вищою частотою означених показників інвазійності, але як свідчать дані, отримані за означеною НДР, така поведінка не асоціювалася з додатковим збільшенням Кі67 ПІ. Тим часом, підвищення Кі67 ПІ в радіогенних ПТК, на відміну від спорадичних, впливало на ймовірність розвитку рецидиву захворювання, причому тільки в BRAF^{V600E}-негативних ПТК, які саме й відрізнялися агресивнішою поведінкою порівняно з BRAF^{V600E}-позитивними пухлинами при порівнянні різних за етіологією ПТК [11].

Важливо підкреслити, що в ширшій за віком когорті пацієнтів (до 49 років на час операції) із радіогенною ПТК частота BRAF^{V600E} мутації виявлялася майже в 3 рази частіше, ніж у молодих пацієнтів віком до 29 років, і за нашими попередніми дослідженнями наявність само по собі такої мутації вже являлося фактором ризику розвитку радіоїодрефрактерних рецидивів метастазів [12]. Проте, подальше збільшення Кі67 ПІ до пришвидшення розвитку рецидивів не мало жодного відношення. Як і в молодих суб'єктів, у пацієнтів середнього віку підвищення Кі67 ПІ погіршувало прогностичні показники виключно при BRAF^{V600E}-негативних ПТК. З огляду на це, слід зазначити, що детально розглянуті реци-

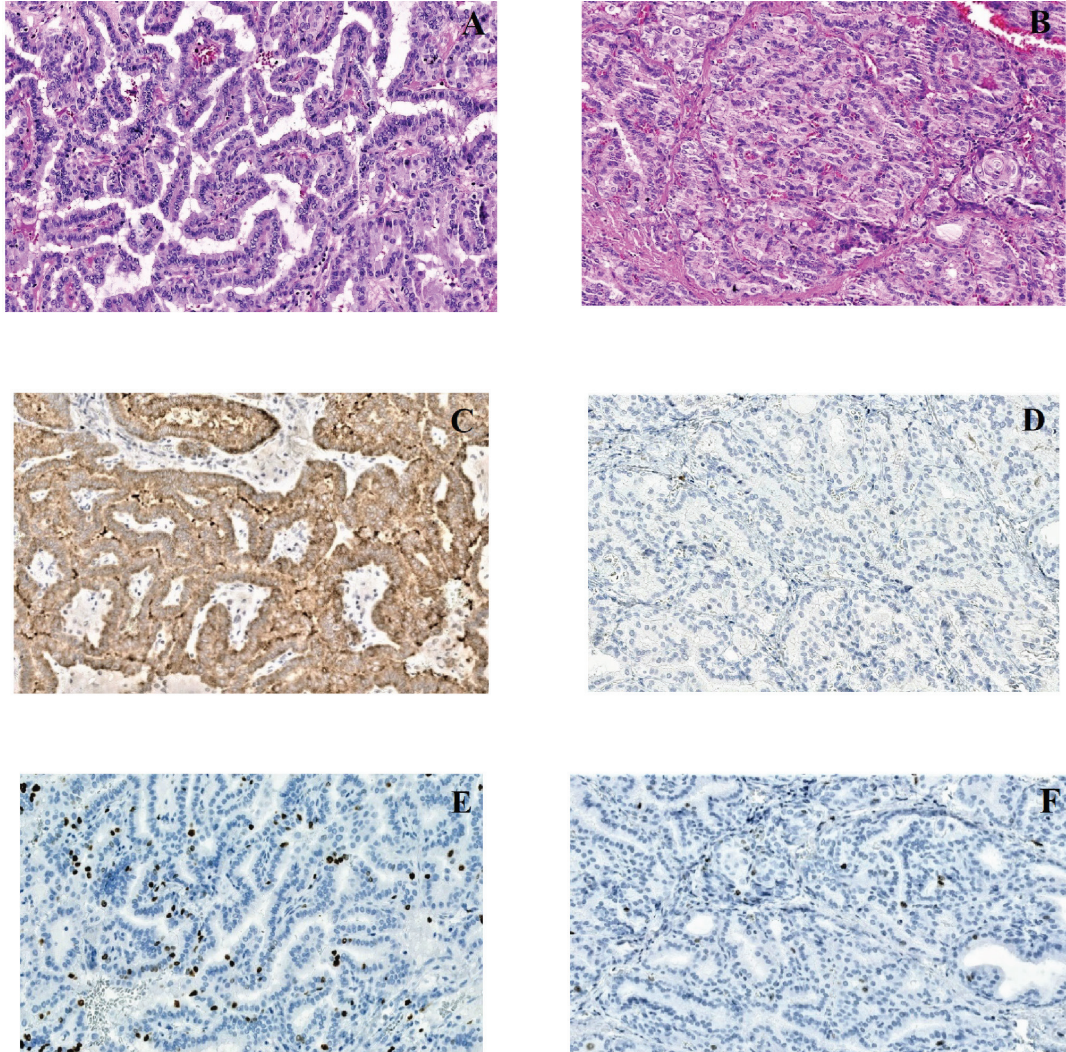


Рис. 3. Ki67 PI в BRAF^{V600E}-позитивній та BRAF^{V600E}-негативній радіогенних ПТК.

Примітка. А – ПТК з доміантним папілярним ростом, гематоксилін-еозин, $\times 200$; С – позитивна ІГХ реакція з антитілом до анти-BRAF (мутований V600E), $\times 200$; Е – ІГХ реакція з антитілом до Ki67 (MIB-1), Ki67 PI=8,7%, $\times 200$; В – ПТК з доміантним солідним ростом, гематоксилін-еозин, $\times 200$; D – негативна ІГХ реакція з антитілом до анти-BRAF (мутований V600E), $\times 200$; F – ІГХ реакція з антитілом до Ki67 (MIB-1), Ki67 PI = 2,4%, $\times 200$.

Fig. 3. Ki67 LI in BRAF^{V600E} positive and BRAF^{V600E} negative radiogenic PTCs.

Note. А – PTC with dominant papillary growth pattern, hematoxylin-eosin, $\times 200$; С – positive IHC reaction with antibody to anti-BRAF (mutated V600E), $\times 200$; Е – IHC reaction with antibody to Ki67 (MIB-1), Ki67 LI=8.7%, $\times 200$; В – PTC with dominant solid growth pattern, hematoxylin-eosin, $\times 200$; D – negative IHC reaction with antibody to anti-BRAF (mutated V600E), $\times 200$; F – IHC reaction with antibody to Ki67 (MIB-1), Ki67 LI = 2.4%, $\times 200$.

дивні BRAF^{V600E}-негативні ПТК [12], продемонстрували значно більший зв'язок з опроміненням, ніж рецидивні BRAF^{V600E}-позитивні пухлини за рівнем ймовірності причинно-наслідкового зв'язку та ¹³¹I тиреоїдною дозою. Здається доцільним при лікуванні пацієнтів, які зазнали Чорнобильського опромінення в дитинстві та мають BRAF^{V600E}-негативну ПТК переважно папілярної будови з онкоцитарними змінами в клітинах пухлини, проводити додаткове ІГХ дослідження з антитілами до Ki67 (MIB-1), яке є

доступним у лабораторіях патології провідних науково-медичних установ (ендокринологічних, онкологічних, радіаційної медицини) та може бути корисним для передбачення ускладнень післяопераційного перебігу захворювання.

В цілому, наукові дослідження, спрямовані на з'ясування різних ланцюгів тиреоїдного радіаційного канцерогенезу, з нашого погляду, є вкрай важливими для України, яка знаходиться в постійній радіаційній небезпеці. Крім того, використання додаткових тестів, у цьому випадку

Фундаментальні дослідження

ІГХ дослідження з антитілами до Ki67, спрможних передбачити несприятливий прогноз РЩЗ в пацієнтів, що зазнали Чорнобильського опромінення в дитинстві (саме вони належать до мобілізаційного віку, проходять ВЛК та за потреби оперуються) має на сьогодні не тільки наукове, але й соціально-суспільне значення.

Висновки

1. Аналіз захворюваності на РЩЗ серед постраждалих внаслідок Чорнобильської аварії дітей та підлітків України має бути обмежений періодом від 1986 до 2021 року.
2. У 2022 та 2023 роках моніторинг РЩЗ можливий тільки шляхом реєстрації кількості випадків, виявлених в не окупованих ворогом областях і внесених до НКРУ та КМР. Подібні обмеження слід брати до уваги НАМН і МОЗ України при формуванні Державних програм стосовно епідеміологічних досліджень різних форм онкопатології.
3. BRAF^{V600E}-позитивні ПТК, незалежно від їхньої етіології, пов'язані з вищим Ki67 ПІ порівняно з BRAF^{V600E}-негативними пухлинами, але його подальше підвищення не впливало на клініко-гістопатологічні показники ПТК і прогноз захворювання.
4. Підвищення Ki67 ПІ в радіогенних і спорадичних ПТК односпрямовано асоційовано з домінантною папілярною будовою, онкоцитарними змінами та частішою BRAF^{V600E} мутацією.
5. У радіогенних ПТК, на відміну від спорадичних, підвищення Ki67 ПІ пов'язано з гіршим післяопераційним прогнозом, а саме зі збільшенням ймовірності розвитку рецидивів метастазів, зокрема й радійодрекфрактерних, що асоційовано, своєю чергою, виключно з BRAF^{V600E}-негативним статусом ПТК.

Список використаної літератури

1. Tronko M, Bogdanova T, Saenko V, Thomas GA, Likhtarov I, Yamashita S. (eds). Thyroid cancer pathology in Ukraine after Chernobyl. Dosimetry, epidemiology, pathology, molecular biology. NASHIM: IN-TEX, Nagasaki, Japan; 2014. 175 p.
2. Тронько МД, Богданова ТІ, Шпак ВМ, Гуляль ЛО, Замотаєва ГА, Терехова ГМ. Рак щитоподібної залози у опроміненних в дитячому віці та внутрішньоутробно. В: Бази́ка ДА, Тронько МД, Антипкін ЮГ, Сушко ВО. (ред.). Тридцять п'ять років Чорнобильської катастрофи: радіологічні та медичні наслідки, стратегії захисту та відродження: Національна доповідь України. Київ; 2021. 52-8 (Tronko MD, Bogdanova TI, Shpak VM, Gulal LO, Zamotaeva GA, Terekhova GM. Thyroid cancer in those irradiated in childhood and *in utero*. In: Bazika DA, Tronko MD, Antipkin YuH, Sushko VO. (eds). Thirty-five years of the Chernobyl accident: radiological and medical consequences, protection and recovery strategies: National report of Ukraine. Kyiv; 2021. pp. 52-8). In Ukrainian.
3. Bogdanova T, Zurnadzhy L, LiVolsi VA, Williams ED, Ito M, Nakashima M, et al. Thyroid cancer pathology in Ukraine after Chernobyl. In: Tronko M, Bogdanova T, Saenko V, Thomas GA, Likhtarov I, Yamashita S. (eds). Thyroid cancer pathology in Ukraine after Chernobyl. Dosimetry, epidemiology, pathology, molecular biology. NASHIM: IN-TEX, Nagasaki, Japan; 2014. pp. 65-108.
4. Bogdanova T, Saenko V, Shpak V, Zurnadzhy L, Voskoboynyk L, Dekhtyarova T, et al. Long-term analysis of the incidence and histopathology of thyroid cancer in Ukraine in adult patients who were children and adolescents at the time of the Chernobyl accident. In: Yamashita S, Thomas G. (eds). Thyroid cancer and nuclear accidents – long term after effects of Chernobyl and Fukushima. Elsevier, Amsterdam; 2017. pp. 67-76.
5. Bogdanova T, Saenko V, Zurnadzhy L, Likhtarov I, Kovgan L, Masiuk S et al. Comparative pathological analysis of papillary thyroid carcinoma in age-matched groups of patients born before and after Chernobyl. In: Tronko M, Bogdanova T, Saenko V, Thomas GA, Likhtarov I, Yamashita S. (eds). Thyroid cancer pathology in Ukraine after Chernobyl. Dosimetry, epidemiology, pathology, molecular biology. NASHIM: IN-TEX, Nagasaki, Japan; 2014. pp. 109-35.
6. Bogdanova TI, Saenko VO, Brenner AV, Zurnadzhy LY, Rogounovitch TI, Likhtarov IA, et al. Comparative histopathologic analysis of «radiogenic» and «sporadic» papillary thyroid carcinoma: patients born before and after the Chernobyl accident. Thyroid. 2018 Jul;28(7):880-90. doi: 10.1089/thy.2017.0594.
7. Bogdanova TI, Saenko VA, Zurnadzhy LY, Rogounovitch TI, Ito M, Chernyshov SV, et al. Chapter 70. Pathology of radiation-induced thyroid cancer: lessons from Chernobyl thyroid cancer study. In: Kakudo K. (ed). Thyroid FNA ndytology. Differential diagnoses and pitfalls, 2nd edition. Singapore: Springer, 2019. pp. 549-64. doi: 10.1007/978-981-13-1897-9.
8. Bogdanova TI, Saenko VA, Hashimoto Y, Hirokawa M, Zurnadzhy LY, Hayashi T, et al. Papillary thyroid carcinoma in Ukraine after Chernobyl and in Japan after Fukushima: different histopathological scenarios. Thyroid. 2021 Sep;31(9):1322-34. doi: 10.1089/thy.2020.0308.
9. Morton LM, Karyadi DM, Stewart C, Bogdanova TI, Dawson ET, Steinberg MK, et al. Radiation related genomic profile of papillary thyroid carcinoma after the Chernobyl accident. Science. 2021 May 14;372(6543):eabg 2538. doi: 10.1126/science.abg2538.
10. Morton LM, Lee OW, Karyadi DM, Bogdanova TI, Stewart C, Hartley SW, et al. Genomic characterization of cervical lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma following the Chernobyl accident. Nat Commun. 2024 Jun 13;15(1):5053. doi: 10.1038/s41467-024-49292-z.
11. Zurnadzhy L, Bogdanova T, Rogounovitch TI, Ito M, Tronko M, Yamashita S, et al. The BRAF^{V600E} mutation is not a risk factor for more aggressive tumor behavior in radiogenic and sporadic papillary thyroid carcinoma at a young age. Cancers (Basel). 2021 Nov 30;13(23):6038. doi: 10.3390/cancers13236038.
12. Zurnadzhy L, Bogdanova T, Rogounovitch TI, Ito M, Tronko M, Yamashita S, et al. Clinicopathological implications of the BRAF^{V600E} mutation in papillary thyroid carcinoma of Ukrainian patients exposed to the Chernobyl radiation in childhood: a study for 30 years after the accident. Front Med (Lausanne). 2022 Apr 26;9:882727. doi: 10.3389/fmed.2022.882727.
13. Thomas GA, Williams ED, Becker DV, Bogdanova TI, Demidchik EP, Lushnikov, E et al. Chernobyl tumor bank. Thyroid. 2000 Dec;10(12):1126-7. doi: 10.1089/thy.2000.10.1126a.
14. Thomas GA. The Chernobyl Tissue Bank: integrating research on radiation-induced thyroid cancer. J Radiol Prot. 2012 Mar;32(1):N77-80. doi: 10.1088/0952-4746/32/1/N77.
15. Lloyd RV, Osamura RY, Kloppel G, Rosai J. (eds). WHO classification of tumours of endocrine organs: 4th edition. Lyon: IARC Press;2017. 355 p.

16. Brierley JD, Gospodarowich MK, Wittekind C (eds). TNM classification of Malignant Tumours. 8th edition. Oxford: Wiley-Blackwell; 2017. 233 p.
17. Bogdanova TI, Zurnadzhy LYu, Saenko VO, Bolgov MYu, Masiuk SV, Burko SV, et al. Effect of Ki67 labeling index on clinicohistopathological characteristics of radiogenic and sporadic papillary thyroid carcinoma with regard to the BRAFV600E mutational status. *Endokrynologia*. 2024;30(2):101-18. doi: 10.31793/1680-1466.2024.30-2.101.
18. Федоренко ЗП, Сумкіна ОВ, Горох ЄЛ, Гулак ЛО, Куценко ЛБ, Рижов АЮ. Рак в Україні, 2021. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюлетень національного канцер-реєстру України №23. Київ, 2022 (Fedorenko ZP, Sumkina OV, Gorokh EL, Gulak LO, Kutsenko LB, Ryzhov AY. Cancer in Ukraine, 2020-2021. Incidence, mortality, indicators of oncological service activity. Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine No. 23. Kyiv, 2022). Available from: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_23/index.htm [Accessed 28th February 2025]. In Ukrainian.
19. Ryzhov A, Bray F, Ferlay J, Fedorenko Z, Goulak L, Gorokh Y, et al. Evaluation of data quality at the National Cancer Registry of Ukraine. *Cancer Epidemiol*. 2018 Apr;53:156-65. doi: 10.1016/j.canep.2018.02.002.
20. Fridman M, Krasko O, Veyalkin I. The incidence trends of papillary thyroid carcinoma in Belarus during the post-Chernobyl epoch. *Cancer Epidemiol*. 2025 Jan 11;95:102745. doi: 10.1016/j.canep.2025.102745.
21. McBain RK, Cantor JH, Jena AB, Pera MF, Bravata DM, Whaley CM. Decline and rebound in routine cancer screening rates during the COVID-19 pandemic. *J Gen Intern Med*. 2021 Jun;36(6):1829-31. doi: 10.1007/s11606-021-06660-5.
22. Lee K, Lee YY, Suh M, Jun JK, Park B, Kim Y, et al. Impact of COVID-19 on cancer screening in South Korea. *Sci Rep*. 2022 Jul 5;12(1):11380. doi: 10.1038/s41598-022-15778-3.
23. Star J, Bandi P, Siegel RL, Han X, Minihan A, Smith RA, et al. Cancer screening in the United States during the second year of the COVID-19 pandemic. *J Clin Oncol*. 2023 Sep 20;41(27):4352-9. doi: 10.1200/JCO.22.02170.
24. Michailovich Yu, Sumkina O, Gorokh Ye. Cancer incidence in Ukraine: trends in 2010-2019 and the impact of COVID-19 pandemic. *Exp Oncol*. 2023;45(4):463-73. doi: 10.15407/exp-oncology.2023.04.463.
25. Kitahara CM, Schneider AB. Epidemiology of thyroid cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2022 Jul 1;31(7):1284-97. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-21-1440.
26. Федоренко ЗП, Сумкіна ОВ, Горох ЄЛ, Гулак ЛО, Куценко ЛБ, Рижов АЮ. Рак в Україні, 2022-2023. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюлетень національного канцер-реєстру України №25. Київ, 2024 (Fedorenko ZP, Sumkina OV, Gorokh EL, Gulak LO, Kutsenko LB, Ryzhov AY. Cancer in Ukraine, 2022-2023. Incidence, mortality, indicators of oncological service activity. Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine No. 25. Kyiv, 2024). Available from: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_25/index.htm [Accessed 28th February 2025]. In Ukrainian.
27. Bogdanova T, Chernyshov S, Zurnadzhy L, Rogounovitch TI, Mitsutake N, Tronko M, et al. The high degree of similarity in histopathological and clinical characteristics between radiogenic and sporadic papillary thyroid microcarcinomas in young patients. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Aug 19;13:970682. doi: 10.3389/fendo.2022.970682.
28. Bogdanova T, Chernyshov S, Zurnadzhy L, Rogounovitch TI, Mitsutake N, Tronko M, et al. The relationship of the clinicopathological characteristics and treatment results of post-Chernobyl papillary thyroid microcarcinomas with the latency period and radiation exposure. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Dec 14;13:1078258. doi: 10.3389/fendo.2022.1078258.
29. Bogdanova T, Rogounovitch TI, Zurnadzhy L, Mitsutake N, Tronko M, Ito M, et al. Characteristics and immune checkpoint status of radioiodine-refractory recurrent papillary thyroid carcinomas from Ukrainian Chernobyl Tissue Bank donors. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Jan 8;14:1343848. doi: 10.3389/fendo.2023.1343848.
30. Pan DH, Wen DY, Luo YH, Chen G, Yang H, Chen JQ, He Y. The diagnostic and prognostic values of Ki-67/MIB-1 expression in thyroid cancer: a meta-analysis with 6,051 cases. *Oncotargets Ther*. 2017 Jul 3;10:3261-76. doi: 10.2147/OTTS135593.
31. Lei Y, Zhao X, Feng Y, He D, Hu D, Min Y. The value of Ki-67 labeling index in central lymph node metastasis and survival of papillary thyroid carcinoma: evidence from the clinical and molecular analyses. *Cancer Control*. 2023;30. doi: 10.1177/10732748231155701.
32. Lindfors H, Karlsen M, Karlton E, Zedenius J, Larsson C, Ihre Lundgren C, et al. Thyroglobulin expression, Ki-67 index, and lymph node ratio in the prognostic assessment of papillary thyroid cancer. *Sci Rep*. 2023 Jan 19;13(1):1070. doi: 10.1038/s41598-023-27684-3.

Список скорочень

ІГХ – імуногістохімічне
ІЕОР – ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
КМР – клініко-морфологічний реєстр
НДР – науково-дослідна робота
НКРУ – національний канцер-реєстр України
ПІ – проліферативний індекс
ПТК – папілярна тиреоїдна карцинома
РЩЗ – рак щитоподібної залози
ЧБТ – Чорнобильський банк тканин

Подяка

Автори висловлюють щире подяку Університету Нагасакі (Японія) (Nagasaki University) за можливість провести ІГХ дослідження у відділі радіаційної молекулярної епідеміології Інституту захворювань, пов'язаних із наслідками вибуху атомної бомби (Department of Radiation Molecular Epidemiology of the Atomic Bomb Disease Institute), особисто завідувачу відділу професору Н. Мітсутакі (N. Mitsutake), асоційованому професору В. Саєнко (V. Saenko), професору М. Іто (M. Ito), асистентці професора Т. Рагунович (T. Rogounovitch), а також членам патологічної панелі ЧБТ за підтвердження патологічних діагнозів протягом 1998-2022 років.

Thyroid cancer incidence trends among children and adolescents of Ukraine affected by the Chernobyl accident, the effect of increased proliferative activity on the clinical and histopathological characteristics of radiogenic papillary thyroid carcinoma

T.I. Bogdanova, V.M. Shpak, L.Yu. Zurnadzhy, M.Yu. Bolgov, S.V. Burko, T.L. Degtyaryova, S.V. Chernyshov, S.V. Gulevatyi, L.O. Gulak, N.Ya. Mazuryk, M.D. Tronko
 State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Abstract. The paper provides an overview of the main results obtained from the completed in 2024 research project. **The aim** of

Фундаментальні дослідження

study was to continue monitoring the incidence of thyroid cancer (TC) in children and adolescents of Ukraine affected by the Chernobyl accident, and to determine the possibility of associations between proliferative activity, tumor's invasive properties, the presence of *BRAF*^{V600E} mutation and the development of disease recurrence in radiogenic and sporadic papillary thyroid carcinoma (PTC).

Material and methods. The work used data from the Ukrainian National Cancer Registry (UNCR), Clinical and Morphological registry (CMR) and the Chernobyl Tissue Bank (CTB) database; epidemiological, histological, immunohistochemical (IHC) and statistical methods were applied. **Results.** The analytical database included 22,966 subjects. The dynamics of the incidence among the exposed population was characterized by upward time trends during the post-Chernobyl period. A significant difference has been determined between the regions of Ukraine most and least affected by the Chernobyl accident, which in 2021 was 1.9 times. When studying the histopathological characteristics of PTC with an increase in Ki67 labeling index (Ki67 LI), it was determined that, regardless of the etiology, *BRAF*^{V600E}-positive PTCs were characterized by a higher Ki67 LI compared to *BRAF*^{V600E}-negative ones. In radiogenic *BRAF*^{V600E}-negative PTCs, an increase in Ki67 LI was associated with the risk of developing recurrent metastases. **Conclusions.** Analysis of the TC incidence among children and adolescents affected by the Chernobyl accident in Ukraine should be limited to the period from 1986 to 2021. In radiogenic PTCs, in contrast to sporadic ones, an increase in Ki67 LI is associated with a worse postoperative prognosis, namely with an increase in the probability of developing recurrent metastases, which is associated exclusively with the *BRAF*^{V600E}-negative tumors' status.

Keywords: Chernobyl accident, clinical and morphological registry, incidence rate, thyroid cancer, papillary thyroid carcinoma, Ki67 labeling index, *BRAF*^{V600E} mutation.

Для цитування: Богданова ТІ, Шпак ВМ, Зурнаджи ЛЮ, Болгов МЮ, Бурко СВ, Дегтярьова ТЛ, Чернишов СВ, Гулеватий СВ, Гулак ЛО, Мазурик НЯ, Тронько МД. Тренди захворюваності на рак щитоподібної залози серед дітей та підлітків України, постраждалих внаслідок Чорнобильської катастрофи, вплив підвищення проліферативної активності на клініко-гістопатологічні характеристики радіогенних папілярних тиреоїдних карцином. *Ендокринологія*. 2025;30(1):5-15. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-1.5.

Адреса для листування: Богданова Тетяна Іванівна, tutlabogdanova1948@gmail.com; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Богданова Тетяна Іванівна, д-рка біол. наук, проф., завідувачка лабораторії морфології ендокринної системи, ORCID: 0000-0001-5119-0236; Шпак Віктор Михайлович, старший науковий співробітник відділу з питань медичних наслідків аварії на ЧАЕС та міжнародних відносин, ORCID: 0000-0002-6983-5490; Зурнаджи Людмила Юліївна, канд. мед. наук, старша дослідниця, провідна наукова співробітниця лабораторії морфології ендокринної системи, ORCID: 0000-0001-5138-4532; Болгов Михайло Юрійович, д-р мед. наук, проф., завідувач відділу хірургії ендокринних залоз, ORCID: 0000-0002-9011-9982; Бурко Світлана Валентинівна, наукова співробітниця лабораторії морфології ендокринної системи, ORCID: 0000-0001-7597-3008; Дегтярьова Тетяна Леонідівна, наукова співробітниця лабораторії

морфології ендокринної системи, ORCID: 0000-0003-4204-0003; Чернишов Сергій Вікторович, канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділу хірургії ендокринних залоз, ORCID: 0000-0003-3530-2124; Гулеватий Сергій Васильович, науковий співробітник лабораторії радіології та радіобіології, ORCID: 0000-0002-2382-2950; Гулак Людмила Олегівна, канд. техн. наук, провідна інженерка відділу з питань медичних наслідків аварії на ЧАЕС та міжнародних відносин, ORCID: 0009-0009-2086-0335; Мазурик Наталія Яківна, операторка комп'ютерного набору відділу з питань медичних наслідків аварії на ЧАЕС та міжнародних відносин, ORCID: 0009-0006-5108-4832; Тронько Микола Дмитрович, д-р мед. наук, проф., чл.-кор. НАН України, акад. НАМН України, завідувач відділу фундаментальної та прикладної ендокринології та директор Інституту, ORCID: 0000-0001-7421-0981.

Особистий внесок: Богданова Т.І. – ідея, загальне керівництво, дизайн дослідження, аналіз результатів, написання, оформлення, підготовка до друку статті; Шпак В.М. – участь у розробці концепції статті, аналіз аналітичної бази даних, розрахунки захворюваності на РЩЗ, участь у написанні рукопису; Зурнаджи Л.Ю. – участь у розробці концепції статті, перегляд та аналіз гістологічних препаратів, проведення ІГХ досліджень і аналіз результатів, участь у написанні рукопису; Болгов М.Ю. – автоматизована підготовка електронної таблиці клінічних характеристик за власноручно розробленим алгоритмом; Бурко С.В. – проведення гістологічних досліджень; Дегтярьова Т.Л. – проведення гістологічних досліджень; Чернишов С.В. – аналіз клінічних даних; Гулеватий С.В. – аналіз результатів радіоїодтерапії; Гулак Л.О. – порівняння даних НКРУ і КМР; Мазурик Н.Я. – обробка даних КМР; Тронько М.Д. – загальне керівництво, обговорення отриманих результатів.

Фінансування: дослідження проводилось в рамках бюджетного фінансування за планом науково-дослідної роботи «Порівняльне дослідження проліферативної активності *BRAF*^{V600E}-позитивних і *BRAF*^{V600E}-негативних радіогенних і спорадичних ПТК у хворих різного віку з огляду на інвазійні властивості пухлин і післяопераційний перебіг захворювання» ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (№ державної реєстрації: 0122U000544).

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

Стаття надійшла до редакції 27.02.2025 р.; перероблена 03.03.2025 р.; прийнята до друку 05.03.2025 р.; надрукована 30.03.2025 р.

For citation: Bogdanova TI, Shpak VM, Zurnadzhy LYu, Bolgov MYu, Burko SV, Degtyaryova TL, Chernyshov SV, Gulevatyi SV, Gulak LO, Mazuryk NYa, Tronko MD. Thyroid cancer incidence trends among children and adolescents of Ukraine affected by the Chernobyl accident, the effect of increased proliferative activity on the clinical and histopathological characteristics of radiogenic papillary thyroid carcinoma. *Endokrynologia*. 2025;30(1):5-15. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-1.5.

Correspondence address: Bogdanova Tetiana Ivanivna, tutlabogdanova1948@gmail.com; State Institution «VP Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Vyshgorodska Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Bogdanova Tetiana Ivanivna, Ph.D., Prof., Head of the Laboratory of Morphology of the Endocrine System, ORCID: 0000-0001-5119-0236; Viktor Mykhailovych Shpak, Senior Researcher of the Department of Medical Consequences of the Chernobyl Accident and International Relations, ORCID: 0000-0002-6983-5490; Zurnadzhy Liudmyla Yuliivna, MD, Ph.D., Leading Researcher of Laboratory of Morphology of the Endocrine System, ORCID: 0000-0001-5138-4532; Bolgov Mikhail Yuriyevich, MD, Ph.D., Prof., Head of the Department of Endocrine Surgery, ORCID: 0000-0002-9011-9982; Burko Svitlana Valentinivna, Researcher of the Laboratory of Morphology of the Endocrine System, ORCID: 0000-0001-7597-3008; Degtyaryova Tetiana Leonidivna, Researcher of

the Laboratory of Morphology of the Endocrine System, ORCID: 0000-0003-4204-0003; Chernyshov Serhii Viktorovych, MD, Ph.D., Senior Researcher of the Department of Endocrine Surgery, ORCID: 0000-0003-3530-2124; Gulevatyi Serhii Vasyliovych, Researcher of the Laboratory of Radiology and Radiobiology, ORCID: 0000-0002-2382-2950; Gulak Liudmyla Olehivna, Ph.D., Leading Engineer of the Department of Medical Consequences of the Chornobyl Accident and International Relations, ORCID: 0009-0009-2086-0335; Mazuryk Natalia Yakivna, Computer Operator of the Department of Medical Consequences of the Chornobyl Accident and International Relations, ORCID: 0009-0006-5108-4832; Tronko Mykola Dmytrovych, MD, Ph.D., Prof., Corresponding Member NAS of Ukraine, Acad. NAMS of Ukraine, Head of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology and Director of the SI «IEM NAMSU», ORCID: 0000-0001-7421-0981.

Personal contribution: Bogdanova T.I. – idea, general management, research design, analysis of results, writing, design, preparation for publication of the paper; Shpak V.M. – participation in the development of the paper concept, analysis of the ADB, calculations of the incidence of thyroid cancer, participation in writing the manuscript; Zurnadzhy L.Yu. – participation in the development of

the paper concept, review and analysis of histological specimens, IHC study and analysis of results, participation in the writing of the manuscript; Bolgov M.Yu. – automated preparation of the spreadsheet of clinical characteristics according to a self-developed algorithm; Burko S.V. – histological study; Degtyaryova T.L. – histological study; Chernyshov S.V. – clinical data analysis; Gulevatyi S.V. – analysis of RIT results; Gulak L.O. – comparison of UNCR and CMR data; Mazuryk N.Ya. – CMR data processing; Tronko M.D. – general management, discussion of the results obtained.

Funding: the study was carried out within the budget funding according to the plan of research work «Comparative study of proliferative activity of BRAF^{V600E}-positive and BRAF^{V600E}-negative radiogenic and sporadic papillary thyroid carcinomas in patients of different ages with regard to the tumors' invasive properties and postoperative follow-up» of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», registration number of the study: 0122U000544.

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

The article: received February, 27 2025; revised March 03, 2025; accepted March 05, 2025; published March 30, 2025.

Вітамін D, поліморфізм гена його рецептора та система гормон росту/ростові фактори в дітей та підлітків з ендокринною патологією

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

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

Резюме. Гіповітаміноз D встановлений у 90,44% дітей із затримкою росту, у 86,00% з ожирінням на тлі дисфункції гіпоталамуса (ДГ), у 87,5% із цукровим діабетом 1-го типу (ЦД1). Існує тісний взаємозв'язок між віссю гормон росту (ГР)/інсуліноподібний чинник росту-1 (ІПЧР-1) та вмістом вітаміну D (віт. D) і віт. D-зв'язуючого білка (BD-3Б), що підтверджується сильними/середніми кореляційними зв'язками між цими показниками. Встановлена зворотна кореляція між вмістом греліну (Grh) та BD-3Б і пряма кореляція – із фоновим рівнем ГР і ІПЧР-1. Ризик розвитку вірогідно підвищується: для соматотропної недостатності (СН) за наявності поліморфізмів гена *VDR* BsmI G/A; TaqI T/C; ApaI C/A; для ідіопатичної низькорослості (ІПН) – за наявності алелі А локусу rs1544410 BsmI, алелі С локусу rs731236 TaqI для синдрому біологічно-неактивного ГР (СБНГР) – за наявності поліморфізмів BsmI A/A та TaqI C/C; для затримки внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) за наявності патологічного варіанта A/A поліморфізму BsmI. Найбільш суттєві зміни ліпідних фракцій, рівнів лептину, BD-3Б, паратгормону спостерігали в пацієнтів із III ст. ожиріння на тлі найнижчого вмісту 25-гідроксихолекальциферолу (25(OH)D) у крові ($p < 0,05$). Застосування добавки віт. D3 супроводжується тенденцією до покращення глікемічного контролю в 71,4% дітей із ЦД1. **Висновки.** Наявність у більшості пацієнтів із низькорослістю, ЦД1, ожирінням на тлі ДГ гіповітамінозу D, вірогідних кореляційних зв'язків між віссю ГР/ІПЧР-1 та віт. D і BD-3Б зумовлюють необхідність враховувати вміст віт. D при діагностиці, лікуванні та моніторингу пацієнтів із визначеними ендокринопатіями. Дослідження поліморфних варіантів TaqI T/C (rs731236), BsmI G/A (rs1544410) та ApaI A/C(rs7975232) гена *VDR* дає змогу оцінити ризик розвитку низькорослості. Комбінована терапія (препарат рекомбінантного ГР + препарат віт. D) призводить до підвищення ефективності ріст-стимулюючої терапії.

Ключові слова: вітамін D, поліморфізм гена рецептора вітаміну D, гормон росту, інсуліноподібний чинник росту-1, грелін, діти та підлітки, низькорослість, дисфункція гіпоталамуса, ожиріння, цукровий діабет 1-го типу.

Віт. D, рецептор віт. D (*VDR*) і BD-3Б відіграють ключову роль у регулюванні метаболізму кальцію та фосфору, тим самим суттєво впливаючи на ріст кісток і процеси мінералізації. Опосередковано, через свій рецептор, гормонально активна форма віт. D може викликати цілий каскад біологічних ефектів, які у своїй сукупності впливають на здоров'я людини [1].

Несприятливий генетичний фон *VDR* значно знижує ефективність дії віт. D. Становить інтерес вивчення поліморфізмів гена *VDR* у розвитку різних форм низькорослості, оскільки існують розбіжності між дослідженнями, присвяченими генетичним ризикам її виникнення.

Крім того, дефіцит віт. D патогенетично пов'язаний із розвитком ожиріння і порушеннями, перш за все – вуглеводного і ліпідного метаболізму. Дефіцит віт. D відіграє суттєву роль у патогенетичних механізмах формування інсулінорезистентності: віт. D впливає на секрецію інсуліну, чутливість тканин до інсуліну.

Однак, відомості з цієї проблеми – фрагментарні та суперечливі. Моніторинг стану забезпеченості віт. D, необхідність профілактики та оптимізації комплексного лікування дітей та підлітків із порушенням у системі ГР/ростові фактори є важливою й актуальною проблемою сучасної дитячої ендокринології.

Мета роботи – дослідити взаємозв'язок між віссю ГР/ростові фактори, вмістом віт. D та поліморфізмом гена його рецептора в дітей та підлітків з ендокринною патологією.

Матеріал і методи

Обстежено 207 дітей із низькорослістю (середній вік $10,8 \pm 0,3$ року); 267 дітей та підлітків із ДГ, що супроводжувалась надмірною масою тіла /ожирінням віком від 10 до 17 років; 135 дітей та підлітків, хворих на ЦД1 (середній вік $12,1 \pm 3,6$ року). Методи дослідження: клінічні, антропометричні, біохімічні, імуноферментні, імунохемілюмінесцентні, спектрометричні, радіоімунологічні, генетичні, молекулярно-генетичні, інструментальні та статистичні.

Визначення аукологічних показників та стимульованого рівня ГР проводили за стандартними методиками відповідно до міжнародних протоколів [2-6]. Вміст 25(OH)D у сироватці крові визначали імунохемілюмінесцентним методом

на мікрочастинках («Abbott», США). Оцінювання результатів здійснювали відповідно до рекомендацій Міжнародного товариства ендокринологів (International Society of Endocrinologists, 2011) [7]. Вміст BD-3Б визначали за допомогою імуноферментного аналізу стандартним комерційним набором «Elabscience Biotechnology Co., Ltd» (США). Рівні ГР і ІПЧР1 у плазмі крові визначали шляхом хемілюмінесцентного імуноаналізу з використанням наборів «Immulite 2000 ХЗі» («Siemens», США). Рівень лептину в крові визначали імуноферментним методом із використанням наборів фірми «Roche Diagnostics GmbH Mannheim» (Німеччина). Рівень імунореактивного інсуліну (ІРІ) визначався ферментативним методом («Siemens», Німеччина). Рівень паратгормону визначали за допомогою імуноферментного аналізу стандартним комерційним набором «Monobind» (США).

Для визначення поліморфних варіантів TaqI T/C (rs731236), BsmI G/A (rs1544410) та ApaIA/C(rs7975232) гена *VDR* і +1245G/T(rs1800012) гену *COLIA1* використовували метод полімеразної ланцюгової реакції з наступним аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів за модифікованими протоколами з олігонуклеотидними праймерами виробництва «Metabion» (Німеччина) та комерційним набором «Dream Taq Green PCR Master Mix» («Thermo Scientific», США).

Статистична обробка отриманих даних здійснювалася в середовищі пакета Excel 2003 for Windows XP. Обраховували непараметричний коефіцієнт кореляції Спірмена між показниками, вірогідно значущими вважалися значення $p < 0,05$. Аналіз даних проводився методами варіаційної статистики з використанням програм SPSS 26,0 та R (R version 4.1.3 (2022-03-10) – «One Push-Up»). Нормальність розподілів перевірялась за критерієм Колмогорова-Смирнова та Шапіро-Уїлка. Нормально розподіленими вважалися ряди, в яких критерій Шапіро-Уїлка був вище 0,05, а критерій Колмогорова-Смирнова не нижче нижньої границі вірогідності, яка становила 0,200.

Статистичну обробку результатів молекулярногенетичного дослідження проводили за допомогою статистичних програм Microsoft Excel.

Частоти алелів pT і qC розраховували за формулою:

Фундаментальні дослідження

$$P_r = \frac{2n_{TT} + n_{TC}}{2(n_{TT} + n_{TC} + n_{CC})}; \quad q_c = \frac{2n_{CC} + n_{TC}}{2(n_{TT} + n_{TC} + n_{CC})};$$

n – кількість осіб із певним генотипом.

Розраховували відношення шансів (OR):

$$OR = \frac{ad}{bc},$$

a – наявність діагнозу та ознаки, що вивчається,
 b – наявність діагнозу та відсутність ознаки, що вивчається,

c – здорові та відсутність ознаки, що вивчається,
 d – здорові та наявність ознаки, що вивчається.

Довірчий інтервал (ДІ) був розрахований для OR на рівні значущості 95% [8]. Усі дані аналізували непараметричними методами варіаційної статистики з використанням комп'ютерної програми MedCalc (2006).

Дослідження виконували відповідно до основних положень біоетики Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (4 квітня 1997 року), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації щодо етичних принципів про-

ведення медичних досліджень за участю людей (1964-2013 роки). Інформована згода була отримана від учасників та їхніх батьків.

Результати

Ми провели клінічне обстеження і дослідження поліморфізмів рецептора гена віт. D (*VDR*) – TagI (rs731236), BsmI (rs1544410), ApaI (rs7975232) та поліморфізму гена колагену COL1A1 (rs1800012) у 136 дітей (73,79% хлопчики) із різними формами низькорослості: 1-а група (42 пацієнти) – діти з СН; 2-а група (41 дитина) – пацієнти з ІПН; 3-я група (17 дітей) – пацієнти з СБНГР та 4-а група (36 пацієнтів) – діти з низькорослістю на тлі ЗВУР [9-10].

Для визначення поліморфних варіантів гена *VDR* та гена COL1A1 амплікони підлягали гідролітичному розщепленню за специфічним сайтом рестрикції, у результаті формувалися фрагменти з молекулярною масою відповідно різним генотипам (рис. 1-4).

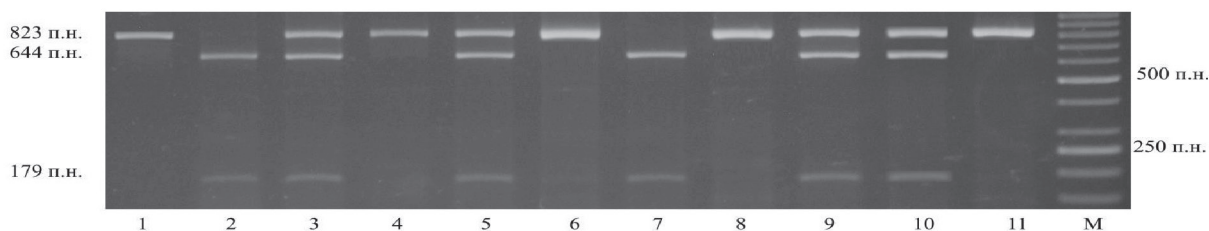


Рис. 1. Електрофореграма розподілу рестрикційних фрагментів поліморфізму BsmI (rs1544410) гена *VDR*.

Примітка. Зразки 2 і 7 – генотип GG; зразки 3, 5, 9 і 10 – генотип GA; зразки 1, 4, 6, 8 і 11 – генотип AA; M – маркер молекулярної маси [11-12].

Fig. 1. Electrophoregram of the distribution of restriction fragments of the BsmI polymorphism (rs1544410) of the *VDR* gene.

Note. Samples 2 and 7 – genotype GG; samples 3, 5, 9 and 10 – genotype GA; samples 1, 4, 6, 8 and 11 – genotype AA; M – molecular weight marker [11-12].

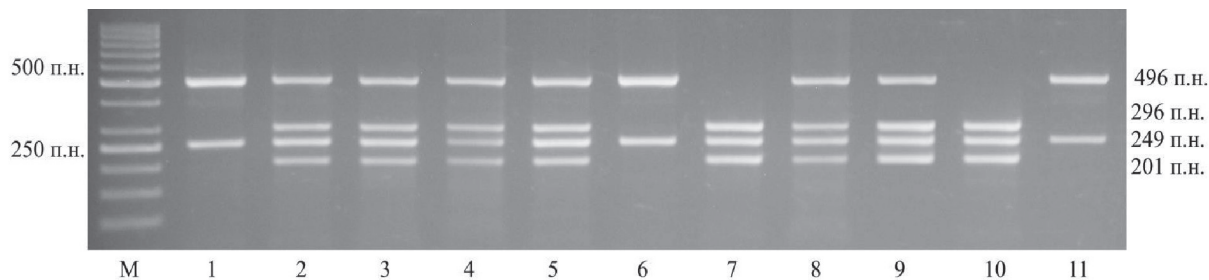


Рис. 2. Електрофореграма розподілу рестрикційних фрагментів поліморфізму TaqI (rs731236) гена *VDR*.

Примітка. M – маркер молекулярної маси; зразки 1, 6 і 11 – генотип TT; зразки 2-5, 8 і 9 – генотип TC; зразки 7 і 10 – генотип CC [13-14].

Fig. 2. Electrophoregram of the distribution of restriction fragments of the TaqI polymorphism (rs731236) of the *VDR* gene.

Note. M – molecular weight marker; samples 1, 6 and 11 – TT genotype; samples 2-5, 8 and 9 – TC genotype; samples 7 and 10 – CC genotype [13-14].

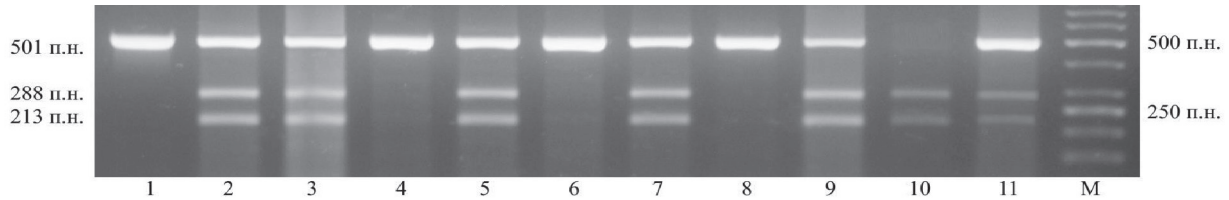


Рис. 3. Електрофореграма розподілу рестрикційних фрагментів поліморфізму Apal (rs7975232) гена *VDR*.

Примітка. М – маркер молекулярної маси; зразки 1, 4, 6 і 8 – генотип АА; зразки 2, 3, 5, 7, 9 і 11 – генотип АС; зразок 10 – генотип СС [15].

Fig. 3. Electrophoregram of the distribution of restriction fragments of the Apal (rs7975232) polymorphism of the *VDR* gene.

Note. M – molecular weight marker; samples 1, 4, 6 and 8 – genotype AA; samples 2, 3, 5, 7, 9 and 11 – genotype AC; sample 10 – genotype CC [15].

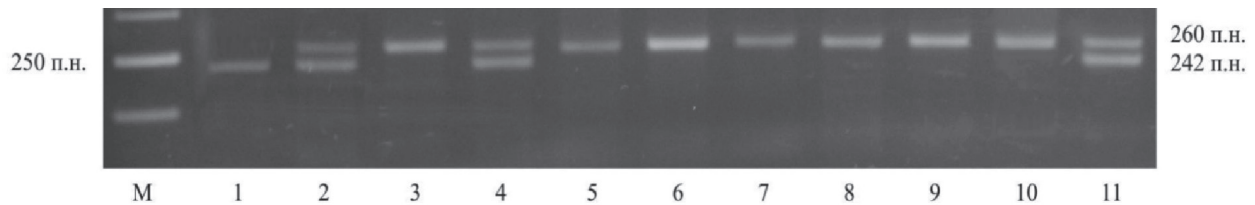


Рис. 4. Електрофореграма розподілу рестрикційних фрагментів поліморфізму +1245G/T (rs1800012) гена *COL1A1*.

Примітка. М – маркер молекулярної маси; зразки 3 і 5-10 – генотип GG; зразки 2, 4 і 11 – генотип GT, зразок 1 – генотип TT [16].

Fig. 4. Electrophoregram of the distribution of restriction fragments of the polymorphism +1245G/T (rs1800012) of the *COL1A1* gene.

Note. M – molecular weight marker, samples 3 and 5-10 – genotype GG; samples 2, 4 and 11 – genotype GT, sample 1 – genotype TT [16].

За контрольну групу для оцінки поліморфних варіантів гена *VDR* TagI(rs731236), BsmI (rs1544410), Apal (rs7975232) взято 47 дітей віком $13,97 \pm 2,57$ року, які проживали в м. Гданську (Польща) [17]. Для оцінки поліморфізму гена колагену *COL1A1* (rs1800012) обстежено 51 дитину від 4 до 13 років, які мешкали в різних областях України (у тому числі Вінницькій, Черкаській, Одеській, Кіровоградській та Київській), що належать до Подільського регіону [18].

При аналізі поліморфізмів гена *VDR* у дітей із СН встановлено, що ризик розвитку СН вірогідно підвищується за наявності гетерозиготних поліморфізмів (BsmI: G/A (OR=2,98; 95% CI 1,20-7,37; $p < 0,05$); TagI: T/C (OR=4,07 (95% CI 1,61-10,29); Apal: C/A OR=4,03 (95% CI 1,65-9,82; $p < 0,01$)). [19]. При вивченні поліморфізмів гена *VDR* у дітей з ІПН виявлено, що ризик розвитку цієї патології вірогідно підвищувався за наявності гетерозиготних поліморфізмів (BsmI: G/A (OR=3,44; 95% CI 1,38-8,55; $p < 0,01$); TagI: T/C (OR=6,41 (95% CI 2,49-16,49; $p < 0,01$), а також за наявності патологічного гомозиготного поліморфізму BsmI A/A (OR=4,36 (95% CI 1,41-13,48; $p < 0,05$)) [20-22].

У дітей із СБНГР при вивченні поліморфізмів гена *VDR* встановлено вірогідне підвищення

ризик розвитку цієї патології за наявності гомозиготних патологічних поліморфізмів (BsmI: A/A гена *VDR* (OR=4,58 (95% CI 1,18-17,85; $p < 0,05$) та TaqI: C/C гена *VDR* (OR=4,58 (95% CI 1,18-17,85; $p < 0,05$)) [23]. У пацієнтів, народжених з ознаками ЗВУР та за наявності патологічного варіанту A/A поліморфізму BsmI гена *VDR*, ризик ЗВУР достовірно зростає OR=2,03 (95% CI 0,59-7,02; $p = 0,26$). Встановлено відсутність вірогідного впливу гена *COL1A1*(+1245 G/T) на ризик розвитку затримки росту при СН, ІПН, СБНГР та в дітей, які мали ознаки ЗВУР [24].

Ми встановили, що в дітей-гомозигот по патологічній алелі та гетерозигот вісь ГР/ІПЧР-1 та рівень віт. D страждає значніше, ніж у дітей із нормальним гомозиготним генотипом на тлі дефіциту ГР, що збігається з даними літератури [25]. У нашому дослідженні вперше отримані результати, щодо можливого впливу поліморфізмів BsmI (rs1544410), TaqI (rs731236), та Apal (rs7975232) гена рецептора віт. D та поліморфізму +1245 G/T (rs1800012) гена *COL1A1*, на розвиток дефіциту ГР, ІПН, ЗВУР та СБНГР у дітей української популяції.

Вперше отримані нові дані відносно вмісту греліну (Ghr) в крові дітей із низькорослістю:

Фундаментальні дослідження

недостатність віт. D асоціюється з вмістом Ghr, який перевищує нормальні показники в 1,5-1,7 раза. Встановлена зворотна кореляція між рівнями Ghr та BD-3B і пряма кореляція рівню Ghr із фоновим рівнем ГР, ІПЧР-1 та стимульованим рівнем ГР на тлі проби з клонідином, що вказує на можливий зв'язок системи ГР/ІПЧР-1 із Ghr [26-27].

У переважної більшості дітей із затримкою росту (90,44%) встановлено наявність гіповітамінозу D. Дефіцит/недостатність віт. D встановлений у 45,2%/40,5% пацієнтів із СН; з ІПН – у 48,8%/39,0%; зі ЗВУР – у 25,0%/75,0% та при СБНГР – у 47,1%/41,2% дітей [28-31], що збігається з результатами дослідження, в якому показано, що 72% дітей із дефіцитом ГР мали рівень віт. D нижчий за оптимальний [32]. Ми вважаємо, що рівень 25(ОН)D слід оцінювати в дітей із дефіцитом ГР під час діагностики та під час подальшого спостереження.

Отримані нові дані про існування значного взаємозв'язку вісі ГР/ІПЧР-1 та рівня віт. D – чим більший гіповітаміноз D, тим сильніша залежність показників [33-35]. Так, показано прямий кореляційний зв'язок між віт. D та стимульованим рівнем ГР при СН та ІПН (середньої сили, значущий – +0,573, $p < 0,05$) та між вмістом ІПЧР-1 та віт. D пацієнтів з ІПН на тлі дефіциту віт. D. Потужна взаємозалежність між ІПЧР-1 та кістковим віком встановлена в пацієнтів із СН з недостатністю віт. D – коефіцієнт детермінації становив 0,555 та мав високу вірогідність ($p = 0,000$). Нормальний вміст віт. D асоційований із прямо пропорційним зв'язком коефіцієнта стандартного відхилення показника зросту (Ht-SDS) та ІПЧР-1 (коефіцієнт детермінації $R^2 = 0,164$, $p = 0,043$); помірним прямим лінійним зв'язком ІПЧР-1 та кістковим віком ($R^2 = 0,344$, $p = 0,002$). У групі пацієнтів із СН, які мали вміст віт. D вище 100 нг/мл рівень фонового ГР був достовірно вищим, ніж у групі з дефіцитом віт. D та в групі з недостатністю віт. D ($1,53 \pm 0,49$, $0,96 \pm 0,30$, $0,53 \pm 0,12$, відповідно $p < 0,01$). У таких пацієнтів встановлена лінійна залежність, підтверджена нормальністю розподілу залишків, між 25(ОН)D та кістковим віком ($R^2 = 0,247$, $p = 0,048$).

Обстежено 267 дітей та підлітків із ДГ, серед них 31,05% мали надлишкову масу тіла, 62,0% – ожиріння 1-3 ст. Нормальну забезпеченість віт. D встановлено тільки в 4,0% пацієнтів. Медіана

25(ОН)D у групі дітей з ожирінням становила 36,24 нмоль/л (20,0-48,6), у контрольній групі – 70,8 нмоль/л (42,2-99,9) [36]. Показана залежність вмісту 25(ОН)D від тяжкості ожиріння ($p < 0,05$) [37]. При проведенні кореляційного аналізу встановлена лінійна залежність між вмістом віт. D та індексом маси тіла ($R^2 = 0,38$; $p = 0,000$).

Рівень імунореактивного інсуліну в крові значно підвищувався зі зростанням ступеня ожиріння ($p < 0,05$). Вміст лептину в дітей з ожирінням, які мали гіповітаміноз D був значимо вище порівняно з групою з нормальним рівнем 25(ОН)D ($p < 0,05$). Встановлено, що дефіцит віт. D у дітей з ожирінням асоційований із дисліпідемією внаслідок зниження низькоатерогенних фракцій ліпідів; при цьому подібні асоціації відсутні в дітей з ожирінням і недостатністю або нормальним вмістом віт. D ($p < 0,05$) [38]. Важливо підкреслити, що процеси дисбалансу ліпідного профілю відбуваються при вірогідному зменшенні вмісту 25(ОН)D у крові пацієнтів. Найбільш суттєві зміни ліпідних фракцій спостерігали в пацієнтів з ожирінням 3 ст., які мали найнижчий вміст 25(ОН)D у крові. При індексі маси тіла > 30 кг/м² відбувається суттєве зниження вмісту віт. D асоційоване зі значним підвищенням рівня паратгормону [36, 39]. Проведений кореляційний аналіз показав, що суттєве зниження вмісту віт. D у пацієнтів супроводжувалось значним підвищенням рівня паратгормону ($R^2 = 0,188$ $p = 0,000$). При індексі маси тіла > 30 кг/м² спостерігається різке зниження рівня BD-3B ($p < 0,05$); BD-3B має позитивну кореляцію з рівнем віт. D та негативно пов'язаний з індексом маси тіла.

У 42 пацієнтів з ожирінням, які мали значний дефіцит віт. D – ($22,1 \pm 3,12$) нмоль/л було проведено дослідження поліморфізму VsmI гена VDR. У всіх пацієнтів встановлено генотип A/G (гетерозигота) в ділянці A283G (rs1544410) гена VDR: пацієнти є носіями поліморфізму, що свідчить про зниження засвоєння віт. D та помірний ризик зниження мінеральної щільності кісткової тканини [40].

При обстеженні 135 дітей та підлітків, хворих на ЦД1 (середній вік $12,1 \pm 3,6$ року) дефіцит віт. D встановлений у 51,9% дітей, у 35,6% – недостатність віт. D, достатнє забезпечення віт. D – лише у 12,6% пацієнтів. Показники сироваткового 25(ОН)D не залежали від тривалості хво-

роби. Не встановлено зв'язку між показником 25(OH)D і показником HbA1c. Серед 30 дітей із ЦД1 у 19 осіб (63,33%) встановлено наявність генотипу A/G поліморфізму гена *VDR*, якому властиве зниження засвоєння віт. D – 17 із цих дітей мали гіповітаміноз D [41].

Встановлення факту наявності гіповітамінозу D при низькорослості, ЦД1 та ожирінні при ДГ, а також наявності тісного взаємозв'язку віт. D та системи ГР/ПЧР-1 є основою для введення препаратів віт. D у комплекс терапії цих ендокринопатій. Так, при зниженні ефективності монотерапії рекомбінантного ГР у пацієнтів із низькорослістю нами запропонована схема комбінованої терапії (препарат рекомбінантного ГР в дозі 0,033 мг/кг на добу та препарат віт. D у вікових дозах 2000-4000 МО/добу залежно від показників віт. D та маси тіла дитини), що призводить до вірогідного прискорення швидкості росту в пацієнтів із низькорослістю як із нормальним, так і з різко зниженим викидом ГР [42-43]. Додавання препарату віт. D (2000 або 3000 МО/добу залежно від маси тіла) при ЦД1 супроводжується зростанням рівня показника сироваткового 25(OH)D, тенденцію до підвищення ПЧР-1 (SDS- ПЧР-1 мінус $0,04 \pm 2,0$ проти мінус $0,46 \pm 1,11$ до лікування) та тенденцію до покращення глікемічного контролю (у 71,4 % дітей) вже після 3 місяців добавки препарату віт. D.

Висновки

Наявність у більшості пацієнтів із низькорослістю, ЦД1, ожирінням на тлі ДГ гіповітамінозу D, достовірних кореляційних зв'язків між віссю ГР/ПЧР-1 та віт. D і BD-ЗБ зумовлюють необхідність враховувати вміст віт. D при діагностиці, лікуванні та моніторингу пацієнтів із визначеними ендокринопатіями. Дослідження поліморфних варіантів TaqI T/C (rs731236), BsmI G/A (rs1544410) та ApaIA/C(rs7975232) гена *VDR* дає змогу оцінити ризик розвитку низькорослості. Комбінована терапія (препарат рекомбінантного ГР + препарат віт. D) призводить до підвищення ефективності ріст-стимулюючої терапії.

Список використаної літератури

- Holick MF, Garabedian M. Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical application. In: Favus MJ. (ed.) Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. DC: American Society for Bone and Mineral Research; 2006. p. 129-36.
- Greulich WW, Pyle SI. Radiological atlas of skeletal development of the hand and wrist (second edition). USA: Pyle Stanford University Press; 1959. 272 p.
- Tanner JM. Growth at adolescence (2nd ed.). Thomas: Springfield, Ill; 1962.
- World Health Organization. WHO child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for height and body mass index-for-age: methods and development. Geneva: WHO Press; 2017. 312 p.
- Ranke MB. Diagnosis of growth hormone deficiency and growth hormone stimulation tests. In: Ranke MB. (ed.). Diagnostics of endocrine function in children and adolescents. Basel: S.Karger AG; 2003. p. 10728. doi: 10.1159/000073547.
- Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. GH Research Society. J Clin Endocrinol Metab. 2000 Nov;85(11):39903. doi: 10.1210/jcem.85.11.6984.
- Ströhle A. Die aktuellen Empfehlungen des USamerikanischen Institute of Medicine (IOM) für die VitaminD Zufuhr. Eine kritische Würdigung [The updated recommendations of the US Institute of Medicine (IOM) on the intake of vitamin D. A critical appraisal. Med Monatsschr Pharm. 2011 Aug;34(8):2918. German.
- Fletcher D, Faddy M. Confidence intervals for expected abundance of rare species. JABES. 2007; 12(3):315-24. doi: 10.1198/108571107X229322.
- Ryznychuk M, Bolshova O. Involvement of the vitamin D receptor gene in children with growth hormone deficiency. In: 26th European Congress of Endocrinology, 11-14 May 2024, Stockholm, Sweden. Endocrine Abstracts 99 EP26. Bioscientifica; 2024. doi: 10.1530/endoabs.99.EP26.
- Ryznychuk M, Bolshova O, Kvachenyuk D, Sprinchuk N, Malinovska T. Genetic features of children with idiopathic short stature. Wiad Lek. 2023;76(2):320-5. doi: 10.36740/Wied.Lek.202302111.
- Bolshova OV, Ryznychuk MA, Kvachenyuk DA. Analysis of the vitamin D receptor BSMI gene polymorphism in children with growth hormone deficiency. Wiad Lek. 2021;74(3 cz 1):498-503. doi: 10.36740/Wied.Lek.202103121.
- Большова ОВ, Ризничук МО, Кваченюк ДА. Аналіз поліморфного локусу rs1544410 BSMI гена рецептора вітаміну DVDR у дітей із соматотропною недостатністю. In: The driving force of science and trends in its development: Collection of scientific papers «Scientia» with Proceedings of the II International Scientific and Theoretical Conference (Vol. 2), 20 August 2021, Coventry, United Kingdom. Ukraine: Gulyaeva V.M.; 2021. p. 87-9 (Bolshova OV, Ryznychuk MA, Kvachenyuk DA. Analysis of the polymorphic locus rs1544410 BSMI of the vitamin D receptor gene DVDR in children with somatotrophic deficiency. In: The driving force of science and trends in its development: Collection of scientific papers «Scientia» with Proceedings of the II International Scientific and Theoretical Conference (Vol. 2), 20 August 2021, Coventry, United Kingdom. Ukraine: Gulyaeva V.M.; 2021. p. 87-9. Ukrainian). doi: 10.36074/scientia-20.08.2021.
- Bolshova OV, Ryznychuk MO, Kvachenyuk DA. TaqI polymorphism of the vitamin D receptor gene in children with growth hormone deficiency. International Journal of Endocrinology (Ukraine). 2023;19(4):249-53. doi: 10.22141/2224-0721.19.4.2023.1280.
- Ризничук МО, Большова ОВ. Аналіз поліморфізму TaqI гена VDR рецептора вітаміну D у дітей із соматотропною недостатністю. Ендокринологія. 2024;29(1):25-30 (Ryznychuk MO, Bolshova OV. Analysis of vitamin D receptor gene polymorphism TaqI in children with growth hormone deficiency. Endokrynologia. 2024;29(1):25-30. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2024.29-1.25
- Ryznychuk M. Association of vitamin D receptor Apa I rs7975232 polymorphism with growth hormone deficiency in children. In: Abstracts from the 57th European Society of Human Genetics (ESHG) conference: e-posters, 1-4 June 2024, Berlin, Germany. Eur J Hum Genet. 2024;32(Suppl 2):975-6. doi: 10.1038/s41431-024-01733-5.
- Ризничук МО, Кваченюк ДА. Поліморфізм +1245G/T гена *COL1A1* у дітей із дефіцитом гормону росту. Фізіол. журн. 2024;70(5):42-8 (Ryznychuk MO, Kvachenyuk DA. Polymorphism +1245G/T of the *COL1A1* gene in children with growth hormone deficiency. Fiziol Zh. 2024;70(5):42-8. Ukrainian). doi: 10.15407/fz70.05.042.

Фундаментальні дослідження

17. Śledzińska K, Kloska A, Jakóbkiewicz-Banecka J, Landowski P, Oppmann A, Wilczynski S, et al. The role of vitamin D and vitamin D receptor gene polymorphisms in the course of inflammatory bowel disease in children. *Nutrients*. 2024 Jul 13;16(14):2261. doi: 10.3390/nu16142261.
18. Малачкова НВ, Яценко ДА, Людкевич ГП, Шкарупа ВМ. Дослідження значення поліморфізму rs1107946 гена COL1A1 щодо розвитку міопії у дітей Подільського регіону України. *Архів офтальмології України*. 2019;7(1):35-9 (Malachkova NV, Yatsenko DA, Lyudkevych GP, Shkarupa VM. Study of the significance of the rs1107946 polymorphism of the COL1A1 gene in the development of myopia in children of the Podil region of Ukraine. *Archives of Ophthalmology of Ukraine*. 2019;7(1):35-9. Ukrainian). doi: 10.22141/2309-8147.7.1.2019.163004.
19. Большова ОВ, Ризничук МО, Кваченюк ДА, Спринчук НА, Лукашук ІВ, Пахомова ВГ та ін. Оцінка ризику розвитку соматотропної недостатності залежно від розподілу частот алелів і генотипів поліморфного локусу rs1544410 BsmI гена рецептора вітаміну D. *Сучасна педіатрія*. Україна. 2023;1(129):16-22 (Bol'shova OV, Ryznychuk MO, Kvachenyuk DA, Sprynchuk NA, Lukashuk IV, Pakhomova VH et al. Evaluation of the risk of development of growth hormone deficiency depending on the distribution of frequencies alleles and genotypes of the polymorphic locus rs1544410 BsmI of the vitamin D receptor gene. *Modern Pediatrics*. Ukraine. 2023;1(129):16-22. Ukrainian). doi: 10.15574/SP.2023.129.16.
20. Большова ОВ, Ризничук МО, Кваченюк ДА. Участь гена рецептора вітаміну D в ідіопатичній низькорослості. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2023; 19(1):21-6. (Bol'shova OV, Ryznychuk MO, Kvachenyuk DA, The involvement of the vitamin D receptor gene in idiopathic short stature. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2023; 19(1):21-6. Ukrainian). doi: 10.22141/2224-0721.19.1.2023.1236.
21. Большова ОВ, Ризничук МО. Ідіопатична низькорослість: особливості поліморфізму TaqI гена VDR рецептора вітаміну D. *Сучасна педіатрія*. Україна. 2023; 8(136): 14-8 (Bol'shova OV, Ryznychuk MO. Idiopathic short stature: features of the TaqI polymorphism of the vitamin D receptor VDR gene. *Modern Pediatrics*. Ukraine. 2023; 8(136): 14-8. Ukrainian). doi: 10.15574/SP.2023.136.14.
22. Ризничук М, Большова О. Показники росту та вміст вітаміну D у дітей з ідіопатичною низькорослістю залежно від варіантів генотипу поліморфізму TaqI гена VDR. *Міжнародний ендокринологічний журнал (Україна)*. 2024; 20(1): 48-52 (Ryznychuk MO, Bol'shova OV. Growth indicators and vitamin D content in children with idiopathic short stature depending on genotype variants of the TaqI polymorphism of the VDR gene. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2024; 20(1): 48-52. Ukrainian). doi: 10.22141/2224-0721.20.1.2024.1357.
23. Спринчук НА, Большова ОВ. Синдром біологічно неактивного гормону росту – особливості діагностики і лікування. *Ендокринологія*. 2023;28(1):82-9 (Sprynchuk NA, Bol'shova OV. Biologically inactive growth hormone syndrome – features of diagnosis and treatment. *Endokrynologia*. 2023;28(1):82-9. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2023.28-1.82.
24. Ризничук МО. Аналіз показників росту та обміну вітаміну D залежно від поліморфізму +1245G-T гена COL1A1 в дітей із дефіцитом гормону росту. *Ендокринологія*. 2024;29(3): 247-53 (Ryznychuk MO. Analysis of growth parameters and vitamin D metabolism depending on the +1245G-T polymorphism of the COL1A1 gene in children with growth hormone deficiency. *Endokrynologia*. Ukrainian. 2024;29(3):247-53. doi: 10.31793/1680-1466.2024.29-3.247.
25. Tombari S, Amri Y, Hasni Y, Hadj Fredj S, Salem Y, Ferchichi S, et al. Vitamin D status and VDR gene polymorphisms in patients with growth hormone deficiency: A case control Tunisian study. *Heliyon*. 2024 Jul 20;10(14):e34947. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e34947.
26. Спринчук НА, Марушко ЮВ, Маліновська ТМ. Оцінка функції аденогіпофіза та рівня греліну у дітей із синдромом біологічно неактивного гормону росту. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2023;19(8):566-57 (Sprynchuk NA, Marushko YuV, Malinovska TM. Assessment of adenohypophysis function and ghrelin levels in children with biologically inactive growth hormone syndrome. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2023;19(8):566-57. Ukrainian). doi: 10.22141/2224-0721.19.8.2023.1339.
27. Кваченюк ДА. Взаємозв'язок між греліном, вітаміном D, вітаміном D – зв'язуючим глобуліном, паратгормоном, ППЧР-1, гормоном росту, Ht-SDS і кістковим віком у дітей з соматотропною недостатністю. I Міжнародна науково-практична конференція «Globalization of scientific knowledge: international cooperation and integration of sciences», 13.10.2023; Вінниця, Україна – Відень, Австрія. 384-6 (Kvachenyuk DA. The relationship between ghrelin, vitamin D, vitamin D-binding globulin, parathyroid hormone, IHR-1, growth hormone, Ht-SDS and bone age in children with somatotrophic insufficiency. I CISP Conference «Globalization of scientific knowledge: international cooperation and integration of sciences», 13.10.2023; Vinnytsia, Ukraine – Vienna, Austria. p. 384-6).
28. Большова ОВ, Музь НМ, Кваченюк ДА, Ризничук МО. Рівень вітаміну D у дітей з затримкою внутрішньоутробного розвитку на тлі нормосоматотропіємії. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2020;2(16):306. (Bol'shova OV, Muz' NM, Kvachenyuk DA, Ryznychuk MO. Vitamin D levels in children with intrauterine growth retardation on the background of normosomatotropinemia. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2020;2(16):306. Ukrainian). doi: 10.22141/22240721.16.2.2020.201294.
29. Ризничук МО. Вітаміни D та окремі показники росту у дітей із різними формами низькорослості. Клінічна та експериментальна патологія. 2024;23:60-5 (Ryznychuk MO. Vitamin D and individual growth indicators in children with various forms of short stature. *Clinical and experimental pathology*. 2024;23:60-5. Ukrainian). doi: 10.24061/1727-4338.XXIII.2.88.2024.10).
30. Ризничук МО. Статус вітаміну D у дітей із ідіопатичною низькорослістю. *Сучасна педіатрія*. Україна. 2024;5:49-54 (Ryznychuk MO. Vitamin D status in children with idiopathic short stature. *Modern Pediatrics*. Ukraine. 2024;5:49-54. Ukrainian). doi: 10.15574/SP.2024.5(141).4954.
31. Ризничук МО, Кваченюк ДА, Большова ОВ. Дефіцит гормону росту та вітаміну D. *Ендокринологія*. 2024;30(2):155-61 (Ryznychuk MO, Kvachenyuk DA, Bol'shova OV. Growth hormone deficiency and vitamin D. *Endokrynologia*. 2024;30(2):155-61. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2024.30-2.155.
32. Majewska KA, Tchorzewska-Skrobich M, Wais P, Majewski D, Naskręcka M, Kędzia A. Deficient or normal growth hormone secretion in Polish children with short stature: Searching for clinical differences. *Biomedicine*. 2024 Jul 26;12(8):1673. doi: 10.3390/biomedicine12081673.
33. Большова ОВ, Спринчук НА, Кваченюк ДА, Музь НМ, Ризничук МО, Лукашук ІВ, та ін. Взаємозв'язок системи гормон росту/інсуліноподібний чинник росту1 та вітаміну D у дітей із низькорослістю. *Репродуктивна ендокринологія*. 2022;12:358 (Bol'shova OV, Sprynchuk NA, Kvachenyuk DA, Muz' NM, Ryznychuk MO, Lukashuk IV, et al. The relationship between the growth hormone/insulin-like growth factor 1 system and vitamin D in children with short stature. *Reproductive Endocrinology*. 2022;12:358. Ukrainian). doi: 10.18370/23094117.2022.63.3438.
34. Большова ОВ, Кваченюк ДА, Ризничук МО. Система гормон росту/інсуліноподібний чинник росту1 та вміст вітаміну D у дітей із соматотропною недостатністю. *Ендокринологія*. 2023;28(1):6774 (Bol'shova OV, Kvachenyuk DA, Ryznychuk MO. Growth hormone/insulin-like growth factor-1 system and vitamin D content in children with somatotrophic deficiency. *Endokrynologia*. 2023;28(1):6774. Ukrainian). doi: 10.31793/16801466.2023.281.67.
35. Большова ОВ, Музь НМ, Кваченюк ДА, Ризничук МО. Взаємозв'язок стану системи гормон росту/ростові чинники, рівнів вітаміну D та показників зросту у дітей з затримкою внутрішньоутробного розвитку. *Ендокринологія*. 2021;26(1):21-30 (Bol'shova OV, Muz' NM, Kvachenyuk DA, Ryznychuk MO. The relationship between the state of the growth hormone/growth factor system, vitamin D levels, and growth indicators in children with intrauterine growth retardation. *Endokrynologia*. 2021;26(1):21-30. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2021.26-1.21.
36. Большова ОВ, Маліновська ТМ, Спринчук НА, Кваченюк ДА, Лукашук ІВ, Пахомова ВГ, та ін. Вітаміни D, вітаміни D-зв'язуючий білок і паратгормон у дітей і підлітків з ожирінням на тлі дисфункції гіпоталамусу. *Український журнал Перинатологія і Педіатрія*. 2023;2(94):97-105 (Bol'shova OV, Malinovska TM, Sprynchuk NA, Kvachenyuk DA, Lukashuk IV, Pakhomova VH, et al. Vitamin D, vitamin D-binding protein and parathyroid

hormone in children and adolescents with obesity on the background of hypothalamic dysfunction. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*. 2023;2(94):97-105. Ukrainian). doi: 10.15574/PP.2023.94.97.

37. Малиновська ТМ, Большова ОВ, Спринчук НА, Лукашук ІВ, Пахомова ВГ, Кваченюк ДА. Взаємозв'язок недостатності вітаміну D і параметрів вуглеводного та ліпідного обміну у підлітків з ожирінням на тлі дисфункції гіпоталамусу. *Sur les matériaux de la vi conférence scientifique et pratique internationale «Débats scientifiques et orientations prospectives du développement scientifique» République française «La Fedeltà» Ukraine «UKRLOGOS Group» 2024 Paris, République française 1er Mars (Malinovska TM, Bolshova OV, Sprynchuk NA, Lukashuk IV, Pakhomova VG, Kvachenyuk DA. The relationship between vitamin D deficiency and parameters of carbohydrate and lipid metabolism in adolescents with obesity on the background of hypothalamic dysfunction. Sur les matériaux de la vi conférence scientifique et pratique internationale «Débats scientifiques et orientations prospectives du développement scientifique» République française «La Fedeltà» Ukraine «UKRLOGOS Group» 2024 Paris, République française 1er Mars, 2024. Ukrainian). doi: 10.36074/logos-01.03.2024.090.*
38. Большова ОВ, Малиновська ТМ, Кваченюк ДА, Спринчук НА, Лукашук ІВ, Пахомова ВГ, та ін. Взаємозв'язок ліпідного профілю та вітаміну D у підлітків з ожирінням на тлі дисфункції гіпоталамусу. *Фізіологічний журнал*. 2025;71(1):13-20 (Bolshova OV, Malinovska TM, Kvachenyuk DA, Sprynchuk NA, Lukashuk IV, Pakhomova VG, et al. The relationship between lipid profile and vitamin D in adolescents with obesity on the background of hypothalamic dysfunction. *Fiziol Zh*. 2025;71(1):13-20. Ukrainian). doi: 10.15407/fz71.01.012.
39. Малиновська ТМ, Большова ОВ, Кваченюк ДА, Спринчук НА, Лукашук ІВ, Пахомова ВГ, та ін. Вітамін D та паратгормон у дітей та підлітків з ожирінням на тлі дисфункції гіпоталамусу. *Грааль науки*. 2024;(36):492-4 (Malinovska TM, Bolshova OV, Kvachenyuk DA, Sprynchuk NA, Lukashuk IV, Pakhomova VH, et al. Vitamin D and parathyroid hormone in obese children and adolescents with hypothalamic dysfunction. *Graal of Science*. 2024;(36):492-4. Ukrainian). doi: 10.36074/grail-of-science.16.02.2024.085.
40. Малиновська ТМ, Большова ОВ, Спринчук НА, Лукашук ІВ, Пахомова ВГ, Кваченюк ДА. Поліморфізм гена вітаміну D у дітей та підлітків з ожирінням. *V International Scientific and Theoretical Conference «Advanced discoveries of modern science: experience, approaches and innovations»*. Netherlands: Amsterdam. 2024;31-32 (Malinovska TM, Bolshova OV, Sprynchuk NA, Lukashuk IV, Pakhomova VH, Kvachenyuk DA, et al. Vitamin D gene polymorphism in obese children and adolescents. *V International Scientific and Theoretical Conference «Advanced discoveries of modern science: experience, approaches and innovations»*. Netherlands: Amsterdam. 2024;31-32. Ukrainian) doi: 10.36074/scientia-12.07.2024.
41. Малиновська ТМ, Орленко ВЛ, Попова ВВ, Соколова ЛК, Кравченко ВІ, Буддигіна ЮВ. Вітамін D і поліморфізм гена VDR як можливі ланки генетичного патогенезу ожиріння та цукрового діабету у дітей та підлітків. *Ендокринологія*. 2023;28(3): 276-87 (Malinovska TM, Orlenko VL, Popova VV, Sokolova LK, Kravchenko VI, Buldyhina YuV. Vitamin D and VDR gene polymorphism as possible links in the genetic pathogenesis of obesity and diabetes mellitus in children and adolescents. *Endokrynologia*. 2023;28(3):276-87. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2023.28-3-27.
42. Кваченюк ДА, Большова ОВ. Оцінка ефективності комбінованої терапії препаратами рекомбінантного гормону росту та вітаміну D дітей препубертатного віку із соматотропною недостатністю. *Сучасна педіатрія*. Україна. 2023;3(131):31-6 (Bolshova OV, Kvachenyuk DA. Evaluation of the effectiveness of combined therapy with recombinant growth hormone and vitamin D preparations in prepubertal children with somatotrophic insufficiency. *Modern Pediatrics*. Ukraine. 2023;3(131):31-6. Ukrainian). doi: 10.15574/SP.2023.131.31.
43. Большова ОВ, Музь НМ, Кваченюк ДА, Ризничук МО, винахідники; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», патентовласник. Спосіб лікування низькорослості у осіб препубертатного віку із за-

тримкою внутрішньоутробного розвитку. Патент України № 143159. Лютий 24 (Bolshova OV, Muz' NM, Kvachenyuk DA, Ryznychuk MO, inventors; State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», patent owner. Method for treating short stature in prepubertal individuals with intrauterine development delay. Patent of Ukraine.

Список скорочень

Віт. D – вітамін D

ВД-ЗБ – вітамін D-зв'язуючий білок

ГР – гормон росту

ДГ – дисфункція гіпоталамусу

ЗВУР – затримка внутрішньоутробного розвитку

ІПН – ідіопатична низькорослість

ІПЧР-1 – інсуліно-подібний чинник росту-1

СБНГР – синдром біологічно-неактивного гормону росту

СН – соматотропна недостатність

ЦД1 – цукровий діабет 1-го типу

Нt-SDS – коефіцієнт стандартного відхилення показника зросту

25(OH)D – 25-гідроксиколекальциферол

VDR – рецептор вітаміну D

Vitamin D, its receptor gene polymorphism and the growth hormone/growth factor system in children and adolescents with endocrine pathology

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

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

Abstract. Hypovitaminosis D was found in 90.44% of children with growth retardation, in 86.00% – with obesity associated with hypothalamic dysfunction, in 87.5% – with type 1 diabetes mellitus (T1DM). There is a close relationship between the growth hormone (GH)/insulin-like growth factor-1 (IGF-1) axis and the content of vit. D and vitamin D-binding protein (VD-BP), which is confirmed by strong/medium correlations between these indicators. An inverse correlation was found between the content of ghrelin and VD-BP and a direct correlation with the basal level of GH, IGF-1. The risk of development is significantly increased: for growth hormone deficiency (GHD) in the presence of VDR gene polymorphisms BsmI G/A; TagI T/C; Apal C/A; for idiopathic short stature – in the presence of allele A of the rs1544410 BsmI locus, allele C of the rs731236 TaqI locus; for biologically inactive GH syndrome – in the presence of BsmI A/A and TaqI C/C polymorphisms; for Intrauterine growth retardation – in the presence of the pathological variant A/A of the BsmI polymorphism. The most significant changes in lipid fractions, leptin levels, VD-BP, and parathyroid hormone were observed in patients with stage III obesity against the background of the lowest content of 25(OH)D in the blood ($p < 0.05$). Vit. D3 supplementation

Фундаментальні дослідження

is accompanied by a tendency to improve glycemic control in 71.4% of children with T1DM. **Conclusions.** The presence in most patients with short stature, T1DM, obesity on the background of hypothalamic dysfunction as a consequence of hypovitaminosis D, significant correlations between the GH/IGF-1 axis and vit. D and VD-BP determine the need to take into account the content of vit. D in the diagnosis, treatment, and monitoring of patients with certain endocrinopathies. The study of polymorphic variants TaqI T/C (rs731236), BsmI G/A (rs1544410) and ApaI A/C (rs7975232) of the VDR gene allows us to assess the risk of short stature. Combination therapy (rGH + vitamin D) leads to increased efficacy of growth-stimulating therapy.

Keywords: vitamin D, vitamin D receptor gene polymorphism, growth hormone, insulin-like growth factor-1, ghrelin, children and adolescents, short stature, hypothalamic dysfunction, obesity, type 1 diabetes mellitus.

Для цитування: Большова ОВ, Спринчук НА, Маліновська ТМ, Лукашук ІВ, Кваченюк ДА, Ризничук МО, Пахомова ВГ, Вишневська ОА, Самсон ОЯ. Вітамін D, поліморфізм гена його рецептора та система гормон росту/ростові фактори в дітей та підлітків з ендокринною патологією. Ендокринологія. 2025;30(1):16-24. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-1.16.

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

Відомості про авторів: Большова Олена Василівна, д-рка мед. наук, проф., завідувачка відділу дитячої ендокринної патології, ORCID: 0000-0003-1999-6031; Спринчук Наталія Андріївна, д-рка мед. наук, проф., завідувачка відділення дитячої ендокринної патології, ORCID: 0000-0002-6729-6323; Маліновська Тетяна Миколаївна, канд. мед. наук, провідна наукова співробітниця відділу дитячої ендокринної патології, ORCID: 0000-0002-6534-8433; Лукашук Ірина Вікторівна, канд. мед. наук, наукова співробітниця відділу дитячої ендокринної патології, ORCID: 0000-0001-5850-7988; Кваченюк Дмитро Андрійович, канд. мед. наук, лікар-ендокринолог відділу дитячої ендокринної патології, ORCID: 0000-0002-4670-2716; Ризничук Мар'яна Олександрівна, канд. мед. наук, доцентка кафедри педіатрії та медичної генетики Буковинського державного медичного університету, ORCID: 0000-0002-3632-2138; Пахомова Вікторія Геннадіївна, канд. мед. наук, лікар-ендокринолог відділу дитячої ендокринної патології, ORCID: 0000-0003-0044-4069; Вишневська Ольга Анатолівна, канд. мед. наук, старша наукова співробітниця відділу дитячої ендокринної патології, ORCID: 0000-0002-8668-8381; Самсон Оксана Ярославівна, канд. мед. наук, старша наукова співробітниця відділу дитячої ендокринної патології, ORCID: 0000-0002-9317-2367.

Особистий внесок: Большова О.В. – концепція роботи, аналіз літератури, аналіз отриманих результатів, написання висновків; Спринчук Н.А. – аналіз літератури, клінічне обстеження пацієнтів; Маліновська Т.М. – клінічне обстеження пацієнтів; Лукашук І.В. – клінічне обстеження пацієнтів; Кваченюк Д.А. – аналіз літератури, статистична обробка отриманих результатів, написання та оформлення статті; Ризничук М.О. – статистична обробка отриманих результатів, аналіз отриманих результатів; Пахомова В.Г. – клінічне

обстеження пацієнтів; Вишневська О.А. – клінічне обстеження пацієнтів; Самсон О.Я. – клінічне обстеження пацієнтів, аналіз отриманих результатів.

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

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

Стаття: надійшла до редакції 16.02.2025 р.; перероблена 05.03.2025 р.; прийнята до друку 05.03.2025 р.; надрукована 30.03.2025 р.

For citation: Bolshova OV, Sprynchuk NA, Malinovska TM, Lukashuk IV, Kvachenyuk DA, Ryznychuk MO, Pakhomova VG, Vyshnevskaya OA, Samson OYa. Vitamin D, its receptor gene polymorphism and the growth hormone/growth factor system in children and adolescents with endocrine pathology. *Endokrynologia*. 2025;30(1):16-24. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-1.16.

Correspondence address: Bolshova Olena Vasylivna; evbolshova@gmail.com; State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Vyshgorodska Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Bolshova Olena Vasylivna, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Head of the Department of Pediatric Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0003-1999-6031; Sprynchuk Nataliya Andriyivna, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Chief of Unit of Pediatric Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0002-6729-6323; Malinovska Tetyana Mykolayivna, Ph.D., Leading Researcher of the Department of Pediatric Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0002-6534-8433; Lukashuk Iryna Viktorivna, Ph.D., Researcher of the Department of Pediatric Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0001-5850-7988; Kvachenyuk Dmytro Andriyovych, Ph. D., Endocrinologist of the Department of Pediatric Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0002-4670-2716; Ryznychuk Mariana Oleksandrivna – Ph. D., Associate Professor of the Department of Pediatrics and Medical Genetics of Bukovinian State Medical University, ORCID: 0000-0002-3632-2138; Pakhomova Viktoriya Gennadiyivna, Ph. D., Endocrinologist of the Department of Pediatric Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0003-0044-4069; Vyshnevskaya Ol'ha Anatoliyivna, Ph. D., Senior Researcher of the Department of Pediatric Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0002-8668-8381; Samson Oksana Yaroslavivna, Ph. D., Senior Researcher of the Department of Pediatric Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0002-9317-2367.

Personal contribution: Bolshova O.V. – concept of the work, analysis of the literature, analysis of the obtained results, writing of conclusions; Sprynchuk N.A. – analysis of the literature, clinical examination of patients; Malinovska T.M. – clinical examination of patients; Lukashuk I.V. – clinical examination of patients; Kvachenyuk D.A. – analysis of the literature, statistical processing of the obtained results, writing and design of the article; Ryznychuk M.O. – statistical processing of the obtained results, analysis of the obtained results; Pakhomova V.G. – clinical examination of patients; Vyshnevskaya O.A. – clinical examination of patients; Samson O.Ya. – clinical examination of patients, analysis of the obtained results.

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

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

Article: received 16 February 2025; revised 05 March 2025; accepted March 05, 2025; published March 30, 2025.

DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-1.25

Дефіцит есенціальних елементів і вітаміну D у хворих на цукровий діабет 2-го типу

В.І. Кравченко,
О.І. Ковзун,
О.В. Раков,
К.Ю. Іваськів,
Я.Б. Кульчинська

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

Резюме. Дефіцит есенціальних елементів є одним із чинників виникнення та прогресування різних хронічних захворювань, у тому числі ендокринних, зокрема цукрового діабету 2-го типу (ЦД2). Розуміння стану забезпеченості певними мікроелементами та вітамінами важливе для визначення їх патогенетичної ролі при цукровому діабеті (ЦД) та для розробки лікувально-профілактичних рекомендацій. **Мета дослідження:** з'ясувати споживання есенціальних елементів йоду (I_2), кальцію (Ca), магнію (Mg), селену (Se) і цинку (Zn), а також вітаміну D при ЦД2. **Матеріал і методи.** У відкритому контрольованому дослідженні взяли участь 71 хворий на ЦД2 (52 жінки та 14 чоловіків) віком 39-74 років. Контрольну групу становили 40 осіб без ендокринних та соматичних захворювань (30 жінок і 10 чоловіків) віком 38-74 років. У дослідження включали осіб, які не приймали харчові добавки та вітамінні препарати принаймні останні 3 місяці. Концентрацію I_2 в сечі визначали церій-арсенітним методом на спектрофотометрі «UV-1280» («Shimadzu», Японія), вміст Se в сироватці крові – флюорометричним методом після кислотної мінералізації проб на спектрофлуориметрі «MPF-4» («Hitachi», Японія), вміст Mg, Ca і 25(OH)D – на аналізаторі «Cobas 6000» («Roche Diagnostic», Швейцарія), Zn – на атомно-абсорбційному спектрофотометрі «contraAA 800 F» («Analytik Jena», Німеччина). **Результати.** У хворих на ЦД2 спостерігався дефіцит есенціальних елементів (I_2 – у 70% випадків, Ca – у 70%, Mg – у 65%, Se – у 50% і Zn – у 66%), а також вітаміну D (у 80% випадків). **Висновки.** Виявлено вірогідне зниження рівня есенціальних елементів Ca, Mg, Se і Zn у сироватці крові хворих на ЦД2. Вміст есенціальних елементів у сироватці крові хворих на ЦД2 вірогідно корелював із рівнями глюкози плазми натще (ГПН) та глікованого гемоглобіну (HbA1c).

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, есенціальні елементи (I_2 , Ca, Mg, Se, Zn), вітамін D, дефіцит.

ЦД є найпоширенішим ендокринним захворюванням в етіології якого важливу роль відіграє оксидативний стрес [1, 2]. Серед факторів, що зумовлюють дію оксидативного стресу є недостача в організмі антиоксидативних речовин, серед них певне місце займають мінерали та ві-

таміни. Глобальна проблема недостатнього надходження йоду (I_2) в організм, йододефіциту, є актуальною для населення більшості країн світу, бо є причиною широкого кола патологічних станів, що отримали назву йододефіцитних [3] та охоплює всі верстви населення. У більшості

Оригінальні дослідження

країн, у тому числі всіх країн Європи, вона вирішена шляхом законодавчого призначення йодування всієї харчової солі. Загальна стратегія Всесвітньої організації охорони здоров'я в розв'язуванні цієї проблеми показує, що застосування йодованої солі зросло з 67 країн у 2003 році до 118 у 2020 році [4]. В Україні вона залишається невирішеною [5, 6]. Майже всі захворювання щитоподібної залози пов'язані з недостатнім надходженням I_2 . I_2 є важливою складовою частиною тиреоїдних гормонів та бере участь у багатьох процесах в організмі. Нещодавні дослідження показали, що з I_2 пов'язаний метаболізм глюкози, непереносність глюкози, порушенням рівня ГПН, переддіабет і ЦД [7, 8]. В Україні йодне забезпечення при ЦД2 недосліджене.

Продовжуються дослідження важливого для щитоподібної залози елемента Se в розвитку ЦД [9, 10]. Патогенез ЦД може бути пов'язаний із порушенням окисного стресу, в якому Se може відігравати важливу роль. Se необхідний для синтезу селенопротеїнів, які мають антиоксидантні й цитопротекторні властивості та можуть протидіяти виникненню ЦД2 [11].

У патогенезі ЦД2 та його ускладнень значна увага приділяється Mg, що входить як кофактор до складу майже 600 ферментів [12]. Було встановлено, що добавки Mg у харчуванні покращують чутливість до інсуліну [13], впливають на метаболізм глюкози [14], запобігають ускладненням ЦД, гальмують розвиток предіабету в ЦД [15]. Виходячи з цього, дослідники ставлять завдання про призначення препаратів Mg при гіпомагніємії у хворих на ЦД2 як первинну медико-санітарну допомогу [16]. Його споживання хворими на ЦД в Україні невідомо. Особливу роль у синтезі інсуліну, у здійсненні його ефектів і патогенезі ЦД займає Zn [17, 18]. Дослідження результатів дії добавок цього елемента неоднозначні та потребують подальшого вивчення [19].

Серед есенціальних елементів особливе місце посідає Ca. Ca відіграє важливу роль у стабільності мембрани, нормальному функціонуванні клітин, нервовій передачі, структурі кістки. Наявні дослідження показують, що зміни гомеостазу Ca пов'язані з ризиком розвитку ЦД [20]. Всі розглянуті елементи виступають як антиоксиданти та відіграють важливу захисну роль від ЦД. Важливим антиоксидантом, що відіграє суттєву захисну роль при ендокринних захво-

рюваннях, зокрема при ЦД, є також вітамін D [21, 22]. Його дослідження в комплексі з іншими елементами не проводилося.

Метою дослідження було з'ясувати споживання есенціальних I_2 , Se, Mg, Zn і Ca, а також вітаміну D при ЦД2.

Матеріал і методи

У відкрите контрольоване дослідження були включені 71 хворий на ЦД2, із них 52 жінки та 14 чоловіків віком 39-74 років, які консультовалися в лікарів-ендокринологів ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» у 2023-2024 роках. Контрольну групу становили 40 осіб без ендокринних та соматичних захворювань – 30 жінок та 10 чоловіків віком 38-74 років. У дослідження включали пацієнтів обох груп, що не приймали харчові добавки та вітамінні препарати принаймні 3 місяці до початку дослідження.

Критерієм включення: діагноз ЦД2 відповідно до міжнародних діагностичних стандартів. У контрольну групу включали пацієнтів, які відповідали протоколу дослідження та в яких були відсутні ендокринні та соматичні захворювання.

Критерії виключення: хворі на ЦД 1-го типу, наявність тяжких ускладнень з боку серцево-судинної системи (інфаркт, інсульт), нирок (нефропатія), ураження очей (ретинопатія), відсутність підписаної інформованої згоди.

Протокол дослідження схвалено етичним комітетом ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Для участі в цьому дослідженні від усіх пацієнтів була отримана письмова інформована згода.

Інструментальні дослідження

Масу тіла та зріст визначали за допомогою сертифікованих електронних ваг «KERN 440-4» («Kern&Sohn», Німеччина) та портативного ростоміра. Учасники зважувалися в легкому одязі без взуття. Вага вимірювалася з точністю до 0,1 кг, зріст – із точністю до 0,5 см. Індекс маси тіла (ІМТ) розраховували шляхом ділення ваги (кг) на зріст у квадраті (m^2).

Біохімічні тести

Забір крові проводили натще відповідно до стандартної процедури забору зразків крові. Зразки крові залишали для з'ясування на 20 хв при кімнатній температурі. Після центрифугу-

гування при 3000 об/хв протягом 10 хв, зразки сироватки відокремлювали та зберігали при -20°C до аналізу.

Дослідження вмісту Se в сироватці крові проводили флуориметричним методом після кислотної мінералізації проб сироватки крові на спектрофлуориметрі «MPF-4» («Hitachi», Японія) при довжині хвилі збудження 366 нм та флуоресценції 520 нм [25], Mg, Ca і 25(OH)D – колориметричним методом на аналізаторі «Cobas 6000» («Roshe Diagnostic», Швейцарія), Zn у сироватці – на атомно-абсорбційному спектрофотометрі «contrAA 800 F» («Analytik Jena», Німеччина). Референтні значення становили: Se – 60-120 мкг/л, Mg – 16,37-26,54 мг/л, Ca – 2,15-2,5 ммоль/л, 25(OH) D – 30-50 нг/мл (ризик недостатності <30 нг/мл, ризик дефіциту <10 нг/мл), Zn – 70-150 мкг/дл.

У всіх учасників дослідження були зібрані зразки сечі та зберігали їх до дослідження концентрації I_2 при -40°C . Концентрацію I_2 в сечі визначали церій-арсенітним методом Dunn [23] на спектрофотометрі «UV-1280» («Shimadzu», Японія). Результати дослідження трактували згідно з критеріями ВООЗ [24]. Дослідження йодурії проходять зовнішній контроль якості в Центрі по контролю і профілактиці захворювань (Center for Disease Control and Prevention, Атланта, США).

Результати та обговорення

Серед обстежених на ЦД2 жінки становили 70,3%, у контрольній групі – 67,5%. Більшість обстежених пацієнтів, 65,0%, мали вперше виявлений ЦД. Решта пацієнтів мали тривалість

Таблиця 1. Показники антропометричні, йодурії, есенціальних елементів і глюкози в обстежених групах

Table 1. Anthropometric indicators, ioduria, essential elements, and glucose parameters in the studied groups

Параметри Parameters	Референтні значення Reference values	Контроль Control (n=40)	ЦД2 T2DM (n=71)	p
Вік, роки * Age, years *	-	53,33±1,386	56,44±1,037	0,075
Зріст, см * Height, cm *	-	170,03±1,118	170,04±1,257	0,993
Вага, кг * Weight, kg *	-	82,20±1,74	90,35±2,19	0,012
ІМТ ** BMI **	-	28,54 (25,50-30,88)	30,07 (26,78-33,75)	0,018
ГПН ммоль/л ** FPG mmol/L **	3,3-5,5 ммоль/л 3,3-5,5 mmol/L	5,06 (4,73-5,50)	8,50 (7,65-10,07)	<0,001
HbA1c, % **	4,5-5,6 %	5,10 (4,65-5,61)	7,30 (6,50-8,20)	<0,001
I_2 сечі, мкг/л ** I_2 urine, $\mu\text{g/L}$ **	100-200 мкг/л 100-200 $\mu\text{g/L}$	79,40 (59,65-113,55)	79,00 (68,00-97,00)	0,913
Se, мкг/л ** Se, $\mu\text{g/L}$ **	60-120 мкг/л 60-120 $\mu\text{g/L}$	75,45 (68,75-86,17)	58,75 (34,37-77,25)	<0,001
Mg, мг/л ** Mg, mg/L **	16,37-28,5 мг/л 16,37-28,5 mg/L	17,37 (16,27-19,10)	15,49 (14,38-16,66)	<0,001
Zn, мкг/дл ** Zn, $\mu\text{g/dL}$ **	70-150 мкг/дл 70-150 $\mu\text{g/dL}$	82,70 (78,61-91,17)	67,40 (62,50-70,40)	<0,001
Ca, ммоль/л ** Ca, mmol/L **	2,15-2,5 ммоль/л 2,15-2,5 mmol/L	2,26 (2,18-2,32)	1,98 (1,85-2,20)	<0,001
25(OH)D, нг/мл ** 25(OH)D, ng/mL **	30-50 нг/мл 30-50 ng/mL	26,35 (23,25-30,00)	24,00 (18,50-28,50)	0,037

Примітка. Характеристики розподілу представлені: нормального (*) – як середнє значення та стандартна помилка, анормального (**) – як медіани і квартилі (Q1–Q3). Середні значення порівнюються за t-критерієм Стьюдента, медіани – за U-критерієм Манна–Уїтні, номінальні дані – за критерієм хі-квадрат. p – ЦД2 порівняно з контролем.

Note. Distribution characteristics are presented: normal (*) – as mean value and standard error, abnormal (**) – as medians and quartiles (Q1–Q3). Means values are compared by Student's t-test and medians – by Mann–Whitney U-test, nominal data – by chi-square test. p – T2D compared with control.

Оригінальні дослідження

захворювання не більше 5 років. Рівень ГПН хворих становив від 6,6 до 13,4 ммоль/л і вказував на наявність ЦД. Рівень HbA1c у пацієнтів коливався від 6,5 до 11,4%. Вік хворих становив 39-74 років. Клінічна картина відповідала ЦД 2-го типу. Враховуючи невеликий розмір груп, для поліпшення статистичної обробки та в подальшому розрахунку кореляцій створена додаткова група, що включала всіх обстежених контрольної групи та хворих на ЦД. За віковими показниками група на ЦД майже не відрізнялася від загальної та контрольної групи. Зовсім не було відмінностей за ростовими показниками, однак вага хворих на ЦД була статистично вищою ніж у контролі. Похідний показник від зросту та маси тіла ІМТ також був вищим при ЦД. Рівень глюкози при ЦД свідчив за наявність захворювання і був значно вищим ніж у контролі ($p>0,001$) (табл. 1). З високою вірогідністю ($p<0,001$) концентрація Se, Mg, Zn і Ca була

знижена при ЦД. Також при ЦД була знижена концентрація 25(OH) D (вітаміну D) у сироватці крові.

Зміни показників вмісту елементів у сироватці крові хворих на ЦД2 порівняно з контролем могли бути пов'язані з маніфестацією захворювання та з основними показниками ГПН та HbA1c. Для перевірки такої можливості ми провели кореляційний аналіз між показниками глюкози в крові та есенціальними елементами в контрольній групі, групі хворих із ЦД та окремо з кожним елементом в об'єднаній загальній групі. Вірогідна негативна кореляція в групі хворих із ЦД спостерігалася між ГПН та окремо з кожним елементом, за винятком I_2 в сечі в групі контролю – тільки між ГПН і Mg (табл. 2). Відповідні результати показали високу вірогідність між показником ГПН та Se, Zn, Ca. Такі ж результати високої вірогідності кореляції вказаних елементів спостерігалися стосовно показника HbA1c.

Таблиця 2. Кореляції між показниками ГПН, HbA1c і рівнями есенціальних елементів в обстежених групах

Table 2. Correlations between fasting blood glucose, HbA1c and essential elements levels in the studied groups

Кореляції між показниками Correlations between indicators	Загальна група General group (n=111)		Контроль Control (n=40)		ЦД2 T2DM (n=71)	
	r	p	r	p	r	p
ГПН\ІМТ FPG\BMI	0,219*	0,032	0,667	<0,001	-0,013	0,924
ГПН\I ₂ FPG\I ₂	-0,071	0,491	0,045	0,784	-0,223	0,099
ГПН\Se FPG\Se	-0,461	<0,001	-0,041	0,804	-0,613	<0,001
ГПН\Zn FPG\Zn	-0,626	<0,001	0,182	0,262	-0,734	<0,001
ГПН\Ca FPG\Ca	-0,677	<0,001	-0,138	0,422	-0,565	<0,001
ГПН\Mg FPG\Mg	-0,453	<0,001	-0,328	0,039	-0,247	0,072
ГПН\25(OH)D FPG\25(OH)D	-0,218	0,048	0,040	0,815	-0,136	0,361
HbA1c\ІМТ HbA1c\BMI	0,086	0,396	-0,032	0,869	-0,237	0,049
HbA1c\I ₂	-0,166	0,109	-0,227	0,236	-0,222	0,074
HbA1c\Mg	-0,422	<0,001	-0,103	0,596	-0,160	0,211
HbA1c\Se	-0,471	<0,001	-0,216	0,261	-0,430	<0,001
HbA1c\Zn	-0,690	<0,001	0,155	0,422	-0,684	<0,001
HbA1c\Ca	-0,663	<0,001	0,245	0,237	-0,619	<0,001
HbA1c\25(OH)D HbA1c\25(OH)D	-0,259*	0,023	0,059	0,780	-0,144	0,307

Примітка. Коефіцієнт кореляції та достовірність розподілу результатів розраховані: аномального – за Спірменом, нормального – за Пірсоном.

Note. Correlation coefficient and reliability for distribution of results were calculated: abnormal – according to Spearman, normal – according to Pearson.

Зв'язок між показником ГПН і I_2 сечі при ЦД був невіргодний.

Враховуючи виявлені кореляції, продовжили аналіз зв'язків між есенціальними елементами в їх дії при ЦД. Такі достовірні зв'язки встановлені між I_2 , Zn і Ca, між Se, Zn і Ca, між Mg і Zn, Ca і Zn (табл. 3). I_2 і Se часто взаємодіють у своїх ефектах, особливо це стосується щитоподібної залози. Є повідомлення про зв'язок між патологією ЩЗ і ЦД та про роль йодного забезпечення при захворюванні [7, 8]. У нашому дослідженні вірогідного зв'язку між цими елементами при ЦД2 не виявлено.

Таблиця 3. Кореляція есенціальних елементів у групі хворих на ЦД2 за Спірменом

Table 3. Correlation of essential elements in the group of patients with T2DM according to Spearman

Параметри Parameters	Коефіцієнти по Спірмену Spearman coefficients		95% довірчі інтервали 95% confidence intervals	
	r	p	верхній upper	нижній lower
$I_2 \setminus$ ІМТ	0,089	0,475	-0,162	0,329
$I_2 \setminus$ Se	0,125	0,334	-0,137	0,370
$I_2 \setminus$ Mg	0,096	0,458	-0,165	0,344
$I_2 \setminus$ Zn	0,333	0,038	0,010	0,593
$I_2 \setminus$ Ca	0,338	0,022	0,044	0,578
Ca \ ІМТ	-0,073	0,629	-0,364	0,230
Mg \ ІМТ	-0,193	0,126	0,425	0,062
Mg \ Zn	0,438	0,005	0,133	0,667
Mg \ Ca	,0171	0,260	-0,1370	0,450
Se \ ІМТ	-0,074	0,552	-0,317	0,178
Se \ Mg	0,100	0,449	-0,167	0,354
Se \ Zn	0,619	<,001	0,368	0,785
Se \ Ca	0,426	0,003	0,146	0,643
Zn \ ІМТ	-0,067	0,684	-0,383	0,263
Zn \ Ca	0,449	0,004	0,146	0,675

Для з'ясування ефектів елементів при ЦД2, та визначення їх відмінності та винятковості у хворих проведений аналіз їх кореляцій у контролі. Цікаво, що в контролі I_2 проявляв кореляцію крім з ІМТ, із показниками Zn і Ca, і як очікувалося, високу кореляцію з Se, спостерігалася кореляція з Zn та Ca (табл. 4). Mg проявляв від'ємну кореляцію з Ca та ІМТ. Zn мав від'ємну кореляцію з ІМТ.

Отримані при порівнянні дані в контролі та при ЦД, а також результати кореляцій показали залежність рівня ГПН та HbA1c від есенціальних елементів, тому було важливим з'ясувати крім

абсолютних показників вмісту елементів у сироватці крові частоту дефіциту елементів, виходячи з референтних значень (табл. 5). Найбільш значний дефіцит у хворих на ЦД спостерігався щодо Se, Mg, Ca і Zn. Привертає до себе увагу наявність більшої частоти низьких значень I_2 у хворих на ЦД2, хоча в цілому медіанне значення I_2 при ЦД2 не в такій мірі, як інші елементи, відрізнялося від цього показника в контролі.

Таблиця 4. Кореляція есенціальних елементів у контролі за Спірменом

Table 4. Correlation of essential elements in control according to Spearman

Параметри Parameters	Коефіцієнти по Спірмену Spearman coefficients		95% довірчі інтервали 95% confidence intervals	
	r	p	верхній upper	нижній lower
$I_2 \setminus$ ІМТ	-0,261	0,007	-0,437	-0,067
$I_2 \setminus$ Se	-0,471	<0,001	-0,619	-0,291
$I_2 \setminus$ Zn	0,349	0,002	0,132	0,534
$I_2 \setminus$ Ca	0,267	0,016	0,045	0,464
Ca \ ІМТ	-0,086	0,389	-0,281	0,116
Mg \ ІМТ	-0,663	<0,001	-0,779	-0,503
Mg \ Ca	-0,690	<0,001	-0,800	-0,536
Se \ ІМТ	-0,166	0,109	-0,361	0,043
Se \ Mg	-0,076	0,440	-0,268	0,122
Se \ Zn	-0,086	0,389	-0,281	0,116
Se \ Ca	0,102	0,372	-0,129	0,322
Zn \ ІМТ	-0,471	<0,001	-0,619	-0,291
Zn \ Ca	-0,067	0,550	-0,286	0,159

Таблиця 5. Дефіцит забезпечення есенціальними елементами та вітаміном D в обстежених групах

Table 5. Deficiency of essential elements and vitamin D in patients in the studied groups

Параметри Parameters	Частота значень елементів нижче мінімального референтного Frequency of element values is the minimum reference value		
	Контроль Control	ЦД2 T2DM	p
I_2	65,00±7,54	89,60±4,83	0,05
Ca	25,00±7,22	72,34±6,52	0,001
Mg	27,50±7,06	64,06±6,10	0,001
Se	17,50±6,01	50,00±6,15	0,001
Zn	7,50±4,16	66,67±7,55	0,001
25(OH)D	75,00±7,22	84,62±5,0	0,42

вивчення макро- і мікроелементів привертає увагу фахівців у зв'язку з тим, що вони є складовою частиною біологічних тканин і їх виключ-

Оригінальні дослідження

ною регуляторною участю в багатьох процесах і реакціях в організмі. Мінімальний вміст в організмі займають I_2 та Se. Але за своєю значущістю вони не поступаються перед іншими елементами. Поєднання цих елементів гарантує підтримку щитоподібної залози в здоровому стані в синтезі тиреоїдних гормонів. Публікації останніх років показують, що ці елементи мають важливе значення і при ЦД. У наших дослідженнях на відміну від деяких опублікованих [7, 8] йодне забезпечення хворих при ЦД не змінювалося, йодурія в сечі хворих не відрізнялася від цього показника в контролі та відповідала легкому ступеню йодного дефіциту. Розбіжність наших даних з іншими публікаціями, можливо, пояснюється тим, що в тих дослідженнях вивчався зв'язок між високим йодним забезпеченням та ЦД, у наших дослідженнях мав місце йодний дефіцит легкого ступеня. Проте, враховуючи наявність йододефіциту у хворих на ЦД та наявні публікації про позитивний вплив I_2 на обмін глюкози, ми можемо рекомендувати компенсацію йодної недостатності для хворих. У цьому відношенні в Україні найбільш раціональним було б запровадження масової йодної профілактики шляхом йодування харчової солі.

Відносно Se у всіх групах, порівняно з контролем спостерігали високо вірогідне ($p < 0,001$) зниження вмісту елемента в сироватці крові. У дослідженнях NHANES вищий статус Se був бонусом для зниження смертності загалом від усіх причин [26]. Збільшення рівня Se призводило до послаблення запалення, резистентності до інсуліну, поліпшення ліпідного стану [27]. Дія Se на метаболічні показники й кров'яний тиск залежала від концентрації елемента в плазмі крові і мала U-подібний характер. Найкращий ефект був при концентрації Se в плазмі 93,7 мкг/л, нижче і вище цього рівня негативні ризики зростали [28]. Виходячи з цих даних, у профілактиці селенодефіциту треба намагатися дотримуватися рівня Se в сироватці крові у хворих на ЦД2 близько 100 мкг/л.

При вивченні патогенезу ЦД значна увага надається таким есенціальним елементам як Mg, Zn, Ca. Mg і Zn є кофакторами понад 300 ферментів і входять до їх складу, крім того, Mg і Ca завдяки своїй іонній формі регулюють надходження іонів і речовин в різні клітини організму [15, 16, 18-21]. У нашому дослідженні брали участь пацієнти з початковою стадією захворю-

вання та за відсутності серйозних ускладнень. Встановлено високовірогідне зниження рівня цих елементів у сироватці крові хворих на ЦД2, їх кореляцію з ГПН, HbA1c, значні вірогідні ризики їх впливу на HbA1c. Це диктує необхідність застосування відповідних комплексних препаратів для поліпшення стану хворих. Значної уваги в патогенезі ЦД надається вітаміну D. У наших дослідженнях рівень 25(OH)D у сироватці крові при ЦД2 був зниженим, але ми не знайшли вірогідної кореляції між цим показником та рівнем ГПН, або HbA1c, не було суттєвого впливу на вище означений показник.

Висновки

1. У хворих на ЦД2 спостерігався дефіцит есенціальних елементів (I_2 – у 70% випадків, Ca – у 70%, Mg – у 65%, Se – у 50% і Zn – у 66%), а також вітаміну D (у 80% випадків).
2. Вміст есенціальних елементів у сироватці крові хворих на ЦД2 вірогідно корелював із рівнями ГПН та HbA1c.

Список використаної літератури

1. Ježek P, Jabůrek M, Plecítá-Hlavatá L. Contribution of oxidative stress and impaired biogenesis of pancreatic β -cells to type 2 diabetes. *Antioxid Redox Signal*. 2019 Oct 1;31(10):722-51. doi: 10.1089/ars.2018.7656.
2. Lenzen S. Chemistry and biology of reactive species with special reference to the antioxidative defence status in pancreatic β -cells. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*. 2017 Aug;1861(8):1929-42. doi: 10.1016/j.bbagen.2017.05.013.
3. Hetzel BS, Pandav CS. S.O.S. for a billion. The conquest of iodine deficiency disorders. Delhi: Oxford University Press; 1994. 285 p.
4. Zimmermann MB, Andersson M. Global endocrinology: global perspectives in endocrinology: coverage of iodized salt programs and iodine status in 2020. *Eur J Endocrinol*. 2021 Jun 10;185(1):R13-21. doi: 10.1530/EJE-21-0171.
5. Тронько МД, Кравченко ВІ. Профілактика йодозалежних захворювань в Україні (огляд літератури). *Довкілля та здоров'я*. 2019;(2):65-9 (Tronko MD, Kravchenko VI. Prevention of iodine-dependent diseases in Ukraine (literary review). *Environment & Health*. 2019;(2):65-9. Ukrainian). doi: 10.32402/dovkil2019.02.065.
6. Тронько МД, Кравченко ВІ, Бондар ТВ. Дослідження йодної забезпеченості населення України в межах проекту Steps «Вивчення поширеності факторів ризику неінфекційних захворювань» Всесвітньої організації охорони здоров'я. *Ендокринологія*. 2022;27(3):203-13 (Tronko MD, Kravchenko VI, Bondar TV. Study of iodine supply in the population of Ukraine within the framework of the steps project «Study of the prevalence of risk factors for non-infectious diseases» of the World Health Organization. *Endokrynologia*. 2022;27(3):203-13. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2022.27-3.203.
7. Wang D, Wan S, Liu P, Meng F, Zhang X, Ren B, et al. Relationship between excess iodine, thyroid function, blood pressure, and blood glucose level in adults, pregnant women, and lactating women: a cross-sectional study. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2021 Jan 15;208:111706. doi: 10.1016/j.ecoenv.2020.111706.

8. Chen C, Chen Y, Zhai H, Xia F, Han B, Zhang W, et al. Iodine nutrition status and its association with microvascular complications in urban dwellers with type 2 diabetes. *Nutr Metab*. 2020 Aug 17;17:70. doi: 10.1186/s12986-020-00493-5.
9. Cheng Z, Li Y, Young JL, Cheng N, Yang C, Papandonatos GD, et al. Long-term association of serum selenium levels and the diabetes risk: Findings from a case-control study nested in the prospective Jinchang Cohort. *Sci Total Environ*. 2022 Apr 20;818:151848. doi: 10.1016/j.scitotenv.2021.151848.
10. Ma XM, Li KX, Chen ZQ, Wu CM, Liao WZ, Guo XG. Impact of age, sex, and thyroid autoimmunity on the association between selenium intake and type 2 diabetes mellitus. *BMC Public Health*. 2024 Mar 8;24(1):743. doi: 10.1186/s12889-024-18225-2.
11. Wei J, Zeng C, Gong QY, Yang HB, Li XX, Lei GH, et al. The association between dietary selenium intake and diabetes: a cross-sectional study among middle-aged and older adults. *Nutr J*. 2015 Feb 18;14:18. doi: 10.1186/s12937-015-0007-2.
12. Caspi R, Altman T, Dreher K, Fulcher CA, Subhrawati P, Keseler IM, et al. The MetaCyc database of metabolic pathways and enzymes and the BioCyc collection of pathway/genome databases. *Nucleic Acids Res*. 2012 Jan;40(Database issue):D742-53. doi: 10.1093/nar/gkr1014.
13. Simental-Mendía LE, Sahebkar A, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on the effects of magnesium supplementation on insulin sensitivity and glucose control. *Pharmacol. Res*. 2016 Sep;111:272-82. doi: 10.1016/j.phrs.2016.06.019.
14. Nadler JL, Buchanan T, Natarajan R, Antonipillai I, Bergman R, Rude R. Magnesium deficiency produces insulin resistance and increased thromboxane synthesis. *Hypertension*. 1993 Jun;21(6 Pt 2):1024-9. doi: 10.1161/01.hyp.21.6.1024.
15. Hruba A, Meigs JB, O'Donnell CJ, Jacques PF, McKeown NM. Higher magnesium intake reduces risk of impaired glucose and insulin metabolism and progression from prediabetes to diabetes in middle-aged americans. *Diabetes Care*. 2014 Feb;37(2):419-27. doi: 10.2337/dc13-1397.
16. Waanders F, Dullaart RPF, Vos MJ, Hendriks SH, van Goor H, Bilo HJG, et al. Hypomagnesaemia and its determinants in a contemporary primary care cohort of persons with type 2 diabetes. *Endocrine*. 2020 Jan;67(1):80-6. doi: 10.1007/s12020-019-02116-3.
17. Jansen J, Karges W, Rink L. Zinc and diabetes – clinical links and molecular mechanisms. *J Nutr Biochem*. 2009 Jun;20(6):399-417. doi: 10.1016/j.jnutbio.2009.01.009.
18. Fernández-Cao JC, Warthon-Medina M, H Moran V, Arijia V, Doepping C, Serra-Majem L, et al. Zinc intake and status and risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2019 May 8;11(5):1027. doi: 10.3390/nu11051027.
19. El Dib R, Gameiro OL, Ogata MS, Mólolo NS, Braz LG, Jorge EC, et al. Zinc supplementation for the prevention of type 2 diabetes mellitus in adults with insulin resistance. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 May 28;2015(5):CD005525. doi: 10.1002/14651858.CD005525.pub3.
20. Kim MK, Kim G, Jang EH, Kwon HS, Baek KH, Oh KW, et al. Altered calcium homeostasis is correlated with the presence of metabolic syndrome and diabetes in middle-aged and elderly Korean subjects: the Chungju Metabolic Disease Cohort study (CMC study). *Atherosclerosis*. 2010 Oct;212(2):674-81. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.07.005.
21. Cheng L, Lv C, Xue L, Zhang C, Wang L, Wang X, et al. The prevention and improvement effects of vitamin D on type 2 diabetes mellitus: evidence from an umbrella review on Meta-analyses of cohort studies and randomized controlled trials. *Front Nutr*. 2024 Oct 25;11:1462535. doi: 10.3389/fnut.2024.1462535.
22. Sim G, Kim Y, Lee SM, Hahn J, Kim J. Role of vitamin D in prevention of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2024 Oct 8;28(6):451. doi: 10.3892/etm.2024.12741.
23. Dunn JT, Grutchfield HE, Gutekunst R, Dunn AD. Methods for measuring iodine in urine. International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders. Netherlands; 1993. 71 p.
24. World Health Organization. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers. 3rd ed. Geneva: WHO Press; 2007. 97 p.
25. Watkinson JH. Semi-automated fluorimetric determination of nanogram quantities of selenium in biological material. *Anal Chim Acta*. 1979 Mar 01;105:319-25. doi: 10.1016/S0003-2670(01)83763-6.
26. Hoque B, Shi Z. Association between selenium intake, diabetes and mortality in adults: findings from National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003-2014. *Br J Nutr*. 2022 Apr 14;127(7):1098-105. doi: 10.1017/S000711452100177X.
27. Wang XL, Yang TB, Wei J, Lei GH, Zeng C. Association between serum selenium level and type 2 diabetes mellitus: a non-linear dose-response meta-analysis of observational studies. *Nutr J*. 2016 May 4;15(1):48. doi: 10.1186/s12937-016-0169-6.
28. Zhou L, Luo C, Yin J, Zhu Y, Li P, Chen S, et al. Diverse associations of plasma selenium concentrations and SELENOP gene polymorphism with metabolic syndrome and its components. *Oxid Med Cell Longev*. 2020 Apr 22;2020:5343014. doi: 10.1155/2020/5343014.

Список скорочень

- ГПН – глюкоза плазми натще
 ІМТ – індекс маси тіла
 ЦД – цукровий діабет
 ЦД2 – цукровий діабет 2-го типу
 Са – кальцій
 НbА1с – глікований гемоглобін
 I₂ – йод
 Mg – магній
 Se – селен
 Zn – цинк

Deficiency of essential elements and vitamin D in patients with type 2 diabetes

V.I. Kravchenko, O.I. Kovzun, O.V. Rakov, K.Yu. Ivaskiv, Ya.B. Kulchynska

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

Abstract. Deficiency of essential elements is one of the factors for the occurrence and progression of various chronic diseases, including endocrine diseases, in particular type 2 diabetes mellitus (DM2). Understanding the state of provision of certain microelements and vitamins is important for determining their pathogenetic role in diabetes mellitus (DM) and for developing treatment and preventive recommendations. **The aim:** to determine the consumption of essential elements iodine (I₂), selenium (Se), magnesium (Mg), zinc (Zn), calcium (Ca), as well as vitamin D in T2D. **Material and methods.** The open-label controlled study involved 71 patients with T2D (52 women and 14 men) aged 39-74 years. The control group consisted of 40 people without endocrine and somatic diseases (30 women and 10 men) aged 38-74 years. The study included people who had not taken food supplements and vitamin preparations for at least 3 months before the start of the study. The concentration of I₂ in urine was determined by the cerium-arsenite method on a «UV-1280» spectrophotometer («Shimadzu», Japan), the Se content in blood serum was determined by the fluorometric method after acid mineralization of samples on a «MPF-4» spectrofluorometer («Hitachi», Japan), the content of Mg, Ca and 25(OH)D was determined

Оригінальні дослідження

on a «Cobas 6000» analyzer («Roche Diagnostic», Switzerland), Zn was determined on an atomic absorption spectrophotometer using a «ContrAA 800F», «Analytik Jena», Germany). **Results.** In patients with T2D, a deficiency of essential elements was observed (I_2 – in 70% of cases, Ca – in 70%, Mg – in 65%, Se – in 50% and Zn – in 66%), as well as vitamin D (in 80% of cases). **Conclusions.** A significant decrease in the level of essential elements Ca, Mg, Se and Zn in the blood serum of patients with T2D was revealed. The content of essential elements in the blood serum of patients with T2D significantly correlated with the levels of fasting plasma glucose (FPG) and glycated hemoglobin (HbA1c).

Keywords: type 2 diabetes mellitus, essential elements (I_2 , Se, Mg, Zn, Ca), vitamin D, deficiency.

Для цитування: Кравченко ВІ, Ковзун ОІ, Раков ОВ, Іваськів КЮ, Кульчинська ЯБ. Дефіцит есенціальних елементів і вітаміну D у хворих на цукровий діабет 2-го типу. Ендокринологія. 2025;30(1):25-32. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-1.25.

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

Відомості про авторів: Кравченко Віктор Іванович, д-р мед. наук, проф., завідувач відділу епідеміології ендокринних захворювань, ORCID-0000-0003-0867; Ковзун Олена Ігорівна, д-рка біол. наук, проф., чл.-кор. НАМН України, заступниця директора Інституту з наукової роботи, ORCID: 0000-0002-6906-6636; Раков Олег Віталієвич, лікар поліклінічного відділу, ORCID 0000-0002-0563-3961; Іваськів Катерина Юріївна, канд. мед. наук, старша наукова співробітниця відділу консультативної профілактичної допомоги хворим з ендокринними захворюваннями, ORCID 0000-0003-1680-4663; Кульчинська Ярослава Богданівна, програміст відділу епідеміології ендокринних захворювань, ORCID 0000-0009-8818-6826.

Особистий внесок: Кравченко В.І. – ідея дослідження, проведення досліджень елементів, аналіз результатів, написання статті, оформлення, підготовка до друку; Ковзун О.І. – участь у розробці концепції статті, підбір та аналіз літературних джерел; Раков О.В. – збір та формування груп хворих для обстеження, зв'язок із лабораторіями для дослідження біохімічних показників у хворих; Іваськів К.Ю. – участь у формуванні контрольної групи та групи хворих на ЦД для аналізу результатів елементного забезпечення; Кульчинська Я.Б. – математичний аналіз отриманих результатів.

Фінансування: дослідження проводилось у рамках бюджетного фінансування за планом науково-дослідної роботи «Оптимізувати та впровадити діагностичні, терапевтичні та профілактичні алгоритми надання медичної допомоги хворим із цукровим діабетом на тлі системних стрес-індукованих ендокринної та імунної сис-

тем, зумовлених воєнними діями» відділу епідеміології ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (№ державної реєстрації 0123U100933).

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

Стаття: надійшла до редакції 13.12.2024 р.; перероблена 03.02.2025 р.; прийнята до друку 05.03.2025 р.; надрукована 30.03.2025 р.

For citation: Kravchenko VI, Kovzun OI, Rakov OV, Ivaskiv KYu, Kulchynska YaB. Deficiency of essential elements and vitamin D in patients with type 2 diabetes. Endokrynologia. 2025;30(1):25-32. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-1.25.

Correspondence address: Kravchenko Victor Ivanovych; endocrinolog@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 the Department of Epidemiology of Endocrine Diseases, ORCID-0000-0003-0867-2023; Kovzun Olena Ihorivna, Dr. Sci. (Biology), Prof., Corresponding Member of the NAMS of Ukraine, Deputy Director of the Institute, ORCID: 0000-0002-6906-6636; Rakov Oleh Vitaliiovich, Doctor of the Outpatient Department, ORCID 0000-0002-0563-3961; Ivaskiv Kateryna Yurievna, Cand. Sci. (Medicine), Senior Research Fellow of the Department of Consultative Preventive Care for Patients with Endocrine Diseases, ORCID 0000-0003-1680-4663; Kulchynska Yaroslava Bogdanivna, Programmer of the Department of Epidemiology of Endocrine Diseases, ORCID 0000-0009-8818-6826.

Personal contribution: Kravchenko V.I. – is the idea of the study, conducting element studies, analyzing the results, writing the article, preparing the design for publication; Kovzun O.I. – participation in the development of the concept of the article, selection and analysis of literary sources; Rakov O.V. – collection and formation of groups of patients for examination, communication with laboratories for the study of biochemical indicators in patients; Ivaskiv K.Yu. – participation in the formation of a control group and a group of patients with diabetes for the analysis of the results of elemental supply; Kulchytyska Ya.B. – mathematical analysis of the results obtained.

Funding: the study was conducted within the framework of budget financing according to the plan of scientific and research works «To optimize and implement diagnostic, therapeutic and preventive algorithms for providing medical care to patients with diabetes mellitus against the background of systemic stress-induced endocrine and immune systems caused by military actions» of the Department of Epidemiology of Endocrine Diseases of the SI «V.P. Komisarenko of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine» (state registration number 0123U100933).

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

Article: received December 13, 2024; revised February 03, 2025; accepted March 05, 2025; published March 30, 2025.

DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-1.33

Combined endocrine pathology under conditions of chronic stress of war

M.I. Bobryk,
Yu.I. Komisarenko

Bogomoletz National Medical University

Abstract. In patients with diabetes mellitus (DM), compared to normoglycemic individuals, pathology of the thyroid gland is more common, patients with combined endocrinopathies have worse glycemic control and are more prone to the development of complications. Thyroid hormones affect glucose metabolism through their effect on peripheral tissues; in turn, with type 2 diabetes mellitus (T2DM), the conversion of thyroxine into triiodothyronine in tissues decreases, and insulin resistance (IR) and hyperinsulinemia contribute to proliferation of thyroid tissue, nodule formation, and thyroid gland growth in size. Vitamin D deficiency is observed in 70% of people with DM. Considering the stress load of recent years, it is relevant to study the dynamics of the combination of T2DM and hypothyroidism, including on the background of vitamin D deficiency as an aggravating factor. **The aim:** to evaluate the dynamics of the proportion of elevated thyroid-stimulating hormone (TSH) levels in T2DM patients, patients with IR, and patients without DM and IR during the period from 2021 to 2024, inclusive, and the average level of vitamin D provision as of 2024. **Material and methods.** In the period 2021-2024 a prospective study was conducted, which included patients with T2DM and a glycosylated hemoglobin level $\geq 7\%$, patients with IR without DM, and patients without DM and IR aged 19-75 years. As part of the study, the TSH level was determined in 649 patients with T2DM (group 1) aged 19-75 from different regions of Ukraine. 690 patients with IR without DM (group 2) and 665 patients without DM and IR (group 3) were included in the comparison group. Examination for TSH was carried out annually. The results for 2021-2024 were compiled in 3 groups of patients. The assessment of the level of 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) was carried out in 2024. Laboratory assessment of the level of vitamin D and TSH was carried out by chemiluminescent immunoassay. **Results.** In the studied group of patients with T2DM, a significant increase in the proportion of patients with elevated TSH was found in 2022. In patients with IR, there is a trend of a progressive increase in the proportion of elevated TSH from 2022 to 2024, the changes are not reliable. In the group of patients without DM and IR in the 3rd year of the war (2024), the proportion of elevated TSH significantly increased compared to the pre-war period. The average level of 25(OH)D in patients with T2DM and elevated TSH is significantly lower (48.6 nmol/L) than in patients without DM and IR (72.6 nmol/L). **Conclusions.** Taking into account the increase in the number of cases of elevated TSH among patients with T2DM, patients with IR on the background of chronic stress, it is necessary to actively identify this category of people, with the aim of clarifying the thyroid gland pathology and for correction of hypothyroidism in time. The level of vitamin D supply in patients with combined endocrine pathology remains within the limits of vitamin D deficiency, which increases the risks of developing of chronic complications of DM and autoimmune pathology. It is necessary to supply sufficient correction of vitamin D deficiency in terms of duration and dose.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, combined endocrine pathology, vitamin D deficiency, hypothyroidism, chronic stress.

Оригінальні дослідження

Among endocrine diseases, DM and thyroid pathology are the most common in the population, their association is often observed in clinical practice. In patients with DM, compared to individuals with normoglycemia, thyroid pathology is more common, patients with both endocrinopathies have worse glycemic control and they are more prone to the development of complications [1]. The range of prevalence of thyroid pathology in patients with T2DM ranges from 9.9 to 48% according to researches [2-4].

Thyroid hormones affect glucose metabolism through their effect on peripheral tissues (the gastrointestinal tract, the liver, the skeletal muscles, the adipose tissue, the pancreas). In T2DM, the conversion of thyroxine into triiodothyronine in peripheral tissues decreases, and insulin resistance and hyperinsulinemia contribute to the proliferation of thyroid tissue, nodulation, and thyroid growth [5]. Insulin resistance can develop in subclinical hypothyroidism as a result of a decrease in the rate of insulin-stimulated glucose transport caused by the translocation of the glucose transporter type 2 (GLUT 2) gene, which plays a crucial role in the pathogenesis of both T2DM and thyroid dysfunction [6]. The connection between thyroid hormones and T2DM is based on a number of biochemical and molecular events, gene polymorphism, disruption of gene expression and regulation, as well as disruption of glucose absorption in the intestines, reduction of peripheral utilization of glucose in tissues, changes in the process of hepatic gluconeogenesis [7].

Among the features of combined endocrine pathology like T2DM and thyroid pathology, it should be noted that some observational studies indicate a connection between thyroid cancer and T2DM, especially in women, as well as an increased risk of medullary carcinoma of the thyroid gland after treatment with glucagon-like peptide receptor agonists-1, hyperinsulinemia directly enhances cancer progression through overexpression of insulin receptors or indirectly through IGF-1 signaling [1]. Han C. et al. conducted a systematic review of the correlation between subclinical hypothyroidism and T2DM and estimated the prevalence of subclinical hypothyroidism in DM at 10.2%, compared with the general population, where the prevalence of subclinical hypothyroidism varies from 4% to 9% according to different authors, and the prevalence

of overt hypothyroidism was 5.7% in patients with T2DM compared to prevalence 1.8% in individuals with normal glycemia, which indicates the existing correlation between T2DM and hypothyroidism [8, 9]. A large-scale cross-sectional study by Gu Y. et al. demonstrated that levels of TSH, free thyroxine (T4), and triiodothyronine (T3) correlate with the risk of T2DM, even when they are within the normal range [10].

The effect of DM on thyroid function is realized by changing the level of TSH and inhibiting the peripheral tissue conversion of T4 into T3. In patients with DM and normal thyroid function, the nocturnal peak of TSH is absent or weak, and the response of TSH to thyrotropin-releasing hormone is impaired [11]. In obese patients, elevated leptin levels stimulate the hypothalamus-pituitary-thyroid axis and lead to increased TSH levels. Vitamin D deficiency occurs in 70% of individuals with DM, and under this condition deiodinase II inactivation leads to decreased transcription of glucose transporter 4 (GLUT4) in skeletal muscle and adipose tissue, thus causing IR and thyroid carcinogenesis [12, 13]. Taking into account stress in the recent years (formation of the post-Covid syndrome, the distress of the Russian-Ukrainian war), it is relevant to study the dynamics of the combination of T2DM with hypothyroidism, on the background of vitamin D deficiency, since such a combination mutually aggravates the course of the pathology.

The aim of the work was to evaluate the dynamics of the proportion of elevated TSH levels in T2DM patients, patients with IR, and patients without DM and IR during the period from 2021 to 2024, including the average vitamin D status in 2024 year.

Material and methods

In the period 2021-2024 a prospective study was conducted, which included patients with T2DM and glycated hemoglobin level $\geq 7\%$, patients with IR without DM, and patients without DM and IR aged 19-75 years. Exclusion criteria were: T2DM with severe chronic complications, glycated hemoglobin level $< 7\%$, acute inflammatory processes, oncological diseases, body mass index ≥ 40 kg/m², taking antidepressants, vitamin D drugs less than 2 months before the study.

As part of the study, the TSH level was determined in 649 patients with T2DM aged 19-75 (group 1), 690 patients with IR without DM (group 2) and 665 patients without DM and IR (group 3) were included in the comparison group. The groups were comparable in terms of age and sex. General characteristics of patients are presented in **Table 1**.

Table 1. Characteristics of 3 groups of patients included in the study

Indicators	Before war	2022	2023	2024
T2DM				
n	164	142	172	171
Age, years	40.2±2.5	42.2±4.0	38.4±3.2	41.2±2.5
Gender, M/F	49/115	40/102	45/127	43/128
BMI, kg/m ²	32.4±4.4	33.6±5.1	32.5±3.2	34.6±4.0
HbA1c,%	8.4±1.6	8.5±1.7	8.8±1.5	7.9±2.1
HOMA index	6.4±1.8	5.9±3.5	4.5±2.5	5.8±3.0
IR without DM				
n	126	184	191	189
Age, years	39.1±3.3	41.2±2.8	43.2±3.1	41.5±3.5
Gender, M/F	42/84	55/129	50/141	45/144
BMI, kg/m ²	33.4±3.5	35.3±2.8	36.8±5.6	35.2±4.5
HbA1c,%	5.7±0.7	5.6±0.4	5.9±0.5	5.5±0.6
HOMA index	7.2±3.8	6.2±3.5	4.9±2.0	5.7±2.2
Without DM and IR				
n	172	160	156	177
Age, years	41.0±2.6	40.6±3.2	37.8±4.7	39.1±3.1
Gender, M/F	58/114	50/110	42/114	41/136
BMI, kg/m ²	27.4±3.7	26.6±6.4	29.1±3.5	31.1±4.5
HbA1c,%	5.4±0.2	4.9±0.6	5.2±0.4	5.2±0.3
HOMA index	2.1±0.3	1.9±0.4	1.6±0.3	1.9±0.5

In 2024, vitamin D status was determined in patients whose TSH level exceeded 4.0 mIU/L.

TSH research was carried out annually. The results for 2021, 2022, 2023, 2024 were compiled in 3 groups of patients. The assessment of the 25(OH)D level was carried out in 2024.

The following methods and criteria were used in the statistical evaluation of the results: the chi-square test was used for comparison, posterior comparisons were carried out according to Fisher's exact test, taking into account the Bonferroni correction. Statistical calculations were performed using the Statistical software EZR v. 1.54 (graphical user

interface for R statistical software version 4.0.3, R Foundation for Statistical Computing, Austria).

Laboratory evaluation of vitamin D level was carried out in the morning fasting using «25-hydroxycalciferol» test, which was performed by CLIA – chemiluminescent immunoassay method. Determination of TSH was also carried out by chemiluminescent immunoassay, by highly sensitive, biotin-independent method.

According to the conclusion of the Ethics Committee of O.O. Bogomoletz National Medical University (protocol No. 18 dated June 6, 2023), the study fully complied with ethical, moral and legal requirements in accordance with the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 281 dated November 1, 2000, the Declaration of Helsinki of the World Health Organization on the Ethical Principles of Conducting Scientific Medical Research with Human Participation.

Results and discussion

In the examined T2DM patients of study group, a significant increase in the proportion of patients with elevated TSH was found in 2022 ($p < 0.05$). In patients with IR, there is a trend of a progressive increase in the proportion of elevated TSH from 2022 to 2024, the changes are not reliable. In the group of patients without DM and IR in the 3rd year of the war (2024), the proportion of elevated TSH significantly increased compared to the pre-war period ($p < 0.05$) (**Table 2**).

TSH levels are distributed taking into account the reference values: 0.4-4.0 mIU/L.

The average levels of 25(OH)D in 3 compared groups with elevated TSH were for T2DM group 48.6 ± 5.4 nmol/L, for IR group 61.2 ± 7.5 nmol/L and for group without T2DM and IR 72.6 ± 8.4 nmol/L. A significantly lower 25(OH)D was observed in the group of patients with T2DM compared to the group without T2DM and IR ($p < 0.05$).

Thus, based on previous scientific data, the analysis of thyroid function indicators in patients with DM is very important and contributes to the early diagnosis of disorders that are clinically asymptomatic or may be masked by other diseases. This is evidenced by the data obtained, which demonstrated a significant increase in plasma TSH levels in 28.6% of cases of T2DM [5,7].

Оригінальні дослідження

Table 2. Distribution of TSH in the groups of patients in the period 2021-2024, abs. (%)

TSH level, mIU/L	Before war	2022	2023	2024	p
T2DM					
	n=164	n=142	n=172	n=171	
<0.4	3 (1.6%)	14 (9.5%)	5 (2.8%)	3 (1.9%)	
0.4 до 4	148 (90.6%)	101 (71.4%)	150 (87.5%)	152 (89.0%)	0.018
>4	13 (7.8%)	27 (19%)*	17 (9.7%)	16 (9.1%)	
IR without DM					
	n=126	n=184	n=191	n=189	
<0.4	4 (3.1%)	3 (1.8%)	4 (2.1%)	5 (2.7%)	
0.4 до 4	110 (87.6%)	162 (88.0%)	165 (86.5%)	160 (84.6%)	0.234
>4	12 (9.4%)	19 (10.2%)	22 (11.4%)	24 (12.7%)	
Without DM and IR					
	n=172	n=160	n=156	n=177	
<0.4	6 (3.3%)	4 (2.6%)	3 (2.1%)	4 (2.1%)	
0.4 до 4	157 (91.4%)	145 (90.4%)	139 (89.1%)	158 (89.0%)	0.019
>4	9 (5.4%)	11 (7.0%)	14 (8.8%)	16 (8.9%)*	

Note. *xi-square test was used for comparison; * p<0.05 compared to the before war.*

The proportion of cases of elevated TSH among T2DM in our study ranged from 7.8% to 19%, which compared to literature data on concomitant hypothyroidism is higher (an average of 5.7%), and the proportion of cases of elevated TSH among patients without T2DM and IR ranged from 5.4% to 8.9%, which is also higher compared to literature data (1.8% on average), which may indicate an additional consolidated negative effect of chronic stress on the pathogenesis of T2DM and hypothyroidism, since the IR state affects the function of the hypothalamus-pituitary-thyroid axis [8, 9]. Chronic stress also affects this axis: due to an increase in the level of cortisol, changes in the processes of excitation/inhibition in the cerebral cortex and subcortical structures [14]. Generally, data from other researchers indicate that the diagnosis of hypothyroidism in patients with diabetes was not always established in time due to the fact that typical hypothyroidism complaints of dry skin, memory impairment, muscle weakness, fatigue, etc. were long associated with the presence of diabetes and its complications [5,12].

In all groups of patients, the proportion of elevated TSH increased in 2022, which could be associated with a violation in the provision of hormone replacement therapy (L-thyroxine), stress and stimulation of the development or exacerbation of existing thyroid autoimmune pathology, decompensation of DM, development of IR and chronic complications of DM.

The results of the study of vitamin D levels of supply in patients were assessed according to the criteria of the Ukrainian experts consensus statement «Diagnosis, prevention and treatment of vitamin D deficiency in adults» [15]. According to the Statement, the body is sufficiently supplied with vitamin D when the level of 25(OH)D in the blood reaches 100-125 nmol/L. A decrease in the indicator to less than 75 nmol/L is considered as vitamin D deficiency, as a result of which the protective functions of the body decrease and chronic diseases get worsened. Vitamin D deficiency is diagnosed when the level of 25(OH)D in the blood is less than 50 nmol/L.

The average level of 25(OH)D in group of patients with T2DM and increased TSH, was significantly lower (48.6 nmol/L) than in patients without DM and IR (72.6 nmol/L), which confirms the results of previous studies, according to which in T2DM there is a larger proportion of patients with vitamin D deficiency, compared to the population without DM, where a milder form of vitamin D insufficiency prevails. Besides, previous studies revealed a negative correlation between the degree of vitamin D supply in the body and the level of TSH in the blood; the more pronounced vitamin D deficiency in the body was accompanied by worse thyroid gland function [12]. Patients with IR in our study showed the higher level of 25(OH)D (61.2 nmol/L), it was in the range of vitamin D insufficiency.

Conclusions

Taking into account the increase in the number of cases of elevated TSH among patients with T2DM, patients with IR on the background of chronic stress, it is necessary to actively identify this category of people, with the aim of clarifying the thyroid gland pathology and for correction of hypothyroidism in time.

The level of vitamin D supply in patients with combined endocrine pathology remains within the

limits of vitamin D deficiency, which increases the risks of developing of chronic complications of DM and autoimmune pathology. It is necessary to supply adequate (sufficient in duration and dose) correction of vitamin D deficiency in patients, which will improve their quality of life and postpone the development of complications.

References

1. Grigoriadis G, Koufakis T, Kotsa K. Epidemiological, pathophysiological, and clinical considerations on the interplay between thyroid disorders and type 2 diabetes mellitus. *Medicina (Kaunas)*. 2023 Nov 16;59(11):2013. doi: 10.3390/medicina59112013.
2. Centeno Maxzud M, Gómez Rasjido L, Fregenal M, Arias Calafiore F, Córdoba Lanus M, D'Urso M, et al. Prevalence of thyroid dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Medicina (B Aires)*. 2016;76(6):355-8. Spanish.
3. Subekti I, Pramono LA, Dewiasty E, Harbuwono DS. Thyroid dysfunction in type 2 diabetes mellitus patients. *Acta Med Indones*. 2017 Oct;49(4):314-23.
4. Biondi B, Kahaly GJ, Robertson RP. Thyroid dysfunction and diabetes mellitus: two closely associated disorders. *Endocr Rev*. 2019 Jun 1;40(3):789-824. doi: 10.1210/er.2018-00163.
5. Chauhan A, Patel SS. Thyroid hormone and diabetes mellitus interplay: making management of comorbid disorders complicated. *Horm Metab Res*. 2024 Aug 19. doi: 10.1055/a-2374-8756.
6. Mohammed Hussein SM, AbdElmageed RM. The relationship between type 2 diabetes mellitus and related thyroid diseases. *Cureus*. 2021 Dec 25;13(12):e20697. doi: 10.7759/cureus.20697.
7. Jayanthi R, Srinivasan AR. Biochemical isthmus [nexus] between type 2 diabetes mellitus and thyroid status-an update. *Diabetes Metab Syndr*. 2019 Mar-Apr;13(2):1173-7. doi: 10.1016/j.dsx.2019.01.037.
8. Han C, He X, Xia X, Li Y, Shi X, Shan Z, et al. Subclinical hypothyroidism and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015 Aug 13;10(8):e0135233. doi: 10.1371/journal.pone.0135233.
9. Nishi M. Diabetes mellitus and thyroid diseases. *Diabetol Int*. 2018 Mar 9;9(2):108-12. doi: 10.1007/s13340-018-0352-4.
10. Gu Y, Li H, Bao X, Zhang Q, Liu L, Meng G, et al. The relationship between thyroid function and the prevalence of type 2 diabetes mellitus in euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 Feb 1;102(2):434-42. doi: 10.1210/jc.2016-2965.
11. Nair A, Jayakumari C, Jabbar PK, Jayakumar RV, Raizada N, Gopi A, et al. Prevalence and associations of hypothyroidism in Indian patients with type 2 diabetes mellitus. *J Thyroid Res*. 2018 Aug 9;2018:5386129. doi: 10.1155/2018/5386129.
12. Komisarenko YI, Bobryk MI. Vitamin D deficiency and immune disorders in combined endocrine pathology. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Oct 9;9:600. doi: 10.3389/fendo.2018.00600.
13. Bobryk M, Tutchenko T, Sidorova I, Burka O, Krotky O, Serbeniuk A. Insulin resistance in the XXI century: multimodal approach to assessing causes and effective correction. *Reproductive Endocrinology*. 2021;(62):97-103. Ukrainian. doi: 10.18370/2309-4117.2021.62.97-103.
14. Kohut AO, Chaban OS, Burdeinyi AO, Dolynskyi RG, Bursa AI. Post-Covid cognitive impairment in patients with type 2 diabetes mellitus. *Wiad Lek*. 2022;75(8 pt 1):1895-9. doi: 10.36740/WLek202208113.
15. Grygorieva N, Tronko M, Kovalenko V, Komisarenko S, Tatarchuk T, Dedukh N, et al. Diagnosis, prevention and treatment of vitamin D deficiency in adults: Ukrainian experts consensus statement. *Pain, Joints, Spine*. 2023;13(2):60-76. doi: 10.22141/pjs.13.2.2023.368.

Abbreviations

DM – diabetes mellitus

IR – insulin resistance

TSH – thyroid-stimulating hormone

T2DM – type 2 diabetes mellitus

25(OH)D – 25-hydroxyvitamin D

Поєднана ендокринна патологія в умовах хронічного стресу війни

М.І. Бобрик, Ю.І. Комісаренко

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

Вступ. У пацієнтів із ЦД, порівняно з особами з нормоглікемією, патологія ЩЗ є більш поширеною, пацієнти з поєднаними ендокринопатіями мають гірший контроль глікемії та більш схильні до розвитку ускладнень. Тиреоїдні гормони впливають на метаболізм глюкози через дію на периферичні тканини, своєю чергою за ЦД2 зменшується перетворення тироксину в трийодтиронін у тканинах, а резистентність до інсуліну та гіперінсулінемія сприяють проліферації тканин ЩЗ, вузлуотворенню, росту ЩЗ у розмірах. Дефіцит вітаміну D спостерігається в 70% осіб із ЦД. Враховуючи стресове навантаження останніх років, актуальним є дослідження динаміки поєднання ЦД2 з гіпотиреозом, зокрема на тлі дефіциту вітаміну D, як обтяжувального фактора.

Мета: оцінити динаміку частки підвищеного рівня ТТГ у пацієнтів із ЦД2, пацієнтів з ІР та пацієнтів без ЦД і ІР протягом періоду з 2021 до 2024 року включно і середній рівень забезпечення вітаміном D станом на 2024 рік. **Матеріал та методи.** За період 2021-2024 рр. було проведено проспективне дослідження, в яке включалися пацієнти з ЦД2 і рівнем глікованого гемоглобіну $\geq 7\%$, пацієнти з інсулінорезистентністю (ІР) без ЦД і пацієнти без ЦД і ІР віком 19-75 років. У рамках дослідження рівень ТТГ визначено в 649 пацієнтів із ЦД2 (група 1) віком 19-75 років із різних регіонів України. У групі порівняння були включені 690 пацієнтів з ІР без ЦД (група 2), і 665 пацієнтів без ЦД і ІР (група 3). Обстеження на ТТГ проводилося щорічно. Формувалися результати за 2021, 2022, 2023, 2024 рр. у 3 групах пацієнтів. Оцінка рівня 25-гідроксिवітаміну D була проведена у 2024 році. Лабораторна оцінка рівня вітаміну D і ТТГ проводилася методом хемілюмінесцентного імуноаналізу. **Результати.** В обстежених пацієнтів досліджуваної групи ЦД2 виявили вірогідне підвищення частки хворих із підвищеним ТТГ у 2022 році. У пацієнтів з ІР спостерігається тенденція проградієнтного росту частки підвищеного ТТГ з 2022 до 2024 року, зміни не вірогідні. У групі пацієнтів без ЦД і ІР на 3-му році війни (2024 рік) вірогідно збільшилася частка підвищеного ТТГ, порівняно з довоєнним періодом. Середній рівень 25(OH) D у пацієнтів ЦД2 і підвищенням ТТГ вірогідно нижчий (48,6 нмоль/л), ніж у пацієнтів без ЦД і ІР (72,6 нмоль/л). **Висновки.** Враховуючи ріст частки випадків підвищеного ТТГ серед ЦД2, пацієнтів з ІР на тлі хронічного стресу, необхідно проводити активне виявлення цієї категорії осіб, із метою уточнення патології ЩЗ і своєчасної корекції гіпотиреозу. Рівень забезпеченості вітаміном D пацієнтів із поєднаною ендокринною патологією залишається в межах дефіциту вітаміну D, що підвищує ризики розвитку хронічних ускладнень ЦД, аутоімунної патології. Необхідно проводити достатню за тривалістю і дозою корекцію дефіциту вітаміну D.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, поєднана ендокринна патологія, дефіцит вітаміну D, гіпотиреоз, хронічний стрес.

Оригінальні дослідження

For citation: Bobryk MI, Komisarenko Yul. Combined endocrine pathology under conditions of chronic stress of war. *Endokrynologia*. 2025;30(1):33-38. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-1.33.

Correspondence address: Bobryk Maryna Ivanivna, 101mib@gmail.com; Bogomoletz National Medical University, Shevchenko blv. 13, Kyiv 01600, Ukraine.

Information about the authors: Bobryk Maryna Ivanivna, MD, PhD, Associate Professor of the Endocrinology Department of Bogomoletz National Medical University, ORCID: 0000-0002-7477-213X; Komisarenko Yuliia Ihorivna, MD, Dr. Sci. (Medicine), Head of the Endocrinology Department of Bogomoletz National Medical University, ORCID: 0000-0001-9912-4879.

Personal contribution: Bobryk M.I. – data collection, analysis of literature, writing, design, editing text and translation; Komisarenko Yu.I. – idea of work and consultation when editing an article.

Funding: the article was prepared at the authors' own expense.

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

Article: received December 22, 2024; revised February 09, 2025; accepted March 05, 2025; published March 30, 2025.

Для цитування: Бобрик МІ, Комісаренко ЮІ. Поєднана ендокринна патологія в умовах хронічного стресу війни. *Ендокринологія*. 2025;30(1):33-38. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-1.33.

Адреса для листування: Бобрик Марина Іванівна, 101mib@gmail.com; Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, бульвар Шевченка, 13, Київ 01600, Україна.

Відомості про авторів: Бобрик Марина Іванівна – канд. мед. наук, доцентка кафедри ендокринології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, ORCID: 0000-0002-7477-213X; Комісаренко Юлія Ігорівна – д-рка мед. наук, завідувачка кафедри ендокринології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, ORCID: 0000-0001-9912-4879.

Особистий внесок: Бобрик М.І. – збір даних, аналіз літератури, написання і дизайн статті, редакція, переклад. Комісаренко Ю.І. – ідея роботи та консультації при редагуванні статті.

Фінансування: стаття підготовлена за власні кошти авторів.

Декларація з етики: автори заявили про відсутність конфлікту інтересів або фінансових зобов'язань.

Стаття: надійшла до редакції 22.12.2024 р.; перероблена 09.02.2025 р.; прийнята до друку 05.03.2025 р.; надрукована 30.03.2025 р.

DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-1.39

The impact of post-traumatic stress disorder on indicators of carbohydrate and lipid metabolism, metabolic age of civilian women during war

V.B. Shatylo,
S.S. Naskalova,
E.O. Asanov,
A.V. Pysaruk,
O.V. Bondarenko

State Institution «D.F. Chebotaryov Institute of Gerontology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Abstract. The consequences of post-traumatic stress associated with war are not only mental disorders, but also various unfavorable changes in physical functioning, in particular, metabolic disorders. Previous studies have shown an association between posttraumatic stress disorder (PTSD) and obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes in military veterans. It has also been established that PTSD accelerates the rate of biological aging at the cellular level. However, the impact of PTSD on the frequency and manifestations of metabolic disorders in civilian women remains poorly understood. **Aim.** To determine the impact of PTSD on the state of carbohydrate and lipid metabolism, metabolic age (MA), and rate of metabolic aging (RMA) in women during the war. **Subjects and methods.** During the war, 120 civilian women aged 30-79 years without clinically significant diseases were examined, including 26 with PTSD and 94 without it. Data of 79 women of the same age examined before the war were used for comparison. The examination included analysis of PCL-5 questionnaire, enzyme immunoassay methods for determining cortisol and insulin in blood plasma, biochemical methods for determining glucose and lipids in blood, calculation of MA and RMA. **Results.** During the war, women without PTSD, compared with women examined before the war, had higher plasma insulin concentrations and an insulin resistance index, but plasma glucose levels were not yet changed. Women with PTSD, in addition to higher insulin concentrations and an insulin resistance index, had a statistically significantly higher fasting plasma glucose level during the war. In all age groups of women with PTSD during the war, the proportion of people with prediabetes was higher than before the war. Dyslipidemia was more common in young women with PTSD than before the war. In women with PTSD during the war, the RMA increases. **Conclusions.** During wartime in women with PTSD develop insulin resistance, which leads to prediabetes disorders of carbohydrate metabolism. In women with PTSD, the frequency of dyslipidemia is higher, the MA increases, and the RMA accelerates compared to the before the war level.

Keywords: posttraumatic stress disorder, civilian women, prediabetes, dyslipidemia, metabolic age.

Оригінальні дослідження

PTSD, which during war is a consequence of the impact on the body of strong or extreme stress factors, has not only a devastating effect on mental health, but can also provoke adverse changes in physical functioning. Among them are disorders of carbohydrate and lipid metabolism, metabolic syndrome, obesity [1-4], which are endogenous factors of cardiovascular risk. Pathological changes in metabolism accompanying PTSD lead first to the development of prediabetes, and then to DM2 [5, 6], which, in turn, significantly increase the risk of cardiovascular diseases and their complications [7].

Recently, considerable attention has been paid to the study of the impact of PTSD on aging processes [8, 9]. Studies on the determination of biological age of DNA methylation have shown a higher rate of aging in veterans with PTSD than in veterans without PTSD [10]. War veterans also experience shortening of telomere length compared to men without prior military experience [11, 12]. Thus, intense stress influences accelerate the processes of cellular aging. Accelerated aging, in turn, increases the risk of cardiometabolic diseases, which are the leading cause of death [7, 13].

Previous studies have shown that during wartime, civilian women have an increased MA compared to women examined before the war [14]. However, the impact of PTSD on MA and RMA during wartime has not been examined.

The aim of the work was to determine the impact of PTSD on the state of carbohydrate and lipid metabolism, MA, and RMA of civilian women during the Russian-Ukrainian war.

Material and methods

The study was conducted at the clinic of the State Institution «D.F. Chebotaryov Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine» in accordance with the laws of Ukraine and the principles of the Helsinki Declaration of Human Rights. The examination program, information for the patient, and the informed consent form were approved by the ethics committee of the clinical department of the State Institution «D.F. Chebotaryov Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine» (protocol No. 3 dated May 9, 2022). All subjects received detailed information about the study procedures.

For inclusion in the study the informed consent was signed before the start of the examination, the absence of a significant disease in the anamnesis

and at the time of inclusion in the study. Patients with exacerbation or decompensated conditions of chronic diseases of the cardiovascular, digestive, respiratory systems, with type 1 and type 2 diabetes, and with oncological diseases were not included in the examination.

During the Russian-Ukrainian war, 122 civilian women aged 30-79 years without clinically significant diseases were examined, including the groups of 30-44 years (27 people), 45-59 years (48 people) and 60-79 years (47 people). During active hostilities in February and March 2022, they were in Kyiv or the Kyiv region. Some of those examined were under occupation for a long time. Others were strongly affected by such factors of war as rocket and artillery shelling, staying in bomb shelters or other shelters from May 2022 to July 2024. For comparison, data from 79 civilian women aged 30-79 were used, including 14 people in the age group of 30-44, 30 people aged 45-59, and 35 people aged 60-79, who were examined before the full-scale invasion of the Russian Federation into Ukraine (control group).

As basic therapy, patients in both groups could take ACE inhibitors, statins, and a prophylactic dose of acetylsalicylic acid, provided that they were used in a constant dose for at least a month before inclusion in the study and throughout the study.

Screening of the subjects for PTSD symptoms was performed using the PCL-5 questionnaire, which consists of 20 questions, each of which is scored from 0 to 4 points depending on the severity of the manifestation [15]. The total score was calculated by adding up the number of points for each answer. The minimum score is 0, the maximum is 80. For the diagnosis of PTSD, it was mandatory exposure to a traumatic event, and the total score on the PCL-5 questionnaire must be 33 or higher.

The subjects were measured for fasting plasma glucose concentration and after a 2-hour standard glucose tolerance test (GTT), serum lipid concentration, blood plasma cortisol and insulin, and the insulin resistance index (HOMA-IR), MA, and metabolic aging rate as the difference between metabolic and chronological age (CA) were calculated.

Glucose in blood plasma was determined by the glucose oxidase method on a semi-automatic biochemical analyzer BTS-330 («BioSystems», Spain), using the «Glucose» reagents of the «BIO-LA-TEST» («Erba Diagnostics», Germany). To detect prediabetic disorders of carbohydrate metabo-

lism, a standard oral GTT was performed [16]. At a fasting plasma glucose level of 6.1 to 6.9 mmol/L, impaired fasting glycemia was diagnosed. At a plasma glucose level after 2-hours standard GTT of 7.8 to 11.0 mmol/L, impaired glucose tolerance was diagnosed. Both disorders or their combination were designated as «prediabetes».

To assess the state of lipid metabolism, the levels of cholesterol (C), high-density lipoprotein C (HDL-C) and low-density lipoprotein C (LDL-C), and triglycerides (TG) in blood serum were determined using standard biochemical methods by an biochemical analyzer «BM Autolab PM 4000/3» («Boehringer Mannheim», Germany). The levels of C and TG were investigated by the enzymatic colorimetric method, and HDL-C – by the precipitation method with phosphoric-tungstic acid using BIO SYSTEMS reagents. The LDL-C level was calculated using accepted mathematical formulas. Dyslipidemia was diagnosed if two of the following criteria were present: C >6.2 mmol/L, LDL-C >4.1 mmol/L, HDL-C <1.3 mmol/L, and TG >1.7 mmol/L [17].

The concentration of insulin and cortisol in blood plasma was determined by enzyme-linked immunosorbent assay using DRG Insulin ELISA and DRG Cortisol ELISA kits (DRG Instruments GmbH, Germany). Insulin resistance index (Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance, HOMA-IR) was calculated using the formula [18]:

$$\text{HOMA-IR} = \text{fasting plasma glucose} \times \text{fasting plasma insulin} / 22.5$$

MA was determined by the formula that we obtained from the data of 180 healthy people aged 20 to 80 examined before the war:

$$\text{MA} = 0.588 \times X1 + 2.838 \times X2 + 5.946 \times X3 + 1.53 \times X4 + 0.60 \times X5 - 49.2$$

where:

X1 – ratio of waist circumference to height squared, cm²/m²;

X2 – blood plasma glucose concentration after 2 hours of GTT, mmol/L;

X3 – fasting blood plasma glucose concentration, mmol/L;

X4 – urea concentration in blood serum, mmol/L,

X5 – CA.

The RMA of the body is the difference between the determined MA and CA.

Statistical data processing was performed using the Statistica 7 program (Statistica 7, USA). The significance of differences in mean values of indicators in groups was determined by the Student's t-test. Differences were considered significant at p<0.05.

Results and discussion

Stress in general is an adaptive reaction of the body, which helps it adapt to new conditions of functioning. At the same time, prolonged stress leads to disruption of adaptive reactions and a decrease in the functional capabilities of the body. The consequence of the long-term effect of strong or extreme stress factors during war is PTSD. At the same time, as studies show, PTSD did not develop in all people who have been exposed to the stress factors of war. That is, most people are resistant to the development of PTSD. Only 20% of those who have experienced post-traumatic stress subsequently have serious psychological problems, while the majority use their self-control abilities, which allow them to successfully adapt and readapt after a traumatic experience. In regions where civilians have been exposed to prolonged and intense stress, the incidence of PTSD may be higher than in the military. For example, according to [19], the incidence of PTSD among displaced persons who were in a combat zone was 23.5%.

In our study, screening for PTSD in civilian women was conducted according to generally accepted recommendations [15]. The number of detected cases of PTSD was different in the three age groups – in 11 of 27 people at the 30-44 age group, in 10 of 48 people at the 45-59 age group, and in only 5 of 47 people at the 60-79 age group. That is, the frequency of detection of PTSD during war is the highest in young women and lowest in older women (respectively, 40.7% and 10.6%, p<0.05).

According to the results of the analysis of the PCL-5 questionnaire, PTSD manifestations were detected mainly in young and middle-aged women. That is why the effect of PTSD on carbohydrate and lipid metabolism, MA and metabolic aging rate was studied in women aged 30-59 years.

Women with PTSD, compared with women without PTSD, had a significantly higher total score of the PCL-5 questionnaire, 40.3±1.8 and 16.5±1.2 points (p<0.01), respectively.

Оригінальні дослідження

The results of the study showed that the plasma cortisol concentration was statistically significantly ($p < 0.05$) higher in the group of women with PTSD (536 ± 82 mmol/L) than in women examined before the war (345 ± 20 mmol/L). This indicates a more pronounced stress strain of the pituitary-adrenal system in women with PTSD during the war.

Women without PTSD during the war, compared to women before the war, have significantly higher insulin concentrations and insulin resistance index, but their blood plasma glucose levels are the same as those of women before the war (**Table 1**).

Table 1. Indicators of carbohydrate and lipid metabolism in group of women aged 30-59 before and during the war ($M \pm m$)

Indicators	Before the war (n=44)	During the war, without PTSD (n=55)	During the war, with PTSD (n=20)
Fasting plasma glucose, mmol/L	5.23±0.08	5.32±0.09	5.58±0.12*
Plasma glucose after 120 min of GTT, mmol/L	5.86±0.21	6.48±0.24	6.25±0.39
Fasting plasma insulin, μ Um/L	9.1±1.0	15.4±1.1*	14.6±1.2*
HOMA-IR insulin resistance index	1.99±0.25	3.58±0.27*	3.61±0.29*
C, mmol/L	5.59±0.17	5.96±0.15	5.59±0.28
HDL-C, mmol/L	1.63±0.03	1.64±0.05	1.57±0.05
LDL-C, mmol/L	3.45±0.16	3.80±0.16	3.46±0.26
TG, mmol/L	1.14±0.08	1.18±0.08	1.25±0.19
Atherogenic index, conv.un.	2.44±0.10	2.77±0.15	2.59±0.18

Note. * $p < 0.05$ compared to the before the war.

Women with PTSD, along with higher insulin concentrations and a higher insulin resistance index, also had higher blood plasma glucose level. In addition, during the war, all age groups of women with PTSD had a higher proportion of individuals with prediabetes disorders than in the corresponding age groups of women examined before the war (**Table 2**).

Dyslipidemia was more frequently detected in young women with PTSD during the war than in those examined before the war.

Women examined before the war did not show a significant excess of MA over CA (**Table 3**). That is, they did not have accelerated metabolic aging. Women who were not diagnosed with PTSD during the war had a slight increase in the RMA by one year compared to those examined before the war.

Table 2. Frequency of detection of prediabetes disorders and dyslipidemias in civilian women of different ages before and during the war, %

Age groups, years	Before the war (n=44)	During the war, without PTSD (n=55)	During the war, with PTSD (n=20)
Prediabetes disorders			
30-44	0	12.5	18.2 *
45-59	10.3	30.8	44.4 *
60-74	30.3	42.9	60.0 *
Dyslipidemias			
30-44	14.3	25.0	54.5 *
45-59	37.9	51.3	55.6
60-74	33.3	64.1	60.0

Note. * $p < 0.05$ compared to the before the war.

Table 3. MA and RMA in civilian women before and during the war ($M \pm m$)

Indicators	Before the war (n=44)	During the war, without PTSD (n=55)	During the war, with PTSD (n=20)
CA, years	47.3±1.2	49.0±1.0	45.9±1.6
MA, years	51.8±1.2	54.5±1.3	54.4±2.2
RMA, years	4.5±0.6	5.5±0.9	8.5±1.8*

Note. * $p < 0.05$ compared to the before the war.

Women with PTSD have a slightly lower CA than women before the war. At the same time, women with PTSD had a higher MA compared to the group of women before the war. In women with PTSD, the RMA is statistically significantly higher than in women examined before the war. Moreover, the RMA (8.5 ± 1.8 years) indicates an accelerated development of age-related changes in women with PTSD manifestations.

During the war, civilians are constantly exposed to many stress factors, which limits the body's adaptive capabilities. This leads to various stress-associated disorders, mental and somatic diseases, disability, and premature death [7, 13, 20].

One of the mechanisms through which the negative impact of post-traumatic stress realizes on human health is considered to be the accelerated development of age-related changes in the body [8]. The hypothesis of accelerated aging in people with post-traumatic stress disorder [9], has been supported in recent years by the results of studies on the determination of biological age by DNA methylation [10, 13, 21]. In war veterans with PTSD, DNA methylation changes characteristic of accelerated aging have been found, which are amplified with an increase in the number and severity of stress disorder symptoms [10]. Other studies

have shown that war veterans have a shortening of telomere length compared to men without previous military experience [11, 12]. The relationship between PTSD and accelerated aging has also been found in civilian populations [22]. Thus, studies have shown that patients with PTSD have accelerated cellular aging. However, the question of the rate of metabolic aging in individuals with PTSD has not been answered.

Our study is the first to show that civilian women with PTSD during wartime had a higher RMA compared to a group of women examined before the war. In women without PTSD during wartime, the RMA was almost the same as before the war. The results of the study complement the concept of accelerated aging in people with PTSD.

Conclusions

1. The frequency of detection of PTSD according to the PCL-5 questionnaire during the war is significantly higher in young women, and it decreases almost 4 times in women over 60 years of age.
2. During wartime, women with PTSD develop insulin resistance, which leads to prediabetes disorders of carbohydrate metabolism. Young women with PTSD are more often diagnosed with lipid metabolism disorders than before the war.
3. During the war, women with PTSD have an increased MA and an accelerated rate of metabolic aging compared to the pre-war level.

References

1. Rosenbaum S, Stubbs B, Ward PB, Steel Z, Lederman O, Vancampfort D. The prevalence and risk of metabolic syndrome and its components among people with posttraumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2015 Aug;64(8):926-33. doi: 10.1016/j.metabol.2015.04.009.
2. Blessing EM, Reus V, Mellon SH, Wolkowitz OM, Flory JD, Bierer L, et al. Biological predictors of insulin resistance associated with posttraumatic stress disorder in young military veterans. *Psychoneuroendocrinology*. 2017 Aug;82:91-7. doi: 10.1016/j.psyneuen.2017.04.016.
3. Bharti V, Bhardwaj A, Elias DA, Metcalfe AWS, Kim JS. A systematic review and meta-analysis of lipid signatures in post-traumatic stress disorder. *Front Psychiatry*. 2022 May 6;13:847310. doi: 10.3389/fpsy.2022.847310.
4. Farr OM, Sloan DM, Keane TM, Mantzoros CS. Stress- and PTSD-associated obesity and metabolic dysfunction: a growing problem requiring further research and novel treatments. *Metabolism*. 2014 Dec;63(12):1463-8. doi: 10.1016/j.metabol.2014.08.009.
5. Yaturu S. Prediabetes progression to diabetes among veterans with post traumatic stress disorder. *J Diabet Mellit*. 2022 Feb;12(1):28-34. doi: 10.4236/jdm.2022.121004.
6. Roberts AL, Agnew-Blais JC, Spiegelman D, Kubzansky LD, Mason SM, Galea S, et al. Posttraumatic stress disorder and incidence of type 2 diabetes mellitus in a sample of women: a 22-year longitudinal study. *JAMA Psychiatry*. 2015 Mar;72(3):203-10. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.2632.
7. Ahmadi N, Hajsadeghi F, Mirshkarlo HB, Budoff M, Yehuda R, Ebrahimi R. Post-traumatic stress disorder, coronary atherosclerosis, and mortality. *Am J Cardiol*. 2011 Jul 1;108(1):29-33. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.02.340.
8. Lohr JB, Palmer BW, Eidt CA, Aailaboyina S, Mausbach BT, Wolkowitz OM, et al. Is post-traumatic stress disorder associated with premature senescence? A review of the literature. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2015 Jul;23(7):709-25. doi: 10.1016/j.jagp.2015.04.001.
9. Miller MW, Sadeh N. Traumatic stress, oxidative stress and post-traumatic stress disorder: neurodegeneration and the accelerated-aging hypothesis. *Mol Psychiatry*. 2014 Nov;19(11):1156-62. doi: 10.1038/mp.2014.111.
10. Bourassa KJ, Garrett ME, Caspi A, Dennis M, Hall KS, Moffitt TE, et al. Posttraumatic stress disorder, trauma, and accelerated biological aging among post-9/11 veterans. *Transl Psychiatry*. 2024 Jan 6;14(1):4. doi: 10.1038/s41398-023-02704-y.
11. Howard JT, Janak JC, Santos-Lozada AR, McEvilla S, Ansley SD, Walker LE, et al. Telomere shortening and accelerated aging in US military veterans. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Feb 11;18(4):1743. doi: 10.3390/ijerph18041743.
12. Watkins LE, Harpaz-Rotem I, Sippel LM, Krystal JH, Southwick SM, Pietrzak RH. Hostility and telomere shortening among U.S. military veterans: Results from the National Health and Resilience in Veterans Study. *Psychoneuroendocrinology*. 2016 Dec;74:251-7. doi: 10.1016/j.psyneuen.2016.09.006.
13. Wolf EJ, Morrison FG. Traumatic stress and accelerated cellular aging: from epigenetics to cardiometabolic disease. *Curr Psychiatry Rep*. 2017 Aug 29;19(10):75. doi: 10.1007/s11920-017-0823-5.
14. Shatylo VB, Naskalova SS, Pysaruk AV, Asanov EO, Bondarenko OV, Koshel NM, et al. The influence of war-related stress on the state of carbohydrate and lipid metabolism and the rate of metabolic aging in women of different ages. *Endokrynologia*. 2024; 29(2):148-54. doi: 10.31793/1680-1466.2024.29-2.148
15. Blevins CA, Weathers FW, Davis MT, Witte TK, Domino JL. The posttraumatic stress disorder checklist for DSM-5 (PCL-5): development and initial psychometric evaluation. *J Trauma Stress*. 2015 Dec;28(6):489-98. doi: 10.1002/jts.22059.
16. Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The task force on diabetes and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2007 Jan;28(1):88-136. doi: 10.1093/eurheartj/ehl260.
17. Pappan N, Awosika AO, Rehman A. Dyslipidemia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2025 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560891/>
18. McAuley KA, Williams SM, Mann JI, Walker RJ, Lewis-Barned NJ, Temple LA, et al. Diagnosing insulin resistance in the general population. *Diabetes Care*. 2001 Mar;24(3):460-4. doi: 10.2337/diacare.24.3.460.
19. Eytan A, Gex-Fabry M, Toscani L, Deroo L, Loutan L, Bovier PA. Determinants of postconflict symptoms in Albanian Kosovars. *J Nerv Ment Dis*. 2004 Oct;192(10):664-71. doi: 10.1097/01.nmd.0000142029.96703.57.
20. Yang R, Wu GWY, Verhoeven JE, Gautam A, Reus VI, Kang JI, et al. A DNA methylation clock associated with age-related illnesses and mortality is accelerated in men with combat PTSD. *Mol Psychiatry*. 2021 Sep;26(9):4999-5009. doi: 10.1038/s41380-020-0755-z.
21. Wang Z, Hui Q, Goldberg J, Smith N, Kaseer B, Murrah N, et al. Association between posttraumatic stress disorder and epigenetic age acceleration in a sample of twins. *Psychosom Med*. 2022 Feb-Mar 01;84(2):151-8. doi: 10.1097/PSY.0000000000001028.
22. Roberts AL, Koenen KC, Chen Q, Gilsanz P, Mason SM, Prescott J, et al. Posttraumatic stress disorder and accelerated aging: PTSD and leukocyte telomere length in a sample of civilian women. *Depress Anxiety*. 2017 May;34(5):391-400. doi: 10.1002/da.22620.

Оригінальні дослідження

Abbreviations

C – cholesterol
CA – chronological age
GTT – glucose tolerance test
HDL-C – high-density lipoprotein cholesterol
LDL-C – low-density lipoprotein cholesterol
MA – metabolic age
PTSD – posttraumatic stress disorder
RMA – rate of metabolic aging
TG – triglycerides

Вплив посттравматичного стресового розладу на показники вуглеводного та ліпідного обміну, метаболічний вік цивільних жінок під час війни

В.Б. Шатило, С.С. Наскалова, Е.О. Асанов, А.В. Писарук, О.В. Бондаренко

ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова
 Національної академії медичних наук України»

Резюме. Наслідками посттравматичного стресу, пов'язаного з війною, є не тільки розлади психічного здоров'я, а й різноманітні несприятливі зміни фізичного функціонування, зокрема, метаболічні порушення. Попередні дослідження показали зв'язок між посттравматичним стресовим розладом (ПТСР) і ожирінням, метаболічним синдромом і діабетом 2-го типу у ветеранів війни. Також встановлено, що ПТСР пришвидшує біологічне старіння на клітинному рівні. Проте вплив ПТСР на частоту та прояви метаболічних розладів у цивільних жінок залишається недостатньо дослідженим. **Мета.** З'ясувати вплив ПТСР на стан вуглеводного та ліпідного обміну, метаболічний вік і темп метаболічного старіння жінок під час війни. **Матеріал і методи.** Під час війни обстежено 120 цивільних жінок вікової групи 30-79 років без клінічно значущих захворювань, серед яких було 94 особи без ПТСР та 26 із ПТСР. Для порівняння використано дані 79 жінок такого ж віку, обстежених до війни. Обстеження включало аналіз опитувальників PCL-5, імуноферментні методи визначення в плазмі крові кортизолу та інсуліну, біохімічні методи визначення глюкози в плазмі та ліпідів у сироватці крові, розрахунок метаболічного віку і темпу метаболічного старіння. **Результати.** Під час війни жінки без ПТСР, порівняно з обстеженими до війни, мали вищу концентрацію інсуліну в плазмі та індекс інсулінорезистентності, проте рівень глюкози в крові ще не змінився. Жінки із ПТСР, окрім вищих показників концентрації інсуліну та індексу інсулінорезистентності, під час війни мали статистично значимо вищий рівень глікемії натще. У всіх вікових групах жінок із ПТСР частка осіб із предіабетом вища, ніж до війни. У молодих жінок із ПТСР дисліпідемії виявлялись частіше, ніж до війни. У жінок із ПТСР збільшується темп метаболічного старіння. **Висновок.** Під час війни у жінок із ПТСР виникає інсулінорезистентність, яка призводить до розвитку предіабетичних порушень вуглеводного обміну. У жінок із ПТСР, порівняно із довоєнним рівнем, збільшується частота виявлення дисліпідемій, зростає метаболічний вік та пришвиджується темп метаболічного старіння.

Ключові слова: посттравматичний стресовий розлад, цивільні жінки, предіабет, дисліпідемія, метаболічний вік.

For citation: Shatylo VB, Naskalova SS, Asanov EO, Pysaruk AV, Bondarenko OV. The impact of post-traumatic stress disorder on indicators of carbohydrate and lipid metabolism, metabolic age of civilian women during war. Endocrinologia. 2025;30(1):39-44. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-1.39.

Correspondence address: Shatylo Valeriy Bronislavovych; vshatilo@ukr.net; State Institution «D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine», Vyshhorodska Str., 67, Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Shatylo Valeriy Bronislavovych, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Head of the Department of Clinical Physiology and Pathology of Internal Organs, ORCID:0000-0001-7114-9150; Naskalova Svitlana Serhiivna, Cand. Sci. (Medicine), Senior Researcher, ORCID: 0000-0001-9518-2633; Pysaruk Anatoliy Vasylovych, Dr. Sci. (Medicine), Head of the Laboratory of Mathematical Modeling of Aging Processes, ORCID: 0000-0001-5522-0172; Asanov Ervin Osmanovych, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Principal Researcher of the Department of Clinical Physiology and Pathology of Internal Organs, ORCID: 0000-0003-4021-1710; Bondarenko Olena Volodymyrivna, Cand. Sci. (Medicine), Senior Researcher of the Department of Clinical Physiology and Pathology of Internal Organs, ORCID: 0000-0002-8270-5316;

Personal contribution: Shatylo V.B. – research concept and design, writing and editing the manuscript; Naskalova S.S. – selection of individuals for research, research of metabolism; Pysaruk A.V. – calculation of biological age, editing the manuscript; Asanov E.O. – statistical data analysis; Bondarenko O.V. – screening individuals with post-traumatic stress disorder.

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

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

Article: received January 23, 2025; revised February 10, 2025; accepted March 05, 2025; published March 30, 2025.

Для цитування: Шатило ВБ, Наскалова СС, Асанов ЕО, Писарук АВ, Бондаренко ОВ. Вплив посттравматичного стресового розладу на показники вуглеводного та ліпідного обміну, метаболічний вік цивільних жінок під час війни. Ендокринологія. 2025;30(1):39-44. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-1.39.

Адреса для листування: Шатило Валерій Броніславович; vshatilo@ukr.net; ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», вул. Вишгородська, 67, Київ 04114, Україна.

Інформація про авторів: Шатило Валерій Броніславович, д-р мед. наук, проф., завідувач відділу клінічної фізіології та патології внутрішніх органів, ORCID:0000-0001-7114-9150; Наскалова Світлана Сергіївна, канд. мед. наук, старша наукова співробітниця відділу клінічної фізіології та патології внутрішніх органів, ORCID: 0000-0001-9518-2633; Писарук Анатолій Васильович, д-р мед. наук, завідувач лабораторії математичного моделювання процесів старіння, ORCID: 0000-0001-5522-0172; Асанов Ервін Османович, д-р мед. наук, проф., головний науковий співробітник відділу клінічної фізіології та патології внутрішніх органів, ORCID: 0000-0003-4021-1710; Бондаренко Олена Володимирівна, канд. мед. наук, старша наукова співробітниця відділу клінічної фізіології та патології внутрішніх органів, ORCID: 0000-0002-8270-5316;

Особистий внесок: Шатило В.Б. – концепція та дизайн дослідження, написання та редагування рукопису; Наскалова С.С. – відбір осіб для дослідження, вивчення метаболізму; Писарук А.В. – розрахунок біологічного віку, редагування рукопису; Асанов Е.О. – статистичний аналіз даних; Бондаренко О.В. – скринінг осіб із посттравматичним стресовим розладом.

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

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

Стаття: надійшла до редакції 23.01.2025 р.; перероблена 10.02.2025 р.; прийнята до друку 05.03.2025 р.; надрукована 30.03.2025 р.

DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-1.45

Plasma cortisol and insulin levels as a biomarkers of stress in girls with oligomenorrhea in the frontline city Kharkiv, Ukraine

V.O. Dynnik¹,
O.O. Dynnik²,
O.G. Verhoshanova¹,
S.V. Novokhatska¹

¹ State Institution «Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

² Kharkiv National Medical University

Резюме. Menstrual dysfunction remains a pressing problem of modern medicine. Along with many adverse factors affecting the health of girls who should be considered as future mothers, the impact of traumatic events occupies one of the leading places. Stress is a complex adaptive reaction that requires additional energy expenditure. Under its influence, the functioning of both the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPAA) and insulin (In) secretion changes. **The aim** of the study was to determine the characteristics of the stress response in girls with oligomenorrhea (OM) in a frontline city. **Material and methods.** To assess the adaptive capabilities, the serum levels of cortisol (C) and In and their ratio were studied in 116 girls with OM. All patients were divided into groups depending on the duration of OM. The 1-st group included 20 girls who sought medical help in the first year after menarche. The 2-nd group included 28 adolescents with the disease for up to 2 years, the 3-rd group consisted of 39 patients with OM for up to 3 years, and the 4-th group included 39 patients with OM for more than 3 years. **Results.** The function of the adrenal glands and the pancreas in terms of C and In synthesis was preserved in half of the girls with OM, as evidenced by the C/In ratio, which fluctuated within the normal range. A decrease in this index was noted in more than thirds, and from 3 to 10% of girls had an increase in the stress index. It was established that when OM occurs in the first year of menstruation, high numbers of the stress index (C/In) are not noted, which indicate a decrease in the reserves of the body's compensatory capabilities and a disruption in the energy supply of adaptive processes. With the extension of the OM duration, signs of exhaustion already appear, that is an inadequate response of the body to the chronicity of the process. **Conclusions.** As a result of the conducted research and analysis of the identified violations, it was found that 39.7% of patients with OM have adaptation disorders. These deviations emphasize the need to identify adaptive resources to address the issue of their correction in order to increase the body's ability to tolerate stress and strengthen adaptive capabilities.

Keywords: adolescent girls, cortisol, insulin, adaptive-compensatory capabilities, oligomenorrhea, voltage coefficient – C/In ratio.

Оригінальні дослідження

Life in modern society, especially Ukrainian, has been full of unpredictable events for 10 years. More than a decade ago, UNICEF attributed wars (along with hunger and AIDS) to the factors that deprive more than half of children on the globe of their childhood, and every year this threat is becoming more and more serious. Ukraine, unfortunately, has also faced all the manifestations of full-scale war. The stay of a person in an emergency zone, migration, as scientists' studies indicate, affect somatic, mental, and psychological health, which can be considered as the consequences of psycho-emotional tension and stress [1-3].

Stress is a complex adaptive response that requires additional energy expenditure. An increase of glucose in the blood of patients – hyperglycemia – is an important component of stress [4]. The HPAА is the main mediator of stress, and C is the main adaptive signaling regulator of stress. It increases the availability of glucose by increasing its production by the liver through transcriptional and posttranscriptional activation of gluconeogenic enzymes. In an acute response to a stressful event, the secretion of C, as a hormone that responds to danger, promotes rapid metabolic adaptation, while the prolonged action of C gradually leads to In resistance and, ultimately, to cardiometabolic disorders. It is believed that C is a powerful activator of In resistance and an inhibitor of In secretion [5, 6]. C and In play a leading role in the implementation of nonspecific reactions that ensure the development of the body's resistance to stress [7]. Recognizing differences between different levels of C concentration in the body is crucial, since it is the main glucocorticoid biomarker in the homeostatic response of the body to stress. The vago-insular system also plays an important role in regulating balance in the body. The close functional relationship between C and In, aimed at enhancing physiological effects, allows us to consider these systems as leading links of single regulatory mechanisms [8].

The aim of the study was to clarify the features of the stress response in girls with OM in a frontline city.

Material and methods

The investigation was carried out at the State Institution «Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical

Sciences of Ukraine». Under surveillance, there were 116 girls aged 12-17 years with impaired menstrual function of the OM type. All patients were divided into groups depending on the duration of OM. The 1-st group included 20 girls who sought medical attention in the first year after menarche. The 2-nd group included 28 adolescents with the disease for up to 2 years, the 3-rd group consisted of 39 patients with OM, that was observed for up to 3 years, and the 4-th group included 39 patients with OM, that existed for more than 3 years.

The C concentration in blood serum was determined using an additional enzyme-linked immunosorbent assay on the «Rayto RT 2100C» analyzer (Germany) and kits from the company «Best-Diagnostic» (Ukraine). Reference values were considered as Lower quartile 318.0 nmol/L, Upper quartile 673.0 nmol/L.

Tests for immunoreactive insulin (IRI) were carried out using commercial reagent kits («DRG Instruments GmbH», Germany), and glucose using commercial kits («Genesis»). The normative IRI fluctuations were considered Lower quartile 8.10 $\mu\text{U}/\text{mL}$, Upper quartile 15.95 $\mu\text{U}/\text{mL}$.

The In resistance index (HOMA) is based on the formula:

$$\text{HOMA} = \frac{G_0 \times \text{Ins}_0}{22.5}$$

de G_0 – fasting blood glucose, mmol/L;

Ins_0 – fasting In, $\mu\text{U}/\text{mL}$.

The presence of In resistance in patients was diagnosed at the level of HOMA, which was 3.5 years CU. The severity of stress was determined not by the absolute ratio of C and In, but by the magnitude of the coefficient of stress, which was distributed between C and In (C/In). The equal group consisted of 35 girls of the same age with a normal menstrual cycle, placed in the early folliculin phase until the beginning of war. The value of the C/In ratio fluctuated in a wide range and on average was 64.53 ± 38.94 units (Lower quartile 32.29 units, Upper quartile 85.51 units). In 27.3% of girls, deviations in the stress coefficient were noted, mainly due to a decrease in adaptive capabilities, and only 4.5% had an exhaustion of the body's protective mechanisms.

Statistical analysis was carried out using the additional software package Statistica 5.5. To compare the indicators, Student's t-test, Wilcoxon-Mann-Whitney, χ^2 were used. All p values less

than 0.05 were considered statistically significant. The results were expressed as average \pm standard deviation (SD) and a hundred percent difference.

The ethical principles set forth in the Declaration of Helsinki of the World Medical Association were adhered to throughout the research study. The study was approved by the Bioethics and Deontology Committee at the State Institution «Institute of Children's Health and Children's Health of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine».

Results

Analysis of the serum C content revealed that in the absolute majority of girls with OM it was within physiological values (**Table 1**). Its reduced and increased levels did not differ significantly. In acute stressful conditions, the adrenocortical system is activated, which leads to increased C secretion. However, exposure to chronic stress reduces C secretion, which is the final hormonal effect of the HPA, and the so-called «adrenal fatigue» occurs. That is, under conditions of prolonged stress, the effect of glucocorticoids becomes maladaptive [9-12].

Table 1. Percentage of patients with OM and different levels of C and IRI

Indicator	Percentage, %
Cortisol, nmol/L	
normal	76,1
< 10 percentile	13,8
>75 percentile	10,1
IRI, μ U/mL	
normal	56,4
>75<90 percentile	24,8
>90 percentile	18,8

IRI fluctuations in the normal zone were recorded significantly less often than C ($P<0.0000$), and elevated levels were significantly more frequent ($p<0.0000-0.005$; Table 1).

Correlation analysis revealed that there are negative relationships between C, IRI and the NOMA index in OM, which does not exceed 2 years. Thus, C has a negative relationship with IRI ($r=-0.61$; $p<0.05$) and the HOMA ratio ($r=-0.66$; $p<0.03$) in the first year of OM existence, as well as in the second year of the disease – C and IRI ($r=-0.51$; $p<0.01$), C and HOMA ($r=-0.51$; $p<0.01$). With the extension of the term of OM existence, these rela-

tionships disappear.

Reference values of IRI were recorded in more than half of girls with OM regardless of the C level. An increase in IRI concentration was most often observed at low C values ($p<0.02$) (**Table 2**).

It is known that C can affect In secretion and, at high levels, provoke the development of In resistance [6]. At all C levels, an increase in IRI above 90 percent was accompanied by In resistance.

Table 2. Comparison of percentage of girls with OM and different levels of IRI at different C indicators

Cortisol, nmol/L	IRI		
	normal	>75<90 percentile	>90 percentile
normal	56,2	25,7	18,1
>75 percentile	50	38,5	11,5
< 10 percentile	52,6	26,3	21,1

An important role in the formation of the body's response to stress is played by hormones such as C and In. They play a leading role in the implementation of nonspecific reactions that ensure the development of the body's resistance to internal and external loads. It is assumed that the possible effects of hormones are determined by the balance between interdependent hormones [11, 13]. Taking into account that the level of hormones varies in different ways, it is not very informative to analyze the levels of C and In separately, the C/In ratio was determined to quantitatively assess the severity of the stress state. This ratio is one of the objective criteria for the severity of the stress effect and the activity of compensatory and adaptive processes developing in the body.

The average values of the C/In index in all groups are given in **Table 3**.

Table 3. Average values of the C/In index in patients with OM depending on the duration of the disease, $M\pm SD$ (n)

Groups	C/In, unit
All	34,82 \pm 26,51 (116) *
I	37,37 \pm 22,23 (20) *
II	31,05 \pm 25,33 (28) **
III	37,78 \pm 36,77 (29) *
IV	34,11 \pm 20,492 (39) *
Comparison	64,53 \pm 38,94 (35)

Note. * – $p<0.001$ and ** – $p<0.01$ in comparison with group «Comparison»

Оригінальні дослідження

In girls with OM, regardless of the disease duration, the stress coefficient was significantly lower than in the comparison group, which may indicate the instability of protective mechanisms. Individual analysis revealed that in 48-68% of adolescents, the C/In ratio was within the normative values (**Table 4**). Finding this ratio in the intermediate zone may indicate a compensated state. A decrease in this coefficient was recorded in 30–40% of patients. That is, more than a third of patients have instability of protective mechanisms, or even exhaustion. No significant difference was found depending on the group.

Table 4. Percentage of different values of the C/IRI ratio in girls with OM taking into account the duration of the disease

C/IRI, unit	Groups			
	I	II	III	IV
normal	68,4	57,2	48,3	66,7
>75 percentile	0	7,4	10,3	2,6
< 10 percentile	31,6	35,7	41,4	30,7

Increase in C/In ratio was registered in a small percentage of patients. Moreover, in girls of group 1, increase in C/In ratio was not observed at all. Its high values appear as the duration of OM increases.

Discussion

The impact of traumatic events can lead to mental, behavioral, emotional problems, which cannot but affect the general state of health.

This problem is especially acute for girls during puberty, the most vulnerable, even in terms of its physiological course. The lack of menstrual function is also a psychological trauma that occurs as a result of an imbalance between the requirements (to have menstruation like everyone else) and the body's resources (coordinated work of all links in the regulation of the menstrual cycle).

During stress, the HPAA is activated, causing an increase in plasma cortisol. This is a physiological reaction, on a global scale, glucocorticoids are presented as «run and fight» hormones, and in this sense catabolic hormones are necessary for the mobilization of reserves to provide the body with energy. However, hyperactivity of the HPAA can lead to significant deviations in mental health (depression, anxiety) [14, 15]. Stress also affects In secretion. The concentration of the blood In levels, in addi-

tion to glucose, directly depends on the C content and is inhibited at high levels [6].

Assessing disorders of menstrual function as a response to stress, one of the biological responses of which is the activation of the HPAA and the insular apparatus, one can draw conclusions about the nature of the endocrine reaction of the body and the tension state of compensatory systems based on the C/In ratio. Determining of the C and In effects on the adaptive capabilities of adolescent girls with OM revealed that their ratio is the most informative as a marker of a nonspecific stress response. The function of the adrenal glands and the pancreas in terms of the C and In synthesis in half of the girls with OM was preserved, as evidenced by C/In ratio, which fluctuated within the normal range. That is, these girls have an adequate hormonal response to changes in the parameters of the internal and external environment. A decrease in this index was observed in more than a thirds (30.4%) mainly due to an increase in In at normal C values. There are some reports where adaptation disorders may be associated with the formation of hyperinsulinemia [16-18]. A decrease in this ratio may indicate a possible depletion of the adaptive capabilities of a girl with menstrual disorders.

From 3 to 10% of girls had an increase in the stress index. An increase in the C/In coefficient indicates a low level of reserves, or their depletion and disruption of the energy supply of adaptive processes. The higher the stress coefficient, the smaller the reserve of the body's compensatory capabilities and the more threatening the prognosis for compensation of the function in a state of stress becomes. It has been established that when OM occurs in the first year of menstruation, high numbers of the stress index (C/In), which indicate a decrease in the reserves of the body's compensatory capabilities, are not observed. With the extension of the OM term, signs of exhaustion already appear, that is, an inadequate reaction of the body to the chronicity of the process.

Thus, as a result of the study and analysis of the identified disorders, adaptation disorders in patients with OM have been identified. The identified changes in hormonal interaction deepen the understanding of the pathogenetic mechanisms of OM formation, make it possible to assess the state of adaptive-compensatory capabilities in girls with OM depending on the duration of its existence and outline a plan for therapeutic intervention. In addi-

tion to the main treatment of menstrual disorders, medical and psychological support, both through pharmacological drugs and psychotherapy should be included in programs of such intervention.

Conclusions

1. It was found that the stress coefficient varied in a wide range, which indicates different types of adaptive reactions in patients with OM. Three options for responding to stressful events were identified. The stress coefficient within physiological values indicates that stress hormones are in relative balance. The other two (increased and decreased stress coefficient) indicate maladaptive disorders.
2. All options indicate mechanisms by which the body reaches a state of resistance. In patients with an increased stress coefficient, the type of response indicates that the body is functioning at the limit of its adaptive capabilities and can quickly enter the exhaustion phase. A decrease in the C/In ratio indicates the tension of compensatory mechanisms, these girls cannot master the stress level and this can end with a transition to the exhaustion phase or a state of chronic stress.

References

1. Fernandez A, Askenazy F, Zeghari R, Aubry P, Robert P, Thümmler S, et al. Somatic and posttraumatic stress symptoms in children and adolescents in France. *JAMA Netw Open*. 2024 Apr 1;7(4):e247193. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.7193.
2. Rizkalla N, Mallat NK, Arafa R, Adi S, Soudi L, Segal SP. Children are not children anymore; they are a lost generation: adverse physical and mental health consequences on Syrian refugee children. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Nov 12;17(22):8378. doi: 10.3390/ijerph17228378.
3. Bürgin D, Anagnostopoulos D, Vitiello B, Sukale T, Schmid M, Fegert JM. Impact of war and forced displacement on children's mental health-multilevel, needs-oriented, and trauma-informed approaches. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2022 Jun;31(6):845-53. doi: 10.1007/s00787-022-01974-z.
4. Гоженко АІ, Гришко ЮМ. Функціонально-метаболический континуум: фізіологія і патологія: монографія. Полтава: ТОВ НВП «Укрпромторг-сервіс»; 2020. 200 с. (Hozhenko AI, Hryshko YuM. Functional-metabolic continuum: physiology and pathology: monograph. Poltava: TOV NVP «Ukrpromtorh-servis»; 2020. 200 p.). Ukrainian.
5. Beaupere C, Liboz A, Fève B, Blondeau B, Guillemain G. Molecular mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance. *Int J Mol Sci*. 2021 Jan 9;22(2):623. doi: 10.3390/ijms22020623.
6. Kamba A, Daimon M, Murakami H, Otaka H, Matsuki K, Sato E, et al. Association between higher serum cortisol levels and decreased insulin secretion in a general population. *PLoS One*. 2016 Nov 18;11(11):e0166077. doi: 10.1371/journal.pone.0166077.
7. Lehrer HM, Steinhardt MA, Dubois SK, Laudenslager ML. Perceived stress, psychological resilience, hair cortisol concentration, and metabolic syndrome severity: A moderated mediation model.

- Psychoneuroendocrinology. 2020 Mar;113:104510. doi: 10.1016/j.psyneuen.2019.104510.
8. Pearlmutter P, DeRose G, Samson C, Linehan N, Cen Y, Begdache L, et al. Sweat and saliva cortisol response to stress and nutrition factors. *Sci Rep*. 2020 Nov 4;10(1):19050. doi: 10.1038/s41598-020-75871-3.
 9. Vurgun E, Memet B, Kocaturk E, Guntas G. Evaluation of serum 25-hydroxyvitamin D levels and cortisol/dehydroepiandrosterone sulfate ratio in chronic spontaneous urticaria. *Turkish J Biochem*. 2021;46(2):191-6. doi: 10.1515/tjb-2020-0304.
 10. Çakan P. Stres ve strese verilen endokrin yanıt: kortizol hormonu. In: Mehmet Dalkılıç (ed.). *Academic Studies on Natural and Health Sciences*. Vol. 1. Ankara: Gece; 2019. pp. 257-66. Turkish.
 11. Baretić, M. Stress and the endocrine system. *Liječnički vjesnik*. 2023;145(Supl 2):33-3. doi: 10.26800/LV-145-supl2-IS01.
 12. Chen N, Wu LJ, Xiao HB, Liu YH, Hu LK, Ma LL, et al. Occupational stress is associated with insulin resistance and incident type 2 diabetes: a prospective cohort study of functional community. *Clin Chim Acta*. 2023 Apr 1;544:117356. doi: 10.1016/j.cca.2023.117356.
 13. Pervanidou P, Makris G, Chrousos G, Agorastos A. Early life stress and pediatric posttraumatic stress disorder. *Brain Sci*. 2020 Mar 14;10(3):169. doi: 10.3390/brainsci10030169.
 14. Chronister BN, Gonzalez E, Lopez-Paredes D, Suarez-Torres J, Gahagan S, Martinez D, et al. Testosterone, estradiol, DHEA and cortisol in relation to anxiety and depression scores in adolescents. *J Affect Disord*. 2021 Nov 1;294:838-46. doi: 10.1016/j.jad.2021.07.026.
 15. Wang F, Yang J, Pan F, Bourgeois JA, Huang JH. Editorial: early life stress and depression. *Front Psychiatry*. 2020 Jan 15;10:964. doi: 10.3389/fpsy.2019.00964.
 16. Valsamakis G, Papatheodorou D, Chalarakis N, Manolikaki M, Margeli A, Papassotiropoulos I, et al. Maternal chronic stress correlates with serum levels of cortisol, glucose and C-peptide in the fetus, and maternal non chronic stress with fetal growth. *Psychoneuroendocrinology*. 2020 Apr;114:104591. doi: 10.1016/j.psyneuen.2020.104591.

Abbreviations

- C – cortisol
 HOMA – insulin resistance index
 HPAА – hypothalamic-pituitary-adrenal axis
 In – insulin
 IRI – immunoreactive insulin
 OM – oligomenorrhea

Плазмові рівні кортизолу та інсуліну як біомаркеру напруги в дівчат з олігоменореєю в прифронтному місті Харків, Україна

В.О. Диннік¹, О.О. Диннік², О.Г.Верхошанова¹, С.В.Новохатська¹

¹ ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України»

² Харківський національний медичний університет

Резюме. Порушення менструальної функції залишаються актуальною проблемою сучасної медицини. Поряд із багатьма несприятливими факторами, що впливають на здоров'я дівчат, яких слід розглядати як майбутніх матерів, вплив травматичних подій займає одне з провідних місць. Стрес є комплексною адаптивною реакцією, що потребує додаткових енергозатрат. Під його впливом змінюється функціонування як гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової осі, так і секреція інсуліну. **Метою** нашого дослід-

Оригінальні дослідження

дження стало з'ясування особливостей реакції напруги в дівчат з олігоменореєю (ОМ) в прифронтовому місті. **Матеріал і методи.** Для оцінки адаптаційних можливостей було вивчено вміст у сироватці крові кортизолу (К) і інсуліну (Ін) та їх співвідношення в 116 хворих дівчат з олігоменореєю. Усі хворі були розподілені на групи в залежності від терміну існування ОМ. У першу групу увійшли 20 дівчинок, які звернулися по медичну допомогу в перший рік після менархе. До другої групи було включено 28 підлітків з існуванням захворювання до 2 років, третю групу становили 39 пацієнток, у яких ОМ спостерігалася до 3 років і в четверту групу було віднесено 39 хворих, у яких ОМ існувала понад 3 роки. **Результати.** Функція наднирників і підшлункової залози щодо синтезу К і Ін у половини дівчат з ОМ була збережена, про що свідчить співвідношення К/Ін, яке коливалось у межах нормативних значень. Зниження цього індексу відмічалось більш ніж у третини і від 3 до 10% дівчат мали підвищення індексу напруги. Встановлено, що при виникненні ОМ в перший рік існування менструацій не відмічається високих цифр індексу напруги (К/Ін), які свідчать про зниження резервів компенсаторних можливостей організму та порушення енергозабезпечення адаптаційних процесів. З подовженням терміну існування ОМ вже з'являються ознаки виснаження, тобто неадекватної реакції організму на хронізацію процесу. **Висновки.** У результаті проведеного дослідження і аналізу виявлених порушень встановлено, що в 39,7% хворих з ОМ мають місце розлади адаптації. Дані відхилення підкреслюють необхідність визначення адаптаційних ресурсів для вирішення питання щодо їх корекції з метою підвищення можливостей організму переносити стрес та посилення адаптаційних спроможностей.

Ключові слова: дівчата-підлітки, кортизол, інсулін, адаптаційно-компенсаторні можливості, олігоменорея, коефіцієнт напруги – співвідношення К/Ін.

Для цитування: Диннік ВО, Диннік ОО, Верхошанова ОГ, Новохатська СВ. Плазмові рівні кортизолу та інсуліну як біомаркери напруги в дівчат з олігоменореєю в прифронтовому місті Харків, Україна. *Ендокринологія.* 2025;30(1):45-50. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-1.45.

Адреса для листування: Диннік Вікторія Олександрівна, viktoriadynnik@gmail.com; ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», просп. Ювілейний, 52-А, Харків 61153, Україна.

Відомості про авторів: Диннік Вікторія Олександрівна, д-рка мед. наук, заступниця директора з наукової роботи ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», ORCID: 0000-0002-7692-1856; Диннік Олександра Олексіївна, канд. мед. наук, доцентка кафедри акушерства та гінекології №1 Харківського національного медичного університету, ORCID: 0000-0002-2410-2760; Верхошанова Оксана Георгіївна, канд. мед. наук, завідувачка відділення дитячої гінекології та збереження репродуктивного потенціалу дівчат ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», ORCID: 0000-0002-2793-4060; Новохатська Світлана Володимирівна, аспірантка відділення дитячої гінекології та збереження репродуктивного потенціалу дівчат ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», ORCID: 0000-0003-1623-973X.

Особистий внесок: Диннік В.О. – вивчення літератури, аналіз літературних джерел, концепція та дизайн дослідження, написання тексту, редагування україномовного варіанта статті;

Диннік О.О. – вивчення літератури, аналіз літературних джерел, написання тексту, редагування англomовного варіанта статті, обговорення отриманих результатів; Верхошанова О.Г. – вивчення літератури, аналіз літературних джерел, збір і обробка матеріалу, комп'ютерна морфометрія, написання тексту; Новохатська С.В. – вивчення літератури, аналіз літературних джерел, збір і обробка матеріалу, статистичний аналіз даних, написання тексту.

Фінансування: робота виконана в рамках бюджетного фінансування НАМН України за планом науково-дослідної роботи «Дослідити особливості перебігу хронічних неінфекційних захворювань у підлітків в умовах війни і повоєнного часу та удосконалити систему їхньої медико-психологічної реабілітації» Інституту охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України (N державної реєстрації: 0123U103127).

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

Стаття: надійшла до редакції 28.01.2025 р.; перероблена 14.02.2025 р.; прийнята до друку 05.03.2025 р.; надрукована 30.03.2025 р.

For citation: Dynnik VO, Dynnik OO, Verhoshanova OH, Novokhatska SV. Plasma cortisol and insulin levels as biomarkers of stress in girls with oligomenorrhea in the frontline city Kharkiv, Ukraine. *Endokrynologia.* 2025;30(1):45-50. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-1.45.

Correspondence address: Dynnik Victoria Oleksandrivna, viktoriadynnik@gmail.com; State Institution «Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Jubilee Ave., 52-A, Kharkiv 61153, Ukraine.

Information about the authors: Dynnik Victoria Oleksandrivna, MD, PhD, Deputy Director for Research at the State Institution «Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», ORCID: 0000-0002-7692-1856; Dynnik Oleksandra Oleksiivna, PhD, Assistant Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology №1, Kharkiv National Medical University, ORCID: 0000-0002-2410-2760; Verhoshanova Oksana Heorhiivna, PhD, Head of the Department of Children Gynecology and Preservation of Reproductive Potential of Girls, State Institution «Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», ORCID: 0000-0002-2793-4060; Novokhatska Svitlana Volodymyrivna, Postgraduate of the Department of Children Gynecology and Preservation of Reproductive Potential of Girls, State Institution «Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», ORCID: 0000-0003-1623-973X.

Personal contribution: Dynnik V.O. – study of literature, analysis of literary sources, concept and design of the study, writing of the text, editing of the Ukrainian versions of the article; Dynnik O.O. – study of literature, analysis of literary sources, writing of the text, editing of the English versions of the article, discussion of results; Verhoshanova O.H. – study of literature, analysis of literary sources, data collection and processing, computer morphometry, writing of the text; Novokhatska S.V. – study of literature, analysis of literary sources, data collection and processing, statistical analysis, writing of the text.

Funding: the work was carried out as part of the budget funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine under the research plan «To investigate the peculiarities of the course of the chronic non-infectious diseases that adolescents have in war and post-war conditions and to improve their medical-psychological rehabilitation system» of the State Institution «Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (state registration number: 0123U103127).

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

Article: received January 28, 2025; revised February 14, 2025; accepted March 05, 2025; published March 30, 2025.

DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-1.51

Determination of mutations in the *RET* gene for the diagnosis of medullary thyroid carcinoma syndromes

I.I. Komisarenko¹,
B.B. Guda¹,
I.V. Kroups'ka²,
A.V. Mazov²,
R.V. Gulkovskiy²,
G.V. Gerashchenko²,
V.M. Pushkarev¹,
N. I. Levchuk¹,
N.Ya. Kobrynska¹

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

² Institute of Molecular Biology and Genetics of the National Academy of Sciences of Ukraine

Abstract. Medullary thyroid carcinoma (MTC) arises from non-epithelial parafollicular cells. MTC can be hereditary (25%) or sporadic (75%). Activating germline REarranged during Transfection (*RET*) mutations are found in 95–98% of hereditary MTC, while somatic *RET* mutations are present in 25–40% of sporadic MTC. **Aim.** The aim of the study was to determine *RET* gene mutations in codons 634 and 918, which are associated with the highest risk of MTC. **Material and methods.** Whole blood was obtained by standard venipuncture. Genomic DNA was isolated using the EliGene® Blood DNA Isolation kit. DNA amplification was performed by polymerase chain reaction (PCR) using primers specific for the regions of exons 10, 11 and 16 of the *RET* gene, which may contain mutations. The next-generation sequencing (NGS) for genomic DNAs from each sample was performed using the Ion Ampliseq Cancer Hotspot Panel v2 following the manufacturer's instructions. **Results.** Among all the tested samples, heterozygous p.M918T mutation was detected only in sample No. 2. As an outcome of the sequencing of the genomic DNA of 7 patients diagnosed with MTC, four different pathogenic inherited mutations of the *RET* gene were identified in four patients. **Conclusions.** Determination of mutations in the *RET* gene is a promising approach for establishing a diagnosis in the treatment of hereditary forms of MTC and allows planning further directions of therapy. The PCR-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) method makes it possible to detect individual mutations in the *RET* and other genes, associated with the highest risk of MTC (M918T, C634F and A883F). Given the population frequencies of occurrence of various pathogenic variants in the *RET* gene in Ukraine, the (PCR-RFLP) method can become an effective screening tool. NGS allows analyzing the entire sequence of the *RET* gene and other genes, and detecting a much larger spectrum of variants, including previously undescribed ones. **Keywords.** Medullary thyroid carcinoma, *RET* gene mutations, next-generation sequencing.

Оригінальні дослідження

MTC arises from non-epithelial parafollicular cells of the neural crest, which produces the peptide calcitonin. MTC can be hereditary (25%) or sporadic (75%). In hereditary forms, MTC is a major component of the syndrome of multiple endocrine neoplasia (MEN) type 2 (MEN 2) together with other endocrine tumors. The *RET* proto-oncogene that located on chromosome 10q11.2 and includes 21 exons is often mutated at MTC. Activating germline *RET* mutations are found in 95-98% of hereditary MTC, while somatic *RET* mutations are present in 25-40% of sporadic MTC [1-3]. All *RET* mutations in MTC result in ligand-independent constitutive activation, but the mechanism of action differs depending on the mutation. For example, the *RET* C634R (p.Cys634Arg) mutation in exon 11 (a mutation in the cysteine-rich region of the extracellular domain) leads to disulfide bond formation of *RET* homodimers and subsequent constitutive activation, whereas the *RET* M918T (p.Met918Thr) mutation – in exon 16 (a mutation in the intracellular tyrosine kinase domain) leads to autophosphorylation of tyrosine kinase domain. In addition, different *RET* mutations have different transforming activities. For example, the *RET* M918T mutation has a higher transforming activity than other mutations [4].

MEN is a group of inherited clinical syndromes that affect various endocrine glands. Three different types of MEN syndromes can occur (MEN 1, MEN 2A, and MEN 2B). MEN syndromes are rare, occur in people of all ages, and affect both sexes equally. MEN 1, OMIM 131100 is a rare inherited disorder that can include combinations of more than 20 endocrine and non-endocrine tumors [5, 6]. MEN 1 is characterized by neoplastic transformation of the parathyroid glands, pancreatic islets, anterior pituitary, and gastrointestinal tract. In MEN 2 syndromes, medullary thyroid cancer almost always (95%) develops, which may be associated with pheochromocytoma and/or multiple parathyroid adenomas with hyperparathyroidism (up to 25% in MEN 2A) [6].

Combinations of endocrine neoplasias result in 3 syndromes: MEN 2A, MEN 2B and familial MTC. The clinical course of MTC differs considerably in the three syndromes. It is highly aggressive in MEN 2B, almost indolent in most patients with familial MTC and with variable aggressiveness in patients with MEN 2A. Activating germline point mutations of the *RET* proto-oncogene are present in 98% of families with MEN 2. There is a strong

genotype-phenotype correlation and the specific *RET* mutation may be responsible for the aggressiveness of the clinical course. The treatment of choice for primary MTC is total thyroidectomy with neck lymph node dissection. The prognosis of MEN 2 depends on the aggressiveness of the MTC and, therefore, on the success of the initial treatment [3, 7].

Distant metastases develop in 15-20% of patients, and retrospective series have reported a 10-year survival rate of 10-40% from the time of first metastasis [8, 9]. Lymph node metastases are common in MTC, with distant metastases being rare. The most common sites of metastasis are the lungs, liver, and bones. Another study reported extremely rare metastases of MTC to the bone marrow and adrenal glands [10].

Material and methods

Permission to conduct the research was obtained from the Bioethics Commission of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (SI «IEM NAMS»). All patients signed an informed consent to conduct scientific research with postoperative biomaterials. Whole blood samples were obtained in the Surgical Department of (SI «IEM NAMS»). The final diagnosis was obtained from the Laboratory of Morphology of the Endocrine System of (SI «IEM NAMS») and the CSD Laboratory.

The study was conducted in the department of cell signaling systems of the Institute of Molecular Biology and Genetics of the NAS of Ukraine and the department of fundamental and applied problems of endocrinology.

Whole blood was obtained by standard venipuncture, frozen and stored at -25 °C until use. Genomic DNA was isolated using the EliGene® Blood DNA Isolation kit according to the manufacturer's recommendations. The quantity and quality were assessed using a Nanodrop spectrophotometer.

In vitro DNA amplification. Genomic DNA amplification was performed by PCR using primers specific for the region of exons 10 and 11, which may contain a mutation at codon 634, and the region of exon 16, which may contain a mutation in codon 918 of the *RET* gene. For this purpose, the following primer pairs were used: forward – (1) GGGGGATTAAAGCTGGCTAT, reverse – (2)

TGGTAGCAGTGGATGCAGAA (for the region with the mutation in codon 634), forward – (3) GTGTCTACAGCACTCCTCTGG, reverse – (4) TGTAACCTCCACCCCAAGAGA (for the region with the mutation in codon 918). The expected length of the PCR product is 988 and 228 bp, respectively.

The reaction mixture with a total volume of 25 µl contained: 2.5 µl of 10X «DreamTaq» buffer, 0.5 µl of dNTP (10 mM), 2 µl of specific primers (5 µM), 0.5 µg of genomic DNA, 0.65 units of DNA polymerase («DreamTaq») and 19 µl of nuclease-free water. PCR conditions: DNA denaturation – 98°C, 1 min, followed by 35 cycles with denaturation at 95°C, 30 sec, hybridization – 60°C, 30 sec, elongation – 72°C, 1 min, as well as a final elongation stage at 72°C, 5 min. The PCR reaction was performed on a Flex Cycler DNA amplifier («Analytik Jena», Germany).

Analysis of single nucleotide substitutions in the RET gene by RFLP analysis. To determine the mutation c.2753T>C (NM_020975.6) in codon 918 of the *RET* gene, the PCR product of the 16th exon was hydrolyzed with the restriction endonuclease FokI (Thermo Fisher Scientific, USA) or the 10th and 11th exons with the restriction endonuclease HhaI (Thermo Fisher Scientific, USA) to determine the mutation c.1902 C>G (NM_020975.6) mutation in codon 634 of the *RET* gene. The reaction mixture with a total volume of 25 µl contained: amplified DNA fragment (20 of 25 µl of the reaction mixture after DNA amplification from the previous reaction), 2.5 µl of 10X buffer and 1 unit of the corresponding endonuclease. Next, the reaction mixture was incubated for 2 h at 37°C and subsequently electrophoretic separation of DNA fragments was performed in agarose or polyacrylamide gels (PAGE).

DNA electrophoresis in agarose and PAGE. Electrophoretic separation of DNA in agarose or PAGE was performed according to generally accepted methods. Briefly, for agarose gel electrophoresis, a 1.5% agarose gel was prepared in 1xTAE (Tris-acetate) buffer. For DNA visualization, ethidium bromide (EtBr) was added to the agarose gel at a rate of 0.5 mg/ml. DNA samples were mixed with six-fold loading buffer (0.25% bromophenol blue, 0.25% xylene cyanol, 30% glycerol) and added to the gel wells. The size of DNA fragments was determined by DNA markers (GeneRuler 1kb DNA Ladder, «Thermo Fisher Scientific», USA). As an

alternative, a 12% PAGE was used to separate DNA fragments.

NGS. The NGS of genomic DNAs from each sample was performed using the Ion Ampliseq Cancer Hotspot Panel v2, which covers approximately 2800 mutational hotspot regions from 50 cancer-related genes following the manufacturer's instructions [11]. In brief, 10 ng of genomic DNAs were used to construct barcoded DNA libraries using an Ion Ampliseq Library Kit Plus («Thermo Fisher Scientific», USA). Quantification of the final libraries was performed using an Ion Library TaqMan™ Quantitation Kit («Thermo Fisher Scientific», USA) on the QuantStudio™ 5 Real-Time PCR System («Thermo Fisher Scientific», USA), following the manufacturer's protocols. The obtained libraries were diluted to ~70 pM and then pooled together for further processing. Template preparation was performed on the Ion Chef System («Thermo Fisher Scientific», USA) using the Ion 540 Kit-Chef («Thermo Fisher Scientific», USA). Samples were loaded onto an Ion 540 Chip («Thermo Fisher Scientific», USA) for sequencing using the Ion GeneStudio S5 Plus Sequencer («Thermo Fisher Scientific», USA). Data were processed and analyzed through the Ion Reporter pipeline [12].

Sanger sequencing. The cycle sequencing analysis of the PCR products of samples positive for *RET* gene mutations was performed with the above-mentioned primers 1,2,3 and 4. The PCR products were purified from residual primer mix using Exonuclease I and Shrimp Alkaline Phosphatase («Thermo Fisher Scientific», USA) according to the manufacturer's protocol. Cycle sequencing was performed using BigDye™ Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit («Thermo Fisher Scientific», USA) according to manufacturer instructions. Bidirectional sequencing was performed on the Applied Biosystems™ 3500 Genetic Analyzer («Thermo Fisher Scientific», USA). Sequencing traces were analyzed by Applied Biosystems SeqScape Software v2.5 («Thermo Fisher Scientific», USA).

Results and discussion

In order to identify hereditary pathogenic variants of the *RET* gene, we conducted a molecular genetic study of biomaterial from 7 operated patients diagnosed with MTC using PCR-RFLP and NGS (**Table 1**). The average age of the patients was 37.5 years (14 - 52 years).

Оригінальні дослідження

Table 1. Characteristics of patients with MTC who underwent surgery

#	Operation data	Gender	Birth data	Age	Diagnosis	Form
1	18.08.2022	w	29.08.1984	37	MTC	Sporadic
2	30.08.2022	m	20.03.2006	21	MTC	MEN 2B
4	19.09.2022	w	18.06.1977	45	MTC	Familial
7	25.11.2022	m	29.12.1992	29	MTC	Familial
12	16.10.2023	w	22.05.1995	14	MTC	Familial
14	21.03.2024	m	19.04.1975	48	MTC	Familial
16	08.05.2024	w	04.11.1971	52	MTC	Familial

Note. The number represents the individuality of the patient (a total of 17 individuals were analyzed).

Study design. Fig. 1 and Fig. 2 show the sequences of both PCR products studied, the recognition sites for restriction endonuclease and mutations.

Detection of mutations in exons 11 and 16 of the RET gene by PCR followed by restriction fragment length polymorphism analysis. The C634W mutation, located in exon 11 of the RET gene, is a transversion – a single-nucleotide substitution of cytosine for guanine. The result of this substitution is the emergence of an additional recognition site for the HhaI restriction endonuclease. Therefore, in individuals without a single-nucleotide substitution C>G, after hydrolysis of a PCR product with a length of 989 base pairs (bp), we expect to detect 2 fragments with a length of 779 and 210 bp, and the PCR product with the mutation should be hydrolyzed into 3 fragments – 779, 129 and 81 bp. In heterozygous carriers of a single-nucleotide substitution, we expect to detect fragments of 779, 210, 129 and 81 bp.

The presence of amplification products and separation of PCR fragments of the RET gene product, after hydrolysis with the specific restriction endo-

nuclease HhaI, was analyzed by electrophoresis in a 2% agarose gel (Fig. 3).

In all 7 analyzed samples, according to the PCR-RFLP analysis data, after hydrolysis by the specific restriction endonuclease HhaI, 2 fragments with a length of 779 and 210 bp were observed (as can be seen from Fig. 3), which is characteristic only for wild-type homozygotes, i.e., we did not detect 129 bp PCR the C634W mutation of the RET gene.

The M918T mutation, localized in exon 16 of the RET gene, is a transition – a mononucleotide substitution of thymine for cytosine. The result of this substitution is the emergence of a recognition site for the FokI restriction endonuclease. Therefore, in individuals without a mononucleotide substitution T>C, after hydrolysis of the PCR product with a length of 228 bp should remain intact, and the PCR product with the mutation should be hydrolyzed into 2 fragments – 153 and 75 bp. In heterozygous carriers of the mononucleotide substitution, we expect to detect fragments of 228, 153 and 75 bp.

The presence of amplification products and separation of PCR fragments of the RET gene product

```
GGGGGATTAAGCTGGCTATGGCACCTGCAACTGCTCCCTGAGGAGGAGAAGTCTTCCGAGCCCGAAGACATCCAGGGTGAGTGGGTGGCGCCGGACCAACCACCTCCCA
GCCCCACAGAGGTCTCAACAGCACATCTGAGGTCCCAACAAGGGAGGAAATTGCTGGGAGGCGAGTGGGCCCATGAAACTCCCTCCCTCCCTCTGGGGCTCTGTACTCCACCCAGG
AGAGGGGCCAGGGCCCCGTGAAAGTGTCTTCTGGCCATAAGTCTATGATGGACAGGCCAGAAAGCAGTCTCCACCAACAACACTGTGACGCTGACAAGTCACTGCTCCCTGTGACCA
TGACGCTGGGACCCACCCAGGAACAATTCAAGGTCAGCAGGTATGGTGGTTGCACAGCCACTGACTACACTCAGGGGTGCTGTCTGCTGAGCATAGGGACACGCTTTCTGTCAT
TGAGTTTTCTGGTATTATATAGCCCTACGTCCTAGCCACTTAGCATTTTCATAAAGAAAATGCCAAGACATTTGGAACAGAGGAAAATTTGACCTCCCTGCGAGCCCTCCAGTGGCAG
CTGGTGTAAATGAGCACAGCCCTCTGTGTGACCTTGGCAGGCTGCTCAGCCTCTGAGCCTCTGTCTCCATCTGTAAGAGGGCAATAGTGGTCTAGGAGGGGGCAGTAAATGGCAGTA
CCCATGCTGATGGGGTGTCTCAGGCCTCCACACCTCATGGCCACTTCCAGCTGCGCGGACACGGCAGGCTGGAGAGCCATGAGGCAGAGCATAACGACGCTGTACCCAGTGG
TGCCGAGCCTCTGGCGGTGCAAGCCTCACACACCCCAACACAGATCCACTGTGCGACGAGCTGTGCGCAGGGTATCGCAGCCGCTGCTCTCTCTCTCATCGTCTGGGTGCTG
CTGCTGCCTCTGATCCACTGTACCA
```

Fig. 1. PCR product sequence of exons 10 and 11 (Seq: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucore/171184431>) with HhaI restriction sites highlighted. The C634W mutation site is indicated by a lowercase g.

```
GTGTCTACAGCACTCTCTGTTACTGAAAGCTCAGGGATAGGGCCTGGCCTTCTCCTTACCCCTCCTCCTAGAGAGTTAGA
GTAACCTCAATGTCTTTATCCATCTTCTTTAGGGTCCGATTCCAGTTAAATGGATGGCAATTGAATCCCTTTTGTATCATATCT
ACACCACGCAAAGTGATGTGTAAGTGTGGGTGTTGCTCTTGGGGTGGAGGTTACA
```

Fig. 2. PCR sequence of exon 16 product with FokI restriction site highlighted. The M918T mutation site is indicated by a lowercase t.

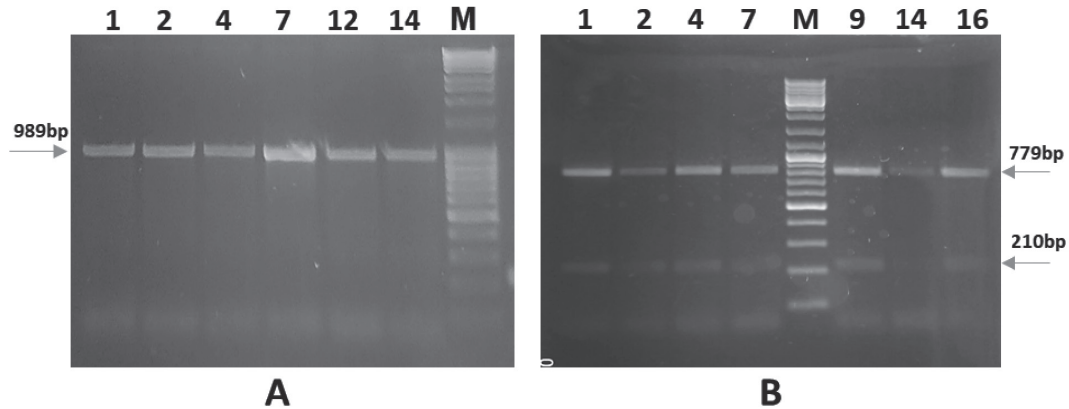


Fig. 3. Electrophoregram of the separation of fragments of the PCR product of exon 11 (primer 1 and 2) of the *RET* gene, before (A) and after (B) cleavage by the specific restriction endonuclease HhaI, in a 2% agarose gel: M is a molecular weight marker (with a step of 100 bp).

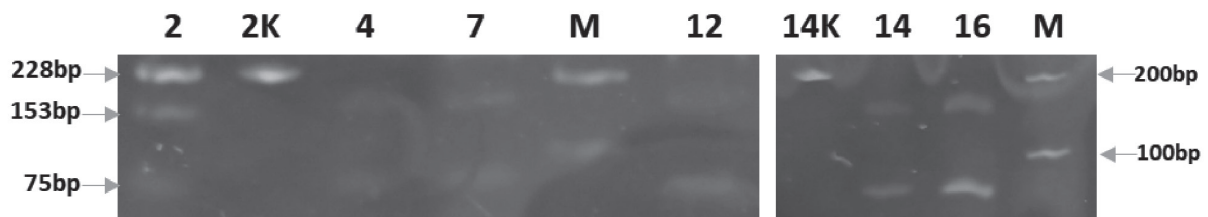


Fig. 4. Electrophoregram of the separation of fragments of the exon 16 (primers 3 and 4) PCR product of exon 16 (primers 3 and 4) of the *RET* gene, before and after hydrolysis by the specific restriction endonuclease FokI, in 12% PAGE: M – molecular weight marker (with a step of 100 bp); 2K and 14K – control without the addition of restriction endonuclease; 1, 4, 7, 12, 14 and 16 – individuals with the homozygous TT genotype; 2, – individual with the heterozygous TC genotype.

after hydrolysis by the specific FokI restriction endonuclease was analyzed by electrophoresis in a 12% PAGE (**Fig. 4**).

Among all the tested samples, only sample No. 2 retains an intact 228bp fragment, although restriction products of 153bp and 75bp are also present, which indicates the presence of a heterozygous p.M918T mutation, i.e. only in one of the two alleles of the gene, in the maternal or paternal.

Detection of *RET* gene mutations by next-generation semiconductor ion sequencing. We performed molecular genetic analysis of the genomic DNA of 7 previously mentioned patients diagnosed with MTC, also by next-generation semiconductor ion sequencing (Ion Torrent, Thermo Fisher Scientific, USA) using the Ampliseq Hotspot Cancer Panel (Thermo Fisher Scientific, USA), in order to implement its use in a format suitable for clinical practice. The Ampliseq Hotspot Cancer Panel primer set allows analysis of 5 loci of the *RET* gene coding sequence, including the most common clinically relevant variants.

As an outcome of the sequencing of the genomic DNA of 7 patients diagnosed with MTC, four dif-

ferent pathogenic inherited mutations of the *RET* gene were identified in four patients (**Table 2**).

Table 2. Description of the *RET* gene mutations that were identified by NGS

#	Gender	Nucleotide substitution	Amino acid substitution	Exon	dbSNP ID
2	m	c.2753T>C	p.Met918Thr	16	rs74799832
4	w	c.1853G>A	p.Cys618Tyr	10	rs79781594
7	m	c.1900T>C	p.Cys634Arg	11	rs75076352
16	w	c.1860C>G	p.Cys620Trp	10	rs79890926

The presence of all four detected mutations was further confirmed by direct Sanger sequencing of the PCR products of the 10th and 11th exons (primers 1 and 2), which may contain mutations in codons 618, 620, 634, and the 16th exon (primers 3 and 4), which may contain a mutation in codon 918 of the *RET* gene (**Fig. 5**).

According to the Sanger sequencing of PCR products, the presence of all four detected *RET* gene mutations in the heterozygous state was confirmed.

We therefore detected the M918T mutation (c.2753T>C, p.Met918Thr) in exon 16 of the *RET*

Оригінальні дослідження

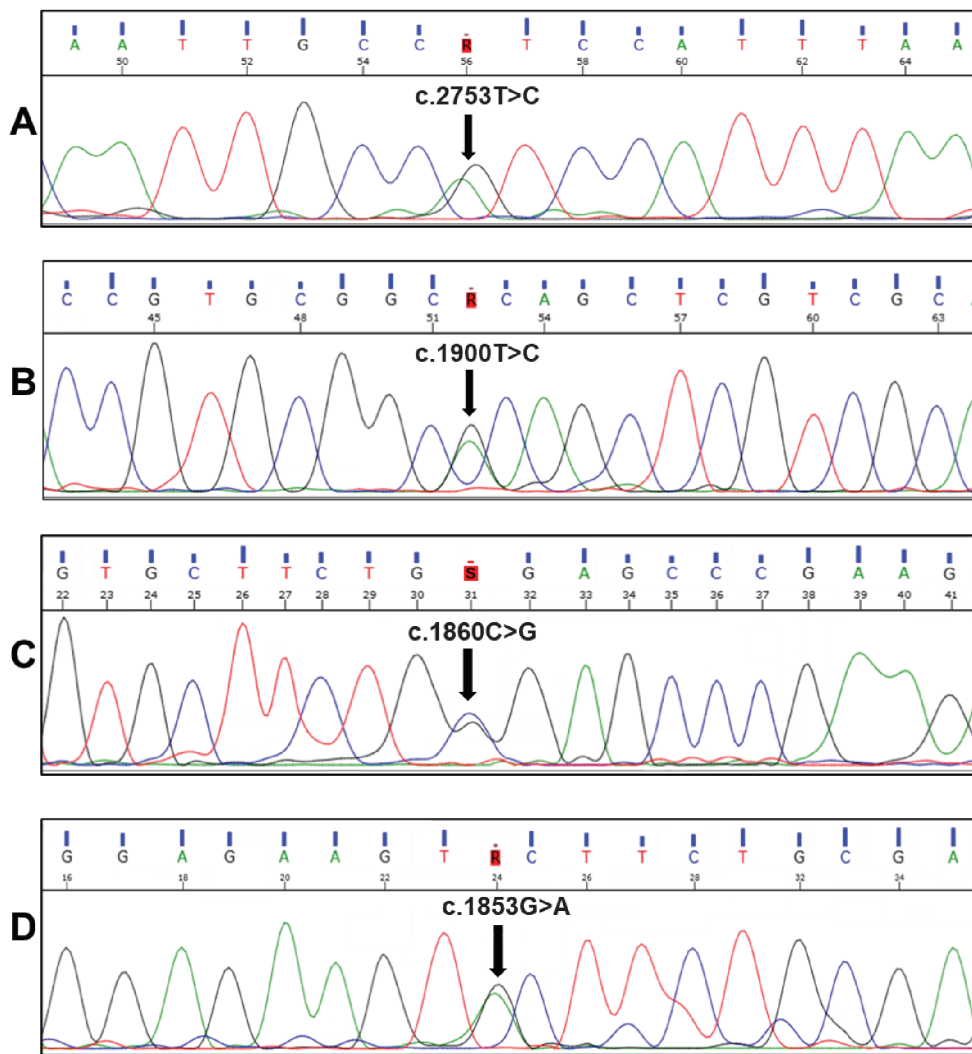


Fig. 5. Sanger sequencing chromatogram of PCR products of the 10th and 11th exon loci (B, C, D) and the 16th exon locus (A) of the *RET* gene in DNA samples of patients diagnosed with MTC. A – patient #2, B – patient #7, C – patient #16, D – patient #14.

gene in the DNA sample of patient #2 by all three applied molecular genetic methods. In the DNA sample of patient #7, we detected the C634R mutation (c.1900T>C, p.Cys634Arg) by NGS but not by PCR-RFLP because the restriction endonuclease HhaI that was selected allows detection of different mutations in codon 634, namely C634W (c.1902C>G, p.Cys634 Trp). In the present study, a *RET* gene mutation was detected in four out of seven patients, yielding a detection rate of 57%. The employment of the PCR-RFLP method enabled the identification of a single mutation; however, the utilisation of NGS facilitated the detection of four pathogenic hereditary mutations in the *RET* gene.

More than 20 *RET* gene mutations associated with the development of MTC have now been identified, which occur in different populations with

different frequencies. In MEN 2A, the most common mutations are present in exon 10 (codons 609, 611, 618 and 620) or exon 11 (codons 630 and 634). In particular, mutations in codon 634 account for ~87% of all *RET* mutations implicated in MEN 2A, with p.Cys634Arg and p.Cys634Tyr being the most frequent events (52.5% and 25.4%, respectively) [13]. In contrast, in MEN 2B and in most sporadic MTCs, *RET* mutations are located in exons 15 and 16 (codons 883, 891, and 918) [14]. Different *RET* mutations are associated with different age of onset and aggressiveness of MTC, as well as the presence/absence of other endocrine tumors accompanying syndromic MTC [15, 16].

Most *RET* germline variants in familial MTC are identified in both extracellular codons (other than codon 634) and intracellular codons (768, 790,

and 791 in exon 13, 804 in exon 14, or 891 in exon 15) [17]. Mutations in exons 8, 10, 11, 13, 14, and 15 overlap with those identified in MEN 2A [18]. The American Thyroid Association (ATA) has developed a risk classification system for MTC. The highest risk category includes patients with MEN 2B syndrome and the *RET* M918T mutation. Patients with the C634F and A883F mutations are considered high risk. A statistically significant correlation was found between the presence of *RET* mutations (especially M918T) and advanced disease stage, higher T category, and the presence of lymph node and distant metastases [2, 6].

For those at the highest risk, total thyroidectomy with central compartment lymph node dissection should be performed within the first year of life. Preventive thyroidectomy performed in children with confirmed *RET* mutations can prevent the development of MTC and its complications, which is the main cause of mortality in this group of patients [6, 15].

Conclusions

Determination of mutations in the *RET* gene is a promising approach for establishing a diagnosis in the treatment of hereditary forms of MTC and allows planning further directions of therapy. With proper monitoring planning and responsible attitude on the part of the patient, this makes it possible to implement an early diagnostic strategy that allows diagnosing a potential oncological disease at an early stage or avoiding its development.

The PCR-RFLP method makes it possible to detect individual mutations in the *RET* and other genes, for example, the most common and associated with the highest risk of MTC (M918T, C634F and A883F). Given the population frequencies of occurrence of various pathogenic variants in the *RET* gene in Ukraine, the PCR-RFLP method can become an effective screening tool. At the same time, NGS allows analyzing the entire sequence of the *RET* and other genes and detecting a much larger spectrum of variants, including previously undescribed ones.

References

- Ciampi R, Romei C, Cosci B, Vivaldi A, Bottici V, Renzini G, et al. Chromosome 10 and *RET* gene copy number alterations in hereditary and sporadic Medullary Thyroid Carcinoma. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2012;348:176-182.
- Ciampi R, Romei C, Ramone T, Prete A, Tacito A, Cappagli V, et al. Genetic Landscape of Somatic Mutations in a Large Cohort of Sporadic Medullary Thyroid Carcinomas Studied by Next-Generation Targeted Sequencing. *iScience.* 2019 Oct 25;20:324-336. doi: 10.1016/j.isci.2019.09.030.
- Dabelić N, Jukić T, Fröbe A. Medullary Thyroid Cancer – Feature Review and Update on Systemic Treatment. *Acta Clin Croat.* 2020 Jun;59(Suppl 1):50-59. doi: 10.20471/acc.2020.59.s1.06.
- Barletta JA, Nosé V, Sadow PM. Genomics and Epigenomics of Medullary Thyroid Carcinoma: From Sporadic Disease to Familial Manifestations. *Endocr Pathol.* 2021 Mar;32(1):35-43. doi: 10.1007/s12022-021-09664-3. Epub 2021 Jan 25.
- Pieterman CRC, Valk GD. Update on the clinical management of multiple endocrine neoplasia type 1. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2022 Oct;97(4):409-23. doi: 10.1111/cen.14727.
- Трощко МД, Гуда ББ. Орфанні ендокринні захворювання: сучасні тенденції хірургічного лікування в Україні. *Ендокринологія.* 2022;27(4):287-301 (Tronko, V.V. Guda M.D. Orphan endocrine diseases: current trends and the state of their surgical treatment in Ukraine. *Endokrynolohiya.* 2022;27(4):287-301). Ukrainian. doi: 10.31793/1680-1466.2022.27-4.287.
- Romei C, Pardi E, Cetani F, Elisei R. Genetic and clinical features of multiple endocrine neoplasia types 1 and 2. *J Oncol.* 2012;2012:705036. doi: 10.1155/2012/705036.
- Angelousi A, Hayes AR, Chatzellis E, Kaltsas GA, Grossman AB. Metastatic medullary thyroid carcinoma: a new way forward. *Endocr Relat Cancer.* 2022 May 31;29(7):R85-R103. doi: 10.1530/ERC-21-0368.
- Zhang Y, Zheng WH, Zhou SH, Gu JL, Yu Q, Zhu YZ, et al. Molecular genetics, therapeutics and *RET* inhibitor resistance for medullary thyroid carcinoma and future perspectives. *Cell Commun Signal.* 2024 Sep 28;22(1):460. doi: 10.1186/s12964-024-01837-x.
- Ebrahimi P, Payab M, Shariati A, Alipour N, Nozheh A, Tavangar SM, et al. Unusual Presentation of Metastatic Medullary Thyroid Cancer Involving Bone Marrow, Kidneys, and Adrenal Gland: A Literature Review Based on a Case Report. *Cancer Rep (Hoboken).* 2024 Oct;7(10):e70022. doi: 10.1002/cnr.270022.
- Watanabe T, Nanamiya H, Kojima M, Nomura S, Furukawa S, Soeda S, et al. Clinical implication of oncogenic somatic mutations in early-stage cervical cancer with radical hysterectomy. *Sci Rep.* 2020 Oct 30;10(1):18734. doi: 10.1038/s41598-020-72518-1.
- Roy S, Coldren C, Karunamurthy A, Kip NS, Klee EW, Lincoln SE, et al. Standards and Guidelines for Validating Next-Generation Sequencing Bioinformatics Pipelines: A Joint Recommendation of the Association for Molecular Pathology and the College of American Pathologists. *J Mol Diagn.* 2018 Jan;20(1):4-27. doi: 10.1016/j.jmoldx.2017.11.003.
- Mucha L, Leidig-Bruckner G, Frank-Raue K, Bruckner T, Kroiss M, Raue F. German study group for rare thyroid cancer. Pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2: *RET* codon-specific penetrance and changes in management during the last four decades. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017 Oct;87(4):320-326. doi: 10.1111/cen.13386.
- Elisei R, Tacito A, Ramone T, Ciampi R, Bottici V, Cappagli V, et al. Twenty-Five Years Experience on *RET* Genetic Screening on Hereditary MTC: An Update on The Prevalence of Germline *RET* Mutations. *Genes (Basel).* 2019 Sep 10;10(9):698. doi: 10.3390/genes10090698.
- Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2015 Jun;25(6):567-610. doi: 10.1089/thy.2014.0335.
- Raue F, Bruckner T, Frank-Raue K. Long-Term Outcomes and Aggressiveness of Hereditary Medullary Thyroid Carcinoma: 40 Years of Experience at One Center. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 Oct 1;104(10):4264-4272. doi: 10.1210/jc.2019-00516.
- Salvatore D, Santoro M, Schlumberger M. The importance of the *RET* gene in thyroid cancer and therapeutic implications. *Nat Rev Endocrinol.* 2021 May;17(5):296-306. doi: 10.1038/s41574-021-00470-9.
- Martins RS, Jesus TT, Cardoso L, Soares P, Vinagre J. Personalized Medicine in Medullary Thyroid Carcinoma: A Broad Review of Emerging Treatments. *J Pers Med.* 2023 Jul 13;13(7):1132. doi: 10.3390/jpm13071132.

Оригінальні дослідження

Abbreviations

MEN (1, 2A, 2B) – multiple endocrine neoplasia (type 1, 2A, 2B)

MTC – medullary thyroid carcinoma

NGS – next-generation sequencing

PAGE – polyacrylamide gel

PCR – polymerase chain reaction

RET – REarranged during Transfection

RFLP – restriction fragment length polymorphism

Визначення мутацій в гені *RET* для діагностики синдромів медулярної карциноми щитоподібної залози

I.I. Комісаренко¹, Б.Б. Гуда¹, І.В. Крупська², А.В. Мазов², Р.В. Гулковський², Г.В. Герашченко², В.М. Пушкар'єв¹, Н.І. Левчук¹, Н.Я. Кобринська¹

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

²Інститут молекулярної біології і генетики НАН України

Резюме. Медулярна карцинома щитоподібної залози (МТС) виникає з неепітеліальних парафолікулярних клітин (С-клітин). МТС може бути спадковою (25%) або спорадичною (75%). Активуючі зародкові мутації *RET* виявляють у 95–98% спадкових МТС, тоді як соматичні мутації *RET* присутні в 25–40% спорадичних МТС. **Мета.** Метою дослідження було визначення мутацій гена *RET* у кодонах 634 і 918, які асоціюються з найвищим ризиком МТС. **Матеріали та методи.** Цільну кров отримували стандартною венепункцією. Геному ДНК виділяли за допомогою набору EliGene® Blood DNA Isolation kit. Ампліфікацію ДНК проводили методом ПЛР з використанням праймерів, специфічних для ділянок екзонів 10, 11 і 16 гена *RET*, які можуть містити мутації. Секвенування наступного покоління для геномних ДНК кожного зразка було виконано за допомогою Ion Ampliseq Cancer Hotspot Panel v2 згідно з інструкціями виробника. **Результати.** Серед усіх досліджених зразків лише зразок № 2 має гетерозиготну мутацію р.М918Т. У результаті секвенування геномної ДНК 7 пацієнтів із діагнозом МТС у чотирьох пацієнтів було виявлено чотири різні патогенні спадкові мутації гена *RET*. **Висновки.** Визначення мутацій у гені *RET* є перспективним підходом для встановлення діагнозу при лікуванні спадкових форм МТС і дозволяє планувати подальші напрямки терапії. Метод PCR-RFRP (polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism) дозволяє виявити окремі мутації в гені *RET* та інших генах, пов'язаних із найвищим ризиком МТС (М918Т, С634F і А883F). Враховуючи популяційні частоти різних патогенних варіантів гена *RET* в Україні, метод PCR-RFRP може стати ефективним інструментом скринінгу. Секвенування наступного покоління дозволяє проаналізувати всю послідовність гена *RET* та інших генів і виявити набагато більший спектр варіантів, включаючи раніше неописані.

Ключові слова. Медулярна карцинома щитоподібної залози, мутації гена *RET*, секвенування наступного покоління.

For citation: Komisarenko II, Guda BB, Kroups'ka IV, Mazov AV, Gulkovskiy RV, Gerashchenko GV, Pushkarev VM, Levchuk NI, Kobrynska NYa. Determination of mutations in the *RET* gene for the diagnosis of medullar thyroid carcinoma syndromes. *Endokrynologia*. 2025;30(1):51-59. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-1.51.

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

Information about the authors: Komisarenko Ihor Ihorovich – Researcher of the Department of Orphan Endocrine Diseases and Endocrine Surgery, SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0002-1808-667X; Guda Bohdan Bohdanovich, Dr. Sci. (Medicine), Head of the Scientific and Practical Department of Orphan Endocrine Diseases and Endocrine Surgery, SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0002-9181-0679; Kroups'ka Iryna Volodymyrivna – PhD, Senior Research, of the Department of Cell Signaling, Institute of Molecular Biology and Genetics of the NAS of Ukraine, ORCID: 0000-0002-6821-6225; Mazov Andriy Valeriyovych – PhD student of the Department of Cell Signaling, Institute of Molecular Biology and Genetics of the NAS of Ukraine, ORCID: 0009-0006-2163-3845; Gulkovskiy Roman Vladislavovich – Cand. Sci. (Biology), Senior Research Fellow of the Department of Molecular Oncogenetics, Institute of Molecular Biology and Genetics of the NAS of Ukraine, ORCID: 0000-0002-2632-5634; Gerashchenko Ganna Volodymyrivna – Doct. Sci. (Biology), Senior Research, Leading Research Fellow of the Department of Molecular Oncogenetics, Institute of Molecular Biology and Genetics of the NAS of Ukraine, ORCID: 0000-0002-4700-5736; Pushkarev Volodymyr Mykhaylovych, Dr. Sci. (Biology), Senior Research Fellow, Chief Researcher of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0003-0347-7771; Levchuk Nataliia Ivanivna, Cand. Sci. (Biology), Senior Scientist, Leading Research Fellow of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0003-0482-5176; Kobrynska N.Ya., Cand. Sci. (Medicine), surgeon-endocrinologist, Head of the Consulting Polyclinic Department, SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0001-8698-9793.

Personal contribution: Komisarenko I.I., Guda B.B., Kobrynska N.Ya. – collection of tumor tissues, data analysis, writing the text; Kroups'ka I.V., Mazov A.V., Gulkovskiy R.V., Gerashchenko G.V., Levchuk N.I. – conducting experiments; Pushkarev V.M., Gulkovskiy R.V., Gerashchenko G.V., Levchuk N.I., – analysis of literary sources, writing and editing the text, design and translation 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 of the SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine» and Institute of Molecular Biology and Genetics of the National Academy of Sciences of Ukraine.

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

Article: received January 29, 2025; revised February 19, 2025; accepted March 05, 2025; published March 30, 2025.

Для цитування: Комісаренко ІІ, Гуда ББ, Крупська ІВ, Мазов АВ, Гулковський РВ, Герашченко ГВ, Пушкар'єв ВМ, Левчук НІ, Кобринська НЯ. Визначення мутацій в гені *RET* для діагностики синдромів медулярної карциноми щитоподібної залози. *Ендокринологія*. 2025;30(1):51-59. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-1.51.

Адреса для листування: Пушкар'єв Володимир Михайлович, pushkarev.vm@gmail.com; ДУ «Інститут ендокринології та обміну

речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Комісаренко Ігор Ігорович – науковий співробітник відділу ендокринних орфанних захворювань та ендокринної хірургії ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0002-1808-667X; Гуда Богдан Богданович – д-р мед. наук, керівник науково-практичного відділу орфанних ендокринних захворювань та ендокринної хірургії ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0002-9181-0679; Крупська Ірина Володимирівна, канд. біол. наук, старша наукова співробітниця відділу сигнальних систем клітини Інституту молекулярної біології і генетики НАН України, ORCID: 0000-0002-6821-6225; Мазов Андрій Валерійович, аспірант відділу сигнальних систем клітини Інституту молекулярної біології і генетики НАН України, ORCID: 0009-0006-2163-3845; Гулковський Роман Владиславович – канд. біол. наук, старший науковий співробітник відділу молекулярної онкогенетики Інституту молекулярної біології і генетики НАН України, ORCID: 0000-0002-2632-5634; Геращенко Ганна Володимирівна – докторка біол. наук, старша наукова співробітниця відділу молекулярної онкогенетики Інституту молекулярної біології і генетики НАН України, ORCID: 0000-0002-4700-5736; Пушкарьов 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; Левчук Наталія Іванівна – канд. біол. наук, старш. наук. співроб., провідна наукова співробітниця відділу фундаментальних та прикладних проблем ендокринології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0003-0482-5176. Кобринська Наталія Яремівна – канд. мед. наук, лікар хірург-ендокринолог, завідувачка консультативно-поліклінічного відділення ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID 0000-0001-8698-9793.

Особистий внесок: Комісаренко І.І., Гуда Б.Б., Кобринська Н.Я. – збір тканин пухлин, аналіз даних, написання тексту; Крупська І.В., Мазов А.В., Гулковський Р.В., Геращенко Г.В., Левчук Н.І. – проведення експериментів; Пушкарьов В.М., Гулковський Р.В., Геращенко Г.В., Левчук Н.І. – аналіз літературних джерел, написання і редагування тексту, оформлення та переклад статті.

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

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

Стаття: надійшла до редакції 29.01.2025 р.; перероблена 19.02.2025 р.; прийнята до друку 05.03.2025 р.; надрукована 30.03.2025 р.

Сучасний стан проблеми передопераційної диференціальної діагностики неінвазивних фолікулярних пухлин щитоподібної залози з ядерними змінами, властивими папілярній карциномі

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

Резюме. Виділення неінвазивних фолікулярних пухлин щитоподібної залози з ядерними змінами, властивими папілярній карциномі (noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features, NIFTP) в окрему категорію пухлин у 2016 році викликало значний резонанс у цитологічній спільноті та стало поштовхом для численних дискусій щодо необхідності перегляду підходів до цитологічної діагностики папілярних карцином (ПК) щитоподібної залози (ЩЗ) для запобігання гіпердіагностиці. NIFTP становлять близько 6% від усіх випадків ПК ЩЗ, зокрема в Європі цей показник становить близько 10%, тоді як в Азії лише 2%. Більшість досліджень поведінки NIFTP вказують на відсутність метастазування в пацієнтів із цими утворами. Оскільки такі пухлини відповідають цитоморфологічним критеріям ПК, виникли обґрунтовані побоювання, що вони можуть потрапляти до VI категорії Bethesda, що, своєю чергою, може призвести до вибору більш агресивних методів лікування, ніж було б доцільно в таких випадках. Через майже 9 років після виділення NIFTP, вони досі залишаються сірою плямою в передопераційній діагностиці утворів ЩЗ. На сьогодні все ще не існує інструментів для надійної диференціальної діагностики NIFTP до отримання гістопатологічного висновку. Така невизначеність ставить серйозний виклик перед цитоморфологами та лікарями. Даний огляд літератури має на меті розкрити сучасний стан проблеми передопераційної діагностики NIFTP, проаналізувати можливість диференціації NIFTP на

основі їх ультразвукографічних, цитоморфологічних та молекулярних характеристик, а також розглянути можливі шляхи розв'язання проблеми NIFTP у передопераційній діагностиці.

Ключові слова: неінвазивна фолікулярна пухлина щитоподібної залози з ядерними змінами, властивими папілярній карциномі, папілярна карцинома щитоподібної залози.

Термін «неінвазивна фолікулярна пухлина щитоподібної залози з ядерними змінами, властивими папілярній карциномі» (noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features, NIFTP) був запропонований Ю.Є. Нікіфоровим у 2016 році для точнішого відображення поведінки пухлин, раніше відомих як неінвазивний фолікулярний варіант ПК [1]. Усунення з цього терміну злоякісних асоціацій також має на меті зниження стресу пацієнта від сприйняття діагнозу та вибір менш агресивного методу лікування NIFTP, що, своєю чергою, дозволяє знизити витрати на лікування та забезпечити вищу якість життя пацієнта [2].

NIFTP – неінвазивна фолікулярна неоплазія ЩЗ з цитоморфологічними ядерними ознаками клітин ПК та надзвичайно низьким злоякісним потенціалом. За класифікацією тиреоїдних пухлин, яка є частиною п'ятого видання Класифікації ендокринних та нейроендокринних пухлин ВООЗ, NIFTP знаходиться в групі неоплазій із низьким ризиком [3].

Проведений у 2018 році метааналіз показав, що близько 9% від усіх випадків ПК складають NIFTP, які найбільш поширені в Західній Європі (13,3%), а найменш поширені в Азії (1,6%) [4]. Проте, згід-

но з метааналізом 2021 року, поширеність NIFTP була дещо нижчою: 6% від усіх випадків ПК (9,6% в Європі та 2,1% в Азії) [5]. Це зниження оцінки поширеності NIFTP у порівнянні з початковими даними, ймовірно, пов'язане зі спаданням рівня діагностування NIFTP, зафіксованого метааналізом, яке почало відбуватися після 2017 року [5]. Можна припустити, що це зниження є наслідком запровадження жорсткіших критеріїв для діагностики NIFTP у 2018 році [6]. Середній вік пацієнтів із NIFTP – 55 років, 74% з них становлять жінки [7].

Аналіз 319 випадків NIFTP, встановлених із 2016 по 2022 рік, показав, що близько 12% із них є мультифокальними, а 23% випадків представлених NIFTP, що асоційовані з іншими доброякісними або злоякісними утворами [8]. 60,1% із 68 випадків NIFTP супроводжувалися іншими утворами (переважно вузловим зобом), а в п'яти випадках NIFTP супроводжувала злоякісна пухлина, здебільшого папілярна мікрокарцинома (ПМК) [7]. Водночас, ретроспективний огляд показав, що 46,3% пацієнтів із NIFTP мали також ПК, серед яких ПМК становили 86,5% [9].

Більшість наявних досліджень показують повну відсутність метастазування в пацієнтів із NIFTP (табл. 1), проте кілька все ж випадають

Таблиця 1. Порівняння результатів досліджень злоякісного потенціалу NIFTP

Table 1. Comparison of research findings on the malignant potential of NIFTP

Дослідження Study	Розмір вибірки Sample size n	Папіли Papillae %	Супутні карциноми Concomitant carcinomas %	BRAF мутації BRAF mutations	Частота метастазування Metastasis frequency %
Nikiforov et al., 2016 [1]	109	<1	–	3,7% (BRAF ^{K601E})	0
Rosario et al., 2016 [11]	129	<1	–	–	0
Thompson, 2016 [12]	77	–	–	–	0
Xu et al., 2017 [13]	79	<1	0	–	0
	105	<1	18	10% (BRAF ^{V600E})	3
Cho et al., 2017 [14]	95	0	19	0% (BRAF ^{V600E}) 4% (BRAF ^{K601E})	2 *
Parente et al., 2018 [10]	100	0	0	–	6
Gupse Turan, 2021 [15]	84	0	12	–	0

Примітка. * – метастази неасоційовані з супутніми мікрокарциномами чи іншими формами раку.

Note. * – metastases not associated with concomitant microcarcinomas or other forms of cancer.

Огляди

з цього оптимістичного ряду. Наприклад, із проаналізованих 100 випадків уніфокальних пухлин, що відповідали критеріям NIFTP, у 5 пацієнтів були метастази в лімфовузлах, і одна людина мала віддалений метастаз у легені. Майже у 80% пацієнтів із цієї вибірки була проведена тотальна тиреоїдектомія, а в 44% – радіоїодтерапія [10].

Представлений опис випадку виявлення метастазу в кістці в 38 річної жінки після тотальної тиреоїдектомії, у результаті якої була знайдена NIFTP, також ставить під сумнів доброякісну природу цих пухлин [16]. Повідомлено про ще один клінічний випадок метастазу в лімфовузол [17]. Тому не дивно, що деякі автори вважають, що NIFTP може бути передраковим станом [18].

Можемо припустити, що рідкісні випадки виявлення метастазів у пацієнтів із NIFTP пояснюються і причинами, безпосередньо не пов'язаними з NIFTP, наприклад, непоміченими ПМК, які часто їх супроводжують, або помилковою класифікацією фолікулярного варіанта ПК (ФВПК) як NIFTP. Попри зазначені суперечності, оптимальним лікуванням односторонніх NIFTP на сьогодні вважається гемітиреоїдектомія, якщо повне видалення ЩЗ не показано через інші причини [19].

Патогістологічні критерії для діагностування NIFTP

Визначення пухлини як NIFTP можливе лише на основі патогістологічного висновку за умови відповідності чітким критеріям [1]. Надалі ці критерії були допрацьовані й тепер є обов'язковими [6]:

- інкапсуляція вузла або чітка демаркація;
- відсутність судинної або капсулярної інвазії;
- «nuclear score» – 2–3 бали;
- фолікулярний патерн росту з повною відсутністю справжніх папіл та псамомних тілець. Солідні, трабекулярні, інсулярні ділянки можуть становити до 30% пухлини;
- відсутність некрозів та не більше 3 мітозів на 2 мм².

Крім того, у 2018 році був доданий рекомендований, але не обов'язковий для постановки діагнозу NIFTP, критерій «відсутність BRAF^{V600E}, BRAF^{V600E} – подібних мутацій та інших мутацій, асоційованих з високим ризиком, наприклад TERT, TP53) мутацій».

Варто зазначити, що «nuclear scoring» система, яка згадується вище, була розроблена для

оцінки наблизеності ядерних ознак (форма та розмір, ірегулярність ядерної мембрани та псевдовключення, характеристики хроматину) до таких у ПК. Залежно від морфології, утвору можуть присуджуватися від 0 до 3 балів, де 0 означає повну відсутність ознак характерних для ПК. Під 2 балами розуміються помірно виражені ядерні ознаки ПК, тоді як пухлини з «nuclear score» 3 рекомендовано перевіряти на наявність BRAF^{V600E} та інших мутацій [1].

Найважливішою зміною в критеріях 2018 року стало повне виключення з NIFTP пухлин, що містять добре сформовані папіли незалежно від їх кількості (оригінальні критерії допускали до 1% справжніх папіл). Це обмеження було введено після появи ретроспективних аналізів, які свідчили про можливість метастазування в пухлин, класифікованих як NIFTP [1, 10, 14]. Також прийшли до висновку, що критерій, який допускає наявність певної кількості папіл, розширює простір для можливих діагностичних помилок [6].

Крім того, оскільки первинна вибірка не включала пухлини розміром менше сантиметра та розміром понад 4 см, а також пухлини з онкоцитарними ознаками [1], лікарі часто обирали для таких NIFTP більш агресивні методи лікування. Проте незадовго після виділення NIFTP, прийшли до висновку, що клінічна поведінка пухлин більших від 7 см не відрізняється від такої у менших за розміром NIFTP [13].

Пізніше проаналізували поведінку субсантиметрових пухлин, які відповідали всім критеріям NIFTP, але частіше класифікувалися як ПМК, та пухлин з онкоцитарними ознаками. Виявилось, що субсантиметрові пухлини мають низький злоякісний потенціал [20]. Пухлини з онкоцитарними ознаками характеризуються повільним перебігом та мають подібні до таких у NIFTP молекулярний профіль та поведінку [21]. Крім того, останні дослідження вказують на те, що ризик злоякісності онкоцитарних пухлин у цілому подібний до їх фолікулярних відповідників [22].

Молекулярний профіль NIFTP

Ще однією відмінністю між оригінальними критеріями та критеріями визначення NIFTP 2018 року є додана рекомендація бути більш прискіпливими при діагностиці пухлин, що мають мутації, асоційовані з високим ризиком, зокрема BRAF^{V600E}, BRAF^{V600E} – подібних мутацій, TERT, TP53 [6].

Ще на початку встановили, що близько 80% NIFTP мали певні мутації, найпоширенішими з яких були RAS-мутації, зокрема NRAS, а також часто визначалися PPARG fusion та THADA fusion [1]. Одна пухлина з оригінальної вибірки містила BRAF^{K601E} мутацію.

Порівняння молекулярного профілю NIFTP (табл. 2) показує, що він ближчий до молекулярного профілю фолікулярної аденоми та інкапсульованого ФВПК, ніж до класичної ПК (КПК).

Виділяють три фенотипи NIFTP на ультрасонограмі: тип А найпоширеніший (63,3%) характеризується овальною формою та солідною будовою, ці вузли можуть бути гіпо-, гіпер- або ізоехогенними, можуть мати або не мати гало. До типу Б (23,3%), були віднесені кістозні утвори з/або без гало; а до типу С (13,3%) належать гіпоехогенні солідні маси, які мають такі підозрілі ознаки, як нерегулярні контури, мікрокальцифікати тощо [40].

За ACR-TIRADS класифікацією NIFTP найчастіше опиняються в TR 4 (55%) та TR 3 (34%)

Таблиця 2. Порівняння молекулярного профілю NIFTP з іншими неоплазіями ЩЗ

Table 2. Comparison of the molecular profile of NIFTP with other thyroid neoplasms

Мутація Mutation	NIFTP, %	Фолікулярні аденоми Follicular adenomas %	Інкапсульований ФВПК Encapsulated follicular variant of papillary carcinoma %	КПК Conventional papillary carcinoma %
RAS:	25–40 [23, 24]	28,8–48 [25, 26]	51,2–75 [23, 27]	0–1,7 [25, 28]
NRAS	25 [23]	17,5 [25]	39 [23]	0 [28]
HRAS	8,8 [24]	7 [25]	9,7 [23]	0 [28]
KRAS	5,8 [24]	3,5 [25]	2,4 [23]	0 [28]
BRAF:	0 [23]	1,8 [25]	7,6–17 [25, 28]	72 [25]
BRAF ^{V600E}	0 [23, 29]	0 [30]	2,4–6 [23, 31]	48,15–61,9 [29, 32]
BRAF ^{K601E}	0–3 [23, 27]	*	2 [31]	0,7 [33]
PAX8-PPARγ fusion	11 [34]	4–13 [26, 35]	3,5–16,6 [36, 37]	0 [35]

Примітка. * – кілька зафіксованих випадків у літературі [38].

Note. * – several documented cases in the literature [38].

Подібний висновок зробили при порівнянні молекулярного профілю 32 пухлин NIFTP з 14 ПК з екстенсивним фолікулярним ростом, 4 інвазивними ФВПК та 11 фолікулярними аденомами, тобто молекулярний профіль NIFTP був більш подібним до такого у фолікулярних аденомах [27].

NIFTP на ультрасонограмі

Картина УЗД NIFTP не має суттєвих відмінностей від такої у фолікулярних аденомах чи карциномах. NIFTP частіше виглядають солідними (96%) гіпоехогенними (72%) вузлами з перинодулярною васкуляризацією (58,6%), рівними контурами (93%), круглої або овальної форми, горизонтальної орієнтації (95%), без ехогенних вогнищ (86%) та гало (58,6%) [39].

категоріях. Подібний розподіл по ACR-TIRADS категоріях характерний також для фолікулярних аденом та карцином [39].

Цитологічна картина NIFTP

Внаслідок неможливості дооперативного встановлення NIFTP, Bethesda не передбачає для них окремої категорії [41]. Тому після цитоморфологічного аналізу NIFTP опиняються в одній із 6 чинних категорій. Тож закономірним є деяке зниження ризику злоякісності для кожної з категорій Bethesda після запровадження NIFTP, особливо для тих категорій, до яких цитологи відносять NIFTP найчастіше (табл. 3).

Попри те, що виділення NIFTP вже впливає на цитологічну діагностику, цитоморфологи все ще не мають надійних інструментів дифе-

Огляди

Таблиця 3. Вплив виділення NIFTP на ризик злякисності для категорій Bethesda**Table 3.** The impact of introduction of NIFTP on the risk of malignancy for Bethesda categories

Категорія Bethesda Bethesda category	Відсоток присвоєння різних категорій Bethesda пухлинам NIFTP Percentage of NIFTP assigned to different Bethesda categories % [8, 41]	Зниження ризику злякисності для категорій Bethesda після виключення NIFTP Reduction in risk of malignancy for Bethesda categories after excluding NIFTP % [42]
I. Неінформативна або незадовільна біопсія I. Uninformative or unsatisfactory biopsy	3–5	1,3
II. Доброякісні утвори II. Benign tumors	10–13	2,4
III. Атипія невизначеного значення III. Atypia of undetermined significance	30–49	6,4
IV. Фолікулярна неоплазія або підозра на фолікулярну неоплазію IV. Follicular neoplasm or suspicious for a follicular neoplasm	17–21	7,1
V. Підозра на злякисність V. Suspicious for malignancy	12–24	9,1
VI. Злякисна пухлина VI. Malignant tumor	4–8	2,6

ренціації NIFTP. Лише такі ознаки, як псамомні тільця та справжні папіли дозволяють з високою вірогідністю виключити NIFTP ще на етапі цитологічного висновку [6, 43]. Досі проводиться велика кількість досліджень цитологічної картини NIFTP та її порівняння з цитограмами інших пухлин ЩЗ, що мають на меті розробку критеріїв диференціації NIFTP на доопераційному етапі.

У пунктатах тонкоголкової пункційної біопсії NIFTP частіше характеризується високою клітинністю, незначною кількістю здебільшого щільного колоїду та переважанням у зразку мікрофолікулів і невеликих кластерів клітин (до 50 клітин у кластері) [44], а також присутністю ізольованих клітин. Дуже поширеною цитологічною ознакою NIFTP є накладання ядер у кластерах. На цитологічних мазках близько 79% випадків NIFTP були відсутні макрофаги та багатоядерні макрофаги [45]. Проте варто зазначити, що відсутність всіх цих ознак все ще не виключає NIFTP.

Порівняння архітектури NIFTP та ФВПК показує, що для NIFTP є більш характерним переважання мікрофолікулів: 38-89% у NIFTP, проти 12-50% у ФВПК [46, 47]. Водночас, одношарові пласти клітин зустрічаються в NIFTP рідше (57%), ніж у КПК (100%) [48].

Для діагностування NIFTP важливою є наявність у клітинах із пунктатів утвору ядерних

ознак ПК. Зокрема у 91-100% NIFTP спостерігається збільшення розмірів ядер, у 57-95% випадків ядра мають овальну форму, у 63-86% випадків ядерний хроматин дрібнодисперсний, у 60-86% випадків поверхня ядра ірегулярна [44, 45].

Більш за все NIFTP та ПК відрізняються наявністю псевдовключень в ядрах їх клітин. Ядерні псевдовключення зустрічаються в цитологічних препаратах NIFTP рідше, ніж у КПК [44, 45]. Псевдовключення були наявні лише в 4% NIFTP, проти 19% в інкапсульованих ФВПК та 26% – у ФВПК загалом [46]. Також псевдовключення були відсутні в 72% NIFTP, і лише 22% мали не менше 3-х псевдовключень, на противагу – у ФВПК лише 22% не мали псевдовключень і майже в 57% зустрічалося 3 і більше [47]. Для порівняння, 93% ПК мають не менше 3-х псевдовключень у пунктатах [49].

Як бачимо, цитоморфологічні характеристики ядер клітин ПК менш виражені в NIFTP. Представленість кожної окремої ядерної ознаки зазвичай є найбільшою серед КПК, дещо меншою у ФВПК і найнижчою у NIFTP [43, 46, 47].

Попри те, що порівняння показує відсутню різницю в представленості деяких ядерних ознак у NIFTP та ПК, вона не може бути використана для вірогідної диференціації між ними в пунктатах.

Порівняльний аналіз 6 випадків NIFTP з 11 випадками КПК та 9 випадками ФВПК показав, що різниця також спостерігається в наявності ірегулярних розгалужених або закручених пластів, які часто виявлялися в КПК (91 та 54% відповідно) і меншою мірою у ФВПК (56 та 22% відповідно), проте не були знайдені в NIFTP. Крім того, на користь ПК свідчило лінійне розташування груп клітин паралельно напрямку руху предметного скла при виготовленні мазка. Також помітною є різниця в наявності колоїду у вигляді жувальної гумки, який був виявлений лише в одному випадку NIFTP з 6, але був присутній у 54% випадків КПК і 67% випадків ФВПК [43]. У деяких дослідженнях ця різниця є навіть чіткішою: 0% випадків серед NIFTP та 18% – серед ФВПК [47].

За результатами ретроспективного аналізу прийшли до висновку, що оцінка ядерних ознак за системою, в якій кожному випадку присвоювалося від 0 до 3 балів, залежно від наявності або відсутності таких 3-х ознак (дрібнодисперсний ядерний хроматин, виразні ядерця, ірегулярність ядерної поверхні) дозволяє диференціювати між NIFTP та доброякісними вузлами з доволі високими чутливістю (91%) та негативним прогностичним значенням (93%), проте цей метод мав порівняно низькі специфічність (63%) та позитивне прогностичне значення (58%) [50].

Оригінальний метод диференціації між NIFTP та КПК дозволив визначити 8 цитологічних ознак залежно від наявності чи відсутності яких в пунктатах нараховуються або не нараховуються бали [48]. До цих ознак належать: псевдовключення, ядерні борозни, пиловидний хроматин, справжні папілярні кластери, мотузкоподібний колоїд, багатоядерні гігантські клітини, псамомні тільця та кістовидна дегенерація. Кожна ознака відповідає 1 балу. Абсолютна більшість пунктів NIFTP та ФВПК отримують 2 (34% і 30% для NIFTP та ФВПК відповідно) або 3 (63% для обох типів) бали. Водночас 87% КПК набирають 4 і більше, що дозволяє розрізнити NIFTP та КПК з доволі високою чутливістю (87,5%) та специфічністю (100%).

Можливі шляхи розв'язання проблеми доопераційної диференціації NIFTP?

Хоча більшість авторів сходяться до висновку, що NIFTP не може бути диференційованою від ФВПК сучасними методами до отримання

гістологічного висновку, на нашу думку, припустимо розглядати ці два утвори в одній когорті на доопераційному етапі.

Цей висновок пов'язаний із тим, що інкапсульовані ФВПК, які становлять 78% від усіх ФВПК [51, 52] і є найбільш подібними до NIFTP за всіма ознаками, характеризуються порівняно сприятливим прогнозом серед ПК. Лише в близько 5% пацієнтів з інкапсульованою формою спостерігаються метастази в лімфовузлі [51]. Аналіз ризику метастазування між інкапсульованими, частково інкапсульованими, або чітко демаркованими та інфільтративними ФВПК дозволив виявити метастазування в лімфовузлі лише в пацієнтів з інфільтративними пухлинами (78% випадків) [53]. Звичайно, що в дослідженнях, проведених до 2016 року, інкапсульовані ФВПК розглядалися разом із NIFTP, що могло дещо знизити визначений ризик метастазування неінвазивних ФВПК у таких роботах. Однак, обидві пухлини демонструють менш агресивну поведінку ніж більшість ПК, тому можуть розглядатися разом на доопераційному етапі.

Попри це, виділення нового типу пухлин, які мають ядерні ознаки ПК, але не схильні до інвазії та метастазування, перевернуло погляди на цитологічну діагностику ПК в цілому. Раптово виявилось, що до VI категорії Bethesda можуть потрапляти утвори, які не потребують настільки агресивного лікування, як більшість ПК. Варто також нагадати, що початкові оцінки поширеності NIFTP були значно більшими ніж сучасні. Саме тому, одразу після виділення NIFTP, гостро постала проблема гіпердіагностики ПК.

Багато лікарів бачили її рішення в запровадженні жорсткіших діагностичних критеріїв для ПК. Так, пропонують відносити до шостої категорії лише ті випадки, у яких крім інших ядерних ознак, виявляються папіли або псамомні тільця та/або часті ядерні псевдовключення [54].

Проте деякі сучасні дослідження ставлять під сумнів доцільність таких змін у діагностиці. Так, аналіз 207 гістологічно верифікованих ТАПБ ЩЗ, отриманих із 2010 по 2014 роки й віднесених до V та VI категорій Bethesda, дозволив прийти до висновку, що суворі діагностичні критерії, хоча і допомагають цитологам сформулювати висновок у деяких підозрілих випадках, все ж не повинні бути обов'язковими у випадках із вираженими ядерними ознаками [49]. Після застосування вільніших критеріїв, якими послу-

Огляди

говувалися до 2016 року, до VI категорії не було віднесено жодної NIFTP.

Тому можливо проблема полягає не стільки в самій диференціації між NIFTP та рештою ПК, скільки у виявленні цитоморфологічних ознак, які б чітко корелювали з їх поведінкою з високими показниками специфічності та чутливості.

Хоча більшість NIFTP на етапі цитологічної діагностики відносять до третьої та четвертої категорій Bethesda, це не означає, що усталені за десятиріччя методи доопераційної діагностики ПК не потребують подальшого розвитку. На нашу думку, виділення NIFTP як окремого типу пухлин, може стати необхідним поштовхом до змін.

Початково діагностичні критерії для NIFTP розроблялися на основі гістологічних ознак цих пухлин. Неможливо прямо перенести гістологічні поняття, такі як NIFTP, у цитологічну діагностику. Для цього необхідно враховувати особливості та обмеження цитологічного методу. Суттєвою різницею в роботі гістологів і цитологів є можливість гістологів безпосередньо спостерігати основні ознаки агресивної поведінки клітин злоякісних пухлин - інвазії в капсулу або судини. Тоді як цитологи змушені робити висновки про злоякісність пухлини найчастіше на основі ознак, які прямо не пов'язані з процесами інвазії та метастазування, хоча і корелюють із ними в переважній більшості випадків. Наслідком цього обмеження цитоморфологічного методу є існування IV категорії Bethesda в її сучасному вигляді. Протягом десятиліть цитологи впевнено застосовували ці критерії. Проте в наш час накопичилося багато доказів, що деякі типи ПК мають низький ризик метастазування, внаслідок чого, лікування за допомогою геміотиреоїдектомії може бути адекватним для них. Оскільки на основі цитологічних ознак неможливо розрізнити всі гістологічні типи ПК, більш доцільним є пошук методів прогнозування поведінки таких пухлин на основі їх цитоморфологічних ознак та молекулярного профілю, якщо такий досліджувався.

З роками з'являється все більше робіт, які мають на меті виявлення надійних ознак, що асоційовані з більшою агресивністю ПК. При аналізі тонкогілкових пункційних біопсій 226 гістологічно верифікованих випадків ПК. Дослідники призначали аспіратам від 0 до 2 балів за вираженістю таких цитологічних ознак: компоненти фону (лімфоцити, багатоядерні гігантські клі-

тини), цитологічна архітектура (клітинність та міцність міжклітинних зв'язків), характеристики цитоплазми та ядра (ядерно-цитоплазматичне відношення, розмір ядра, псевдовключення) [55]. Було виявлено, що такі ознаки, як псевдовключення, розмір ядер, клітинність та міцність міжклітинних зв'язків корелювали з інвазіями в капсулу та метастазуванням у лімфовузлі. Водночас, компоненти фону та ірегулярність ядерної мембрани не могли бути використані для прогнозування інвазій та метастазів.

Також над розробкою критеріїв для прогнозування поведінки ПК працюють і співробітники ДУ «Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Зокрема, було проведено дослідження можливості прогнозування чутливості пухлин до радіоїодтерапії та виявлено зв'язок між розвитком радіоїодрезистентності та наявністю в пунктатах пухлини клітин, які експресують цитокератин-17 [56]. Якщо експресія цитокератину-17 визначається в більше ніж 10% тиреоцитів пунктату, з 70% вірогідністю прогнозується розвиток радіоїодрезистентних метастазів. Крім того, було виявлено перспективні цитоморфологічні ознаки, що можуть бути використані для прогнозування поведінки пухлин. Наприклад, наявність у пухлині особливого субклону (S-клітини), корелює з більшою агресивністю та більшим ризиком розвитку радіоїодрезистентних метастазів [57].

Висновки

NIFTP – порівняно нова класифікаційна категорія пухлин ЩЗ. Попри відносно низьку частку серед утворів ЩЗ, відокремлення NIFTP, як окремої не злоякісної сутності, перевернуло погляди лікарів на діагностику ПК.

Хоча без згадок NIFTP не проходить майже жодне обговорення стану цитологічної діагностики ПК, на жаль, на сьогодні не існує загальноновизнаних методів доопераційного виявлення NIFTP.

Проте, з моменту виділення цього типу пухлин як окремої категорії, багато публікацій було присвячено пошуку вірогідних ультрасонографічних, цитоморфологічних та молекулярних відмінностей між NIFTP та іншими утворами ЩЗ. У результаті чого, було запропоновано методи, що на думку їх авторів, дозволятимуть із

досить високою точністю диференціювати між NIFTP, доброякісними вузлами та КПК. Проте більшість наявних робіт однотайні у висновку, що виключити ФВПК, особливо його інкапсульовану форму, можливо лише після ретельного обстеження утвору на наявність справжніх папіл, інвазій у капсулу та кровonosні судини.

Хоча такий результат і може розчарувати, це все ж не привід для цитологів опускати руки, оскільки вони постійно мають справу з подібними обмеженнями цитологічного методу. На нашу думку, враховуючи низький ризик метастазування інкапсульованих ФВПК, прийнятним є розглядати їх в одній когорті з NIFTP на доопераційному етапі при можливих подальших доопрацюваннях критеріїв діагностики ПК. Тому, на нашу думку, існування NIFTP може стати додатковим стимулом для цитологічної спільноти до розробки й запровадження класифікації ПК, яка ґрунтується на цитоморфологічних та імунохімічних критеріях оцінки ризику метастазування. І можливо колись у майбутньому в VI категорії Bethesda з'являться підкласи ПК із високим та, можливо, ПК із низьким ризиком агресивної поведінки.

Список використаної літератури

- Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, Baloch ZW, Basolo F, Thompson LD, et al. Nomenclature revision for encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a paradigm shift to reduce overtreatment of indolent tumors. *JAMA Oncol.* 2016 Aug 1;2(8):1023-9. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.0386.
- Mehta V, Naraparaju A, Liao D, Davies L, Haugen BR, Kopp PA, et al. What's in a name? A cost-effectiveness analysis of the noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features' nomenclature revision. *Thyroid.* 2022 Apr;32(4):421-8. doi: 10.1089/thy.2021.0486.
- Christofer Juhlin C, Mete O, Baloch ZW. The 2022 WHO classification of thyroid tumors: novel concepts in nomenclature and grading. *Endocr Relat Cancer.* 2022 Dec 22;30(2):e220293. doi: 10.1530/ERC-22-0293.
- Bychkov A, Jung CK, Liu Z, Kakudo K. Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features in Asian practice: perspectives for surgical pathology and cytopathology. *Endocr Pathol.* 2018 Sep;29(3):276-88. doi: 10.1007/s12022-018-9519-6.
- Rana C, Vuong HG, Nguyen TQ, Nguyen HC, Jung CK, Kakudo K, et al. The incidence of noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features: a meta-analysis assessing worldwide impact of the reclassification. *Thyroid.* 2021 Oct;31(10):1502-13. doi: 10.1089/thy.2021.0158.
- Nikiforov YE, Baloch ZW, Hodak SP, Giordano TJ, Lloyd RV, Seethala RR, et al. Change in diagnostic criteria for noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillarylike nuclear features. *JAMA Oncol.* 2018 Aug 1;4(8):1125-6. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.1446.
- Canini V, Leni D, Pincelli AI, Scardilli M, Garancini M, Villa C, et al. Clinical-pathological issues in thyroid pathology: study on the routine application of NIFTP diagnostic criteria. *Sci Rep.* 2019 Sep 12;9(1):13179. doi: 10.1038/s41598-019-49851-1.
- Alzumaili BA, Krumeich LN, Collins R, Kravchenko T, Ababneh EI, Fisch AS, et al. A comprehensive study on the diagnosis and management of noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features. *Thyroid.* 2023 May;33(5):566-77. doi: 10.1089/thy.2023.0035.
- Song SJ, LiVolsi VA, Montone K, Baloch Z. Pre-operative features of non-invasive follicular thyroid neoplasms with papillary-like nuclear features: An analysis of their cytological, Gene Expression Classifier and sonographic findings. *Cytopathology.* 2017 Dec;28(6):488-94. doi: 10.1111/cyt.12501.
- Parente DN, Kluijfhout WP, Bongers PJ, Verzijl R, Devon KM, Rotstein LE, et al. Clinical safety of renaming encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma: Is NIFTP truly benign? *World J Surg.* 2018 Feb;42(2):321-6. doi: 10.1007/s00268-017-4182-5.
- Rosario PW, Mourão GF, Nunes MB, Nunes MS, Calsolari MR. Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features. *Endocr Relat Cancer.* 2016 Dec;23(12):893-7. doi: 10.1530/ERC-16-0379.
- Thompson LD. Ninety-four cases of encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma: A name change to Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-like Nuclear Features would help prevent overtreatment. *Mod Pathol.* 2016 Jul;29(7):698-707. doi: 10.1038/modpathol.2016.65.
- Xu B, Tallini G, Scognamiglio T, Roman BR, Tuttle RM, Ghossein RA. Outcome of large noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features. *Thyroid.* 2017 Apr;27(4):512-7. doi: 10.1089/thy.2016.0649.
- Cho U, Mete O, Kim MH, Bae JS, Jung CK. Molecular correlates and rate of lymph node metastasis of non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features and invasive follicular variant papillary thyroid carcinoma: the impact of rigid criteria to distinguish non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features. *Mod Pathol.* 2017 Jun;30(6):810-25. doi: 10.1038/modpathol.2017.9.
- Turan G, Özkara SK. Pathological findings of the retrospective diagnosis of NIFTP (non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features) in 84 cases from Turkey and systematic review. *Ann Diagn Pathol.* 2021 Aug;53:151764. doi: 10.1016/j.anndiagnpath.2021.151764.
- Fakhar Y, Khooei A, Aghaee A, Mohammadzadeh Kosari H, Wartofsky L, Zakavi SR. Bone metastasis from noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP); a case report. *BMC Endocr Disord.* 2021 Nov 4;21(1):221. doi: 10.1186/s12902-021-00883-7.
- Campenni A, Torregrossa L, Ruggeri RM, Ovčariček PP, Siracusa M, Giovannella L. Nodal metastasis in noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP). *Endocrine.* 2024 Feb 10. doi: 10.1007/s12020-024-03719-1.
- Kurtulmuş N, Tokat F, Düren M, Kaya H, Ertaş B, İnce Ü. Expression of vascular endothelial growth factor in follicular cell-derived lesions of the thyroid: Is NIFTP benign or precancerous? *Turk J Surg.* 2022 Mar 28;38(1):60-6. doi: 10.47717/turksurg.2022.5318.
- Ferris RL, Nikiforov Y, Terris D, Seethala RR, Ridge JA, Angelos P, et al. AHNS Series: Do you know your guidelines? AHNS Endocrine Section Consensus Statement: State-of-the-art thyroid surgical recommendations in the era of noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features. *Head Neck.* 2018 Sep;40(9):1881-8. doi: 10.1002/hed.25141.
- Xu B, Farhat N, Barletta JA, Hung YP, Biase D, Casadei GP, et al. Should subcentimeter non-invasive encapsulated, follicular variant of papillary thyroid carcinoma be included in the noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features category? *Endocrine.* 2018 Jan;59(1):143-50. doi: 10.1007/s12020-017-1484-1.
- Xu B, Reznik E, Tuttle RM, Knauf J, Fagin JA, Katabi N, et al. Outcome and molecular characteristics of non-invasive encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma with oncocytic features. *Endocrine.* 2019 Apr;64(1):97-108. doi: 10.1007/s12020-019-01848-6.
- Lin D, Hanna CA, Frost A, Wrenn A, Eltoum I. Oncocytic/Hürthle cell lesions have the same implied risk of neoplasm/malignancy as their follicular counterparts. *Cytopathology.* 2024 Nov;35(6):733-7. doi: 10.1111/cyt.13424.

Огляди

23. Lee HS, Lee JW, Park JH, Kim WS, Han HS, Lee SE. Comprehensive analysis for diagnosis of preoperative non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features. *PLoS One*. 2019 Jul 5;14(7):e0218046. doi: 10.1371/journal.pone.0218046.
24. Vignali P, Proietti A, Macerola E, Poma AM, Torregrossa L, Ugolini C, et al. Clinical-pathological and molecular evaluation of 451 NIFTP patients from a Single Referral Center. *Cancers (Basel)*. 2022 Jan 14;14(2):420. doi: 10.3390/cancers14020420.
25. Schulten HJ, Salama S, Al-Ahmadi A, Al-Mansouri Z, Mirza Z, Al-Ghamdi K, et al. Comprehensive survey of HRAS, KRAS, and NRAS mutations in proliferative thyroid lesions from an ethnically diverse population. *Anticancer Res*. 2013 Nov;33(11):4779-84.
26. Nikiforova MN, Lynch RA, Biddinger PW, Alexander EK, Dorn GW 2nd, Tallini G, et al. RAS point mutations and PAX8-PPAR gamma rearrangement in thyroid tumors: evidence for distinct molecular pathways in thyroid follicular carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 May;88(5):2318-26. doi: 10.1210/jc.2002-021907.
27. Johnson DN, Furtado LV, Long BC, Zhen CJ, Wurst M, Mujacic I, et al. Noninvasive follicular thyroid neoplasms with papillary-like nuclear features are genetically and biologically similar to adenomatous nodules and distinct from papillary thyroid carcinomas with extensive follicular growth. *Arch Pathol Lab Med*. 2018 Jul;142(7):838-50. doi: 10.5858/arpa.2017-0118-OA.
28. Di Cristofaro J, Marcy M, Vasko V, Sebag F, Fakhry N, Wynford-Thomas D, et al. Molecular genetic study comparing follicular variant versus classic papillary thyroid carcinomas: association of N-ras mutation in codon 61 with follicular variant. *Hum Pathol*. 2006 Jul;37(7):824-30. doi: 10.1016/j.humpath.2006.01.030.
29. Kim H, Kim BH, Kim YK, Kim JM, Oh SY, Kim EH, et al. Prevalence of BRAFV600E mutation in follicular variant of papillary thyroid carcinoma and non-invasive follicular tumor with papillary-like nuclear features (NIFTP) in a BRAFV600E prevalent area. *J Korean Med Sci*. 2018 Jan 24;33(27):e75. doi: 10.3346/jkms.2018.33.e75.
30. Yu L, Ma L, Tu Q, Zhang YI, Chen Y, Yu D, et al. Clinical significance of BRAF V600E mutation in 154 patients with thyroid nodules. *Oncol Lett*. 2015 Jun;9(6):2633-8. doi: 10.3892/ol.2015.3119.
31. Kim M, Jeon MJ, Oh HS, Park S, Kim TY, Shong YK, et al. BRAF and RAS mutational status in noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features and invasive subtype of encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma in Korea. *Thyroid*. 2018 Apr;28(4):504-10. doi: 10.1089/thy.2017.0382.
32. Wahid MHA, Almudhafar RH. Comparative BRAF V600E immunohistochemical expression in differentiated thyroid tumors with papillary features. *J Med Life*. 2022 Apr;15(4):520-5. doi: 10.25122/jml-2021-0415.
33. Murugan AK, Qasem E, Al-Hindi H, Shi Y, Alzahrani AS. Classical V600E and other non-hotspot BRAF mutations in adult differentiated thyroid cancer. *J Transl Med*. 2016 Jul 7;14(1):204. doi: 10.1186/s12967-016-0958-x.
34. Brandler TC, Liu CZ, Cho M, Zhou F, Cangiarella J, Yee-Chang M, et al. Does noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP) have a unique molecular profile? *Am J Clin Pathol*. 2018 Oct 1;150(5):451-60. doi: 10.1093/ajcp/aqy075.
35. Marques AR, Espadinha C, Catarino AL, Moniz S, Pereira T, Sobrinho LG, et al. Expression of PAX8-PPAR gamma 1 rearrangements in both follicular thyroid carcinomas and adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Aug;87(8):3947-52. doi: 10.1210/jcem.87.8.8756.
36. Rivera M, Ricarte-Filho J, Knauf J, Shaha A, Tuttle M, Fagin JA, et al. Molecular genotyping of papillary thyroid carcinoma follicular variant according to its histological subtypes (encapsulated vs infiltrative) reveals distinct BRAF and RAS mutation patterns. *Mod Pathol*. 2010 Sep;23(9):1191-200. doi: 10.1038/modpathol.2010.112.
37. Serrano A, Sun W, Liu C, Simsir A, Cangiarella J, Brandler T, et al. How does noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP) compare to encapsulated and nonencapsulated follicular variants of papillary thyroid carcinoma? An examination into next-generation sequencing molecular profiles. *Amer J Clin Pathol*. 2019;152(suppl. 1):50s-51s. doi: 10.1093/ajcp/aqz113.033.
38. Macerola E, Torregrossa L, Ugolini C, Bakkar S, Vitti P, Fadda G, et al. BRAFK601E mutation in a follicular thyroid adenoma: a case report. *Int J Surg Pathol*. 2017 Jun;25(4):348-51. doi: 10.1177/1066896916688083.
39. Ni X, Xu S, Zhang B, Zhan W, Zhou W. Clinical and sonographic features of noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features: a retrospective study. *Ultrasound Q*. 2023 Mar 1;39(1):23-31. doi: 10.1097/RUQ.0000000000000586.
40. Liu R, Gao L, Xia Y, Li X, Liao Q, Jiang Y, et al. Three ultrasound phenotypes of non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features proposed for imaging-pathology analysis: single center experience. *Gland Surg*. 2021 Jan;10(1):307-18. doi: 10.21037/gs-20-612.
41. Bongiovanni M, Giovanella L, Romanelli F, Trimboli P. Cytological diagnoses associated with noninvasive follicular thyroid neoplasms with papillary-like nuclear features according to the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid*. 2019 Feb;29(2):222-8. doi: 10.1089/thy.2018.0394.
42. Ali SZ, Baloch ZW, Cochand-Priollet B, Schmitt FC, Vielh P, VanderLaan PA. The 2023 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2023 Sep;33(9):1039-44. doi: 10.1089/thy.2023.0141.
43. Legesse T, Parker L, Heath J, Staats PN. Distinguishing non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP) from classic and invasive follicular-variant papillary thyroid carcinomas based on cytologic features. *J Am Soc Cytopathol*. 2019 Jan-Feb;8(1):11-7. doi: 10.1016/j.jasc.2018.07.004.
44. Zhang Z, Chhieng D, Harshan M, Zheng X, Zakowski M. Cytological features of noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP). *J Am Soc Cytopathol*. 2019 Jan-Feb;8(1):5-10. doi: 10.1016/j.jasc.2018.07.007.
45. Yan L, Sethi S, Park JW. Cytologic and clinical features of NIFTP: Can we diagnose based on preoperative fine-needle aspiration. *Diagn Cytopathol*. 2019 Dec;47(12):1259-66. doi: 10.1002/dc.24309.
46. Chandler JB, Colunga M, Prasad ML, Callender GG, Quinn C, Chhieng D, et al. Identification of distinct cytomorphologic features in the diagnosis of NIFTP at the time of preoperative FNA: Implications for patient management. *Cancer Cytopathol*. 2017 Nov;125(11):865-75. doi: 10.1002/cncy.21910.
47. Ng D, Can NT, Ma Z, Zante A, Ljung BM, Khanafshar E. Cytomorphologic features of noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP): a comparison with infiltrative follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *J Basic Clin Med*. 2017 Mar;6(1):51-6.
48. Koshikawa T, Fujita N, Ueda N, Ota Y, Sasaki E, Murakami Y, et al. Important cytological findings for distinction between follicular variant and conventional papillary thyroid carcinoma, including noninvasive follicular thyroid tumors with papillary-like nuclear features. *Endocr J*. 2019 May 28;66(5):475-83. doi: 10.1507/endocrj.EJ18-0525.
49. Elsheikh TM, Thomas M, Brainard J, Di Marco J, Manosky E, Springer B, et al. Papillae, psammoma bodies, and/or many nuclear pseudoinclusions are helpful criteria but should not be required for a definitive cytologic diagnosis of papillary thyroid carcinoma: An institutional experience of 207 cases with surgical follow up. *Cancer Cytopathol*. 2024 Jun;132(6):348-58. doi: 10.1002/cncy.22817.
50. Strickland KC, Howitt BE, Barletta JA, Cibas ES, Krane JF. Suggesting the cytologic diagnosis of noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP): a retrospective analysis of atypical and suspicious nodules. *Cancer Cytopathol*. 2018 Feb;126(2):86-93. doi: 10.1002/cncy.21922.
51. Liu J, Singh B, Tallini G, Carlson DL, Katabi N, Shaha A, et al. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a clinicopathologic study of a problematic entity. *Cancer*. 2006 Sep 15;107(6):1255-64. doi: 10.1002/cncr.22138.
52. Samuels SL, Surrey LF, Hawkes CP, Amberge M, Mostoufi-Moab S, Langer JE, et al. Characteristics of follicular variant papillary thyroid carcinoma in a pediatric cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Apr 1;103(4):1639-48. doi: 10.1210/jc.2017-02454.

53. Vivero M, Kraft S, Barletta JA. Risk stratification of follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2013 Mar;23(3):273-9. doi: 10.1089/thy.2012.0369.
54. Krane JF, Alexander EK, Cibas ES, Barletta JA. Coming to terms with NIFTP: a provisional approach for cytologists. *Cancer Cytopathol*. 2016 Nov;124(11):767-72. doi: 10.1002/cncy.21769.
55. Zhu Y, Ren W, Song Y, Fan Z, Wang Q, Jin H, et al. Cytomorphologic features as predictors of aggressiveness in patients with pT1 papillary thyroid carcinoma: a retrospective study of associations with clinicopathological parameters in 226 fine-needle aspirates. *Gland Surg*. 2021 Jan;10(1):319-27. doi: 10.21037/gs-20-618.
56. Зелінська ГВ. Можливості цитологічної діагностики в передопераційному прогнозуванні поведінки пухлини та виборі адекватної терапії. *Ендокринологія*. 2018;23(1):47-52 (Zelinska AV. Possibilities of cytological diagnostics in preoperative prediction of tumor behavior and the choice of adequate therapy. *Endokrynologia*. 2018;23(1):47-52. Ukrainian).
57. Тронько МД, Зелінська ГВ, Божок ЮМ, Кваченюк АМ, Гулеватий СВ, Кулініченко ГМ, та ін. Цитологічні чинники прогнозу післяопераційного метастазування та радіоїодрезистентності папілярного раку щитоподібної залози. *Ендокринологія*. 2021;26(4):326-35 (Tronko MD, Zelinska HV, Bozhok YuM, Kvachenyuk AM, Gulevatyi SV, Kulinichenko HM, et al. Cytological factors for prognosis of postoperative metastases and radioiodine resistance of papillary thyroid cancer. *Endokrynologia*. 2021;26(4):326-35. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2021.26-4.326.

Список скорочень

КПК – класичний варіант папілярної карциноми

ПМК – папілярна мікрокарцинома

ПК – папілярна карцинома

ФВПК – фолікулярний варіант папілярної карциноми

ЩЗ – щитоподібна залоза

NIFTP – noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features

The current state of the issue regarding preoperative differential diagnosis of noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features

K.V. Chumak

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

Abstract. The identification of noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP) as a separate tumor category in 2016 caused a significant resonance in the cytological community and became the impetus for numerous discussions about the need to review approaches to cytological diagnostics of papillary thyroid carcinoma to prevent overdiagnosis.

NIFTP account for approximately 6% of all cases of papillary thyroid carcinoma, in particular, in Europe this figure is about 10%, while in Asia it is only 2%. Most studies on the behavior of NIFTP indicate the absence of metastasis in patients with these tumors. Because such tumors meet the cytomorphological criteria for papillary carcinoma, there is a reasonable concern, that they may be assigned to Bethesda category VI, which, in turn, can lead to the use of more aggressive treatment options than would be appropriate in such cases. Almost 9 years after the introduction of NIFTP,

these tumors still remain a gray area in the preoperative diagnosis of thyroid gland nodules. To date, there are still no tools for reliable differential diagnosis of NIFTP before the histopathological report is obtained. This uncertainty poses a serious challenge to cytomorphologists and physicians. The literature review aims to reveal the current state of the problem for preoperative diagnosis of NIFTP, analyze the possibility of differentiating NIFTP based on their ultrasonographic, cytomorphological and molecular characteristics, and consider possible ways to solve the problem of NIFTP in preoperative diagnosis.

Keywords: noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features, papillary thyroid carcinoma.

Для цитування: Чумак КВ. Сучасний стан проблеми передопераційної диференціальної діагностики неінвазивних фолікулярних пухлин щитоподібної залози з ядерними змінами, властивими папілярній карциномі. *Ендокринологія*. 2025;30(1):60-69. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-1.60:

Адреса для листування: Чумак Катерина Вадимівна, katerinacumak@gmail.com; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про автора: Чумак Катерина Вадимівна – цитоморфолог клініко-діагностичної лабораторії, ORCID: 0009-0004-3506-2794.

Особистий внесок: Чумак К.В. – повна підготовка рукопису.

Фінансування: дослідження виконано в межах бюджетного фінансування згідно з планом науково-дослідної роботи «Удосконалення діагностики, лікування, до- та післяопераційної тактики ведення поєднаної тиреоїдної патології в жителів України в умовах воєнного часу» ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (реєстраційний номер 0123U100762).

Декларація з етики: автор заявив про відсутність конфлікту інтересів або фінансових зобов'язань.

Стаття: надійшла до редакції 22.12.2024 р.; перероблена 29.01.2025 р.; прийнята до друку 05.03.2025 р.; надрукована 30.03.2025 р.

For citation: Chumak KV. The current state of the issue regarding preoperative differential diagnosis of noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features. *Endokrynologia*. 2025;30(1): 60-69. DOI:10.31793/1680-1466.2025.30-1.60.

Correspondence address: Chumak Kateryna Vadymivna, katerinacumak@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 author: Chumak Kateryna Vadymivna, Cytomorphologist of the Clinical Diagnostic Laboratory, ORCID: 0009-0004-3506-2794.

Personal contribution: Chumak K.V. – complete manuscript preparation.

Funding: the study was carried out within the budget funding according to the plan of research work «Improvement of diagnosis, treatment, and pre- and postoperative management tactics for combined thyroid pathology in residents of Ukraine under wartime conditions» of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine» (registration number: 0123U100762).

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

Article: received December 22, 2024; revised January 29, 2025; accepted March 05, 2025; published March 30, 2025.

Два випадки гіпаратиреозу, не пов'язаного з хірургічним втручанням, які було діагностовано із затримкою

О.О. Юхимчук¹,
Ю.В. Рябова²,
Т.О. Колеснік³,
О.О. Федаш-Кірсанов⁴,
В.А. Макаренко¹,
М.Д. Халангот^{1,4}

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

²КНП «Чернігівська обласна дитяча лікарня» Чернігівської обласної ради

³Медичний центр «Експерт Медікал»

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

Резюме. Гіпаратиреоз (ГПТ) характеризується низьким рівнем паратиреоїдного гормону, зниженням рівня кальцію та підвищенням фосфату в крові. Найбільш поширеною його причиною є операція на шії. Нехірургічний ГПТ (НХГПТ) може мати різні причини, серед яких є генетичні. Найпоширенішою генетичною причиною НХГПТ є втрата ділянки q11 (22q11) 22-ю хромосою, що призводить до гіпоплазії прищитоподібних залоз. Синдром 22q11 відомий також як синдром Ді Джорджі (DGS). Акронім «CATCH 22» вказує на п'ять клінічних проявів DGS: **C**ardiac – серцеві вади; **A**bnormal facies – дисморфія обличчя; **T**hymic hypoplasia – гіпоплазія тимуса; **C**left palate – розщеплення піднебіння; **H**ypocalcemia – гіпокальціємія (ГК). Діагностика DGS може бути складною через варіації фенотипів. DGS підозрюють за наявності хоча б однієї ознаки CATCH22, молекулярно-генетичні методи підтверджують чи спростовують діагноз. У публікації наведено два випадки НХГПТ у дорослих осіб, які не були своєчасно діагностовані. В обох випадках ГК при зниженні рівня паратиреоїдного гормону без хірургічного анамнезу вказує на НХГПТ. Завдяки аналізу послідовності нуклеотидів та тестування щодо делеції/дуплікації панелі з 2211 генів у випадку №1 ідентифіковано патогенні варіанти в 3 генах: TBX1 (асоційований з автосомно-домінантним DGS); LZTR1 (асоційований з автосомно-домінантним шванноматозом і автосомно-домінантним та автосомно-рецесивним синдромом Нунан); CLCN1 (асоційований з автосомно-домінантною та рецесивною вродженою міотонією). Особливістю випадку №1 є поєднання DGS та хвороби Грейвса. Не зважаючи на різну етіологію НХГПТ (у випадку №1 він є частиною DGS, а у випадку №2 етіологію встановити ще не вдалося), в обох випадках НС виявили із запізненням та тривалий час лікували неефективно. Застосування кальцитріолу [1,25(OH)2D3], активної форми вітаміну D3 в дозуванні 1,25 мкг/добу (випадок №1) та 1,75 мкг/добу (випадок №2) збільшило рівні кальцію, зменшило симптоми НС.

Ключові слова: нехірургічний гіпаратиреоз; CATCH 22; 22q11.2 делеційний синдром; пов'язаний із TBX1 синдром Ді Джорджі; пов'язаний із LZTR1 шванноматоз; пов'язана з CLCN1 міотонія; хвороба Грейвса; Чорнобиль.

ГПТ характеризується низьким рівнем кальцію в плазмі крові та низьким рівнем паратгормону, а також високим рівнем фосфату. Найбільш поширеною причиною ГПТ є операція на шії [1]. НХГПТ може мати різні причини, серед яких є генетичні порушення, автоімунні захворювання, радіація, іноді саркоїдоз, накопичення заліза (гемохроматоз) або міді (хвороба Вільсона). Найпоширенішою генетичною причиною НХГПТ є делеція (втрата) 22-ю хромосою ділянки q11 (22q11), що призводить до гіпоплазії прищитоподібних залоз [2].

Синдром 22q11 відомий також як DGS. У 1965-1968 роках Angelo DiGeorge описав випадки відсутності тимуса в поєднанні з НХГПТ у кількох дітей [3, 4]. Молекулярно-генетична основа DGS описана пізніше [5]. Синдром делеції 22q11 (22q11 DS) в клініці більше відомий саме під назвою DGS, але існують й інші його назви: велокардіофасціальний синдром (VCF); Shprintzen-синдром; кардіофасціальний синдром Cayler; синдром Такао та CATCH-22. Це один із найпоширеніших генетичних синдромів, з оцінками поширеності 1:3000 осіб. Вважають, що гени-модифікатори сприяють варіабельності його фенотипу. Серед проявів вроджені вади розвитку серця, імунодефіцит, ГК, велофарингеальна (піднебінно-глоткова) недостатність, затримка розвитку, когнітивні порушення, психіатричні розлади та характерні риси обличчя [6].

Акронім «CATCH 22» вказує на п'ять клінічних проявів DGS: **C**ardiac – серцеві вади; **A**bnormal facies – дисморфія обличчя; **T**hymic hypoplasia – гіпоплазія тимуса; **C**left palate – розщеплення піднебіння; **H**ypocalcemia – ГК. Назва CATCH22 відсилає до однойменного роману «Catch 22» (Пастка 22) письменника Джозефа Геллера [7]. На відміну від художнього твору Геллера [8], в якому вибір цифри 22 вказує на парадокс, що символізує абсурдність бюрократичних систем, де люди не можуть розв'язати свої проблеми через непослідовні правила, не мав сюжетної прив'язки, клінічний акронім «CATCH 22» нагадує про ушкодження хромосоми 22.

Діагностика DGS може бути важкою через варіації фенотипів між людьми. Його підозрюють у пацієнтів з одним або кількома ознаками CATCH22. У цих випадках діагноз підтверджується спостереженням за делецією частини довгого плеча (q) хромосоми 22, регіону 1, смуги 1, субсмуги 2. Генетичний аналіз зазвичай вико-

нується за допомогою флуоресцентної гібридизації in situ (FISH), яка здатна виявляти мікроделеції, яких не враховує стандартне каріотипування. Сучаснішим методом аналізу є кількісна полімеразна ланцюгова реакція (qPCR), яка має кілька переваг відносно FISH [9, 10].

Наявність анамнезу операцій на шії зазвичай допомагає своєчасній діагностиці післяопераційного ГПТ (E 89.2 Postprocedural hypoparathyroidism за МКХ 10) у пацієнтів із симптомами та ознаками ГК. У вітчизняній літературі були ґрунтовні публікації щодо цієї патології [11, 12], але відсутність хірургічного анамнезу, як свідчить поточна діагностична практика, призводить до хибної та запізнілої діагностики Ідіопатичного ГПТ – Idiopathic hypoparathyroidism (E 20.0) або Іншого ГПТ – Other hypoparathyroidism (E 20.8) за цією ж класифікацією МКХ 10.

У публікації ми наводимо два клінічних випадки НХГПТ, які не були коректно діагностовані та які довгий час не отримували адекватного лікування.

Інформована згода пацієнтів на публікацію результатів їх досліджень отримана.

Клінічний випадок №1

У квітні 2024 року до консультативної поліклініки ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» звернулась 23-річна пацієнтка А., європеїдної раси, яка проживає з матір'ю в невеликому місті в Київській області. Симптоми: епілептиформні напади з генералізованими судомою, втратою свідомості та пам'яті про початок нападу, кістковими болями у верхніх та нижніх кінцівках, у шийному та в поперековому відділах хребта при тривалому перебуванні в горизонтальному положенні, відчуття тріскоту в кістках стоп, симетричний тремор рук у спокою, прогресивне погіршення зору, пришвидшення пульсу, напади синкопе та запаморочення в спокою, болі в скроневій ділянці голови. Окрім цього пацієнтка скаржилась на зниження гостроти зору, зменшення зросту, деформації фаланг пальців стоп та неможливість відчувати запахи – аносмію. Також відмічає слабкість та часті епізоди ГРВІ. У 2020, 2021 і 2022 роках та в серпні 2024 року хворіла на COVID-19.

Народилась пацієнтка в результаті передчасних пологів на 8 місяці гестації. У 5 місяців за-

Клінічний випадок

хворіла на кір, після чого почала відставати у фізичному розвитку. З 5 років – симптоми парестезій кінцівок. З 10 років помічено фаціальний дисморфізм. Перший епілептиформний напад трапився у 2014 році: описані тоніко-клонічні судоми, через що пацієнтка вперше потрапила до реанімації. З того ж року переведена на індивідуальне навчання вдома через поступальні симптоми хвороби.

22.08.2023 року виявлені лабораторні ознаки тиреотоксикозу: тиреотропний гормон (ТТГ) – 0,007 мкМО/мл (норма 0,27-4,20) мкМО/мл; T_4 вільний – 32,29 пмоль/л (норма 10,3-24,5 пмоль/л); T_3 вільний – 11,25 пмоль/л (норма 3,84-6,60 пмоль/л). За даними ультразвукового дослідження щитоподібної залози – «ознаки хронічного аутоімунного тироїдиту», об'єм – 16,1 см³.

З 24.08.2023 року по 01.09.2023 року лікувалася в Чернігівській обласній лікарні з основним діагнозом «дифузний токсичний зоб» (приймала тіамазол 30 мг на добу з подальшим зниженням дози). Лікування щодо супутнього захворювання, яке було визначене як «виражена соматоформна вегетативна дисфункція з дієцефальними кризами, тривожно-фобічним синдромом, інсомнією на фоні дисплазії сполучної тканини», проводилося у відділенні інтенсивної терапії Чернігівської обласної лікарні.

Проте головні симптоми (напади судом, періодично з втратою свідомості) залишалися і після лікування тиреотоксикозу тіамазолом, до якого додавалися транквілізатори (гідазепам, діазепам), ноотропні засоби (цитиколін), антидепресанти (есциталопрам), антипсихотики (оланзапін). Також серед медикаментів, що були тоді застосовані, вказані дексаметазон, сульфат магнію та глюконат кальцію. Єдиним показником стандартного біохімічного аналізу крові, що відрізнявся від нормальних значень, був рівень іонізованого кальцію – 0,94 ммоль/л (норма 1,13-1,32 ммоль/л). Рівні загального або скоригованого за альбуміном кальцію не досліджувалися.

Через відсутність діагнозу, що міг би пояснити більшість симптомів, дівчина тривало та безрезультатно лікувалась під наглядом неврологів щодо вегето-судинної дистонії підліткового періоду, епілептичного синдрому, міастенічного синдрому та навіть розсіяного склерозу. Електроенцефалографічне дослідження не виявило

ознак епілепсії, проте пацієнтці у 2024 році запропонували лікування в психіатричній лікарні.

Кардіолог діагностував «дисметаболічну кардіоміопатію, фіброз аортального клапана, недостатність аортального та мітрального клапанів І ст., синдром СЛС, серцеву недостатність ІІа зі збереженою фракцією викиду (56%)». Враховуючи скорочення інтервалу PQ на електрокардіограмі та симптоми пароксизмальної тахікардії ми можемо підозрювати наявність синдрому Лауна-Ганонга-Левіна (Lown-Ganong-Levine syndrome) – одного з видів передчасного збудження шлуночків [13].

Електроміографія від 15.08.2023 року: «дані можуть вказувати на ознаки гіпертонусу в згиначах стоп, надсегментарної активності, аксонопатії правого малогомілкового нерва зі зниженням скоротливої здатності в розгиначах до 65%, змін у м'язах за дисметаболічно-дистрофічним типом із міотонічним компонентом».

Протягом 2020-2024 років пацієнтка 4 рази перенесла захворювання на COVID-19, що був підтверджений лабораторно.

Родинний анамнез: у родичів з боку матері подібних симптомів не було. Батько дівчини, за кілька місяців до її народження працював у зоні Чорнобильської АЕС дезактиватором під час перебудови захисної споруди, нині відомої як «саркофаг». За рекомендацією генетика замовлене дослідження множинної генетичної панелі.

02.05.2024 року пацієнтка представила результати аналізу послідовності нуклеотидів та тестування щодо делеції/дуплікації панелі з 2211 генів, який був проведений лабораторією Invitae завдяки допомозі благодійного фонду.

Методичні деталі генетичного дослідження: геномна ДНК була збагачена цільовими ділянками, використовуючи протокол заснований на гібридизації. Секвенування було проведено з використанням технології Illumina. Усі цільові регіони мали покриття більше 50x. Прочитування (Reads) були вирівняні відносно референсного геному (GRCh37), і зміни в послідовності були ідентифіковані та інтерпретовані в контексті окремих клінічно вагомих траскриптів (2211 генів). Збагачення та аналіз фокусувались на кодувальних ділянках із фланкувальними послідовностями довжиною 20 бп та іншими регіонами, відомими своєю клінічною значущістю. Екзонні мутації та дуплікації було детектовано за алгоритмом Invitae. Генетичні варіанти були

подані відповідно до Human Genome Variation Society (HGVS). Секвенування було проведено в Invitae Corporation.

Згідно з представленим звітом # RQ6089494 від 08.02.2024 року ідентифіковано:

- один патогенний варіант у гені LZTR1. LZTR1 асоційований із автосомно-домінантним шванноматозом і автосомно-домінантним та автосомно-рецесивним синдромом Нуан;
- один патогенний варіант ідентифіковано в гені TBX1. TBX1 асоційований із автосомно-домінантним DGS / велокардіофациальним синдромом;
- один патогенний варіант ідентифіковано в гені CLCN1. CLCN1 асоційований з автосомно-домінантною та рецесивною вродженою міотонією.

Під час огляду пацієнтки А. у квітні 2024 р.: частота серцевих скорочень – 67 уд./хв, ритм правильний, артеріальний тиск – 110/90 мм рт. ст., зріст – 152 см, вага – 50 кг, індекс маси тіла – 21,6 кг/м². Спостерігається дрібний симетричний тремор рук. При огляді – вальгусні деформації колінних суглобів та I плеснових кісток, кульгає при ходьбі. Позитивні ознаки Хвостека та Труссо. Ознаки деформації скелета в грудному та шийному відділі, вимушене положення голови.

Обличчя непропорційне, профіль прямий, нижня третина обличчя видовжена, кут нижньої щелепи збільшений, носогубні складки напружені, не виражені, підборідна ямка згладжена, навколоротові м'язи різко напружені. Рот напіввідкритий, червона кайма губ суха, із лусочками. Відкриття рота обмежене (~18 мм). Рухи нижньої щелепи обмежені, періодично болючі. Пальпаторно жувальні, скроневі, підборідні м'язи напружені, болючі. Присінок порожнини рота дрібний, вуздечки верхньої та нижньої губи – норма. Ясна гіперемовані, локально гіпертрофовані, кровоточать. Піднебіння готичне. Звуження та деформація нижнього та верхнього зубних рядів зі скупченням зубів у фронтальній ділянці на нижній щелепі. Носове дихання відсутнє. Надмірно складена спіраль вушної раковини (рис. 1).

Пацієнтка представила такі результати лабораторних досліджень: паратиреоїдний гормон – 11,7 пг/мл (норма – 14,7–69, пг/мл), кальцій загальний – 1,64 ммоль/л (норма – 2,15–



Рис. 1. Пацієнтка А.

Fig. 1. Patient A.

2,6 ммоль/л), кальцій іонізований – 0,87 ммоль/л (норма – 1,16–1,32 ммоль/л). Ці лабораторні дані були отримані на тлі приймання 1000 мг карбонату кальцію в комбінації з 400 МО ергокальциферолу (2 таблетки Кальцій Д3 Нікомед).

На першому візиті у квітні пацієнтці була призначена гідроксильна форма вітаміну Д3 (кальцитріол 0,5 мкг) 1 раз на добу та призначений контроль рівнів кальцію за 2 тижні. Під час другого візиту пацієнтка відмітила покращення самопочуття та зменшення парестезій, вночі налагодився сон внаслідок послаблення міалгій. 8.05.24 року: кальцій загальний – 2,09 ммоль/л (норма 2,15–2,6 ммоль/л), кальцій іонізований – 0,93 ммоль/л (норма 0,99–1,37 ммоль/л), тобто рівень кальцію все ще залишається зниженим. Рекомендоване підвищення дози кальцитріолу до 1 мкг на добу.

3.07.24 року рівень загального кальцію досяг норми – 2,34 ммоль/л (норма 2,15–2,5 ммоль/л), проте 21.08.24 року знизився до 2,14 ммоль/л (рівень іонізованої форми – 1,14 ммоль/л). Дозу кальцитріолу було рекомендовано збільшити до 1,25 мкг/добу, але через відсутність таблеток

Клінічний випадок

адекватного дозування відбулося збільшення до 1,5 мкг/добу. 02.09.24 року рівень загального кальцію збільшився вище норми до 2,79 ммоль/л (рівень іонізованої форми – до 1,5 ммоль/л). 31.01.25 року точніше дозування кальцитріолу 1,25 мкг/добу дало можливість нормалізувати рівень загального кальцію: 2,19 ммоль/л (норма 2,15-2,55 ммоль/л) (рис. 2).

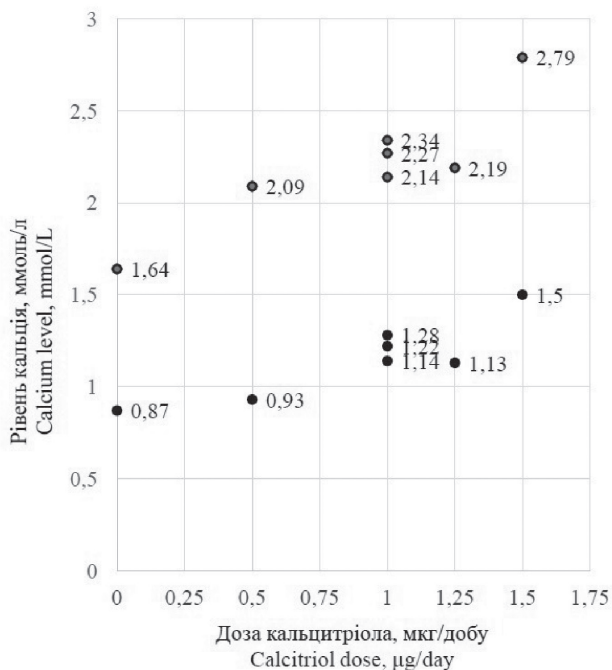


Рис. 2. Рівні загального (верхня панель) та іонізованого (нижня панель) кальцію сироватки крові у пацієнта А залежно від добової дози кальцитріолу.

Fig. 2. Total (top panel) and ionized (low panel) serum calcium levels in patient A depending on the daily dose of calcitriol.

Симптоми: продовження міалгії та судом, проте від моменту лікування не було повторних нападів тоніко-клонічних генералізованих судом із втратою свідомості. Беручи до уваги збереження деяких симптомів (слабкість, тремтіння, прискорене серцебиття) та анамнез тиреотоксикозу, 05.12.2024 року рівень ТТГ становив 0,186 мкМО/мл (норма 0,27–4,20 мкМО/мл), а рівень антитіла до рецептора ТТГ – 3,51 МО/л (норма <3,1 МО/л).

Констатовано тяглий тиреотоксикоз в межах хвороби Грейвса, поновлено лікування тіамазол (тирозол) 20 мг на добу. 31.01.2025 року на тлі підтримувальної дози тіамазолу (5 мг/добу): рівень вільного тироксину – 1,02 нг/дл (норма 0,92–1,68 нг/дл); рівень ТТГ – 2,0 мкМО/мл

(норма 0,27–4,2 мкМО/мл). Симптоми зменшилися, але не зникли.

Таким чином, на даний час ендокринологічними діагнозами залишаються E20.8 «Інший гіпарпаратиреоз» та E05.0 «Хвороба Грейвса». Більш точною класифікацією ГПТ за МКХ-10 у цьому випадку може бути D82.1 «Синдром Ді Джорджі».

Разом із тим, ліквідація ГК та тиреотоксикозу призвела до припинення великих приступів судом із втратою свідомості, але значна кількість симптомів залишається. Враховуючи клінічні дані та результати генетичного дослідження, невропатолог встановив діагноз: Q85.0 Нейрофіброматоз II типу зі шванноматозом, розвитком комплексного регіонарного больового синдрому, неврозоподібний стан. Лікування залишається симптоматичним. Нетривале застосування габапентину не дало покращення та було призупинене.

Клінічний випадок №2

Пацієнт Б., чоловік 55 років, житель України, європеїд, вперше консультований у поліклініці ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» 13.11.2019 року. Симптоми: судомні приступи з втратою свідомості, що відбуваються з 2016 року приблизно 4 рази на рік. У 2019 році виявлені зниження рівнів загального та іонізованого кальцію до 1,4 ммоль/л (!) і 0,7 ммоль/л відповідно та підвищення рівня фосфору до 1,83 ммоль/л (норма 0.8-1,45 ммоль/л), а також зниження рівня паратиреоїдного гормону за даними 2-х різних лабораторій: 9,1 пг/мл (норма 15-65 пг/мл) і 5,5 пг/мл (норма 18,5-88 пг/мл).

Цікавим є те, що під час огляду ознак Хвостека та Труссо виявлено не було. Також не виявлено ознак серцевих вад та фаціального дисморфізму. На час консультації продовжувалося лікування «епілепсії» за допомогою карбамазепіну 100 мг щоденно та приймання карбонату кальцію 500 мг з ергокальциферолом 10 мкг («остеокор» 2 капсули) без зменшення частоти приступів чи нормалізації рівня кальцію.

Встановлений діагноз: E 20.0 Ідіопатичний ГПТ та призначене лікування препаратами гідроксильованого вітаміну Д3: альфакальцидол починаючи з 1 мкг на добу або кальцитріол з 0,5 мкг на добу в поєднанні з цитратом кальцію (3 таблетки або 600 мг атомарного кальцію

на добу). Приймання карбамазепіну скасовано. Вже 10.01.2020 року на тлі приймання 2 мкг альфакальцидолу та кальцитріолу повідомив про покращення – не було симптомів ГК та втрат свідомості, проте досягнути нормокальціємії вдалося лише після переходу на приймання кальцитріолу, поточна доза якого становить 1,75 мкг (рис. 3).

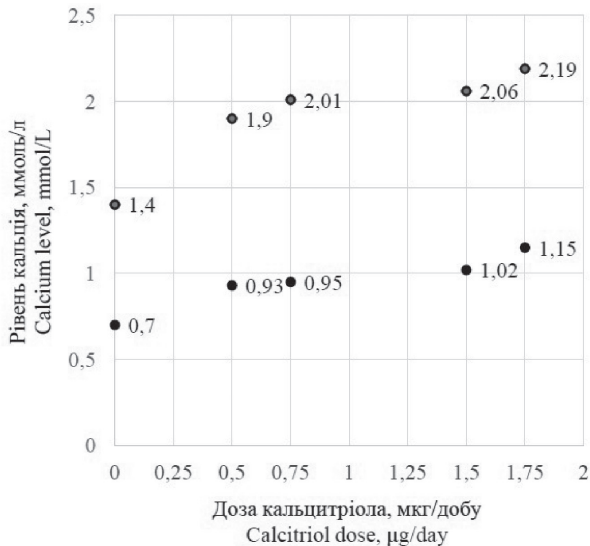


Рис. 3. Рівні загального (верхня панель) та іонізованого (нижня панель) кальцію сироватки крові у пацієнта А залежно від добової дози кальцитріолу.

Fig. 3. Total (top panel) and ionized (low panel) serum calcium levels in patient A depending on the daily dose of calcitriol.

За майже 5 останніх років спостереження в пацієнта не було жодного приступу з втратою свідомості чи судомми. Пошуки причини НХГПТ у пацієнта поки що не завершені: ознак автоімунного полігландулярного синдрому 1 типу, що може бути причиною ГПТ та ГК [14] не виявлено. Також не виявлено і делеції D22S75 (регіону Ді Джорджи) методом FISH. Проводити пошук DGS іншими методами не стали, враховуючи відсутність інших його ознак, таких як кардіопатія та фаціальний дисморфізм. Рентгенологічно (МСКТ у 2024 р.) в паренхімі обох легень виявлені невеликі (до 7 мм) солідні вузлові утворення. На цей час продовжується спостереження щодо діагностики можливого саркоїдозу легень, який може бути причиною НХГПТ [15].

Обговорення

В обох клінічних випадках у дорослих осіб наявний тривалий анамнез симптомів та ознак

ГПТ (ГК при зниженні рівня паратгормону) без анамнезу хірургічних операцій на органах ший, що дозволяє поєднати ці випадки в категорії НХГПТ. У пацієнта Б. виявлено підвищення рівня фосфору в сироватці крові, що також є характерним для ГПТ [1]. Не зважаючи на різну етіологію ГПТ (у випадку №1 він є складником DGS, а у випадку №2 етіологію зниження функції паращитоподібних залоз встановити ще не вдалося, в обох випадках ГК виявили із запізненням та лікували неефективно, також проводили тривале не потрібне лікування епілепсії. Невдале лікування гіперкальціємії в обох випадках, очевидно, пов'язане з використанням негідроксильованого вітаміну D3 (ергокальциферол), який не спроможний протидіяти ГПТ. Натомість призначення та поступове збільшення добової дози кальцитріолу [1,25 (ОН)₂ D3], активної форми вітаміну D3, до 1,25 мкг/добу (випадок №1) та 1,75 мкг/добу (випадок №2) нормалізувало рівні кальцію, зменшило симптоми пацієнтки А та ліквідувало їх у пацієнта Б (рис. 2 і рис. 3).

Збереження частини симптомів у пацієнтки А. можна віднести до проявів шванноматозу, на наявність якого вказує генетичне дослідження, що виявило патогенний варіант у гені LZTR1. Неврологічні прояви пов'язаного з геном LZTR1 шванноматозу можуть бути досить різноманітними та включати: 1. Хронічний біль: часто пов'язаний зі шванномами, що тиснуть на периферичні нерви. 2. Оніміння або слабкість: ці симптоми виникають, коли пухлини стискають нерви, впливаючи на рухові або сенсорні функції. 3. Дзвін у вухах: може виникнути, якщо пухлини вражають слухові нерви. 4. Проблеми з рівновагою: залежно від того, де розташовані пухлини, вони можуть впливати на вестибулярний апарат, що призводить до запаморочення або некоординованих рухів [16]. Всі ці симптоми наявні в пацієнтки А.

Дослідження та лікування цієї патології є нашим поточним завданням, для здійснення якого ми розраховуємо на допомогу неврологів. Ще однією особливістю випадку №1 є поєднання DGS із хворобою Грейвса. Послаблення імунної системи через пов'язану з DGS гіпоплазію тимуса може пояснювати не лише схильність до інфекцій, а й дефіцит деяких субпопуляцій Т-лімфоцитів, який давно пов'язують із розвитком хвороби Грейвса [17]. Дані японських ав-

Клінічний випадок

торів свідчать про те, що PD-1-позитивні CD4+ і CD8+ Т-клітини та T-reg клітини могли бути пов'язані з аутоімунітетом в описаного ними пацієнта з DGS, ускладненим хворобою Грейвса [18].

Висновки

1. Гіпокальціємія все ще недостатньо своєчасно діагностується, що призводить до хибного лікування відсутньої епілепсії.
2. Лікування гіпокальціємії, що викликана гіпаратиреозом, потребує застосування активної форми вітаміну D3.
3. Нехірургічний гіпаратиреоз може бути елементом комплексного генетичного синдрому Ді Джорджі, що може бути діагностований в Україні.
4. Збереження частини неврологічних та м'язових симптомів після ліквідації гіпокальціємії в пацієнтів із синдромом Ді Джорджі може вказувати на ураження кількох генів та потребує ширшого генетичного дослідження.

Список використаної літератури

1. Marx SJ. Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. *N Engl J Med.* 2000 Dec 21;343(25):1863-75. doi: 10.1056/NEJM200012213432508.
2. Hejlesen J, Underbjerg L, Gjørup H, Bloch-Zupan A, Sikjaer T, Rejnmark L, et al. Dental findings in patients with non-surgical hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism: a systematic review. *Front Physiol.* 2018 Jun 19;9:701. doi: 10.3389/fphys.2018.00701.
3. Cooper MD, Peterson RDA, Good RA. A new concept of the cellular basis of immunity. *J Pediatr.* 1965;67(5):907-8. doi: 10.1016/S0022-3476(65)81796-6.
4. Kirkpatrick JA Jr, DiGeorge AM. Congenital absence of the thymus. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1968 May;103(1):32-7. doi: 10.2214/ajr.103.1.32.
5. de la Chapelle A, Herva R, Koivisto M, Aula P. A deletion in chromosome 22 can cause DiGeorge syndrome. *Hum Genet.* 1981;57(3):253-6. doi: 10.1007/BF00278938.
6. Agergaard P, Hebert A, Sørensen KM, Østergaard JR, Olesen C. Can clinical assessment detect 22q11.2 deletions in patients with cardiac malformations? A review. *Eur J Med Genet.* 2011 Jan-Feb;54(1):3-8. doi: 10.1016/j.ejmg.2010.09.016.
7. Wilson DI, Burn J, Scambler P, Goodship J. DiGeorge syndrome: part of CATCH 22. *J Med Genet.* 1993 Oct;30(10):852-6. doi: 10.1136/jmg.30.10.852.
8. Heller J. *Catch-22*. London: Jonathan Cape; 1962.
9. Miller KA. FISH diagnosis of 22q11.2 deletion syndrome. *Newborn Infant Nursing Rev.* 2008;8(1):e11-9. doi: 10.1053/j.nainr.2007.12.006.
10. McDonald-McGinn DM, Sullivan KE. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Medicine (Baltimore).* 2011, Jan; 90(1):1-18. doi: 10.1097/MD.0b013e3182060469.
11. Bohrer T, Pasteur I, Lyutkevych O, Fleischmann P, Tronko M. Permanent hypoparathyroidism infolge von schilddrüsenkarzinomoperationen nach Tschernobyl in der Ukraine [Permanent hypoparathyroidism due to thyroid cancer surgical procedures in patients exposed to radiation in the Chernobyl, Ukraine,

- nuclear reactor accident]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2005 Nov 4;130(44):2501-6. German. doi: 10.1055/s-2005-918594.
12. Bohrer T, Pasteur I, Lyutkevych O, Fleischmann P, Sitter H, Donner-Banzhoff N, et al. Permanent postoperative hypoparathyroidism. An epidemiological clinical study using a new questionnaire instrument. *J Ukrainian Acad Sci.* 2003;9(3):476-94.
 13. Ганонг ВФ. Фізіологія людини: Підручник. Переклад з англ. Наук. ред. перекладу М. Гжегоцький, В. Шевчук, О. Заячківська. Львів: БаК, 2002. – 784 с. (Ganong VF. Human physiology: textbook. Translated from English. Scientific ed. translation M. Gzhehotsky, V. Shevchuk, O. Zayachkivska. Lviv: BaK, 2002. – 784 p. Ukrainian).
 14. Perheentupa J. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Aug;91(8):2843-50. doi: 10.1210/jc.2005-2611.
 15. Dodos K, Kalamara VT, Georgakopoulou VE, Kavoura P. Primary hypoparathyroidism in a patient with sarcoidosis: a case report. *Cureus.* 2024 Sep 16;16(9):e69504. doi: 10.7759/cureus.69504.
 16. Uliana V, Ambrosini E, Taiani A, Cesarini S, Cannizzaro IR, Negrotti A, et al. Phenotypic expansion of autosomal dominant *LZTR1*-related disorders with special emphasis on adult-onset features. *Genes (Basel).* 2024 Jul 13;15(7):916. doi: 10.3390/genes15070916.
 17. Volpé R. The pathogenesis of Graves' disease. *Endocr Pract.* 1995 Mar-Apr;1(2):103-15. doi: 10.4158/EP.1.2.103.
 18. Iijima T, Jojima T, Hosonuma S, Ohhira E, Tomaru T, Kogai T, et al. Symptomatic hypocalcemia after treatment for hyperthyroidism in a woman with chromosome 22q11.2 deletion syndrome complicated by Graves' disease: longitudinal changes in the number of subsets of CD4 and CD8 lymphocytes after thyroidectomy. *Endocr J.* 2021 Oct 28;68(10):1187-95. doi: 10.1507/endocrj.EJ20-0717.

Список скорочень

- ГК – гіпокальціємія
 ГПТ – гіпаратиреоз
 НХГПТ – нехірургічний гіпаратиреоз
 ТТГ – тиреотропний гормон
 DGS – синдром Ді Джорджі (DiGeorge syndrome)

Two Cases of Late-Diagnosed Non-Surgical Hypoparathyroidism

O.O. Yukhymchuk¹, Yu.V. Ryabova², T.O. Kolesnik³,
 O.O. Fedash-Kirsanov⁴, V.A. Makarenko¹, M.D. Khalangot^{1,4}

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

²Municipal Non-Commercial Enterprise «Chernihiv Regional Children's Hospital» of the Chernihiv Regional Council

³Medical Center «Expert Medical»

⁴PL. Shupyk National Healthcare University of Ukraine

Abstract. Hypoparathyroidism is characterized by low parathyroid hormone levels, low calcium levels, and high phosphate levels in the blood. The most common cause is neck surgery. Non-surgical hypoparathyroidism (Ns-HypoPT) can have various causes, including genetic ones. The most common genetic cause of Ns-HypoPT is the loss of the q11 region (22q11) on chromosome 22, which results in hypoplasia of the parathyroid glands. 22q11 syndrome is also known as DiGeorge syndrome (DGS). The acronym «CATCH 22» refers to the five clinical manifestations of DGS: Cardiac defects; Abnormal facies – facial dysmorphism; Thymic hypoplasia; Cleft palate; Hypocalcemia (HC). Diagnosis of DGS can be complicated due to the phenotype variation. DGS is suspected in the presence of

at least one CATCH22 sign, molecular genetic methods confirm or refute the diagnosis. The publication presents two cases of Ns-HypoPT in adults who were not diagnosed in a timely manner. In both cases, HC with a decrease in PTH levels without a surgical history indicates Ns-HypoPT. Using nucleotide sequence analysis and deletion/duplication testing of a panel of 2,211 genes in case №1, pathogenic variants were identified in three genes: TBX1 (associated with autosomal dominant DGS); LZTR1 (associated with autosomal dominant schwannomatosis and autosomal dominant and autosomal recessive Noonan syndrome); CLCN1 (associated with autosomal dominant and recessive congenital myotonia). Case 1 is characterized by the combination of DGS and Graves' disease. Despite the different etiology of Ns-HypoPT (in case 1 it is a component of DGS, and in case 2 the etiology has not yet been established), in both cases HC was detected late and was treated ineffectively for a long time. The use of calcitriol [1,25 (OH)₂ D₃], the active form of vitamin D₃, at a dosage of 1.25 µg/day (case 1) and 1.75 µg/day (case 2) increased calcium levels and reduced HC symptoms.

Keywords: non-surgical hypoparathyroidism, CATCH 22, 22q11.2 deletion syndrome, TBX1-related DiGeorge syndrome, LZTR1-related schwannomatosis, CLCN1-related myotonia, Graves' disease; Chornobyl.

Для цитування: Юхимчук ОО, Рябова ЮВ, Колесник ТО, Федаш-Кірсанов ОО, Макаренко ВА, Халангот МД. Два випадки гіпопаратиреозу, не пов'язаного з хірургічним втручанням, які було діагностовано із затримкою. *Ендокринологія*. 2025;30(1):70-77. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-1.70.

Адреса для листування: Халангот Микола Дмитрович, nikhlangot@ukr.net, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Юхимчук Олександра Олегівна, молодша наукова співробітниця науково-практичного відділу орфанних ендокринних захворювань та ендокринної хірургії, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0001-5018-3368; Рябова Юліанна Володимирівна, лікарка-генетик/педіатр, КНП «Чернігівська обласна дитяча лікарня» Чернігівської обласної ради, ORCID: 0000-0002-2934-9877; Колесник Тетяна Олександрівна, лікарка-ендокринолог медичного центру «Експерт Медікал» (Коростень), ORCID: 0009-0005-0932-521X; Федаш-Кірсанов Олександр Олександрович, лікар-невролог кафедри неврології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, ORCID: 0009-0007-3838-4942; Макаренко Вікторія Андріївна, д-рка філософії (медицина), лікарка-стоматолог поліклінічного відділення ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0001-6632-9106; 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: Юхимчук О.О. – клінічне обстеження пацієнтів, збір та аналіз даних, аналіз літературних джерел, на-

писання та редагування статті, підготовка до публікації статті; Рябова В.А. – генетичне консультування, клінічне обстеження пацієнтів; Колесник Т.О. – аналіз даних, аналіз літературних джерел, Федаш-Кірсанов О.О. – клінічне обстеження пацієнтів, консультування; Макаренко В.А. – клінічне обстеження пацієнтів, консультування; Халангот М.Д. – ідея, клінічне обстеження пацієнтів, збір та аналіз даних, аналіз літературних джерел, написання та редагування статті, аналіз та інтерпретація даних обстежень.

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 17.02.2025 р.; перероблена 05.03.2025 р.; прийнята до друку 05.03.2025 р.; надрукована 30. 03. 2025 р.

For citation: Yukhymchuk OO, Ryabova YuV, Kolesnik TO, Fedash-Kirsanov OO, Makarenko VA, Khalangot MD. Two cases of late-diagnosed non-surgical hypoparathyroidism. *Endokrynologia*. 2025;30(1):70-77. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-1.70.

Correspondence address: Mykola Khalangot, nikhlangot@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: Yukhymchuk Olexandra Olekhivna, Junior Researcher of the Orphan Endocrine Diseases and Endocrine Surgery Department, State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0001-5018-3368; Ryabova Yulianna Volodymyrivna, Municipal Non-Commercial Enterprise «Chernihiv Regional Children's Hospital» of the Chernihiv Regional Council, ORCID: 0000-0002-2934-9877; Kolesnik Tetyana Olexandrivna, Medical Centre «Expert Medical» (Korosten), ORCID: 0009-0005-0932-521X; Fedash-Kirsanov Olexandr Olexandrovych, Neurologist, Department of Neurology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, ORCID: 0009-0007-3838-4942; Makarenko Viktoriya Andriivna, Ph D, 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; 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: Yukhymchuk O.O. – clinical examination of patients, data collection and analysis, literature review, writing and editing the article, preparation of the article for publication; Ryabova V.A. – genetic counselling, clinical examination of patients; Kolesnik T.O. – data analysis, literature review; Fedash-Kirsanov O.O. – clinical examination of patients, counselling; Makarenko V.A. – clinical examination of patients, counselling; Khalangot M.D. – conception, clinical examination of patients, data collection and analysis, literature review, writing and editing of the article, statistical analysis and interpretation of data.

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

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

Article: received February 17, 2025; revised March 05, 2025; accepted March 05, 2025; published March 30, 2025.

Актуальна інформація

DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-1.78

Хронологія виконання та перспективи Українсько-Американського тиреоїдного Проєкту

М.Д. Тронько,
Г.А. Замотаєва,
В.М. Шпак,
Г.М. Терехова,
О.В. Лапікура,
Ю.А. Діденко

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

Резюме. Внаслідок аварії на Чорнобильській атомній електростанції (ЧАЕС) значна кількість радіоактивних речовин потрапила в навколишнє середовище. Радіоактивні ізотопи йоду, переважно ^{131}I , стали основним дозоутворювальним фактором для населення, особливо дітей та підлітків. Для вивчення віддалених наслідків опромінення в ранньому віці в рамках класичного проспективного когортного дослідження за співробітництва ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (ІЕОР, Україна) та Національного інституту раку США (National Cancer Institute, NCI, USA) були створені дві когорти. Основна УкрАм когорта (діти та підлітки на момент аварії) була сформована в 1998-2000 роках. In Utero УкрАм когорта включала осіб, опромінених в утробі матері (пренатально). Вперше вона була обстежена у 2002-2006 роках. Обидві когорти продовжують спостерігатись понад 25 та понад 20 років відповідно. Епідеміологічні методи спостереження когорт мінялися в часі, періоди активного скринінгу чергувались із періодами пасивного чи комбінованого спостереження членів когорт. **Мета:** описати хронологію довготривалого (20-27 років) спостереження основної та In Utero УкрАм когорт, дати характеристику різних епідеміологічних процедур, обґрунтувати необхідність подальшого спостереження та визначити пріоритетні задачі дослідження на перспективу. **Матеріал і методи.** Протягом періоду спостереження основна когорта мала чотири активні скринінги обстеження за період 1998-2008 рр., когорта In Utero після першого обстеження (2002-2006 рр.) у 2007-2008 роках спостерігалась пасивно. З 2009 року спостереження когорт синхронізовано. Пасивний скринінг здійснюється завдяки обстеженням в ІЕОР та співпраці (лінкейджу записів) із Національним канцер-реєстром України. Наступний активний скринінг (п'ятий та другий) було здійснено у 2012-2015 роках. Пасивний скринінг когорт супроводжувався демографічним анкетуванням, що дозволяло оновити контактні дані, певну медичну інформацію та вітальний статус членів когорти. **Результати.** Узагальнено рекомендації кількох груп експертів: Agenda for Research on Chernobyl Health (ARCH), Expert Group on Thyroid Health Monitoring after Nuclear Accidents (TMNUC) та експертів Наукового комітету ООН з дії атомної радіації (НКДАР ООН, United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, UNSCEAR) щодо актуальних результатів та пріоритетів для перспективних післячорнобильських досліджень. Обґрунтована необхідність подальшого спостереження двох УкрАм когорт та вказані ключові напрямки майбутніх досліджень УкрАм Проєкту. **Висновки.** На основі багаторічних спостережень основної та In Utero УкрАм когорт (понад 25 та понад 20 років) отримані фундаментальні результати щодо

© М.Д. Тронько, Г.А. Замотаєва, В.М. Шпак, Г.М. Терехова, О.В. Лапікура, Ю.А. Діденко

ризика раку щитоподібної залози (ЩЗ) для осіб, опромінених у дитячому віці чи пренатально. Продовження спостереження вказаних когорт на період 40-60 років після аварії може принципово доповнити наявні знання щодо радіаційного ризику опромінення ^{131}I у віддалений період та вдосконалити процедури радіаційного захисту для найбільш вразливих груп населення на випадок ядерних аварій.

Ключові слова: Чорнобильська аварія, радіоактивні ізотопи йоду, щитоподібна залоза, радіаційний ризик, рак ЩЗ, проспективне когортне дослідження, Українсько-Американський тиреоїдний Проєкт.

Аварія на ЧАЕС 26 квітня 1986 року залишається наймасштабнішою технологічною аварією на підприємствах атомної енергетики. Радіоактивні викиди зі зруйнованого реактора призвели до значних забруднень прилеглих територій України, Білорусії та Росії, та певною мірою інших частин Європи. Короткоживучий ^{131}I (період напіврозпаду 8 днів) та довго існуючий ^{137}Cs (період напіврозпаду 30 років) були особливо вагомими для формування доз радіаційного опромінення, отриманих населенням у різні періоди часу після аварії. ^{131}I призводив до значного опромінення ЩЗ місцевих жителів через інгаляцію та споживання забруднених харчових продуктів у травні-червні 1986 року. ^{137}Cs став джерелом зовнішнього та внутрішнього опромінення на тривалий час після аварії. Діти та підлітки стали критичною групою населення, що отримала максимальні дози опромінення ЩЗ в ранній період аварії [1, 2].

Через 4-5 років після аварії науковці України та Білорусії опублікували дані про драматичне зростання числа випадків раку ЩЗ серед дитячого населення в регіонах, найближчих до ЧАЕС [3-5]. Це стало передумовою для розгортання широкомасштабного довготривалого аналітичного дослідження ризику раку ЩЗ.

Вже в перші дні після аварії розпорядженням уряду колишнього Радянського Союзу ІЕОР був призначений головною установою по проблемі «Щитоподібна залоза та радіація», і впродовж перших 10 років після аварії на ЧАЕС в ІЕОР були підготовані кваліфіковані фахівці та накопичено суттєвий досвід у цьому напрямку. Науковці ІЕОР одними з перших вказали на істотне збільшення випадків раку ЩЗ серед дітей у регіонах, наближених до ЧАЕС [5].

Відповідно до меморандуму про співробітництво в галузі безпеки цивільних ядерних реакторів між СРСР та США від 26 квітня 1988 року та Ноти Посольства України в США від 4 лютого 1994 року № 013-138 була прийнята

Угода про співробітництво між Міністерством охорони здоров'я України, Академією медичних наук України та Департаментом енергетики США від 10.05.1995 року, якою було передбачено виконання Українсько-Американського Проєкту «Наукова програма дослідження раку та інших захворювань щитоподібної залози в Україні після аварії на Чорнобильській АЕС» (Проєкт).

До виконання Проєкту були залучені провідні установи двох країн. З американської сторони – Національний інститут раку США (National Cancer Institute, NCI, USA), що входить до структури Національного інституту здоров'я (National Institutes of Health, NIH), а також Колумбійський університет (Columbia University in the City of New York). Виконавці з української сторони – ІЕОР та відділ дозиметрії та радіаційної гігієни ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології НАМН України».

Спільним наказом Міністерства охорони здоров'я України та Академії медичних наук України директором Проєкту від України було призначено директора ІЕОР професора Миколу Тронька, який керує виконанням Проєкту до теперішнього часу. З американської сторони керівниками Проєкту послідовно були: Брюс Вакхольц (Bruce Wachholz) – 1995-1997 рр., Ігор Масник (Igor Masnyk) – 1997-2008 рр., Морін Хатч (Maureen Hatch) – 2009-2010 рр., Кіюхіко Мабучі (Kiyohiko Mabuchi) – 2010-2018 рр. та Елізабет Кахун (Elisabeth Cahoon) – 2018 р. – дотепер.

Основною метою Проєкту є проведення широкомасштабних епідеміологічних та клініко-морфологічних досліджень для виявлення різних форм патології ЩЗ в осіб, які були опромінені радіоактивним йодом у результаті аварії на ЧАЕС. Науковими задачами довготривалого когортного дослідження визначені наступні [6]:

1) вивчення взаємозв'язку між опроміненням радіоактивними ізотопами йоду та ризиком розвитку раку ЩЗ, доброякісних вузлів

Актуальна інформація

- ЩЗ, гіпертиреозу, гіпотиреозу, автоімунного тиреоїдиту та гіперпаратиреозу;
- 2) побудова кількісної моделі залежності «доза-ефект»;
 - 3) дослідження впливу модифікуючих факторів, зокрема: стать, вік на момент аварії, профілактичне приймання йодиду калію безпосередньо після аварії тощо;
 - 4) порівняння відносної біологічної ефективності опромінення ^{131}I та зовнішнього рентгеновського і гамма-опромінення.

Перед початком активної фази дослідження в 1995-1998 роках була проведена значна підготовча робота: узгоджено детальний протокол Проекту, сформовано функціональні підрозділи (адміністрація, центр координації даних, центр обробки даних, епідеміологічна група, клінічна група, гормональна лабораторія, лабораторія цитології, патоморфологічна лабораторія та дозиметрична група), розроблено операційне керівництво з детальним описом ключових процедур дослідження.

На всіх етапах виконання дослідження передбачалося проводити контроль якості з метою забезпечення збору високоякісних даних. Ключові виконавці Проекту усіх підрозділів пройшли два навчальні цикли за методикою компанії Westat Inc. (США) та отримали відповідні сертифікати.

Значний внесок в організацію дослідження, розвиток відповідної інфраструктури, застосування успішного досвіду довготривалих епідеміологічних програм у підготовчий період та в перші роки реалізації Проекту внесли співробітники Колумбійського університету Джеффри Р. Хау (Dr. Geoffrey R. Howe) та Лідія Заблоцька (Dr. Lydia B. Zablotska).

Стандартизована процедура обстеження учасників Проекту складалася з реєстрації, збору крові для визначення вмісту тиреоїдних гормонів, антитіл та іонізованого кальцію, збору сечі для подальшого визначення рівня екскреції йоду в сечі, пальпації та ультразвукового обстеження ЩЗ спеціалістом УЗД, а також пальпації ЩЗ і клінічного обстеження лікарем-ендокринологом. При виявленні (за даними ультразвукового дослідження або консультації лікаря-ендокринолога) відхилень у стані тиреоїдної системи лікар рекомендував провести для учасника Проекту додаткове поглиблене обстеження (повторний аналіз крові, додаткове ультразвукове

дослідження ЩЗ, тонкогolkову аспіраційну пункційну біопсію ЩЗ) або стаціонарне лікування в клініці ІЕОР. Формальні критерії для направлення на біопсію ЩЗ, що були узгоджені для української та білоруської тиреоїдних когорт, передбачали рекомендацію пункції для всіх вузлових утворень діаметром понад 10 мм та окремих вузлових утворень діаметром 5-9 мм [6].

Виконання Проекту отримало схвалення Комітету з етики Національного інституту раку (Ethical Committee of NCI) та Комісії з питань етики ІЕОР. Всі потенційні учасники Проекту давали письмову інформовану згоду на участь у медичному обстеженні за Проектом.

Основою для формування тиреоїдної когорти став дозиметричний реєстр вимірів активності ^{131}I в травні-червні 1986 року в мешканців України [7]. Реєстр створений у відділі дозиметрії та радіаційної гігієни ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології НАМН України» під керівництвом професора Іллі Ліхтарьова. Дозиметричний реєстр включав результати вимірів у понад 140 000 осіб, у тому числі близько 99 000 вимірів у дітей та підлітків.

За комплексними радіаційно-екологічними показниками та числом осіб, які мали прямі виміри активності ЩЗ, як регіони дослідження Проекту в Україні були вибрані Народицький та Овруцький райони Житомирської області, Іванківський, Поліський, Чорнобильський райони та м. Прип'ять в Київській області, Козелецький, Ріпкинський, Чернігівський райони та м. Чернігів в Чернігівській області.

Попередні дози опромінення ЩЗ потенційних учасників Проекту були реконструйовані за результатами прямої радіометрії ЩЗ із застосуванням спрощеної радіоекологічної моделі, без врахування індивідуальних поведінкових характеристик (дієта, можливі переїзди, застосування препаратів стабільного йоду тощо).

Для вибраних районів проживання на час аварії за даними дозиметричного реєстру з врахуванням попередньої оцінки індивідуальної дози опромінення ЩЗ в 1996-1998 роках було сформовано групу потенційних членів когорти (32 385 дітей та підлітків на час аварії). До цієї групи було включено всіх осіб (8752), що мали попередню оцінку дози понад 1 Гр, та рандомізовано вибраних представників категорії середнього рівня опромінення (0,3-0,999 Гр.,

8242 особи) і низькодозової групи (0,0-0,299 Гр., 15 391 особа) [6]. За результатами пошуку актуального місця проживання потенційних учасників дослідження, уточнення їх вітального статусу та контактної інформації на перше скринінгове обстеження було запрошено 20 138 осіб.

У період із квітня 1998 року до грудня 2000 року включно пройшли медичне обстеження 13 243 потенційних учасників дослідження (65,8% від загальної кількості запрошених), які надалі склали основну когорту Проєкту [6, 8].

На етапі формування когорти (першого скринінгового обстеження) значна увага приділялась заповненню індивідуальних дозиметричних анкет. Учасники Проєкту, яким на момент аварії було 10 або більше років, проходили дозиметричне опитування самостійно. Для молодших учасників Проєкту (0-9 років на час аварії) дозиметричне опитування відбувалося за участі батьків. Метою дозиметричного анкетування було встановлення місця перебування та пересування, способу життя, характеру харчування та можливої йодної профілактики учасника Проєкту в травні-червні 1986 року з метою реконструкції індивідуальної дози опромінення ЩЗ.

На час аварії більше ніж половина обстежених (52%) мешкали в Чернігівській області, 28% – у Житомирській та 20% – у Київській. Близько 23% членів створеної когорти проживали на відстані менше ніж 60 км від аварійного реактора, більшість обстежених (64%) мешкали на відстані від 60 до 100 км, місце проживання 13% членів когорти було віддалено від ЧАЕС у межах 100-130 км [9].

Розподіл членів когорти за місцем проживання на час першого скринінгового обстеження: Чернігівська область – 51%; Житомирська область – 27%; Київська область – 15%; м. Київ – близько 7%; інші регіони – менш як 0,3%. Серед обстежених 47% осіб мали попередню оцінку дози опромінення ЩЗ менше, ніж 0,3 Гр, 26% осіб – від 0,3 до 1,0 Гр. і 27% осіб – понад 1,0 Гр. 51% обстежених були особами жіночої статі, 49% – особами чоловічої статі. 31% осіб на час опромінення мали вік до 4 років, 29% – від 5 до 9 років, 31% – від 10 до 14 років, 9% – від 15 до 18 років включно [6, 9].

За результатами дозиметричного анкетування, проведеного під час першого циклу скринінгу, та першої версії дозиметричних розрахунків було прийняте рішення про розробку

та подальше застосування розширеної дозиметричної анкети, що деталізує поведінкові характеристики члена когорти та враховує особливості певних груп в УкрАм когорті (спеціальна анкета для матерів членів когорти, які годували груддю в «йодний» період після аварії, спеціальна анкета для евакуантів із м. Прип'ять). Деталізована дозиметрична анкета надалі застосовувалась у період 2-4-го циклів скринінгу (2001-2007 рр.) та забезпечила інформацію для наступних версій дозових оцінок.

Другий цикл скринінгу було проведено у 2001-2003 роках, при цьому пройшли обстеження 12 419 осіб, що становило 94% від початкового розміру когорти. На момент обстеження вік учасників Проєкту становив 15-35 років. Протягом 2003-2005 років було проведено обстеження (11 744 осіб, 89%) у рамках третього циклу скринінгу. У обстеженнях четвертого циклу скринінгу (2005-2008) брали участь 10 186 (77%) членів когорти [9].

На момент четвертого планового обстеження вік учасників Проєкту становив 19-39 років. Більшість обстежених (54%) мешкали в Чернігівській області, 26% – у Житомирській, 14% – у Київській та 6% – у м. Києві. За межами вказаних регіонів проживало менш як 1% обстежених. Серед обстежених четвертого циклу 54% становили жінки, 46% – чоловіки.

Протягом 2-4-го циклів скринінгу поглиблені обстеження та стаціонарне лікування членів когорти проводилось у клініці ІЕОР.

У 2003 році було започатковано новий напрям досліджень у Проєкті, що мав на меті оцінку медичних наслідків опромінення внаслідок аварії на ЧАЕС пренатально (у внутрішньоутробному періоді), для чого планувалося створення когорти *In Utero*. Формування нової когорти передбачало обстеження чи анкетування пар «мати-дитина», в яких матір на момент аварії на ЧАЕС постійно мешкала або тимчасово перебувала в Житомирській, Київській і Чернігівській областях і була вагітною на цей час або в період до 30 червня 1986 року, коли в навколишньому середовищі ще були присутні випадіння ¹³¹I. На відміну від основної УкрАм когорти для цього дослідження були залучені як регіони з високим рівнем радіоактивних випадіннь, так і регіони з відносно малим рівнем забруднення (щільність випадіннь ¹³⁷Cs менше

Актуальна інформація

37 kBq/m²) в Житомирській, Київській та Чернігівських областях [10].

У період із лютого 2003 року по жовтень 2006 року пройшло перше стандартизоване обстеження 1498 осіб із радіаційно забруднених територій та 1089 осіб із «чистих» територій (група порівняння). Процедура медичного обстеження потенційних членів когорти In Utero збігалася із відповідною процедурою для членів основної когорти. Було сформовано когорту (n=2587) опромінених In Utero дітей та їхніх матерів з індивідуальними оцінками дози ¹³¹I на ЩЗ плода та новонародженої дитини [10]. Матері як респонденти заповнили опитувальник із дозиметрії для реконструкції доз пренатального і постнатального опромінення та оцінки кумулятивного дозового навантаження на ЩЗ новонародженої дитини. Потенційні учасники Проєкту та мами давали письмову інформовану згоду на участь у довготривалому медичному дослідженні.

На час першого скринінгу 44% обстежених членів когорти In Utero мешкали в Чернігівській області, 48% – у Житомирській області, 3% – у Київській, 3% проживало в м. Києві, решта членів когорти (близько 2%) проживала в інших областях України чи за кордоном. На момент обстеження вік членів когорти In Utero становив 16-20 років. 52% обстежених були особами жіночої статі, 48% – чоловічої. Мобільні бригади обстежили 82% членів когорти, у стаціонарній бригаді ІЕОР пройшли скринінг 18% членів когорти In Utero. Індивідуальні оцінки кумулятивного опромінення ЩЗ варіювали в інтервалі від 1 до 3200 мГр з арифметичним середнім 72 мГр.

Починаючи з 2009 року епідеміологічні процедури в основній та In Utero УкрАм когортах були синхронізовані.

Повна стандартизована процедура медичного обстеження, що застосовувалась у 1998-2007 роках, дозволяла діагностувати як вузлову, так і функціональну патологію ЩЗ. Спрощена процедура медичного обстеження (починаючи з 2009 року) звузила діагностичні можливості виключно до діагностики доброякісних та злоякісних вузлових новоутворень ЩЗ.

За період 2009-2011 рр. для членів обох когорт, що мали попередньо діагностовану вузлову патологію, передбачався активний скринінг (Вузловий проєкт 1 або 4.5 цикл скринінгу для основної когорти та 1.5 цикл скринінгу для

когорти In Utero) за спрощеною процедурою медичного обстеження. Критерії для направлення на поглиблене медичне обстеження (додаткове ультразвукове дослідження чи тонкоголкуву аспіраційну пункційну біопсію ЩЗ) не зазнали змін. Усього за період 2009-2011 рр. було обстежено 1231 член основної когорти та 98 членів когорти In Utero.

У той же період для членів обох когорт, які за критеріями не були включені до Вузлового проєкту, було реалізовано програму спостереження когорти шляхом опитування (Підтримка когорти) – процедуру демографічного анкетування, що передбачала актуалізацію контактної інформації члена когорти (основна та альтернативна адреса проживання, власні контактні телефони, телефони батьків чи інших контактних осіб тощо), збір інформації про наявність тиреоїдної патології та можливі онкологічні діагнози. Окрім виконання задачі оновлення інформації, підтримання регулярного зв'язку з членами когорти допомагає зберегти її максимально можливу чисельність для наступних етапів. Загалом у 2009-2011 роках різними методами (під час медичного обстеження, за результатами поштових чи телефонних контактів тощо) демографічні анкети були отримані для 12 227 (92%) членів основної когорти та 1982 (77%) членів когорти In Utero.

У цей період почалася активна співпраця Проєкту із Національним канцер-реєстром України, що адміністративно є підрозділом Національного інституту раку України [11]. Цей реєстр – це загальнонаціональний популяційний онкологічний реєстр, що координує роботу мережі регіональних онкологічних реєстрів (онкологічних диспансерів) в областях України. Реєстр акумулює регіональні дані в єдиному реєстрі та розраховує стандартизовані показники захворюваності та смертності від раку на обласному та національному рівні [12].

Співпраця з Національним канцер-реєстром України дозволяла проводити так зване «пасивне спостереження» УкрАм когорти. Нові випадки раку ЩЗ та іншої онкологічної патології виявлялись методами автоматизованого комп'ютерного лінкейджу демографічних характеристик членів УкрАм когорти та випадків онкопатології, включених до реєстру.

У наступний період (2012-2015 рр.) було реалізовано другий активний скринінг когорти

In Utero та п'ятий цикл скринінгу основної когорти. Спрощена процедура медичного обстеження давала можливість діагностувати доброякісні та злоякісні новоутворення ШЗ.

Загалом у 2012-2015 рр. чергове скринінгове обстеження пройшли 10 116 (76%) членів основної когорти (п'ятий цикл скринінгу) та 1799 (70%) членів когорти In Utero (другий цикл скринінгу) [9, 13, 14].

Після періоду активного скринінгу для членів обох когорт проведено збір демографічної інформації (Підтримка когорти 2, 2016-2018 рр.). У цей період було проанкетовано чи встановлено вітальний статус 96% членів основної когорти та 97% членів когорти In Utero.

Повторний Вузловий проєкт (5.5 цикл скринінгу для основної когорти чи 2.5 цикл скринінгу для когорти In Utero) для осіб із раніше діагностованою вузловою патологією було проведено у 2018-2020 рр. Паралельно з ним у 2018-

2021 рр. оновлювалась інформація в рамках третього демографічного періоду підтримки об'єднаної (основної та In Utero) когорти. У цей час відповідно до спрощеної процедури медичного обстеження було оглянуто 1714 членів основної когорти та 155 членів когорти In Utero.

Починаючи з 2022 року, для обох когорт триває четвертий цикл демографічного анкетування в рамках підтримки об'єднаної когорти.

Кількість обстежених чи анкетованих осіб для кожної із когорт за результатами раніше описаних епідеміологічних процедур наведено в **таблицях 1 і 2**.

Проєкт має суттєві переваги серед інших чорнобильських досліджень за розмірами когорт, тривалістю їхнього спостереження, використанням інструментальних індивідуальних дозових оцінок. Наукові результати, отримані шляхом багаторічних спостережень, представлені на численних міжнародних та національних конференціях.

Таблиця 1. Хронологія багаторічного спостереження основної УкрАм когорти в 1998-2024 роках

Table 1. Chronology of long-term observation of the main UkrAm cohort in 1998-2024

Цикл скринінгу чи демографічне спостереження Screening cycle or demographic surveillance	Роки виконання Implementation years	Кількість обстежених осіб Number of people examined	Кількість опитаних осіб* Number of people interviewed*
Перший цикл First cycle	1998-2000	13243 (100%)	-
Другий цикл Second cycle	2001-2003	12419 (94%)	-
Третій цикл Third cycle	2003-2005	11744 (89%)	-
Четвертий цикл Fourth cycle	2005-2008	10186 (77%)	-
Вузловий проєкт 1 (4.5 цикл), пасивний скринінг, Демографічний огляд 1 Nodular project 1 (4.5 cycle), passive screening, Demographic survey 1	2009-2011	1231 (75%)**	12227 (92%)
П'ятий цикл Fifth cycle	2012-2015	10116 (76%)	-
Демографічний огляд 2 Demographic Overview 2	2016-2018	-	12764 (96%)
Вузловий проєкт 2, (5.5 цикл), пасивний скринінг, Демографічний огляд 3 Nodular Project 2, (5.5 cycle), passive screening, Demographic survey 3	2018-2020	1714 (81%)**	
Демографічний огляд 4 Demographic Overview 4	2018-2021		11500 (87%)
	Починаючи з 2022 Starting in 2022	-	5611 (42%***)

Примітка. * – особи з демографічними анкетами чи померлі особи; ** – доля відгуку серед цільової популяції поточного дослідження; *** – показники на 31.12.2024 р., дослідження триває.

Note. * – individuals with demographic questionnaires or deceased individuals; ** – response rate among the target population of the current study; *** – indicators as of 12/31/2024, the study is ongoing.

Актуальна інформація

Таблиця 2. Хронологія багаторічного спостереження УкрАм In Utero когорти у 2003-2024 роках**Table 2.** Chronology of long-term observation of the UkrAm In Utero cohort in 2003-2024

Цикл скринінгу чи демографічне спостереження Screening cycle or demographic surveillance	Роки виконання Implementation years	Кількість обстежених осіб Number of people examined	Кількість опитаних осіб* Number of people interviewed*
Перший цикл First cycle	2003-2006	2587 (100%)	-
Вузловий проєкт 1 (1.5 цикл), пасивний скринінг, Демографічний огляд 1 Nodular project 1 (1.5 cycle), passive screening, Demographic survey 1	2009-2011	98 (58%)**	1982 (77%)
Другий цикл Second cycle	2012-2015	1799 (70%)	-
Демографічний огляд 2 Demographic Overview 2	2016-2018	-	2496 (97%)
Вузловий проєкт 2, (2.5 цикл), пасивний скринінг, Демографічний огляд 3 Nodular Project 2, (2.5 cycle), passive screening, Demographic survey 3	2018-2020 2018-2021	155(70%)**	2303 (89%)
Демографічний огляд 4 Demographic Overview 4	Починаючи з 2022 Starting from 2022	-	1138 (44%***)

Примітка. * – особи з демографічними анкетами чи померлі особи; ** – доля відгуку серед цільової популяції поточного дослідження; *** – показники на 31.12.2024 р., дослідження триває.

Note. * – individuals with demographic questionnaires or deceased individuals; ** – response rate among the target population of the current study; *** – indicators as of 12/31/2024, the study is ongoing.

Серед найбільш значущих конференцій можна вказати на:

- Міжнародний симпозіум експертів у Фукусімі: «Радіаційні ризики та ризики для здоров'я» (The International Expert Symposium in Fukushima: Radiation and Health Risks), 11-12 вересня 2011 року, Фукусіма, Японія;
- Міжнародний семінар «Радіація та рак щитоподібної залози» (International Workshop on Radiation and Thyroid Cancer), 21-23 лютого 2014 року, Токіо, Японія;
- Симпозіум: «Чорнобиль +30, Фукусіма +5: уроки та рішення для проблеми щитоподібної залози у Фукусімі» («Chernobyl +30, Fukushima +5: Lessons and Solutions for Fukushima's Thyroid Question»), 26-27 вересня 2016 року, Фукусіма, Японія;
- Щорічна конференція Американської тиреоїдної асоціації (Annual Meeting of American Thyroid Association), 27 вересня – 1 жовтня 2023 року, Вашингтон, США.

Досвід довготривалого когортного дослідження УкрАм широко використовувався в Японії при плануванні та реалізації масштабної урядової програми для вивчення медичних на-

слідків серед дітей та підлітків, що зазнали радіаційного опромінення внаслідок аварії на ядерному реакторі у Фукусімі в березні 2011 року [15, 16].

Наукові результати Проєкту опубліковані в провідних рецензованих вітчизняних (зокрема, в «Ендокринологія/Endokrynologia») та міжнародних журналах: «American Journal of Epidemiology», «British Journal of Cancer», «Cancer», «Cancer Cytopathology», «Cancerogenesis», «Environmental Health Perspectives», «European Journal of Epidemiology», «International Journal of Cancer», «Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism», «Journal of Radiation Research», «Journal of Radiological Protection», «Journal of the National Cancer Institute», «Radiation and Environmental Biophysics», «Radiation Research» і «Thyroid».

Загалом на кінець 2024 року за матеріалами Проєкту опубліковано понад 50 наукових статей.

Серед найбільш вагомих надбань Проєкту виділяють оцінки ризику раку ЩЗ внаслідок опромінення радіоактивним ¹³¹I в дитячому та підлітковому віці [8, 13, 17] чи внаслідок прена-

тального (внутрішньоутробного) опромінення [10, 14].

Так аналіз 45 превалентних випадків раку ЩЗ, виявлених при першому обстеженні в 1998-2000 рр., дозволив оцінити надлишковий відносний ризик $ERR \backslash Gy = 5,2$ (95% довірчий інтервал: 1,7, 27,5) [8]. Протягом наступних 2001-2008 років діагностовано 65 випадків раку ЩЗ, що дало змогу отримати оцінку $ERR \backslash Gy = 1,9$ (95% довірчий інтервал: 0,4, 6,3) [17]. За період виконання 5-го циклу (2012-2015 роки) виявлено 47 випадків раку ЩЗ, відповідна оцінка $ERR \backslash Gy = 1,4$ (95% довірчий інтервал: 0,4, 4,1) [13].

Ці результати є вкрай важливими як для епідеміологічних постчорнобильських досліджень [15, 18, 19], так і для радіаційно-епідеміологічних досліджень загалом [20].

Крім того, у Проєкті отримані результати щодо радіаційного ризику фолікулярних аденом [13, 21] та доброякісної вузлової патології [14, 22]. Значний інтерес представляють також аналіз функціональної патології ЩЗ (гіпотиреозу, гіпертиреозу та автоімунного тиреоїдиту) серед осіб, опромінених ^{131}I у дитячому віці [23-25]. Детальний огляд більшості публікацій за матеріалами Проєкту представлено в [26-28].

Нещодавно завершена ревізія дозових оцінок для членів основної та In Utero когорт, що враховує уточнений сценарій випадіння радіонуклідів ^{131}I та ^{137}Cs на території України, нову інтерпретацію результатів вимірювань активності ^{131}I та статеві-вікову залежність маси ЩЗ, адаптовану для вибраних регіонів України. Відповідно до уточнених оцінок середня доза опромінення ЩЗ для членів основної когорти становить 0,60 Gy, медіана – 0,22 Gy. Для 9474 (71,6%) членів когорти доза опромінення ЩЗ не перевищує 0,5 Gy. 42 (0,03%) особи мають дозу опромінення ЩЗ понад 10 Gy [29]. Для членів когорти In Utero сумарна (пренатальна та постнатальна) доза опромінення ЩЗ ^{131}I має арифметичне середнє 87 mGy, медіана складає 12 mGy. Тільки для 39 осіб (1,5%) сумарна доза опромінення ЩЗ перевищила 1 Gy [30].

Питання подальшого вивчення віддалених наслідків аварії на ЧАЕС детально опрацьовувалось різними групами експертів. Так, на основі 25-річного досвіду епідеміологічних досліджень група експертів ARCN обґрунтувала доцільність довічного спостереження окремих груп населення, що зазнали опромінення внаслідок аварії на ЧАЕС та мають індивідуальні дозові

оцінки (Chornobyl Life Span Studies) [31]. Серед виділених груп:

- УкрАм та БелАм когорти осіб, опромінених у дитячому та підлітковому віці;
- УкрАм когорта осіб, опромінених пренатально;
- когорта ліквідаторів, що мають надійні оцінки індивідуальних доз.

Для епідеміологічного спостереження вказаних когорт протягом життя рекомендовано використовувати досвід Японського дослідження наслідків для здоров'я серед осіб, що пережили атомне бомбардування (A-bomb survivor studies, Life Span Study (LSS)) [32].

На значні прогалини в поточних знаннях про віддалені наслідки опромінення ^{131}I у дитячому та підлітковому віці також вказала експертна група TMNUS [15]. Продовження спостереження над двома УкрАм когортами може суттєво доповнити чинні алгоритми реагування на потенційні аварії на промислових ядерних реакторах.

Підсумовуючи результати досліджень за 30 років, що минули після аварії, група експертів UNSCEAR [19] сформулювала наступні пріоритети для перспективних досліджень:

- а) кількісно визначити ризик раку ЩЗ після опромінення дітей ^{131}I дозами на ЩЗ нижче 500 мГр;
- б) дослідити, як довго зберігатиметься ризик раку ЩЗ, спричинений радіацією, та як він зменшуватиметься з часом;
- в) покращити розуміння впливу додаткових факторів (confounding factors), наприклад, таких, як вплив дефіциту йоду, на ризик раку ЩЗ;
- г) ідентифікувати біомаркери радіогенних карцином ЩЗ.

З метою забезпечення подальшої підтримки двох УкрАм когорт у квітні 2024 року була укладена угода про співробітництво між ІЕОР і НСІ на період до 2034 року. Угода передбачає пасивне спостереження обох когорт на найближчі роки. Серед пріоритетних задач Проєкту на поточний період вказано наступні напрямки діяльності:

- 1) оновлення контактної інформації та вітального статусу членів УкрАм когорт;
- 2) адаптація процедур активного та пасивного спостереження когорт з урахуванням умов воєнного стану, процедур реформування поштової служби, реформування системи охорони здоров'я тощо;

Актуальна інформація

- 3) проведення регулярного моніторингу тиреоїдної та нетиреоїдної онкологічної патології серед членів УкрАм когорти у співпраці з Національним канцер-реєстром України;
- 4) науковий аналіз результатів багаторічних спостережень УкрАм когорт.

Висновки

1. За періоди 1998-2000 рр. та 2002-2006 рр. із метою довготривалого дослідження було сформовано дві УкрАм когорти (основна когорта та когорта *In Utero*), що спостерігаються понад 25 та понад 20 років відповідно.
2. На основі багаторічних спостережень УкрАм когорт отримані фундаментальні результати щодо ризику раку ЩЗ для осіб, опромінених ¹³¹I у дитячому віці чи пренатально.
3. Обґрунтовано необхідність довготривалого спостереження сформованих когорт, що може дати суттєво нову інформацію щодо радіаційного ризику опромінення ¹³¹I у віддалений період після аварії та вдосконалити процедури радіаційного захисту на випадок аварійних ситуацій на промислових ядерних реакторах для найбільш вразливих груп населення.

Список використаної літератури

1. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Sources and effects of ionizing radiation. UNSCEAR 2000 report to the General Assembly with scientific annexes. Volume II: Effects. Annex J: Exposures and effects of the Chernobyl accident. New York: United Nations; 2000. pp. 453-566.
2. Базика ДА, Тронко МД, Антипкін ЮГ, Сушко ВО. (ред.). Тридцять п'ять років Чорнобильської катастрофи: радіологічні та медичні наслідки, стратегії захисту та відродження: Національна доповідь України. Київ, 2021. 283 с. (Bazyka DA, Tronko MD, Antypkin YH, Sushko VO. (eds.). Thirty-five years of the Chernobyl disaster: radiological and medical consequences, protection and recovery strategies: National report of Ukraine. Kyiv, 2021. 283 p. In Ukrainian).
3. Prisyazhiuk A, Pjatak OA, Buzanov VA, Reeves GK, Beral V. Cancer in the Ukraine, post-Chernobyl. *Lancet*. 1991 Nov 23;338(8778):1334-5. doi: 10.1016/0140-6736(91)92632-c.
4. Kazakov VS, Demidchik EP, Astakhova LN. Thyroid cancer after Chernobyl. *Nature*. 1992 Sep 3;359(6390):21. doi: 10.1038/359021a0.
5. Likhtarev IA, Sobolev BG, Kairo IA, Tronko ND, Bogdanova TI, Oleinic VA, et al. Thyroid cancer in the Ukraine. *Nature*. 1995 Jun 1;375(6530):365. doi: 10.1038/375365a0.
6. Stezhko VA, Buglova EE, Danilova LI, Drozd VM, Krysenko NA, Lesnikova NR, et al. A cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chernobyl accident: objectives, design and methods. *Radiat Res*. 2004 Apr;161(4):481-92. doi: 10.1667/3148.
7. Likhtarov I, Kovgan L, Vavilov S, Chepurny M, Bouville A, Luckyanov N, et al. Post-Chernobyl thyroid cancers in Ukraine. Report 1: estimation of thyroid doses. *Radiat Res*. 2005 Feb;163(2):125-36. doi: 10.1667/rr3291.
8. Tronko MD, Howe GR, Bogdanova TI, Bouville AC, Epstein OV, Brill AB, et al. A cohort study of thyroid cancer and other thyroid

diseases after the chornobyl accident: thyroid cancer in Ukraine detected during first screening. *J Natl Cancer Inst*. 2006 Jul 5;98(13):897-903. doi: 10.1093/jnci/djj244.

9. Tronko M, Brenner A, Bogdanova T, Shpak V, Hatch M, Likhtarev I, et al. Thyroid Cancer Risk in Ukraine Following the Chernobyl Accident (The Ukrainian-American Cohort Thyroid Study). In: Shunichi Yamashita, Geraldine Thomas (eds.) *Thyroid Cancer and Nuclear Accidents Long-Term Aftereffects of Chernobyl and Fukushima*. Chapter 8. Academic Press: Elsevier; 2017. p. 77-86.
10. Hatch M, Brenner A, Bogdanova T, Derevyanko A, Kuptsova N, Likhtarev I, et al. A screening study of thyroid cancer and other thyroid diseases among individuals exposed *In Utero* to iodine-131 from Chernobyl fallout. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Mar;94(3):899-906. doi: 10.1210/jc.2008-2049.
11. Національний канцер-реєстр України (НКРУ), ДНП «Національний Інститут Раку». (National Cancer Registry of Ukraine (NCRU), «National Cancer Institute», Ukraine. In Ukrainian). Available from: <http://www.ncru.inf.ua/> [Accessed 03.03.2025].
12. Федоренко ЗП, Сумкіна ОВ, Горох ЄЛ, Гулак ЛО, Куценко ЛБ, Рижов АЮ. Рак в Україні, 2020-2021. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюлетень національного канцер-реєстру України №23. Київ, 2022 (Fedorenko ZP, Sumkina OV, Gorokh EL, Gulak LO, Kutsenko LB, Ryzhov AY. Cancer in Ukraine, 2020-2021. Incidence, mortality, indicators of oncological service activity. Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine No. 23. Kyiv, 2022. In Ukrainian). Available from: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_23/index.htm [Accessed 03.03.2025].
13. Tronko M, Brenner AV, Bogdanova T, Shpak V, Oliynyk V, Cahoon EK, et al. Thyroid neoplasia risk is increased nearly 30 years after the Chernobyl accident. *Int J Cancer*. 2017 Oct 15;141(8):1585-8. doi: 10.1002/ijc.30857.
14. Hatch M, Brenner AV, Cahoon EK, Drozdovitch V, Little MP, Bogdanova T, et al. Thyroid cancer and benign nodules after exposure *in utero* to fallout from Chernobyl. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Jan 1;104(1):41-8. doi: 10.1210/jc.2018-00847.
15. International Agency for Research on Cancer. Thyroid health monitoring after nuclear accidents. IARC Technical Publication No. 46. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2018. 128 p.
16. Yasumura S, Hosoya M, Yamashita S, Kamiya K, Abe M, Akashi M, et al. Study protocol for the Fukushima Health Management Survey. *J Epidemiol*. 2012;22(5):375-83. doi: 10.2188/jea.je20120105.
17. Brenner AV, Tronko MD, Hatch M, Bogdanova TI, Oliynyk VA, Lubin JH, et al. I-131 dose response for incident thyroid cancers in Ukraine related to the Chernobyl accident. *Environ Health Perspect*. 2011 Jul;119(7):933-9. doi: 10.1289/ehp.1002674.
18. Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Sources and effects of ionizing radiation. UNSCEAR 2008 report to the General Assembly with scientific annexes. Volume II: Scientific Annexes C, D and E. Annex D: Health effects due to radiation from the Chernobyl accident. pp. New York: United Nations; 2011. pp. 47-219.
19. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation: Sources, effects and risks of ionizing radiation. Evaluation of data on thyroid cancer in regions affected by the Chernobyl Accident. A white paper to guide the Scientific Committee's future programme of work. New York: United Nations; 2018. 20 p.
20. Little MP, Bazyka D, Berrington de Gonzalez A, Brenner AV, Chumak VV, Cullings HM, et al. A historical survey of key epidemiological studies of ionizing radiation exposure. *Radiat Res*. 2024 Aug 1;202(2):432-87. doi: 10.1667/RADE-24-00021.1.
21. Zablotska LB, Bogdanova TI, Ron E, Epstein OV, Robbins J, Likhtarev IA, et al. A cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chernobyl accident: dose-response analysis of thyroid follicular adenomas detected during first screening in Ukraine (1998-2000). *Am J Epidemiol*. 2008 Feb 1;167(3):305-12. doi: 10.1093/aje/kwm301.
22. Cahoon EK, Grimm E, Mabuchi K, Mai JZ, Zhang R, Drozdovitch V, et al. Prevalence of thyroid nodules in residents of Ukraine exposed as children or adolescents to iodine-131 from the Chernobyl accident. *Thyroid*. 2024 Jul;34(7):890-898. doi: 10.1089/thy.2023.0654.
23. Tronko MD, Brenner AV, Oliynyk VA, Robbins J, Epstein OV, McConnell RJ, et al. Autoimmune thyroiditis and exposure to iodine

- 131 in the Ukrainian cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chernobyl accident: results from the first screening cycle (1998-2000). *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Nov;91(11):4344-51. doi: 10.1210/jc.2006-0498.
24. Ostroumova E, Brenner A, Oliylyk V, McConnell R, Robbins J, Terekhova G, et al. Subclinical hypothyroidism after radioiodine exposure: Ukrainian-American cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chernobyl accident (1998-2000). *Environ Health Perspect.* 2009 May;117(5):745-50. doi:10.1289/ehp.0800184.
 25. Hatch M, Furukawa K, Brenner A, Olinjyk V, Ron E, Zablotska L, et al. Prevalence of hyperthyroidism after exposure during childhood or adolescence to radioiodines from the chernobyl nuclear accident: dose-response results from the Ukrainian-American Cohort Study. *Radiat Res.* 2010 Dec;174(6):763-72. doi: 10.1667/RR2003.1.
 26. Тронько МД, Пастер ІП, Замотаєва ГА, Масюк СВ. Українсько-Американський тиреоїдний проєкт: огляд наукових публікацій із питань епідеміології, дозиметрії та йодного забезпечення. *Ендокринологія.* 2018;23(2):154-66 (Tronko MD, Pasteur IP, Zamotayeva GA, Masiuk SV. Ukrainian-American thyroid project: review of scientific publication on epidemiology, dosimetry and iodine protection. *Endokrynologia.* 2018;23(2):154-66. In Ukrainian).
 27. Тронько МД, Пастер ІП, Замотаєва ГА. Українсько-Американський тиреоїдний проєкт: огляд наукових публікацій з питань клінічної патології. *Ендокринологія.* 2018;23(3):242-50 (Tronko MD, Pasteur IP, Zamotayeva GA. Ukrainian-American thyroid project: review of scientific publication on clinical pathology. *Endokrynologia.* 2018;23(3):242-50. In Ukrainian).
 28. Тронько МД, Замотаєва ГА, Пастер ІП, Масюк СВ. Українсько-Американський проєкт дослідження наслідків опромінення In Utero внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС: огляд наукових публікацій. *Ендокринологія.* 2019;24(4):346-59 (Tronko MD, Zamotayeva GA, Pasteur IP, Masiuk SV. The Ukrainian-American project for studying the consequences of *in utero* exposure to ionizing radiation as a result of the accident at the Chernobyl NPP: review of scientific publications. *Endokrynologia.* 2019;24(4):346-59. In Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2019.24-4.346.
 29. Masiuk S, Cherpurny M, Buderatska V, Ivanova O, Boiko Z, Zhadan N, et al. Assessment of internal exposure to ¹³¹I and short-lived radioiodine isotopes and associated uncertainties in the Ukrainian cohort of persons exposed *in utero*. *J Radiat Res.* 2022 May 18;63(3):364-77. doi: 10.1093/jrr/rrac007.
 30. Masiuk S, Cherpurny M, Buderatska V, Ivanova O, Boiko Z, Zhadan N, et al. Exposure to the thyroid from intake of radioiodine isotopes after the Chernobyl accident. Report I: revised doses and associated uncertainties for the Ukrainian-American cohort. *Radiat Res.* 2023 Jan 1;199(1):61-73. doi: 10.1667/RADE-21-00152.1.
 31. Williams D, Kesminiene A, Cardis E, Baverstock K. ARCH-Agenda for Research on Chernobyl Health. *J Radiol Prot.* 2011 Mar;31(1):151-4. doi: 10.1088/0952-4746/31/1/M03.
 32. Radiation Effects Research Foundation (RERF). A cooperative Japan-US Research Organization. Available from: <https://www.ref.or.jp/en/> [Accessed 03.03.2025].

Список скорочень

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

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

ЧАЕС – Чорнобильська атомна електростанція

ЩЗ – щитоподібна залоза

¹³¹I – короткоживучий ізотоп йоду

Chronology of implementation and prospects of the ukrainian-american thyroid project

M.D. Tronko, H.A. Zamotayeva, V.M. Shpak, H.M. Terekhova, O.V. Lapikura, Yu.A. Didenko

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

Abstract. As a result of the accident at the Chernobyl Nuclear Power Plant, a significant amount of radioactive substances was released into the environment. Radioactive iodine isotopes, mainly ¹³¹I, became the main dose-forming factor for the population, especially children and adolescents. To research the remote effects of irradiation at an early age within the framework of a classical prospective cohort study, with the participation of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», in cooperation with National Cancer Institute of the United States two cohorts were created. The main UkrAm cohort (children and adolescents at the time of the accident) was formed in 1998-2000. The In Utero UkrAm cohort included individuals irradiated in utero (prenatally). It was first surveyed in 2002-2006. Both cohorts have been followed for over 25 and over 20 years, respectively. The epidemiological methods of cohort observation have varied over time, with periods of active screening alternating with periods of passive or combined observation of cohort members.

Objective: to describe the chronology of long-term (20-27 years) observation of the main and In Utero UkrAm cohorts, to characterize various epidemiological procedures, to justify the need for further observation, and to determine the priority tasks of the study for the future. **Material and methods.** During the observation period, the main cohort had four active screening examinations in the period from 1998 to 2008. The InUtero cohort, after the first examination (2002-2006), was observed passively in 2007-2008. Since 2009, the cohort observation has been synchronized. Passive screening is carried out through examinations at the IEM and cooperation (linkage of records) with the National Cancer Registry. The next active screening (fifth and second) was carried out in 2012-2015. Passive screening of cohorts was accompanied by a demographic questionnaire, which allowed updating contact details, certain medical information, and the vital status of cohort members. **Results.** The recommendations of several expert groups are summarized: Agenda for Research on Chernobyl Health, IARC expert group, Expert Group on Thyroid Health Monitoring after Nuclear Accidents, and United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation experts on current results and priorities for prospective post-Chernobyl research. The need for further observation of the two UkrAm cohorts is substantiated and key areas of future research of the UkrAm Project are indicated. The need for further monitoring of two UkrAm cohorts is substantiated and key areas of future research of the UkrAm Project are indicated. **Conclusions:** Based on long-term observations of the main and In Utero UkrAm cohorts (over 25 and over 20 years), fundamental

Актуальна інформація

results on the risk of thyroid cancer were obtained for individuals irradiated in childhood or prenatally. Continuing to observe these cohorts for a period of 40-60 years after the accident can fundamentally supplement the existing knowledge regarding the radiation risk of ^{131}I exposure in the long term and improve radiation protection procedures for the most vulnerable population groups in the event of nuclear accidents.

Keywords: Chernobyl accident, radioactive iodine isotopes, thyroid gland, radiation risk, thyroid cancer, cohort study, Ukrainian-American Thyroid Project.

Для цитування: Тронько МД, Замотаєва ГА, Шпак ВМ, Терехова ГМ, Лапікура ОВ, Діденко ЮА. Хронологія виконання та перспективи Українсько-Американського тиреоїдного Проекту. *Ендокринологія*. 2025;30(1):78-88. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-1.78.

Адреса для листування: Замотаєва Галина Анатоліївна; gzamotaeva@gmail.com; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Тронько Микола Дмитрович, д-р мед. наук, проф., чл.-кор. НАН України, акад. НАМН України, завідувач відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, директор Інституту, ORCID: 0000-0001-7421-0981; Замотаєва Галина Анатоліївна, канд. біол. наук, старш. наук. співроб., головна наукова співробітниця відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0002-2298-0105; Шпак Віктор Михайлович, старший науковий співробітник відділення з питань ліквідації медичних наслідків аварії на ЧАЕС, ORCID: 0000-0002-6983-5490; Терехова Галина Миколаївна, канд. мед. наук, старш. наук. співроб., керівниця відділу загальної ендокринної патології, ORCID: 0000-0002-3195-446X; Лапікура Олександр Валерійович, співробітник Центру Координації Даних, ORCID: 0000-0001-7629-2933; Діденко Юрій Анатолійович, співробітник Центру Координації Даних, ORCID: 0009-0007-2151-8588.

Особистий внесок: Тронько М.Д. – розробка концепції статті, редагування висновків; Замотаєва Г.А. – розробка концепції статті, редагування статті; Шпак В.М. – аналіз літератури, редагування статті; Терехова Г.М. – редагування статті; Лапікура О.В. – підготовка цифрових даних, редагування статті; Діденко Ю.А. – підготовка цифрових даних.

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 03.03.2025 р.; перероблена 05.03.2025 р.; прийнята до друку 05.03.2025 р.; надрукована 30.03.2025 р.

For citation: Tronko MD, Zamotayeva HA, Shpak VM, Terekhova HM, Lapikura OV, Didenko YuA. Chronology of implementation and prospects of the Ukrainian-American Thyroid Project. *Endokrynologia*. 2025;30(1):78-88. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-1.78.

Correspondence address: Zamotayeva Halyna Anatoliyivna, gzamotaeva@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: Tronko Mykola Dmytrovych, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Cor. Member of the NAS of Ukraine, Acad. of the NAMS of Ukraine, Head of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, Director of the Institute, ORCID: 0000-0001-7421-0981; Zamotayeva Halyna Anatoliyivna, Cand. Sci. (Biology), Senior Research Fellow, Chief Researcher of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, ORCID: 0000-0002-2298-0105; Shpak Viktor Mykhailovych, Senior Research Fellow, Department of Liquidation of Medical Consequences of the Chernobyl Accident, ORCID: 0000-0002-6983-5490; Terekhova Halyna Mykolaiivna, Cand. Sci. (Medicine), Senior Research Fellow, Head of the Department of General Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0002-3195-446X; Lapikura Oles' Valeriyovych, Data Coordination Center collaborator, ORCID: 0000-0001-7629-2933; Didenko Yuriy Anatoliyovych, Data Coordination Center collaborator, ORCID: 0009-0007-2151-8588.

Personal contribution: Tronko M.D. – development of the concept of the article, editing of conclusions; Zamotayeva H.A. – development of the concept of the article, editing the article; Shpak V.M. – literature analysis, editing the article; Terekhova H.M. – editing the article; Lapikura O.V. – data preparation, editing the article; Didenko Yu.A. – data preparation.

Funding: the article was prepared within the budget funding of the NAMS of Ukraine.

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

Article: received March 03, 2025; revised March 05, 2025; accepted March 05, 2025; published March 30, 2025.

<https://medknyha.com.ua>

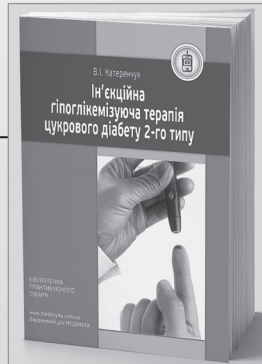
GO

В.І. Катеренчук

**ІН'ЄКЦІЙНА
ГІПОГЛІКЕМІЗУЮЧА
ТЕРАПІЯ ЦУКРОВОГО
ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ****Науково-практичне видання**

Видання присвячене теоретичним та практичним питанням ін'єкційної терапії у хворих на цукровий діабет 2-го типу (ЦД2). Наведено характеристики сучасних препаратів для ін'єкційної терапії ЦД2 та підходи до проведення цієї терапії. Максимально повно надано інформацію щодо можливостей сучасної терапії з огляду на практичні аспекти й ситуації з реальної клінічної практики.

Кроки терапії подано в такій послідовності: старт, інтенсифікація, деінтенсифікація (симпліфікація). Для більшості варіантів початку та зміни терапії наведено клінічні приклади й обґрунтування з метою поліпшення сприйняття. Книга орієнтована на широкий загал лікарів, які займаються лікуванням хворих на ЦД2: ендокринологів, терапевтів, лікарів загальної практики. Може бути використана як у до-, так і післядипломному навчанні.

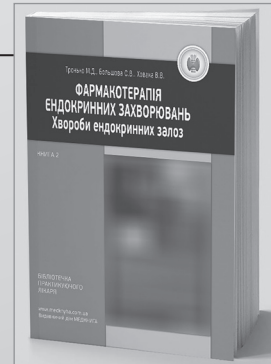


М.Д. Тронько, О.В. Большова, В.В. Ховака

**ФАРМАКОТЕРАПІЯ
ЕНДОКРИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ
Хвороби ендокринних
залоз. Книга 2****Науково-практичне видання**

У виданні висвітлено новітні відомості про етіологію, актуальні класифікації, сучасні й оптимальні схеми терапії ендокринних захворювань. Своєчасне та адекватне їх лікування є запорукою успіху в боротьбі з розвитком небажаних серйозних наслідків для здоров'я пацієнта. Публікація складається з трьох книг. Перша книга була надрукована у 2022 р. і присвячена клінічним проявам і лікуванню цукрового діабету в усіх його проявах. Друга книга охоплює питання лікування патологій залоз внутрішньої секреції. Головний акцент зроблено на особливостях клінічного перебігу захворювань та їх лікуванні з урахуванням оновлених даних Державного формуляра лікарських засобів.

Третя, остання книга серії, буде присвячена проблемам ожиріння. Видання буде цікавим і корисним ендокринологам-клініцистам, лікарям загальної практики, терапевтам, педіатрам, а також може бути актуальним при підготовці студентів медичних вузів, лікарів-інтернів і клінічних ординаторів, курсантів академії післядипломної освіти.



Основи діагностики, лікування та профілактики основних ендокринних захворювань. Л.В. Журавльова, О.М. Кривоносова	NEW
Комунікативні навички лікаря. О.С. Чабан, О.О. Хаустова та ін.	NEW
Практична психосоматика: хронічний біль. О.О. Хаустова, О.С. Чабан	NEW
АНЦА-асоційовані васкуліти. І.П. Катеренчук, О.О. Гуцаленко, Т.І. Ярмола	NEW
Практична психосоматика: тривога. За заг. ред. О.О. Чабана, О.О. Хаустової	
Хвороба нирок при цукровому діабеті. М.В. Власенко, Ю.О. Кривов'яз	
Артеріальна гіпертензія. Сучасні підходи до лікування. Л.А. Міщенко, О.Г. Купчинська, Л.К. Соколова, О.О. Матова	
Лабораторна діагностика, діагностичні тести в ендокринології. М.В. Власенко, К.С. Біляєва, А.В. Паламарчук та ін.	
Довідник з клінічної ендокринології. За ред. М.Д. Тронька, О.В. Большової	

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»
 - «ТЕРАПЕВТИКА» імені професора М.М. Бережницького
3. Вказати Ваше прізвище, ім'я та спеціальність.
4. Вказати Ваш контактний номер телефону.

**ПРАКТИКУЮЧИЙ
ЛІКАР**

Ендокринологія
ENDOKRYNOLOGIA

ТЕРАПЕВТИКА
імені професора М.М. Бережницького





Українська
Асоціація
клінічних
ендокринологів

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

Науково-освітній Проєкт

Школа ендокринолога

Щорічний цикл регіональних заходів

НАУКОВІ ОРГАНІЗАТОРИ ПРОЄКТУ:

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-р мед. наук, 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-2025:

- | | |
|----------------------------|------------------------|
| – 18-22 лютого | м. Київ |
| – 08-12 квітня | м. Ужгород |
| – 03-07 червня | локація уточнюється |
| – 09-13 вересня | м. Львів |
| – 29 жовтня – 02 листопада | локація
уточнюється |

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 в країні

Заплановано також Школи ендокринології для сімейних лікарів

Багатогранність ефектів профілактики та лікування ЦД 2 типу



Глюкофаж®
оригінальний метформін¹

Глюкофаж® XR
оригінальний метформін¹



ЦД 2 типу - цукровий діабет 2 типу
1. <https://rx.ua/info/glyukofazh>

UA-GLUC-IMI-122023-147
UA-GLUX-00004

Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Глюкофаж®, Глюкофаж® XR

Діюча речовина: метформін гідрохлорид. Лікарська форма: Глюкофаж®: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, по 500 мг, 850 мг, 1000 мг. Глюкофаж® XR: 1 таблетка пролонгованої дії по 500 мг, 1000 мг. Фармакотерапевтична група: Параральні гіполіпемічні засоби, за виключенням інсулінів. Фармакологічні властивості: Метформін – бігуанід з антигіперліпемічним ефектом. Знижує рівень глюкози в плазмі крові як натще, так і після прийому їжі. Не стимулює секрецію інсуліну і не спричиняє гіполіпемічного ефекту, опосередкованого цим механізмом. Показання: Глюкофаж®, Глюкофаж® XR: цукровий діабет 2-го типу при неефективності дієтотерапії та режиму фізичних навантажень, особливо у хворих із надлишковою масою тіла. Глюкофаж®: для зменшення ускладнень діабету в дорослих пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу і надмірною масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтотерапії. Глюкофаж® XR: зниження ризику або затримка початку цукрового діабету 2-го типу в дорослих пацієнтів. Протипоказання: Підвищена чутливість до метформіну або до будь-якого іншого компонента препарату; будь-який тип гострого метаболічного ацидозу (наприклад лактоацидоз, діабетичний кетацидоз); діабетична кома; ниркова недостатність тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв), гострі стани, перебіг яких супроводжується ризиком розвитку порушень функції нирок; таких як: зневоднення організму, тяжкі інфекційні захворювання, шок; заворування, що можуть призводити до розвитку гіпоксії тканин (особливо гострі захворювання або загострення хронічної хвороби); декомпенсована серцева недостатність, дихальна недостатність, нащодавно поранений інфаркт міокарда, шок; печінкова недостатність, гостре отруєння алкоголем, алкоголізм. Побічні реакції: Порушення смаку, розлади з боку травної системи, такі як нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту (розділ скорочено, для детальної інформації див. Інструкція для медичного застосування). Категорія відпуску: за рецептом. Р.п. МОЗ України. Глюкофаж®: № UA/3994/01/01, № UA/3994/01/02, № UA/3994/01/03. Глюкофаж® XR: № UA/3994/02/01, № UA/3994/02/02. Виробник: Глюкофаж®: Мерк Санте, Франція/Мерк Санте, Франс або Мерк, СЛ, Іспанія/ Мерк, SL, Spain. Глюкофаж® XR 500 мг: Мерк Санте, Франція/Мерк Санте, Франс. Глюкофаж® XR 1000 мг: Мерк Санте, Франція/Мерк Санте, Франс або Мерк Хелскае КГГА, Німеччина/Мерк Healthcare KGaA, Бертанг, Найменування та місцезаходження уповноваженого представника: ТОВ «АСІНО УКРАЇНА», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. У разі виникнення побічних ефектів та запитань щодо безпеки застосування лікарського засобу просимо звертатися до відділу фармакологія ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» за адресою: бульвар Вацлава Гавела, 8, м. Київ, 03124, тел./факс: +38 044 281 2333. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» | бульвар В. Гавела, 8, Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua

Реклама

MERCK

acino

